

Artigo Original

Open Access

Terapia sequencial antimicrobiana em pacientes pediátricos hospitalizados por pneumonia não complicada adquirida na comunidade

Ronaldo MORALES-JUNIOR¹ , Anna Carlota BARRIENTOS³ , Raquel Maciel SCALCO³ , Aline da Graça FEVEREIRO³ ,
Sulim ABRAMOVICI³ , Camila Canuto CAMPIONI² 

¹Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês. São Paulo, SP, Brasil, ²Hospital Sírio-Libanês. Sírio-Libanês. São Paulo, SP, Brasil, ³Hospital Municipal Infantil Menino Jesus. São Paulo, SP, Brasil

Autor correspondente: Morales-Junior R, morales.ronaldo@gmail.com

Submetido em: 20-04-2020 Reapresentado em: 03-05-2020 Aceito em: 04-07-2020

Revisão por pares: revisor cego e Maria Garbi Novaes.

Resumo

Objetivo: Avaliar o tempo de antibioticoterapia intravenosa (IV) e a prática de terapia sequencial para via oral no tratamento de crianças entre 2 meses a 5 anos com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) grave não complicada em um hospital público pediátrico. **Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional e transversal no qual foram selecionados pacientes que iniciaram o tratamento com ampicilina IV. Os pacientes foram classificados como “elegíveis” ou “não elegíveis” para realizar terapia sequencial após 48 e 72 horas de internação de acordo com critérios clínicos. Os pacientes com tempo de internação <ou ≥7 dias foram comparados em relação às características demográficas e antibioticoterapia, considerando $p < 0,05$ significativo. **Resultados:** Foram avaliados 86 pacientes, com idade de 14,4 (IQR: 10,8-22,7) meses. O tempo da terapia IV foi 4 (IQR: 3-6) dias; 56% dos pacientes foram classificados como elegíveis para a terapia sequencial em 48h e 74% elegíveis em 72h. Entretanto, apenas 19 casos (22%) foram submetidos à terapia sequencial no momento adequado. O principal motivo para a transição foi a perda acidental do acesso venoso (61%). O grupo com tempo de internação <7 dias apresentou maior taxa de realização da terapia sequencial e, conseqüentemente, menor tempo de terapia IV ($p < 0,01$). **Conclusão:** A terapia sequencial nas primeiras 48 a 72 horas não é de uso rotineiro na prática clínica nos pacientes internados com PAC. Os achados alertam para a necessidade de iniciativas institucionais sobre essa prática, visando melhoria na qualidade assistencial com menor tempo de terapia IV e impacto no tempo de internação hospitalar.

Palavras-chave: pneumonia, pediatria, gestão de antimicrobianos.

Antimicrobial switch therapy in pediatric patients hospitalized by uncomplicated community-acquired pneumonia

Abstract

Objective: To evaluate the duration of intravenous (IV) antibiotic therapy and the practice of switch therapy to oral in the treatment of children aged 2 months to 5 years with uncomplicated severe community acquired pneumonia (CAP) in a pediatric public hospital. **Methods:** Retrospective, observational and cross-sectional study in which patients who started IV ampicillin treatment were selected. The patients were classified as “eligible” or “ineligible” to undergo switch therapy after 48 and 72 hours of hospitalization according to clinical criteria. Patients with length of stay <or ≥7 days were compared regarding demographic characteristics and antibiotic therapy, considering $p < 0.05$ significant. **Results:** Eighty-six patients were evaluated, aged 14.4 (IQR: 10.8-22.7) months. The duration of IV therapy was 4 (IQR: 3-6) days; 56% of patients were classified as eligible for switch therapy within 48h and 74% as eligible within 72h. However, only 19 cases (22%) underwent switch therapy at the appropriate time. The main reason for the transition was the accidental loss of venous access (61%). The group with length of stay <7 days had a higher rate of switch and, consequently, shorter IV therapy duration ($p < 0.01$). **Conclusion:** The switch therapy in the first 48 to 72 hours is not routinely used in the clinical practice in patients hospitalized with CAP. The findings warn of the need for institutional initiatives on this practice, aiming at improving the quality of care with shorter IV therapy duration and impact on length of hospital stay.

Keywords: pneumonia, pediatrics, antimicrobial stewardship.



Introdução

A pneumonia é a principal causa infecciosa de óbitos em crianças menores de 5 anos em todo o mundo.¹ A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que a incidência de pneumonia em crianças menores que 5 anos é de 0,29 episódios por criança-ano, sendo que 7 a 13% dos casos são consideradas graves e requerem hospitalização.² Em 2017 no Brasil, ocorreram 113.905 casos de hospitalização por pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em crianças entre 1 e 4 anos, sendo a principal causa de internação em crianças desta faixa etária no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).³

No Brasil, para o tratamento ambulatorial, a amoxicilina é a primeira opção terapêutica em crianças de dois meses a cinco anos. Nos casos de pneumonia grave, os quais requerem hospitalização, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) recomenda o tratamento intravenoso (IV) com ampicilina ou penicilina cristalina.⁴ Devido aos problemas relacionados ao desabastecimento de penicilina no mercado brasileiro nos últimos anos, a ampicilina destaca-se como medicamento de escolha nestes casos.⁵

As crianças em terapia adequada devem demonstrar sinais de melhora clínica e laboratorial dentro das primeiras 48 a 72 horas do início do tratamento.⁶ Desta forma, para os casos em que há necessidade de iniciar o tratamento IV, a transição do antimicrobiano para via oral (VO) pode ser realizada neste período, sem que haja prejuízo no tratamento.⁷⁻¹⁰ Além da melhora clínica, outros critérios que devem ser avaliados para a terapia sequencial IV para VO são: capacidade de absorver antimicrobianos orais, disponibilidade de um antimicrobiano oral adequado e questões práticas como adesão ao tratamento por parte da família ou cuidador.⁷

Em países de média e baixa renda, incluindo o Brasil, o tempo médio de internação de crianças menores de 5 anos por pneumonia é de aproximadamente 6 dias,^{11,12} porém, quando realizada em momento oportuno, a terapia sequencial pode reduzir esse tempo, à medida que reduz a administração de medicamentos intravenosos e facilita a alta hospitalar, reduzindo o custo de internação e contribuindo para a segurança dos pacientes com a redução de eventos adversos inerentes à administração IV.^{10,13,14} Diversos estudos sobre a conversão de antimicrobianos de IV para VO demonstraram reduções significativas nos custos sem comprometer a eficácia ou a segurança, entretanto, frequentemente a terapia IV é utilizada de forma desnecessária e prolongada, principalmente em países de baixa renda.¹⁵⁻¹⁹

Neste contexto, foi elaborado um estudo com o objetivo de avaliar a prática atual em relação ao tempo de antibioticoterapia IV e terapia sequencial no tratamento de crianças entre 2 meses a 5 anos hospitalizadas com PAC grave não complicada em um hospital público pediátrico.

Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional e transversal, realizado em um hospital público pediátrico na cidade de São Paulo. Foram selecionados para o estudo os pacientes com idade entre 2 e 59 meses e que utilizaram ampicilina como terapia intravenosa para tratamento de PAC. Pacientes que tiveram diagnóstico de PAC descartado durante a internação, portadores de doenças cardíacas ou pulmonares crônicas, imunossuprimidos e aqueles

que apresentaram complicações (derrame pleural, empiema, pneumatocele, pneumonia necrosante e abscessos pulmonares) foram excluídos. Também foram excluídos os pacientes com tempo de permanência hospitalar menor que 48 horas.

A captação dos casos foi feita por meio de um relatório eletrônico de prescrições de pacientes hospitalizados que receberam ampicilina no período de Novembro de 2017 a Outubro de 2018. Dados clínicos dos pacientes foram coletados dos prontuários e prescrições referentes ao período de internação.

Os pacientes foram classificados como “elegíveis” ou “não elegíveis” para realizar terapia sequencial antimicrobiana IV para VO após 48 e 72 horas de internação. Os critérios de elegibilidade foram definidos como: melhora clínica (ausência de tiragens, sem taquipneia e afebril há 24 horas) e aceitação oral de líquidos (sem vômitos ou diarreia intensa e sem restrição de ingestão de líquidos VO). Foram considerados afebris pacientes com temperatura axilar $\leq 37,8$. Para avaliação da frequência respiratória, foram utilizados os valores de referência por idade de acordo com a *American Heart Association*.²⁰

Os resultados dos dados contínuos das variáveis estão representados por mediana e intervalos interquartis (IQR), enquanto os dados categóricos estão representados por frequência absoluta (n) e relativa (%). Para avaliar uma possível discriminação entre os pacientes com tempo de internação $<$ ou ≥ 7 dias em relação às características demográficas e a antibioticoterapia realizada, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para variáveis numéricas enquanto os dados categóricos foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado de Pearson e um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Menino Jesus, o qual forneceu os dados para a pesquisa (CAAE 15342019.6.0000.5639), com isenção da necessidade de aplicar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aos pais ou responsáveis legais dos participantes por se tratar de um estudo retrospectivo observacional em que o sujeito da pesquisa não será identificado.

Resultados

Um total de 340 pacientes utilizou ampicilina como terapia de escolha para PAC e foi inicialmente avaliado. Foram excluídos 33 pacientes com doença cardíaca e/ou pulmonar crônica ou imunossuprimidos, 30 pacientes evoluíram com complicações e 86 pacientes tiveram diagnóstico de pneumonia afastado durante a internação. Também foram excluídos 57 pacientes com tempo de internação menor que 48 horas e 48 pacientes não tinham informações disponíveis em prontuário eletrônico. Ao final, 86 pacientes foram analisados no estudo, Tabela 1. A maior parte dos pacientes (44%) tinha entre 1 e 2 anos de idade no momento da internação, seguido dos pacientes com idade entre 2 meses e 1 ano (27%).

Uma diferença estatisticamente significativa foi observada no tempo de terapia IV entre os grupos com tempo de internação $<$ ou ≥ 7 dias (4 dias *versus* 7 dias, $p < 0,01$), bem como no tempo de antimicrobiano VO (7 dias *versus* 4 dias, $p < 0,01$).

A terapia sequencial antimicrobiana IV para VO foi realizada em 41 (48%) pacientes. Entre estes pacientes, a mediana de tempo de antimicrobiano intravenoso administrado até o momento da

Tabela 1. Informações dos pacientes em relação à elegibilidade para tratamento sequencial por via oral e associação das variáveis a tempo de permanência menor ou maior ou igual a 7 dias, São Paulo, 2019.

| Informações | Todos N= 86 | Permanência hospitalar ² | | Valor p |
|---|-------------------|-------------------------------------|-------------------|--------------------|
| | | <7 dias N= 57 | ≥ 7 dias N= 29 | |
| Sociodemográficas | | | | |
| Idade (meses) Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅) | 14,4 (10,8; 22,7) | 17,6 (12,2; 26,5) | 12,1 (6; 16,7) | 0,039 ² |
| Sexo masculino ¹ n (%) | 46 (53) | 31 (23) | 15 (17) | 0,815 ³ |
| Características do tratamento | | | | |
| Tempo total de tratamento (dias) Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅) | 6 (4; 7) | 10 (9; 12) | 10 (19; 12,5) | 0,58 ² |
| Tempo de ampicilina intravenosa (dias) Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅) | 4 (3; 6) | 4 (3; 6) | 7 (7; 10) | <0,01 ² |
| Tempo de antimicrobiano oral (dias) Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅) | 6 (4; 8) | 7 (5; 8) | 4 (2; 6) | >0,01 ² |
| Elegível para terapia sequencial após 48h de internação ¹ n (%) | 48 (56,0) | 35 (40,7) | 13 (15,1) | 0,14 ³ |
| Elegível para terapia sequencial após 72h de internação ¹ n (%) | 64 (74,0) | 46 (53,0) | 18 (20,9) | 0,06 ³ |
| Não realizou transição IV-VO ¹ n (%) | 45 (52,0) | 37 (43,0) | 8 (9,3) | 0,001 ³ |

¹Variável dicotômica, apresentados resultados se somente uma das categorias. ²Teste de Mann-Whitney; ³Teste de Qui-quadrado de Pearson; IV: intravenosa; VO: via oral

transição foi de 96 (IQR 72-120) horas, sendo menor no grupo com tempo de internação <7 dias (72 horas) em relação ao grupo com tempo de internação ≥7 dias (120 horas), com significância estatística (p<0,01). A duração total da antibioticoterapia foi de 10 (IQR: 10-12) dias e regime de 5 a 7 dias foi realizado em 13 pacientes (15%).

Os critérios de elegibilidade para terapia sequencial foram aplicados a todos os pacientes e 48 (55,8%) pacientes foram classificados como elegíveis em 48h e 64 (74%) pacientes em 72h. A terapia sequencial foi realizada em tempo oportuno, ou seja, no momento em que o paciente foi considerado elegível, em 19 pacientes (22%),

Os motivos relatados em prontuário médico para realização da terapia sequencial IV-VO, nos pacientes em que esta foi realizada, foram: paciente perdeu acesso venoso acidentalmente (61%) e paciente em melhora clínica (4,9%). Em 34,1% dos casos o motivo não estava relatado em prontuário.

uma estratégia de implantação de terapia sequencial que reduziu significativamente a duração da terapia IV, o tempo de internação e os custos do tratamento.²¹ Outro estudo realizado com o objetivo de explorar a prática atual da terapia sequencial em pacientes hospitalizados identificou que apenas 20,9% pacientes receberam a terapia sequencial no tempo adequado, embora 68% dos pacientes que iniciaram antimicrobianos IV pudessem ser transicionados para VO.²²

A Organização Mundial de Saúde (OMS) relata que o uso excessivo de medicamentos intravenosos, quando as formulações orais seriam mais apropriadas, é um dos fatores principais para o uso irracional de medicamentos em todo o mundo.²³ É comum entre os profissionais de saúde a crença de que a biodisponibilidade dos medicamentos intravenosos é sempre maior que a do seu equivalente oral e que o paciente terá melhores resultados e menor taxa de re-infecção com um tratamento intravenoso.²⁴ O fato, porém, é que os antimicrobianos geralmente utilizados no tratamento de pneumonia, bem como muitos outros antimicrobianos utilizados em condições diversas, têm excelente biodisponibilidade quando administrados por VO com resultados semelhantes e menor risco ao paciente.²¹ Outras barreiras descritas em literatura para realização da terapia sequencial adequada incluem, principalmente, conceitos errados, considerações práticas, equipe de farmácia reduzida e fatores organizacionais.^{22,25,26} Portanto, é provável que a maioria destas barreiras possa ser reduzida por meio de uma intervenção educacional e mudanças organizacionais estruturais.

Nosso estudo identificou que a principal razão para realização da terapia sequencial IV para VO foi a perda acidental do acesso venoso, evidenciando a não utilização de critérios clínicos específicos para a transição. A *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomenda às instituições a introdução de um plano sistemático para a mudança da terapia antimicrobiana IV para a VO baseada nas condições específicas de cada paciente e as características dos microrganismos prevalentes na região.²⁷ Desta forma, cada hospital deve implementar sua diretriz a fim de direcionar as intervenções farmacêuticas para uma terapia sequencial ideal, pois as intervenções deste tipo são geralmente bem aceitas pela equipe médica.^{7,28} Além disso, as diretrizes institucionais funcionam como estratégia educacional e contemplam um dos objetivos chaves da OMS para o controle de resistência antimicrobiana a medida que promovem o desenvolvimento de conhecimentos e habilidades dos profissionais envolvidos.²⁹

Discussão

Os resultados revelam que o tempo de tratamento IV nas crianças hospitalizadas com PAC foi superior ao tempo recomendado de 48 a 72 horas e que para a maior parte dos pacientes a terapia sequencial antimicrobiana não foi realizada durante a internação. Mesmo entre os casos em que a terapia sequencial foi realizada, os dados sugerem o uso desnecessariamente prolongado da terapia IV, visto que em apenas 22% dos pacientes a transição foi realizada no momento adequado.

A comparação entre os grupos com tempo de internação < ou ≥7 dias indicou de forma estatisticamente significativa a relação entre o tempo de antimicrobiano IV e o tempo de permanência hospitalar, a medida que o grupo com menor tempo de internação apresentou também menor tempo de antimicrobiano IV.

Os achados foram semelhantes aos encontrados por Wei T. Sze e Mei C. Kong (2018) em um estudo multicêntrico, no qual a média de tempo de terapia IV foi de 4,05 ± 2,81 dias e apenas 24% dos pacientes receberam a terapia sequencial no momento em que foram considerados elegíveis. Neste estudo, os autores também identificaram que a maioria dos pacientes permanecia com terapia IV até o momento da alta hospitalar e então conduziram

Em relação ao tempo total de tratamento observado no estudo, notou-se que os pacientes receberam antimicrobianos de acordo com uma abordagem tradicional de 10 a 14 dias, embora duas revisões sistemáticas recentes e a recomendação atual da OMS sugerem que cursos de 3 a 7 dias de antimicrobianos são suficientes para o tratamento de PAC não complicada.^{7,30,31} A exposição prolongada a antimicrobianos pode propiciar o desenvolvimento ou a aquisição de organismos resistentes a antimicrobianos e estar associada a reações adversas graves.³²

Uma limitação deste estudo é que se trata um estudo observacional retrospectivo; portanto, para coleta dos dados clínicos foram considerados apenas os registros em prontuário e os médicos não foram questionados diretamente sobre sua abordagem em relação à duração da terapia, podendo haver perda de informação. Além disso, não foi possível investigar os fatores de ordem prática para considerar a elegibilidade para terapia sequencial, como por exemplo a adesão ao tratamento por parte dos pais. Também não foram avaliados outros critérios que justifiquem as diferenças encontradas no tempo de internação entre os pacientes.

Conclusão

O estudo identificou que as crianças hospitalizadas com PAC frequentemente recebem antimicrobianos intravenosos por tempo prolongado e que apesar de seus benefícios comprovados, a terapia sequencial IV para VO não foi implementada até o momento na prática clínica de rotina para estes pacientes.

Os resultados encontrados alertam para a necessidade de novas iniciativas institucionais e de conscientização médica a respeito desta prática visando melhoria na qualidade assistencial e segurança dos pacientes, com redução no tempo de terapia IV, impacto nos custos e no tempo de internação hospitalar.

Fonte de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Colaboradores

MJR: Autor principal do trabalho. Responsável pela elaboração e redação do artigo e coleta de dados. BAC: Contribuiu com a elaboração da pergunta de pesquisa que originou o trabalho e contribuiu substancialmente com sugestões incorporadas ao trabalho. SRM: Auxiliou na coleta de dados e redação do artigo. FAG: Auxiliou na redação do artigo. AS: Auxiliou na redação do artigo. CCC: Orientadora do trabalho. Auxiliou na estruturação e escrita do artigo, bem como contribuiu substancialmente com sugestões incorporadas ao trabalho.

Agradecimentos

A todos os profissionais da farmácia do Hospital Menino Jesus por todo apoio e por proporcionarem um ambiente propício para o desenvolvimento deste trabalho.

Declaração de conflito de interesses

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

Referências

1. Liu L, Oza S, Hogan D *et al.* Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet.* 2016;388(10063):3027–35.
2. Rudan I, Boschi PC, Biloglav Z *et al.* Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008;86(5):408–16.
3. Ministério da Saúde. Morbidade Hospitalar do SUS- por local de residência - Brasil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nrbr.def>. Acesso em 20 de abril de 2020.
4. Sociedade Brasileira de Pediatria. Pneumonia adquirida na Comunidade na Infância. Disponível em https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Pneumologia_-_20981d-DC_-_Pneumonia_adquirida_na_comunidade-ok.pdf 8. Acesso em 20 de abril de 2020.
5. Rosa MB, Reis AMM, Perini E, *et al.* Drug shortage: a public health problem. *Cad. de Saúde Pública.* 2016;32(10):e00086916.
6. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, *et al.* The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;53(7):e25–76.
7. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, *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(8):e139–52.
8. Agweyu A, Gathara D, Oliwa J, *et al.* Oral Amoxicillin Versus Benzyl Penicillin for Severe Pneumonia Among Kenyan Children: A Pragmatic Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Clin Infect Dis.* 2015;60(8):1216–24.
9. Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Company D, *et al.* 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(8):1269–76.
10. Sallach-Ruma, R, Nieman, J, Sankaranarayanan, *et al.* Correlates and Economic and Clinical Outcomes of an Adult IV to PO Antimicrobial Conversion Program at an Academic Medical Center in Midwest United States. *J Pharm Pract.* 2015;28(3):238–248.
11. Zhang S, Sammon PM, King I, *et al.* Cost of management of severe pneumonia in young children: systematic analysis. *J Glob Health.* 2016;6(1):010408.
12. Veras TN, Sandim G, Mundim K, *et al.* Perfil epidemiológico de pacientes pediátricos internados com pneumonia. *Scientia Medica.* 20120;20(4):277-81.
13. Mertz D, Koller M, Haller P, *et al.* Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(1):188–99.
14. Waagsbø B, Sundøy A, Paulsen EQ. Reduction of unnecessary i.v. antibiotic days using general criteria for antibiotic switch. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(6–7):468–73.



15. Zhang L, Hu P. Cost-effectiveness analysis of oral versus intravenous drip infusion of levofloxacin in the treatment of acute lower respiratory tract infection in Chinese elderly patients. *Clin Interv Aging.* 2017;12):673-678
16. Davis SL, Delgado G, McKinnon PS. Pharmacoeconomic considerations associated with the use of intravenous-to-oral moxifloxacin for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 2:S136-143.
17. Kuti JL, Le TN, Nightingale CH, Nicolau DP *et al.* Pharmacoeconomics of a pharmacist-managed program for automatically converting levofloxacin route from i.v. to oral. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(22):2209-15.
18. Boyles TH, Whitelaw A, Bamford C, *et al.* Antibiotic stewardship ward rounds and a dedicated prescription chart reduce antibiotic consumption and pharmacy costs without affecting inpatient mortality or re-admission rates. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e79747.
19. Fox ER, Beckwith MC, Tyler LS. Pharmacy-Administered IV to Oral Therapeutic Interchange Program: Development, Implementation, and Cost-Assessment. *Hospital Pharmacy.* 2003;38(5), 444-452.
20. Allan RC, Marc DB, Leon C *et al.* Part 12: Pediatric Advanced Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Circulation. 2015;132:S526-S542
21. Sze WT, Kong MC. Impact of printed antimicrobial stewardship recommendations on early intravenous to oral antibiotics switch practice in district hospitals. *Pharm Pract (Granada).* 2018;16(2):855.
22. BeyeneBerha A, Kassie GM. Current Practice and Barriers to an Early Antimicrobial Conversion from Intravenous to Oral among Hospitalized Patients at Jimma University Specialized Hospital: Prospective Observational Study. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2019:7847354
23. WHO. WHO | The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences. Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/responsible_use/en/. Acesso em 15 de janeiro de 2020.
24. Fischer MA, Solomon DH, Teich JM, *et al.* Conversion from intravenous to oral medications: assessment of a computerized intervention for hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2003;163(21):2585-9.
25. Engel MF, Postma DF, Hulscher MEJL, *et al.* Barriers to an early switch from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalized patients with CAP. *Eur Respir J.* 2013;41(1):123-30.
26. Banko H, Goldwater SH, Adams E. Smoothing the Path for Intravenous (IV) to Oral (PO) Conversion: Where Have We Come in 11 Years? *Hospital Pharmacy.* 2009 44(11), 959-967.
27. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, *et al.* Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-77.
28. Currius MV, Barcons IA, Santanach LG, *et al.* CP-177 Switch from intravenous to oral therapy: A prospective study. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23:A78.
29. WHO. WHO | Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en>. Acesso em 15 de janeiro de 2020.
30. López AJ, Rodríguez BR, Redondo SJ, *et al.* Short-course versus long-course therapy of the same antibiotic for community-acquired pneumonia in adolescent and adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(9).
31. Revised WHO Classification and Treatment of Pneumonia in Children at Health Facilities: Evidence Summaries. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK264162>. Acesso em 15 de janeiro de 2020.
32. Aliberti S, Blasi F, Zanaboni AM, *et al.* Duration of antibiotic therapy in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2010;36(1):128-34.