MANUAL DA ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE FARMACÊUTICOS HOSPITALARES SOBRE ANTIMICROBIANOS

Manual elaborado no âmbito do Curso APFH | Antimicrobianos

1ª Edição

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE FARMACÊUTICOS HOSPITALARES

Manual da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares sobre Antimicrobianos, 1ª edição

Coordenação: Catarina da Luz Oliveira e Marisa Caetano

Edição: Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares

Co-edição: Catarina da Luz Oliveira, Cátia Caneiras, Inês Santos e Marisa Caetano

Autoria: Ana Cristina Rama, Ana Raquel Freitas, Ana Paula Dinis, Ana Simões, Ângela Novais, António Sarmento, Belmiro Parada, Cândida Fernandes, Carla Mimoso, Carla Novais, Carlos Capela, Catarina da Luz Oliveira, Cátia Caneiras, Clara Pardinhas, Dolores Rodriguez-Pardo, Dulce Diogo, Dulce Pascoalinho, Edurne Fernández de Gamarra Martínez, Eulália Costa, Fernando Fernandez-Llimos, Filipa Grosso, Francisco Antunes, Irene Aquerreta González, Iuri Corria, Jaime Conceição, Joana Alves, João Gonçalves Pereira, José Artur Paiva, Liliana Abreu, Luís Cabral, Luís França, Madalena Tuna, Maria Augusto, Marília João Rocha, Marisa Caetano, Nélia Neves, Nuno Rocha Pereira, Nuno Príncipe, Olga Cardoso, Paulo Fernandes, Roberto Roncon, Sandra Marini, Sónia Luque, Teresa Cardoso.

Copyright© APFH - Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares, Coimbra, 2022

ISBN: 978-972-99431-3-3

APOIO INSTITUCIONAL:

APOIO CIENTÍFICO:

GRUPO DE INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO EM INFEÇÃO E SEPSIS

Agradecimentos: As co-editoras do presente manual desejam expressar os seus sinceros agradecimentos aos autores dos capítulos desta 1ª edição do manual pela participação neste projeto e à Direção da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH) por todo o incentivo na sua concretização.

Conflito de Interesses: Os autores não têm conflito de interesses a declarar.

Prefácio

Os avanços científico-tecnológicos verificados nas últimas décadas, particularmente na área médico-farmacêutica, tem permitido uma melhoria contínua a nível do tratamento, manutenção, prevenção e diagnóstico de diversas patologias.

Os fármacos do grupo terapêutico dos antimicrobianos são dos mais amplamente utilizados, sendo e a sua administração transversal à maioria das especialidades médicas. Todos nós, em algum momento das nossas vidas, já recorremos a estes medicamentos e, seguramente, haverá uma grande probabilidade de nos virem também a ser administrados no futuro, seja para tratamento ou para profilaxia de infeções de todos os tipos. O desenvolvimento de agentes antimicrobianos é uma das principais razões para o aumento da esperança de vida dos seres humanos, verificado desde a sua descoberta no século passado. Infelizmente, o sucesso da terapêutica antimicrobiana e o uso generalizado destes fármacos tem como contraponto o aumento paralelo das resistências por partes dos microrganismos, constituindo mesmo uma das mais graves ameaças existentes para o futuro da Humanidade, conjuntamente com as alterações climáticas e os conflitos armados.

Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), as infeções provocadas por microrganismos resistentes aos antimicrobianos contribuem para quase 5 milhões de mortes por ano, valor com tendência a aumentar, havendo estudos que apontam para um número próximos dos 10 milhões em 2050, caso não sejam tomadas medidas eficazes para diminuir o risco do seu aparecimento. Se é fundamental continuar a tratar doenças de origem infeciosa em humanos, animais e plantas, é igualmente importante manter o equilíbrio do nosso ecossistema, garantindo uma evolução sustentável. E como afirmou o pensador *Sebastian Levati* "A natureza não precisa de nós para existir. Somos nós que precisamos dela!"

Tendo em conta o problema atual e cada vez mais premente das resistências aos antimicrobianos, procurando acompanhar a luta da OMS neste campo, e em linha com as declarações europeias da Farmácia Hospitalar, aceitámos o desafio de coordenar este curso de antimicrobianos, que incidirá sobretudo no campo dos antibióticos.

Neste curso pretende-se rever a farmacologia dos diversos grupos de antibióticos, abordar as estratégias para a otimização da utilização deste grupo de medicamentos, junto com alguns temas relacionados com a investigação nesta área. Os temas seguintes serão dedicados à prática da antibioterapia, quer nas situações clínicas mais comuns quer em algumas populações mais específicas.

Dependendo o sucesso terapêutico das interações existentes na tríade bactéria-indivíduo-antibiótico, é cada vez mais evidente que quanto mais dirigida e personalizada for a prescrição antibiótica melhores serão os resultados e maior a segurança para o doente, para a sociedade e para o ambiente. Deste modo, o objetivo final desta atualização, criando uma maior consciência do papel crucial destes fármacos, é promover a sua utilização de uma forma racional, assegurando a manutenção da sua disponibilidade e eficácia, permitindo continuar a salvar vidas num futuro mais sustentável para todos.

As coordenadoras do curso,

Catarina da Luz Oliveira

Marisa Manuela Cardoso Caetano

Índice

Lista de Acrónimos e Siglas 7
1. Noções básicas de bacteriologia 9
2. História e classes dos antibióticos 14
3. Antibióticos *ß*-lactâmicos 21
4. Glicopeptídeos, lipopeptídeos e polipeptídeos 25
5. Grupo MLS 34
6. Aminoglicosídeos, tetraciclinas, glicilciclinas e cloranfenicol 38
7. Quinolonas e Antimetabolitos 43
8. Antibióticos para bactérias de Gram-positivo 51
9. Antibióticos para bactérias de Gram-negativo 61
10. Interpretação de parâmetros inflamatórios 67
11. Interpretação de antibiogramas 72
12. Profilaxia antibacteriana 78
13. Protocolos terapêuticos 87
14. Escalação e de-escalação da antibioterapia 90
15. Farmacocinética e farmacodinâmica 96
16. Ajuste de dose de aminoglicosídeos e vancomicina 103
17. Antimicrobial stewardship 105
18. Associações de antimicrobianos e resistências 112
19. Controlo de alergias e reações adversas 117
20. Interações com medicamentos e plantas 121
21. Fagoterapia: uma alternativa aos antibióticos 124
22. Estabilidade dos antibióticos 129
23. Antibióticos administrados no domicílio 136
24. Objetivos e resultados da implementação do PPCIRA 141
25. Indicadores de qualidade 142
26. Ciência de implementação aplicada aos PAPA 146
27. Investigação em antibióticos em Farmácia Hospitalar 152
28. Grávidas e amamentação 157
29. Neonatologia 163
30. Pediatria 165
31. Obesidade 170
32. Geriatria 172
33. Infeções da pele e tecidos moles 173

34. Infeções osteoarticulares 181
35. Infeções abdominais complicadas 187
36. Infeção por Clostridium difficile 194
37. Infeções génito-urinárias 200
38. Infeções sexualmente transmitidas 204
39. Infeções do Sistema Nervoso Central 207
40. Insuficientes hepáticos e renais 212
41. Infeções no transplante hepático 223
42. Infeções no transplante renal 228
43. Neutropenia febril 236
44. Duração do tratamento 242
45. Imunodeprimidos 243
46. Doentes queimados 254
47. Sepsis 263
48. Doentes críticos sob ECMO 269
49. Infeções no doente de cuidados intensivos 273
50. Infeções em fim de vida 281

Lista de Acrónimos e Siglas

SIGLA	*Significado*	SIGLA	*Significado*
ADM	Anti-adrenomedulina	LPS	Lipopolissacárido
Ac	Anticorpo	LRA	Lesão Renal Aguda
AcM	Anticorpo Monoclonal	LUTS	*Lower Urinary Tract Symptoms*
Ag	Antigénio	MASCC	*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*
AINE	Anti-Inflamatórios Não Esteróides		
AR	Alto Risco	MCR	*Mobile colistin resistance*
ASHP	*American Society of Health-System Pharmacists*	MBL	*Metalo-ß-lactamases*
		MDR	*Multidrug Resistant*
ATP	Adenosina trifosfato	MDRD	*Modification of Diet in Renal Disease*
AUC	*Area Under the Curve*	MIC	*Minimum Inhibitory Concentrations*
BR	Baixo Risco	MLS	Macrólidos Lincosamidas Estreptograminas
BSAC	*British Society for Antimicrobial Chemotherapy*	MRSA	*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*
CD	*Cluster of Differentiate*		
CLSI	*Clinical and Laboratory Standards Institute*	MSSA	*Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus*
Cmax	Concentração máxima	MU	Milhões de Unidades
CMB	Concentração Mínima Bactericida	NK	*Natural Killer*
CKD-EPI	*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*	OMA	Otite Média Aguda
		OMS	Organização Mundial da Saúde
ClCr	*Clearance* da Creatinina	PA	Pressão Arterial
CMV	Citomegolovírus	PAPA	Programas de Apoio à Prescrição Antibiótica
Cr	Creatinina		
CV	Cateter Vascular	PBP	*Penicillin Binding Protein*
CVC	Cateter Venoso Central	PCDL-1	*Programmed Cell Death Ligand 1*
CVP	Cateter Venoso Periférico	PCR	*Polymerase Chain Reaction*
D-Ala	D-Alanina	PD	*Pharmacodynamic*
DGS	Direção-Geral da Saúde	PD-1	*Programmed Cell Death 1*
DM	Dispositivos Médicos	PE	Polietileno
DNA	Deoxyribonucleic acid	PM	Peso Molecular
DTR	*Difficult-to-Treat Resistant*	PK	*Pharmacokinetic*
DRC	Doença Renal Crónica	PP	Polipropileno
EBV	*Epstein Barr Virus*	PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos
$ECCO_2R$	*Extracorporeal Carbon Dioxide Removal*		
ECDC	*European Centre for Disease Prevention and Control*	PVC	*Polyvinyl chloride* (Policloreto de polivinila)
ECMO	*Extracorporeal Membrane Oxygenation*	RCM	Resumo das Características do Medicamento
ECOFF	*Epidemiological Cut Off Value*	RCT	*Randomised Controlled Trials*
EMA	*European Medicines Agency*	RMN	Ressonância Magnética
EP	Embolia Pulmonar	RN	Recém-nascido
ERC	Enterobactérias Resistentes a Carbapenemos	RNA	*Ribonucleic Acid*
		RNAm	*RNA* mensageiro
EVA	Etilvinilacetato	RNAP	*RNA* Polimerase
ERM	*Erythromycin Resistance Mechanism*	SC	Subcutâneo
ERPI	Estruturas Residenciais Para Idosos	SDRA	Síndroma de Dificuldade Respiratória Aguda
ESBL	*Extended Spectrum ß-lactamase*		
ESCMID	*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*	SNC	Sistema Nervoso Central
		SOFA	*Sequential Organ Failure Assessment*
EUA	Estados Unidos da América	SSSS	*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*
EUCAST	*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*	SSTI	*Skin and Soft Tissue Infections*
		STX/TMP	Sulfametoxazol +Trimetoprim
EV	Endovenoso		

FDA	*Food and Drug Administration*	suPAR	*Soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor*
FG	Filtração Glomerular	T ½	Tempo de semi-vida
FQ	Fibrose Quística	TADE	Terapêutica Antibiótica Domiciliária Endovenosa
FR-GNB	*Fluoroquinolone Resistant Gram-negative bacilli*	TB	Tuberculose
GM-CSF	*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*	TC	Tomografia Computorizada
HB	Hepatite B	TCSR	Técnicas Contínuas de Substituição Renal
HiB	*Haemophilus influenzae* tipo B	TDM	*Therapeutic Drug Monitoring*
HPV	*Human papillomavirus*	TFG	Taxa de Filtração Glomerular
hVISA	*Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus*	TMF	Transplante de Microbiota Fecal
IBP	Inibidores da Bomba de Protões	TNF	*Tumor Necrosis Factor*
ID	Incisão local e Drenagem	tRNA	*Transfer RNA*
I&D	Investigação e Desenvolvimento	UCCI	Unidades de Cuidados Continuados Integrados
IDSA	*Infectious Diseases Society of America*	UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
IFN	Interferon	V	Volume
Ig	Imunoglobulina	VA	Veno-arterial
IH	Insuficiência Hepática	VHB	Vírus da Hepatite B
IHA	Insuficiência Hepática Aguda	VHH	Vírus Herpes humano
IL	Interleucina	VHS	Vírus Herpes simplex
ILC	Infeção do Local Cirúrgico	VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
IM	Intramuscular	VJC	Vírus *John Cunningham*
IMC	Índice de Massa Corporal	VM	Ventilação Mecânica
IQ	Indicadores de Qualidade	VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
IR	Insuficiência Renal	VISA	*Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus*
IRA	Insuficiência Renal Aguda	VISE	*Vancomycin-Intermediate Staphylococcus epidermidis*
IRC	Insuficiência Renal Crónica	VRE	*Vancomycin-Resistant Enterococci*
IST	Infeções Sexualmente Transmitidas	VRSA	*Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus*
ITR	Infeções do Trato Respiratório	VS	*Versus*
IV	Intravenoso	VV	Veno-venoso
KPC	*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*	VVE	*Vancomycin-Variable Enterococci*
L-Ala	L-Alanina	VVZ	Vírus *Varicella-zoster*
LCR	Líquido Cefalorraquidiano	XDR	*Extensively Drug Resistant*
LMA	Leucemia Mielóide Aguda		
LMP	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva		

1. Noções básicas de bacteriologia

Filipa Grosso, PharmD, PhD

UCIBIO@REQUIMTE; Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

1.1. As bactérias na árvore filogenética da vida

O termo "Árvore da Vida" foi usado por *Darwin* no seu livro "A Origem das Espécies" em 1859. Mais recentemente, foi recuperada por *Carl Woese* e colaboradores graças ao advento das técnicas moleculares na década de 1980 e que permitiram a sequenciação da subunidade pequena (SSU) do gene de *Ribonucleic Acid* (RNA) ribossomal (RNA 16S) de vários organismos diferentes para criar uma árvore filogenética, em que três domínios da vida foram propostos: *Bacteria*, *Archaea* e *Eukarya* [1]. Nos últimos anos, novos grupos microbianos foram descobertos em resultado de avanços recentes quer na culturómica quer na metagenómica, aumentando o nosso conhecimento em biodiversidade e expandindo a nossa compreensão sobre a extensão e as relações entre os diferentes domínios.

Os procariotas encontram-se assim distribuídos pelos domínios *Archaea* e *Bacteria*, sendo que as bactérias patogénicas para o Homem estão incluídas em *Bacteria*.

1.2. Morfologia bacteriana

A maioria das espécies bacterianas clinicamente relevantes variam entre 0,25 e 1 μm de largura e 1 a 3 μm de comprimento. Dependendo da espécie/género bacteriano, as células podem variar em tamanho, morfologia, arranjos célula-célula, composição química e estrutura da parede celular (Figura 1). As diferenças da parede celular bacteriana fornecem a base para a coloração de Gram (Figura 1b), uma técnica de coloração fundamental usada em esquemas de identificação de bactérias. Esse procedimento de coloração separa quase todas as bactérias clinicamente relevantes em dois tipos gerais: bactérias **Gram-positivas**, que se coram de roxo, e bactérias **Gram-negativas**, que coram de rosa a vermelho, resultado de diferenças nos constituintes das paredes celulares bacterianas que influenciam a capacidade da célula de reter corantes diferenciais após o tratamento com um agente descolorante. As morfologias celulares bacterianas mais comuns incluem **cocos** (circulares), **cocobacilos** (ovóides) e **bacilos** (em forma de bastonete), bem como formas **fusiformes** (extremidade pontiaguda), **curvas** ou **espirais.** As células podem ocorrer **isoladas**, em pares (**diplococos**) ou agrupadas como **tétradas**, aglomerados (em **cacho**) ou em **cadeias** [2].

1.3. Componentes da célula bacteriana

As bactérias apresentam uma organização celular procariota, com uma região nuclear não delimitada por membrana, designada por nucleoide, em contato com o citoplasma bacteriano e geralmente constituída por um (ou dois, mais raro) cromossomas circulares. No citoplasma as bactérias podem conter pequenas moléculas circulares de deoxyribonucleic acid (DNA) extra cromossómicas com replicação autónoma e que conferem propriedades adicionais (por exemplo, fatores de virulência, genes de resistência a antimicrobianos) às células conforme o seu conteúdo genético que pode incluir: profagos, integrões, transposões, ilhas de patogenicidade. Alguns destes plasmídeos podem ser conjugativos, isto é, podem ser transferidos entre diferentes células bacterianas (transferência horizontal de genes) contribuindo para a disseminação do respetivo conteúdo genético.

A estrutura externa, designada de **envelope celular,** inclui a **membrana externa** (apenas em bactérias Gram-negativas); a **parede celular** composta pelo **peptidoglicano** (ou mureína); o **periplasma** (somente em bactérias gram-negativas) e **membrana citoplasmática** que envolve o citoplasma (Figura 1a).

1.3.1. Membrana externa

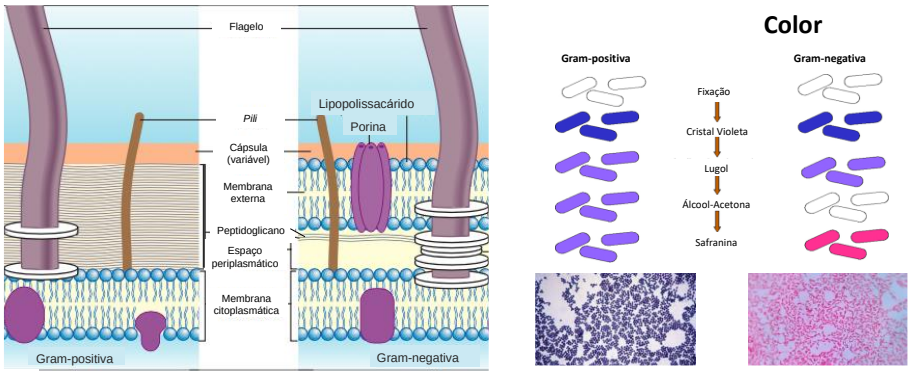
A membrana externa funciona como uma barreira inicial da célula ao meio ambiente. É uma estrutura de duas camadas, composta por lipopolissacárido (LPS), e que confere à superfície das bactérias gram-negativas uma carga negativa. Ao longo do LPS podem ser encontradas umas estruturas proteicas designadas **porinas** que controlam a passagem de nutrientes e outros solutos, incluindo antibióticos, através da membrana externa. O número e tipos de porinas variam com a espécie bacteriana. O LPS é constituído por **lípido A**, **polissacárido central** e Antigénio (Ag) O: o lípido A é uma **endotoxina pirogénica** e encontra-se ligado pelo polissacárido central ao Ag O (ou Ag somático) que se projeta para o exterior da célula [2].

1.3.2. Parede celular

A parede celular, constituída pelo **peptidoglicano**, dá forma à célula bacteriana e confere proteção contra variações nas pressões osmóticas ambientais que, de outra forma, resultariam em lise celular. O peptidoglicano é composto por subunidades dissacarídeo-pentapeptídeo. O dissacarídeo, constituído por N-acetilglucosamina ligado por uma ligação glucosídica β1-4 ao ácido N-acetilmurâmico que por sua vez se encontra ligado a um péptido com quatro dos seguintes aminoácidos: L-alanina (L-Ala), D-alanina (D-Ala), ácido D-glutâmico e L-lisina nos Gram-positivos ou o seu precursor, o ácido diaminopimélico, nos Gram-negativos.

São então estabelecidas ligações peptídicas (*cross-linking*) entre o 3º aminoácido de uma cadeia com o 4º aminoácido da cadeia vizinha. Sendo uma estrutura essencial para a sobrevivência das bactérias, a sua síntese e estrutura são frequentemente os principais alvos para o desenvolvimento de vários agentes antimicrobianos. Bactérias sem parede celular, como *Mycoplasma* spp. e *Ureaplasma urealyticum* exibem resistência intrínseca aos antibióticos antiparietais. Por outro lado, os fungos possuem na sua parede celular quitina em vez de peptidoglicano o que os torna refratários à ação de antibacterianos antiparietais [3].

Uma das principais diferenças entre as paredes celulares de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas é a camada de peptidoglicano substancialmente mais espessa em bactérias Gram-positivas (Figura 1). Para além disso, a parede celular de bactérias Gram-positivas contém ácidos teicóicos. Outras bactérias (por exemplo, micobactérias) possuem substâncias cerosas dentro da camada de mureína, como ácidos micólicos. Os ácidos micólicos tornam as células mais refratárias a substâncias tóxicas, incluindo ácidos e requerem procedimentos únicos de coloração e meios de crescimento no laboratório de diagnóstico.



a) b)

Figura 1 - a) Estrutura geral da camada exterior das bactérias de Gram-positivo e de Gram-negativo. A membrana externa e o espaço periplasmático estão presentes apenas nas bactérias Gram-negativas. A camada de peptidoglicano é substancialmente mais proeminente em envelopes gram-positivos; b) etapas da coloração de Gram, em baixo à esquerda bactérias de Gram-positivo (roxo) e à direita de Gram-negativo (vermelho). Adaptado de Tille, 2015 [2].

1.4. Metabolismo bacteriano

O metabolismo bacteriano envolve todos os processos celulares necessários para a sobrevivência e replicação do organismo, sendo importante o seu conhecimento para entender as interações bacterianas com as células hospedeiras humanas. Acresce que constitui ainda a base para os testes e estratégias utilizados para identificação laboratorial de organismos infeciosos e, portanto, para o diagnóstico em microbiologia. O metabolismo resulta da integração das reações catabólicas, isto é, da clivagem molecular de nutrientes para obtenção de energia, e das reações anabólicas que promovem a síntese de novas biomoléculas celulares usando a energia acumulada no catabolismo (Figura 2).

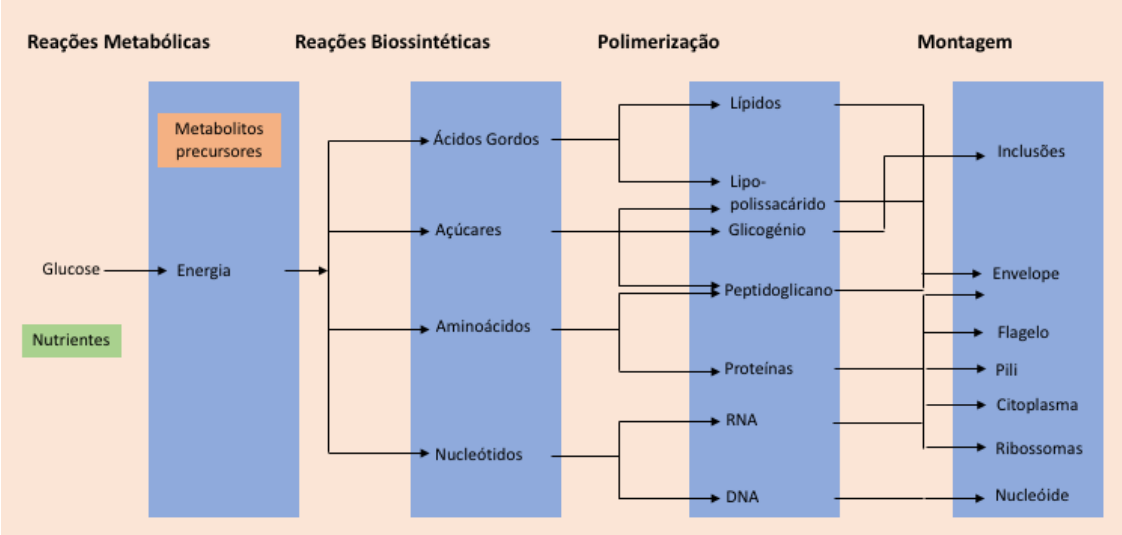


Figura 2 - Visão geral do metabolismo bacteriano. Adaptado de Tille, 2015 [2].

Uma vez no interior da célula, muitos nutrientes (por exemplo, ferro, magnésio, cálcio, sódio, compostos orgânicos, aminoácidos, etc.) funcionam como matérias-primas a partir das quais são produzidos metabolitos precursores para os processos biossintéticos subsequentes. Esses metabolitos (por exemplo, glucose-6-fosfato, piruvato, etc.) são produzidos através de duas vias metabólicas principais: a via *Embden-Meyerhof-Parnas* e o ciclo dos ácidos tricarboxílicos. A eficiência dessas vias de produção de precursores pode variar substancialmente, dependendo das condições de crescimento e disponibilidade de nutrientes. A produção de energia resulta do processo de catabolismo acoplado a reações de oxidação-redução. Neste processo, o substrato é oxidado à medida que doa eletrões para uma molécula aceitadora de eletrões, que é então reduzida. Esta transferência de eletrões é mediada por moléculas transportadoras, como nicotinamida adenina dinucleotídeo e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato. A energia libertada pela reação de oxidação-redução é transferida para compostos contendo fosfato (sendo adenosina trifosfato [ATP] a molécula mais frequente), onde são formadas ligações fosfato de elevada energia. Quando a fosforilação oxidativa usa oxigénio como aceitador final de eletrões, o processo é conhecido como **respiração aeróbia**. **Respiração anaeróbia** refere-se ao processo que usa outros aceitadores finais de eletrões (por exemplo, ião sulfato, ião nitrato, etc.) e não o oxigénio. A respiração anaeróbia é menos eficiente em termos energéticos que a aeróbia, mas mais eficiente que a fermentação. O conhecimento de quais mecanismos usados pelas bactérias para gerar ATP é importante para a elaboração de protocolos laboratoriais para cultura e identificação desses organismos. Por exemplo, algumas bactérias dependem exclusivamente da respiração aeróbia e são incapazes de crescer na ausência de oxigénio (**bactérias aeróbias estritas**), por exemplo o género *Pseudomonas*.

Outras podem usar respiração aeróbia ou fermentação, dependendo da disponibilidade de oxigénio (**bactérias anaeróbias facultativas**), sendo um exemplo as bactérias pertencentes à ordem *Enterobacterales*. Para outras ainda, o oxigénio (O_2) é absolutamente tóxico (**bactérias anaeróbias estritas**), por exemplo *Fusobacterium*. É importante referir que o metabolismo bacteriano em presença de O_2 gera uma série de compostos tóxicos oxidantes para a célula, de que são exemplos o ião superóxido e o peróxido de hidrogénio. Para crescer na presença de O_2 as bactérias terão de possuir as enzimas **catalase**, **superóxido dismutase** ou **superóxido redutase** para anular os efeitos dos radicais tóxicos de oxigénio.

1.4.1. Fermentação da glucose

Na fermentação da glucose produz-se uma grande variedade de produtos, principalmente ácidos orgânicos, podendo ocorrer por duas vias que são frequentemente usadas na identificação de bactérias da ordem *Enterobacterales*:

- **Fermentação ácido mista**, o piruvato é reduzido a etanol e ácidos acético, láctico, sucínico e fórmico (por exemplo, *Escherichia, Salmonella, Proteus*);
- **Fermentação butanodiólica**, o piruvato é convertido a ácido aceto láctico, formando-se em seguida a acetoína que é então reduzida a 2, 3-butanodiol (por exemplo, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*) [2].

É importante referir que, embora a fermentação microbiana apresente um foco maior na utilização dos glúcidos, também pode ocorrer fermentação de outros tipos de moléculas, por exemplo, aminoácidos, ácidos gordos, bases purinas e pirimidinas, sobretudo por microrganismos anaeróbios [4].

Bibliografia

1. Woese CR, Kandler O, Wheelis ML (1990). Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. Proc Natl Acad Sci U S A. 87(12):4576-4579.
2. Tille, Patricia (2015). *Bailey & Scott's diagnostic microbiology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
3. Sousa JC, Machado E, Novais C, Peixe L, Amorim JC, Monteiro N (2016). Antibióticos vol I, Edições Universidade Fernando Pessoa. ISBN: 978-989-643-139-6.
4. Taveira N, Marinho A (2014). Princípios Gerais de Bacteriologia. *In*: Barroso H, Meliço-Silvestre A, Taveira N (ed.), Microbiologia Médica. Lidel – Edições Técnicas. pp. 1-36. ISBN: 978-989-752-057-0.

2. História e classes dos antibióticos

João Gonçalves Pereira, MD, PhD

Hospital de Vila Franca de Xira; Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa

2.1. História sucinta

Um dos avanços significativos na história da Medicina moderna foi a introdução da terapêutica antibiótica. Situações dramáticas que se viveram durante séculos, nomeadamente a sensação de impotência perante infeções comuns, como a pneumonia, as grandes epidemias, de que se destaca a "peste negra", as complicações das lesões traumáticas, em particular a fasceíte e a osteomielite, passaram agora a ser, pelo menos, potencialmente tratáveis [1], deixando a sua evolução de estar apenas dependente da "casualidade" ou do "humor dos Deuses".

É de salientar que as consequências de deterioração física das infeções e da sepsis são anteriores ao próprio conhecimento da etiologia bacteriana. Na realidade a purulência, a isquemia e necrose associadas às infeções mais superficiais, já era reconhecida nas antigas civilizações [2]. Aliás, a própria palavra sepsis vem do grego, "tornar-se pútrido". Foram tentados diferentes tratamentos, de acordo com os saberes da Medicina antiga. Não sendo fazíveis terapêuticas sistémicas, a aplicação tópica de diferentes substâncias foi sendo experimentada. Existe evidência da utilização de diferentes ervas, mel, fezes de animais. No entanto, tendo em atenção os conhecimentos modernos, a aplicação de bolores, em particular proveniente do pão, seria a estratégia terapêutica com maior probabilidade de sucesso. Em esqueletos e tecidos mumificados provenientes dessas civilizações (Egipto, China, Israel e Grécia) é possível encontrar traços de antibióticos.

Já mais recentemente, com o advento de alguma estabilidade social, o avanço da escrita, foram possíveis maiores avanços, sendo reconhecido de forma mais fiável e sistematizados os benefícios dessa aplicação de bolores, nomeadamente por *John Parkinson* (1567–1640).

A introdução da microscopia ótica por *Antonie van Leeuwenhoek* (1632–1723) abriu a porta para a identificação da causa das infeções. Mas só 200 anos mais tarde, na sequência dos trabalhos de *Robert Koch* (1843–1910) e *Louis Pasteur* (1822–1895), a associação entre as bactérias e a infeção fica definitivamente estabelecida. A partir daqui são experimentados múltiplos fármacos, particularmente para as doenças que afetavam as classes mais altas, com maior capacidade financeira. Destaque para a sífilis, tendo sido experimentados os sais arsenicais, de mercúrio ou bismuto, os quais, podendo trazer benefício estético precoce, acabavam por ter mais efeitos adversos que benefícios [2].

Identificou-se a necessidade de terapêuticas mais eficazes. *Rudolf Emmerich* (1856–1914) identificou os efeitos benéficos da *Pseudomonas aeruginosa*, em particular do pigmento piociânico no tratamento de feridas superficiais purulentas. Mas é sobretudo *Paul Ehrlich* (1854–1915) e a sua equipa que trabalham de forma mais sistemática na identificação de substâncias antibióticas. A resistência que diferentes corantes conferiam aos tecidos, impedindo a sua destruição pelas bactérias, levou a que essa fosse uma área explorada na pesquisa de antibióticos. A ideia na altura era identificar a "bala mágica", capaz de identificar e matar as células procariotas bacterianas, sem lesar células eucariotas humanas [3].

Dos trabalhos de *Erlich* saiu o "*Salvarsan*", arsfenamina, usada para o tratamento da sífilis. Ainda que apresentasse efeitos adversos apreciáveis, tinha níveis de eficácia superiores aos químicos então disponíveis. Em todo o caso, *Erlich* é afastado pelos seus críticos, para o que contribuiu o facto de ser alemão e judeu.

A descoberta da penicilina é recorrentemente atribuída a *Alexander Fleming* (1881–1955), microbiologista capaz de identificar a inibição do crescimento de *Staphylococcus aureus* em placas onde co-existia contaminação com *Penicillium notatum*.

Saliente-se, no entanto, que em 1870 *John Scott Burdon-Sanderson* (1828–1905) já havia descrito a inibição que fungos em cultura eram capazes de causar em culturas bacterianas. *Joseph Lister* (1827–1912) já descrevera em 1871 a eficácia dos fungos do género *Penicillium* na inibição do crescimento bacteriano em tecidos humanos. Em 1875 *John Tyndall* (1820–1893) apresentara trabalhos com o *P. notatum* e em 1897 *Ernest Duchesne* (1874–1912) descrevera o tratamento experimental em porquinhos da Guiné com *P. notatum.*

A intuição de *Fleming* foi de que a penicilina poderia ser usada em larga escala para tratar o ser humano. No entanto, apenas quando os seus trabalhos atraíram o interesse de *Howard Florey* (1898–1968), farmacêutico, e de *Ernst Chain* (1906–1979), bioquímico, os quais desenvolveram um método de purificação, foi possível a sua introdução na prática clínica [2]. A primeira utilização da penicilina ocorreu no dia 30 de novembro de 1940 no tratamento de um doente com bacteriemia, resultante de feridas cutâneas de combate. O tratamento foi eficaz, mas a infeção recidivou após a penicilina se ter esgotado, tendo o doente vindo a falecer. A aplicação do modelo industrial ao fabrico de penicilina permitiu aumentar substancialmente a disponibilidade deste fármaco, pelo que no desembarque da Normandia em 1944 a penicilina estava já incluída no equipamento logístico disponibilizado.

Na mesma altura, na Alemanha, *Gerhard Domagk* (1895-1964) identificava a sulfanilamida, sintetizada também a partir de tinturas. Em 1933 a mesma é aplicada clinicamente num rapaz com bacteriemia estafilocócica com resultados favoráveis.

A perceção de que eram os próprios microrganismos a produzir armas para "combaterem" entre si e ganharem vantagem competitiva levou à identificação em laboratório de diferentes substâncias. O crescimento deste interesse foi de tal ordem que os laboratórios pediam amostras de terras distantes que lhes permitissem identificar bactérias e novos antibióticos (no que resultou a identificação da vancomicina em 1952).

Claro que se estas bactérias eram capazes de produzir "armas" para combaterem outras bactérias, também tinham "equipamentos de defesa" contra as mesmas, os mecanismos de resistência.

A introdução dos antibióticos levou à seleção natural de bactérias resistentes e à desrepressão de mecanismos genéticos responsáveis pelas mesmas. A transferência destes codões para plasmídeos permitiu a sua rápida generalização [4].

Diferentes antibióticos foram sendo descobertos e introduzidos no mercado. Saliente-se:

- Cada vez mais os antibióticos são sintetizados para dar resposta a problemas "nicho", bactérias *Multidrug-resistant* (MDR) hospitalares;
- A exigência de segurança é cada vez maior;
- Toxicidade como as verificadas em antibióticos ainda hoje disponíveis (por exemplo, ácido nalidíxico), levam hoje à retirada do mercado de novos antibióticos.

O papel da indústria nesta área é assim cada vez mais um papel de responsabilidade social, sendo muito escasso o lucro expectável com estes medicamentos.

2.2. Classes de antibióticos

Os diferentes antibióticos atuam por ligação e inibição de alvos bacterianos, locais de ligação em células procariotas inexistentes nas células humanas eucariotas. Destacam-se dois alvos: a parede celular, inexistente nas células eucariotas, e os ribossomas, estruturalmente diferente nestes dois reinos celulares.

Apresentam-se algumas características de algumas classes de antibióticos *ß*-lactâmicos.

2.2.1. *ß*-Lactâmicos

São antibióticos com atividade bactericida resultante da sua ligação às *Penicilin Binding Proteins* (PBPs), transpeptidades de membrana responsáveis pela ligação dos "blocos" de peptidoglicano que formam a parede celular. Esta estrutura é responsável por conferir resistência à superfície bacteriana, impedindo a sua destruição pelo aumento da pressão osmótica, que resulta do próprio metabolismo. O anel *ß*-lactâmico destes antibióticos liga-se e inibe a síntese desta estrutura. Quando a bactéria se multiplica necessita de sintetizar maior quantidade de parede celular. Esta inibição resulta na instabilidade da parede e, ultimamente, na morte das "novas" bactérias [5].

O mecanismo de resistência mais comum é a presença de *ß*-lactamase, enzimas que clivam o anel *ß*-lactâmico de forma irreversível. Esta ligação enzimática é reversível, pelo que este tipo de resistência não é ultrapassável pela variação da dose.

As cefalosporinas contêm radicais que bloqueiam o acesso das *ß*-lactamases ao anel *ß*-lactâmico, o que permite a sua estabilidade, mesmo na presença destas enzimas, em particular de menor espectro. São inativados pelas *extended spectrum ß-lactamase* (ESBL). Os carbapenemos mantêm atividade contra estas, mas são inativados pelas carbapenemases.

De salientar que estas enzimas são muitas vezes sintetizadas em conjunto pelas enterobacteriáceas, o que aumenta o seu espectro de resistência [6].

Estes antibióticos são tempo (T)-dependente pois apresentam atividade bactericida diretamente relacionada com o tempo que a sua Concentração está acima do limiar mínimo de eficácia (T> *Minimum inhibitory concentration* [MIC]). Rapidamente após a diminuição da sua concentração, verifica-se replicação bacteriana.

2.2.2. Glicopeptídeos

Apresentam atividade bactericida contra cocos Gram-positivos aeróbios e anaeróbios, incluindo *Methicillin-resistant S. aureus* (MRSA).

O seu alto Peso Molecular (PM) diminui a penetração tecidular. Atuam por ligação à parede celular tornando a mesma instável. O mecanismo mais frequente de resistência é o aumento da quantidade do alvo (traduzido em microscopia eletrónica por espessamento da parede). São antibióticos cuja ação depende da exposição ao alvo, sendo o seu parâmetro *pharmacokinetic* (PK) */pharmacodynamic* (PD) a *area under the curve* (AUC) / MIC.

Apresentam variabilidade inter e intra individual da PK, pelo que é habitualmente sugerida a *therapeutic drug monitoring* (TDM) [7]. A administração em perfusão contínua facilita o manuseio da dose.

2.2.3. Polimixinas

As polimixinas atuam por efeito "detergente" da membrana citoplasmática dos bacilos Gram-negativos, aumentando a sua permeabilidade, o que leva à morte da bactéria. Mantêm atividade contra bacilos não fermentadores como os *Acinectobacter* e as *Pseudomonas*.

A sua atividade bactericida *in vitro* é potente, mas a sua eficácia *in vivo* poderá estar comprometida pelo seu elevado PM, logo, menor difusão tecidular.

A colistina, anteriormente designada polimixina E, é administrada como pró-fármaco. Só após a sua metabolização é que se torna ativa. Desta forma, a sua curva de concentração-T é condicionada pelo metabolismo do doente e é escassamente previsível pelo tipo de posologia.

Consequentemente, embora este seja um fármaco concentração-dependente, a sua posologia é influenciada por estas condicionantes [8].

A dosagem proposta é claramente superior ao classicamente utilizado, para manter a sua atividade. O facto de as bactérias apresentarem taxas de resistência muito baixas (em particular à colistina), em conjunto com a sua neurotoxicidade e nefrotoxicidade potencial, leva a colocar esta classe como fármaco de reserva, para situações clínicas de PAN resistência.

Ainda que estudos *in vitro* apontem para sinergismo de atividade com os *ß*-lactâmicos, tal nunca foi valorizado de forma significativa na prática clínica.

2.2.4. Macrólidos

São fármacos que atuam nos ribossomas bacterianos, subunidade 50S. Inibem a síntese proteica, pelo que existe “paragem” no metabolismo bacteriano, bem como acumulação de substâncias tóxicas, o que leva à sua morte.

São antibióticos predominantemente dependentes da exposição às bactérias (AUC/MIC dependentes). Ainda assim, o facto de terem também atuação a nível intracelular [9], atingindo concentrações fortemente bactericidas dentro dos macrófagos, leva a que o seu comportamento bactericida não seja linear. São assim eficazes contra organismos intracelulares, em particular as bactérias ditas atípicas, causa de pneumonia, incluindo a *Legionella pneumophila*.

As suas propriedades anti ribossomas também lhe permitem ter eficácia na prevenção da síntese dos biofilmes bacterianos. De salientar ainda que, na pneumonia grave da comunidade, tem sido repetidamente demonstrado que a associação destes fármacos com um *ß*-lactâmico melhora o prognóstico do doente [10].

A resistência do Pneumococos a estes agentes pode acontecer por mutação do gene ***e**ritromycin-**r**esistance-**m**ecanism* (*erm)* (alteração estrutural do alvo; resistência completa) ou do gene *mef* (mediada por bombas de efluxo; pode ser ultrapassada pela dose) [11].

2.2.5. Aminoglicosídeos

São fármacos ativos contra a generalidade dos bacilos Gram-negativos incluindo a *P. aeruginosa*. Bloqueiam a síntese das proteínas a nível da subunidade 30S.

Têm um efeito bactericida muito rápido, particularmente contra bactérias em multiplicação ativa. A sua eficácia é proporcional à relação entre o pico de concentração e a MIC bacteriana. Apresentam efeito pós-antibiótico prolongado, ou seja, mesmo após a sua concentração ser sub-terapêutica, não se verifica multiplicação bacteriana durante um tempo longo (habitualmente 5-8h).

As suas ototoxicidade e nefrotoxicidade são repetidamente apontadas como limitadoras do uso, estando relacionadas com a deposição continuada destes fármacos a nível tecidular.

A utilização de doses elevadas com intervalo alargado tem assim diferentes benefícios:

- Maximiza o pico de concentração e a eficácia bactericida;
- Aumenta o tempo de vale, permitindo atingir a fase ð da curva PK, ou seja, o tempo de libertação do fármaco dos tecidos;
- Permite diminuir a tolerância bacteriana aos aminoglicosídeos [12].

Esta estratégia foi associada à diminuição da toxicidade e, embora de forma não constante, à melhoria dos resultados clínicos.

Os aminoglicosídeos têm uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas muito baixa, circulando livremente, o que os torna muito eficazes para controlar as bacteriemias. De igual forma, são muito sensíveis às variações da PK associadas à doença crítica, pelo que poderá ser vantajoso dosear os seus níveis séricos e adequar a dose de acordo com os aplicativos disponíveis para esse efeito [13].

2.2.6. Fluoroquinolonas

As fluroquinolonas atuam durante a replicação bacteriana, nomeadamente por inibição da duplicação da hélice do DNA. Inibem as enzimas (topo isomerases) responsáveis pela estabilização dessa hélice durante a sua multiplicação, levando ao seu re-enrolamento aleatório, logo ineficaz.

A sua atividade bactericida está relacionada com o seu pico de concentração e, em dose mais baixa com a dose total de exposição, a AUC [14]. Picos muito elevados de concentração podem ser tóxicos para o sistema nervoso central (SNC).

Do ponto de vista PK/PD, a eficácia das fluoroquinolonas contra bactérias Gram-negativo é máxima quando a AUC/MIC ultrapassa os 125. Já para bactérias Gram-positivo esse valor está próximo de 35 [15].

Estão descritos dois mecanismos bacterianos comuns, de resistência a estes fármacos, a mutação do alvo e o desenvolvimento de bombas de efluxo. Estas últimas podem ser ativas para diferentes fármacos, incluído carbapenemos.

A utilização desta classe de antibióticos está também associada à desrepressão de ESBL, pelo que a sua utilização empírica é desaconselhada.

De salientar que as fluroquinolonas respiratórias (levofloxacina, moxifloxacina) têm atividade para *Pneumococos*, *Haemophilus* e microrganismos atípicos, pelo que podem ser usados em monoterapia em doentes intolerantes aos *ß*-lactâmicos.

Bibliografia

1. Erdem H, Tetik A, Arun O, Besirbellioglu BA, Coskun O, Eyigun CP. War and infection in the pre-antibiotic era: The Third Ottoman Army in 1915. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(9):690-695.
2. Gould K. Antibiotics: From prehistory to the present day. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(3):572-575.
3. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Impact of Pharmacokinetics of Antibiotics in ICU clinical practice. *ICU Manag Pract*. 2013;11(3):30-33.
4. Livermore DM. Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(4):283-294.
5. Pea F. Plasma pharmacokinetics of antimicrobial agents in critically ill patients. *Curr Clin Pharmacol*. 2013;8(1):5-12.
6. Tumbarello M, Trecarichi EM, Rosa FG De, et al. Infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae : differences in therapy and mortality in a multicentre study. 2015;(April):13-15.
7. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant S. aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatr. *Am J Heal Pharm*. 2020;77(11):835-863.
8. Al Ramahi JW. Colistin in Critically Ill Patients: A Critical Review. *Int Arab J Antimicrob Agents*. 2014:1-15.
9. Butts JD. Intracellular Concentrations of Antibacterial Agents and Related Clinical Implications. *Clin Pharmacokinet*. 1994;27(1):63-84.
10. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):612-620.
11. Bozdogan B, Appelbaum PC. Macrolide resistance in Streptococci and Haemophilus influenzae. *Clin Lab Med*. 2004;24(2):455-475.
12. Craig WA. Optimizing Aminoglycoside Use. *Crit Care Clin*. 2011;27(1):107-121.
13. Drusano GL, Louie A. Optimization of aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2528-2531.
14. Owens RC, Ambrose PG. Clinical use of the fluoroquinolones. *Med Clin North Am*. 2000;84(6):1447-1469.
15. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2070-2082.

3. Antibióticos ß-lactâmicos

Cátia Caneiras, PharmD, MSc, PhD

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Instituto Universitário Egas Moniz

3.1. Estrutura, mecanismo de ação e espetro de atividade

Os antibióticos ß-lactâmicos são uma classe ampla de antibióticos, que inclui a penicilina e seus derivados, apresentando em comum o anel β-lactâmico na sua estrutura molecular (Figura 3). Apresentam um efeito bactericida, estando associados a uma vasta lista de indicações clínicas. Os antibióticos ß-lactâmicos são indicados para a profilaxia e tratamento de infeções causadas por microrganismos suscetíveis. Tradicionalmente, os antibióticos ß-lactâmicos eram ativos apenas contra bactérias Gram-positivo, mas o desenvolvimento de antibióticos de espectro alargado, ativos contra vários organismos Gram-negativo, aumentou a utilidade dos antibióticos ß-lactâmicos em múltiplas infeções associadas aos cuidados de saúde.

Todos são caracterizados por uma elevada eficiência e uma toxicidade relativamente baixa, tornando-os a classe de antibióticos mais frequentemente utilizada na prática clínica para o tratamento de múltiplas patologias infeciosas, representando cerca de 70% da terapêutica antimicrobiana.

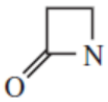


Figura 3 - Anel β-lactâmico no núcleo estrutural.

As subclasses de ß-lactâmicos utilizados no tratamento de infeções, compreendem:

- As penicilinas, aminopenicilinas, ureídopenicilinas, que podem ser naturais ou semissintéticas;
- As cefalosporinas, que são os ß-lactâmicos os que apresentam maior número de moléculas semi-sintéticas para tratamento, nomeadamente destinadas a infeções adquiridas na comunidade e hospitalares. Elas são divididas em gerações (1ª à 5ª geração);
- Os carbapenemos, dos quais se destacam o imipenem, meropenem e ertapenem;
- Os monobactâmicos, cujo antibiótico mais frequentemente utilizado é o aztreonam;
- O clavulanato, usado como inativador de betalactamase, enzima produzida por bactérias para resistirem a ação dos antibióticos ß-lactâmicos.

O mecanismo de ação dos antibióticos *ß*-lactâmicos compreende a inibição da síntese da parede celular (Figura 4). A fase final da síntese da parede bacteriana envolve a formação de tetrapeptídeos a partir dos pentapeptídeos (através da perda de um dos aminoácidos terminais), o que requer a ação de enzimas localizadas no espaço periplasmático, genericamente chamadas transpeptidases. O anel β-lactâmico é estruturalmente semelhante à região do pentapéptido ao qual estas enzimas se ligam, pelo que é capaz de se ligar a elas covalentemente e assim evitar a formação da parede celular. É por isso que estas enzimas são também chamadas PBP. Sem a parede, a bactéria é exposta ao ambiente e morre devido a alterações na pressão osmótica. Portanto, para que os antibióticos *ß*-lactâmicos funcionem, as bactérias devem estar na fase de multiplicação, dado ser nessa fase que a parede celular é sintetizada.

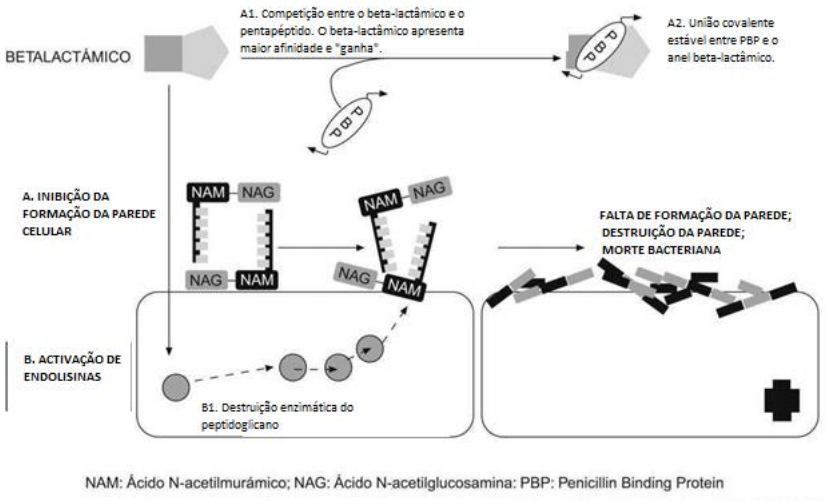


Figura 4 - Mecanismo de ação dos antibióticos *ß*-lactâmicos.
Adaptado de: Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27:116-29.

Não obstante o aparecimento de bactérias resistentes aos *ß*-lactâmicos, maioritariamente por produção de β-lactamases, a penicilina continua a ser tratamento de escolha em várias infeções. Por sua vez, as cefalosporinas têm uma ampla gama de indicações e os carbapenemos são os antibióticos de última linha em infeções associadas aos cuidados de saúde e em infeções causadas por bactérias MDR. Finalmente, os inibidores de β-lactamases permitem a recuperação do espectro de atividade dos antibióticos *ß*-lactâmicos quando a resistência é causada pela produção de β-lactamases.

3.2. Reações adversas e reações cruzadas

As reações adversas mais comuns com antibióticos β-lactâmicos incluem: diarreia (em especial com a combinação de amoxicilina e ácido clavulânico), náuseas, erupção cutânea,

urticária, infeção fúngica (inclui candidíase). Dor e inchaço no local da injeção também são comuns com antibióticos *ß*-lactâmicos administrados por via parenteral.

Estima-se que possam ocorrer reações alérgicas a qualquer antibiótico β-lactâmico até 10% das pessoas às quais é disponibilizado tratamento com esta classe de antibióticos. Aproximadamente 2% das pessoas tratadas com *ß*-lactâmicos são alérgicas a estes antibióticos, particularmente às penicilinas e cefalosporinas. As alergias são geralmente causadas pela união de *ß*-lactâmicos (hapteno) com macromoléculas endógenas (portadores), para formar o que é chamado de "imunogénico". O complexo β-lactâmico-proteína endógena, ao contrário do β-lactâmico isolado, é capaz de gerar uma resposta imune.

Os β-lactâmicos constituem a causa mais frequente de reações de hipersensibilidade a fármacos mediadas por mecanismo imunológico específico. As reações imediatas ocorrem em 1 até 6 horas após a administração do beta-lactâmico, sendo geralmente IgE-mediadas. Traduzem-se clinicamente por urticária, angioedema e anafilaxia. As reações não imediatas ou tardias ocorrem após 1 hora da administração. São as reações mais comuns, sendo geralmente mediadas por células T. O tipo mais frequente é o exantema maculopapular ou morbiliforme. A maioria dos indivíduos que refere alergia aos β-lactâmicos pode tolerar esse grupo de antibióticos.

De facto, surge frequentemente a questão: “Podem-se utilizar β-lactâmicos em pessoas identificadas com alergias à penicilina?” Quanto à reação cruzada entre os diversos β-lactâmicos, nenhum estudo é totalmente conclusivo e nenhum deles elimina o risco de uma possível reação cruzada, mas todos eles assentam numa mesma base que é a baixa incidência de ocorrência (geralmente ocorre anafilaxia em aproximadamente 0,01% das pessoas) e o baixo risco existente aquando da administração de outro grupo de β-lactâmicos. Ou seja:

- Em pessoas com antecedentes consistentes com efeitos adversos por penicilinas ou cefalosporinas não imuno-mediados, os β-lactâmicos podem ser administrados sem restrições;
- De todos os β-lactâmicos, o aztreonam (0%) e os carbapenemos (0,87%) são os que apresentam as taxas de reatividade cruzada mais baixas com a penicilina, sendo que a evidência aponta que se podem administrar de forma segura na maioria das pessoas com alergia à penicilina;
- Existem diferenças significativas nas taxas de reação cruzada das diferentes cefalosporinas com as penicilinas. Isto deve-se às variações na estrutura química, principalmente nas cadeias laterais das penicilinas e cefalosporinas implicadas.

Acredita-se que a reatividade é maior entre os antibióticos pertencentes ao mesmo grupo ou que partilhem entre si cadeias laterais semelhantes, parecendo ser menos importante a partilha do anel β-lactâmico;

- No entanto, em pessoas com história clínica de reações alérgicas graves (anafilaxia, nefrite intersticial), o risco de reação cruzada é suficiente para contraindicar antibióticos *ß*-lactâmicos.

3.3. Inibidores das β-lactamases

Os inibidores da *ß* -lactamase não têm atividade antimicrobiana, mas são co-administrados com antibióticos *ß*-lactâmicos. O objetivo é evitar a inativação de antibióticos *ß*-lactâmicos pela produção de *ß* -lactamases, uma vez que se ligam irreversivelmente a estes e não possuem afinidade por PBP's. As β-lactamases são enzimas produzidas por bactérias que lhes conferem a capacidade de serem resistentes à ação dos antibióticos *ß*-lactâmicos, sendo este um dos principais mecanismos de resistência bacteriana. Como exemplo de inibidores de *ß*-lactamases temos o ácido clavulânico, o sulbactam e o tazobactam.

Em conclusão, os antibióticos *ß*-lactâmicos constituem a maior classe de antimicrobianos e a mais utilizada atualmente na prática clínica. São antibióticos de ação bactericida lenta, com atividade tempo-dependente, que geralmente apresentam boa distribuição e baixa toxicidade. Modificações efetuadas na molécula original deram origem a compostos com espectro antimicrobiano mais amplo. No entanto, o aparecimento progressivo de resistências antimicrobianas limita seu uso empírico e sua eficácia em determinadas situações. O farmacêutico, em colaboração com os demais profissionais de saúde e com a população, deve, portanto, promover o seu uso adequado de forma a salvaguardar a sua eficácia clínica.

3.4. Bibliografia

1. Dhaese, S., Van Vooren, S., Boelens, J., & De Waele, J. (2020). Therapeutic drug monitoring of β-lactam antibiotics in the ICU. Expert review of anti-infective therapy, 18(11), 1155–1164.
2. https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1788387
3. Fratoni, A. J., Nicolau, D. P., & Kuti, J. L. (2021). A guide to therapeutic drug monitoring of β-lactam antibiotics. Pharmacotherapy, 41(2), 220–233. https://doi.org/10.1002/phar.2505
4. Lima, L. M., Silva, B., Barbosa, G., & Barreiro, E. J. (2020). β-lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. European journal of medicinal chemistry, 208, 112829.
5. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829
6. Shenoy, E. S., Macy, E., Rowe, T., & Blumenthal, K. G. (2019). Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. JAMA, 321(2), 188–199. https://doi.org/10.1001/jama.2018.19283
7. Suárez, C., & Gudiol, F. (2009). Antibióticos betalactámicos [B-lactam antibiotics]. Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica, 27(2), 116–129. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.12.001

4. Glicopeptídeos, lipopeptídeos e polipeptídeos

Ana Raquel Freitas, PharmD, PhD

TOXRUN – Unidade de Investigação em Toxicologia, Instituto Universitário de Ciências da Saúde, CESPU; UCIBIO@REQUIMTE, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

4.1. Glicopeptídeos

4.1.1. Perspetiva histórica

Os dois primeiros antibióticos glicopeptídeos derivados de actinobactérias, vancomicina e ristocetina, foram descobertos de *Amycolatopsis orientalis* e *A. lurida*, respetivamente, na década de 1950 [1]. Ambos foram usados clinicamente para tratar infeções por bactérias Gram-positivo, mas a ristocetina foi posteriormente retirada do mercado devido à trombocitopenia que causava. A vancomicina foi aprovada para utilização clínica em 1958, mas a sua estrutura só foi determinada de forma inequívoca em 1982, 27 anos após o seu primeiro uso em humanos em 1955. À medida que os antibióticos de nova geração entraram no mercado, a utilização de vancomicina foi declinando até à década de 1980, quando a resistência aos tratamentos por β-lactâmicos evoluiu com o aumento de MRSA em hospitais. É importante realçar que o uso escasso da vancomicina nesta altura impediu o desenvolvimento da resistência a glicopeptídeos e a vancomicina ressurgiu na clínica como o antibiótico de escolha até serem relatados casos de resistência à vancomicina de alto nível. Seguiu-se a descoberta da teicoplanina que é também um antibiótico natural descoberto de uma actinobactéria do solo (*Actinoplanes teichomyceticus*) em 1978 e tendo sido aprovada em 1998 em muitos países, mas não nos Estados Unidos da América (EUA). A teicoplanina foi aprovada na Europa em 1998 e é atualmente usada em muitos países, mas nunca foi aprovada para uso nos EUA. Desde a década de 1990 e apesar da melhoria em métodos inovadores de espectroscopia e purificação, assistimos a um declínio na descoberta de glicopeptídeos [1]. Só no século XXI (a partir de 2009) assistimos ao lançamento da nova geração de glicopeptídeos que derivam dos primeiros por semi-síntese, a telavancina, a oritavancina e dalbavancina, todos eles aprovados para utilização clínica a nível mundial.

4.1.2. Mecanismo de ação e espetro de atividade

Os glicopeptídeos, incluindo os de nova geração, têm um mecanismo de ação idêntico, sendo ativos contra bactérias em crescimento por inibição da biossíntese do peptidoglicano e tendo um efeito geralmente bactericida. Estes antibióticos formam complexos com o dipeptídeo D-alanil-D-ala da cadeia peptídica do precursor do peptidoglicano do lípido II na interface membrana citoplasmática – parede celular, impedindo a transferência das unidades recém-sintetizadas para a parede em crescimento. Este acontecimento provoca a lise da célula bacteriana em crescimento por ação de autolisinas endógenas, tratando-se, portanto, de antibióticos bacteriolíticos [2,3]. Apesar do mecanismo de ação destes antibióticos ser geralmente idêntico existem especificidades únicas de interação com o envelope celular, o que faz com que alguns dos novos glicopeptídeos tenham maior potência que outros, como é o caso da oritavancina e telavancina, ou que haja diferenças no efeito sobre bactérias com mecanismos de resistência aos glicopeptídeos (oritavancina) [4].

Os glicopeptídeos são dotados de fraca atividade contra bactérias Gram-negativo, dado que são moléculas com elevado PM que não conseguem atravessar os canais de porina da membrana externa que as bactérias Gram-negativo possuem, com algumas exceções de estirpes de *Neisseria gonorrhoeae*.

4.1.3. Resistência bacteriana

A resistência que as bactérias podem apresentar aos glicopeptídeos pode ser **intrínseca ou natural** e, neste caso, temos as bactérias Gram-negativo com a membrana externa a dificultar a entrada do antibiótico ou algumas espécies de enterococos (*Enterococcus gallinarum, Enterococcus casseliflavus* com o gene *vanC*) e alguns géneros Gram-positivos (*Leuconostoc, Pediococcus, Lactobacillus* e *Erysipelothrix*) que têm naturalmente o alvo dos glicopeptídeos com menor afinidade [2, 4]. A resistência **adquirida**, ou seja, aquela que é transmissível entre bactérias diferentes (espécies ou mesmo géneros bacterianos diferentes) pode ser devida a uma alteração do alvo que é o que observamos nos enterococos com frequência ou devido a alterações da parede celular no caso dos estafilococos. Até à data, são conhecidos oito operões que conferem resistência adquirida aos glicopéptideos: VanA, VanB, VanD e vanM codificam para um alvo alterado, o dipeptídeo D-ala-D-Lactato em vez do D-alanil-D-ala, enquanto VanE, VanG, VanL e VanN codificam para o dipeptídeo D-ala-D-Serina, ambos com afinidade diminuída para os glicopeptídeos [5]. Destes oito operões conhecidos apenas o VanA e VanB estão amplamente disseminados em enterococos de origem hospitalar com descrições raras dos restantes. A nível nacional em particular temos observado até à data um grande predomínio do genótipo VanA tanto no ambiente hospitalar como na comunidade.

Os genes que codificam para D-Ala-D-Lac estão associados a uma maior expressão da resistência e a MIC mais elevadas porque a substituição de D-Ala-D-Ala por D-Ala-D-Lac diminui a afinidade de ligação 1000 vezes, enquanto a substituição com D-Ala-D-Ser é menos dramática e reduz afinidade de ligação em menor grau (7x).

VanA é o genótipo mais amplamente distribuído por diferentes géneros já que os outros estão praticamente limitados ao género enterococos e a sua disseminação ocorre quase sempre através de plasmídeos que é o que acontece por exemplo nos casos raros descritos de Vancomycin-resistant S. aureus (VRSA) que adquiriram um plasmídeo com VanA de enterococos.

	D-Ala-D-Lac				D-Ala-D-Ser				
Fenótipo	**VanA**	**VanB**	**VanD**	**VanM**	**VanE**	**VanG**	**VanL**	**VanN**	**VanC**
CMI vancomicina	16-1000	4-1024	64-256	128->256	8-32	16	8	12-16	2-32
CMI teicoplanina	16-512	≤0.5-1	4-64	0.5->256	0.5	0.5	sensível	0.5-1.5	≤0.5-1
Expressão	Indutível	Indutível	Constitut.	Indutível	Variável	Indutível	Indutível	Constitut.	Ind./Const.
Localização	**Plasmídeo** / Crom.	**Crom.** / Plasm.	Cromossoma	Plasmídeo	Crom.	Crom.	Crom.	Plasmídeo	Crom.
Distribuição	*Enterococcus* spp. *S. aureus* /MRSA *Bacillus circulans* *Oerskovia turbata* *A. haemolyticum*	*Enterococcus* spp. *S. bovis* *S. gallolyticus*	*E. faecium* *E. faecalis* *E. raffinosus*	*E. faecium*	*E. faecalis*	*E. faecalis*	*E. faecalis*	*E. faecium*	*E. gallinarum* *E. casseliflavus*

Abreviaturas: CMI, Concentração Mínima Inibitória; Crom.: cromossoma; Plasm.: plasmídeo; Constitut.: constitutiva; Ind.: indutível

Figura 5 - Resumo das caraterísticas fenotípicas e genotípicas, localização e distribuição dos operões que codificam para a resistência aos glicopeptídeos.

É ainda de salientar que o operão VanB não é induzido pela teicoplanina, nem pela telavancina ou dalbavancina e por isso os enterococos com o genótipo VanB são suscetíveis a estes novos glicopeptídeos. O único glicopeptídeo que retém atividade *in vitro* contra enterococos ou *S. aureus* com o genótipo VanA é a oritavancina devido a especificidades no mecanismo de atuação por parte deste antibiótico (interfere adicionalmente com a transpeptidação). De qualquer forma, existem muito poucos estudos clínicos que confirmem *in vivo* esta previsão.

- ***Vancomycin-Variable Enterococci* (VVE)** – Estes enterococos têm despertado a nossa atenção em anos mais recentes por estarem a aumentar de número. VVE são enterococos positivos para VanA mas sensíveis aos glicopeptídeos e com a capacidade de reverterem para um fenótipo de resistência durante ou após a exposição à vancomicina. O número de estudos a descreverem estes VVE tem aumentado na última década incluindo em associação com surtos hospitalares tendo sido também já descritos em hospitais portugueses. Estes casos podem passar despercebidos na rotina hospitalar e isto constitui um desafio no diagnóstico clínico com possíveis falhas terapêuticas.

- **VRSA, *Vancomycin-intermediate S. aureus* (VISA), *Heterogeneous vancomycin-intermediate S. aureus* (hVISA)** – No caso de *S. aureus*, a resistência aos glicopeptídeos é muito mais rara e designamos VISA às bactérias que apresentam uma resistência intermédia à vancomicina e hVISA às bactérias que caem dentro da suscetibilidade, mas em que uma parte da população apresenta resistência intermédia. As bactérias com este tipo de resistência têm paredes celulares mais espessas dificultando o acesso do antibiótico e a maioria de casos de VISA são reportados em isolados de MRSA hospitalares que evoluem durante a terapia prolongada com glicopeptídeos e em particular em infeções com uma elevada carga bacteriana (por exemplo, endocardite, osteomielite). Os VRSA correspondem a *S. aureus* clinicamente resistentes à vancomicina que adquiriram o operão VanA com casos muito esporádicos descritos. O número de casos de bactérias com heterorresistência e de falhas terapêuticas tem aumentado nos últimos anos o que levou a alterações nos pontos de corte clínicos atuais [*Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) www.clsi.org/ *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), www.eucast.org]], já que uma MIC de 4 mg/L ou mais tem sido observada nestes casos [6].

4.1.4. Indicações terapêuticas

Os glicopeptídeos apresentam atividade antibacteriana quer *in vitro* quer *in vivo* contra patógenos Gram-positivo importantes como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* se suscetíveis e ainda outras espécies como *Clostridium difficile*. Devido à natureza físico-química dos glicopeptídeos que resulta numa biodisponibilidade oral muito limitada, o seu uso tem sido restrito à administração parental, com exceção da terapia oral (intraluminal) contra colite por *C. difficile* já que é minimamente absorvida e alcança concentrações elevadas no intestino. Assim, os glicopeptídeos (principalmente a vancomicina) estão indicados em:

- Infeções graves por estafilococos MRSA ou em doentes intolerantes às penicilinas;
- Endocardites estafilocócicas e enterocóccicas (neste caso em associação com gentamicina);
- Endocardites estreptocócicas ou por *Corynebacterium;*
- Enterocolites por *S. aureus;*
- Na colite pseudomembranosa por *C. difficile;*
- *Skin and Soft Tissue Infections* (SSTI) severas por *S. aureus* (todos os glicopeptídeos);
- Pneumonias por *S. aureus* adquiridas durante a hospitalização ou pneumonia associada à ventilação (vancomicina, teicoplanina, telavancina).

4.1.5. Propriedades farmacocinéticas e efeitos secundários

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico, anfotérico e hidrófilo. Pelo facto de ser uma molécula muito grande e de ter propriedades PKs desfavoráveis, é muito pouco absorvida no trato gastrointestinal (<10%) sendo usado oralmente apenas no tratamento da enterocolite [3]. Apresenta uma fraca penetração nos tecidos e a administração via endovenosa (EV) em soro deve ser lenta para evitar fenómenos alérgicos. Pode ser bastante irritante para os tecidos e dolorosa se administrada via intramuscular (IM); não atravessa com eficácia a barreira hematoencefálica; é eliminada por via urinária (dose deve ser ajustada em doentes com insuficiência renal [IR]) sendo nefrotóxica. O seu tempo de semi-vida (T ½) é curto, em média de 6 horas (4-11h), em doentes com função renal normal. Atualmente os efeitos adversos são atribuídos à rápida administração intravenosa (IV) de vancomicina, a qual provoca por exemplo o *red man syndrome* caraterizado por febre, eritema na base do pescoço e hipotensão. Este fenómeno não imunológico pode ser evitado se for administrada muito lentamente ou fazendo pré-tratamento dos doentes alérgicos com anti-histamínicos.

A teicoplanina apresenta uma maior lipofilia que a vancomicina facilitando a penetração nos tecidos; pode ser administrada por via IM ao contrário da vancomicina e também por via EV. O T ½ é de 40-70 horas (1 dose única/dia) e os efeitos secundários são semelhantes aos da vancomicina, mas exibe menor nefro/ototoxicidade e o *red-man-syndrome* é menos frequente.

Os novos glicopeptídeos semi-sintéticos têm T ½ muito longos o que é uma vantagem por permitirem tratamentos unidose, por outro lado geram uma exposição prolongada de níveis sub-terapêuticos. As propriedades físico-químicas que levam a T ½ melhorados em comparação com a vancomicina também levam a diferentes propriedades de penetração nos tecidos, o que pode resultar em eficácia reduzida em alguns tipos de infeções, o que já foi observado por exemplo com a dalbavancina.

4.2. Lipopeptídeos

4.2.1. Daptomicina

4.2.1.1. Perspetiva histórica

A daptomicina foi descoberta de uma bactéria do solo (*Streptomyces roseosporus*) na década de 1980 pela empresa Lilly. Demorou até 1997 para os direitos serem adquiridos pela Cubist Pharmaceuticals sendo comercializada pela primeira vez apenas em 2003 nos EUA e em 2006 na Europa. A daptomicina é o único antibiótico lipopeptídeo aprovado para uso clínico [7].

4.2.1.2. Mecanismo de ação

É aniónica, mas adquire carga catiónica na presença de cálcio que é essencial à atividade antibacteriana. Curiosamente, esta estrutura é muito semelhante à dos péptidos catiónicos com atividade antimicrobiana que nós temos em diferentes tecidos e células e a exposição à daptomicina pode assim conferir redução da suscetibilidade cruzada a estes péptidos. Liga-se irreversivelmente ao fosfatidilglicerol na membrana citoplasmática, mediada por iões cálcio, sem atingir o citoplasma bacteriano. Provoca uma rápida despolarização da membrana devido ao efluxo de K^+ e ATP e leva à destruição do DNA, RNA e síntese proteica tendo um efeito bactericida sem lisar a célula. Para além desta perturbação da membrana que é semelhante à dos péptidos antimicrobianos humanos, há evidências que o seu mecanismo de ação acaba por também comprometer a síntese da parede celular por perturbar a função ou localização de algumas enzimas essenciais o que acaba por contribuir para a morte celular [7, 8].

4.2.1.3. Espetro de atividade e indicações terapêuticas

A daptomicina é ativa contra diferentes bactérias de Gram-positivo e tem muito menos atividade contra bactérias Gram-negativo porque estas têm muito menos quantidade do fosfatidilglicerol que é o alvo membranar da daptomicina [7]. É um antibiótico reservado para situações limite, quando outros antibióticos como a vancomicina falham, estando aprovada no tratamento de SSTI, bacteremia e endocardite infeciosa do lado direito causadas por MRSA. De notar que não pode ser usada para tratar infeções pulmonares por ser inativada pelo surfactante pulmonar.

4.2.1.4. Resistência bacteriana

O mecanismo de suscetibilidade diminuída à daptomicina é muito complexo, variável, multifatorial e pode ainda variar de estirpe para estirpe dentro de uma mesma espécie. Sabe-se atualmente que resulta de adaptações complexas na homeostasia da parede celular e metabolismo dos fosfolípidos da membrana. Há várias mutações cromossomais descritas como associadas a alterações no envelope celular e de uma forma geral alterações na composição da membrana têm sido associadas a enterococos enquanto alterações quer na membrana quer na parede celular têm sido associadas a *S. aureus*. Nos últimos anos tem-se verificado um aumento de casos de *S. aureus, Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* não suscetíveis à daptomicina mesmo na ausência de exposição prévia à daptomicina e geralmente após tratamentos prolongados, associados a infeções recalcitrantes e profundas e com alta carga bacteriana. A associação sinérgica de ß-lactâmicos com a daptomicina (aumentam a sua ligação à superfície celular) tem tido sucesso em diferentes situações com erradicação da bactéria (MRSA, *Vancomycin-resistant Enterococci* [VRE]), mas sem melhoria significativa dos doentes.

4.2.1.5. Propriedades Farmacocinéticas e efeitos secundários

A daptomicina exerce a sua atividade bactericida de uma forma dependente da dose usada, tem um T ½ longo com um efeito pós-antibiótico prolongado, permitindo uma dose diária única via IV. Tem alguma toxicidade nomeadamente por afetar o músculo esquelético, pode causar pneumonia eosinofílica e reações de hipersensibilidade anafiláticas e o seu uso prolongado tem sido associado ao surgimento de colite pseudomembranosa por *C. difficile*.

4.3. Polipeptídeos

4.3.1. Polimixina

4.3.1.1. Perspetiva histórica

As polimixinas foram uma das primeiras classes de antibióticas descobertas, entre 1947 (polimixina B) e 1949 (colistina), quando foram isoladas como metabolitos secundários de *Paenibacillus polymyxa var. colistinus* em fermentação.

4.3.1.2. Caraterísticas gerais e mecanismo de ação

As polimixinas são produtos de fermentação de diferentes espécies de *Bacillus* e na clínica só a polimixina B e a polimixina E (ou colistina) são usadas por serem as de menor toxicidade. Têm uma estrutura semelhante sendo antibióticos polipeptídicos cíclicos com estrutura cíclica e moléculas policatiónicas anfipáticas e anfotéricas. Atuam como detergentes nas membranas celulares causando a sua rutura. Interatuam com o lípido A do LPS da membrana externa, permitindo a penetração por deslocação dos iões Ca^{++} e Mg^{++} com quem competem resultando numa destabilização da membrana [8]. A natureza anfipática da polimixinas é essencial à sua atividade e sabe-se atualmente que atuam também ao nível do LPS da membrana citoplasmática o que é essencial para ocorrer a lise e morte celular [9].

4.3.1.3. Espetro de atividade e indicações terapêuticas

As polimixinas são apenas ativas contra bactérias de Gram-negativo já que a espessura da parede nas bactérias Gram-positivo impede a sua interação com a membrana citoplasmática e os alvos principais das polimixinas sao os grupos fosfato negativos do lípido A do LPS que apenas as bactérias de Gram-negativo têm. São tipicamente usadas como antibióticos de reserva no tratamento de infeções causadas por bactérias MDR incluindo enterobactérias resistentes a carbapenemos (ERC), *Acinetobacter baumannii* e *P. aeruginosa.* São tipicamente dadas de forma IV para infeções invasivas; também por inalação para infeções pulmonares (fibrose cística), oralmente na descontaminação de bactérias Gram-negativo do trato gastrointestinal ou em associação com outros fármacos em preparações tópicas para uso dermatológico e oftálmico.

No entanto, não são particularmente ativas, há falhas terapêuticas e a combinação com outros antibióticos tem sido crescentemente usada na clínica de forma a aumentar a sua atividade e a reduzir o desenvolvimento de resistência.

4.3.1.4. Resistência bacteriana

A incidência de bactérias importantes resistentes às polimixinas nomeadamente à colistina tem aumentado nos últimos anos e em particular em determinadas regiões como o Brasil ou o sudeste asiático. O mecanismo de resistência está associado a uma impermeabilização da membrana externa e alteração fosfolipídica da membrana citoplasmática. Esta resistência pode ser codificada por mutações, efluxo ou por genes transferíveis (genes *mobile colistin resistance* (MCR)) em plasmídeos.

4.3.1.5. Propriedades Farmacocinéticas e efeitos secundários

As polimixinas não são absorvidas por via oral sendo usadas sob a forma tópica ou parental e como são eliminadas lentamente por via renal concentram nos rins e apresentam uma elevada nefrotoxicidade [3]. Esta toxicidade tem limitado muito o uso da colistina e tem prevenido o aumento das doses usadas para conseguir obter melhores efeitos terapêuticos, no entanto há evidencias recentes que demonstram que as polimixinas são menos tóxicas do que foi reportado em anos anteriores já que gerimos atualmente as antibioterapias com mais cuidados evitando por exemplo administrar em paralelo outros fármacos nefro/neurotóxicos, doseamos de forma mais meticulosa alterações de fluidos e eletrólitos, entre outros cuidados.

4.3.2. Bacitracina

4.3.2.1. Perspetiva histórica

A descoberta da bacitracina em 1943 foi acidental quando se constatou que um microrganismo de uma ferida de uma perna de uma jovem tinha atividade antimicrobiana. O nome bacitracina advém da homenagem feita ao nome da senhora (Margaret Tracy).

É um polipeptídeo obtido de uma bactéria do solo, o *Bacillus licheniformis* que produz uma mistura de peptídeos em que a bacitracina A é o principal.

4.3.2.2. Características gerais e mecanismo de ação

A bacitracina apresenta maior estabilidade em associação com sais de zinco e o seu uso é apenas tópico. O mecanismo de ação da bacitracina consiste em inibir a síntese de parede celular, porém de uma forma diferente dos β-lactâmicos e dos glicopeptídeos. Para a síntese das cadeias de peptideoglicano que compõem a parede celular bacteriana, são necessárias pequenas partículas sintetizadas no interior da bactéria, que chegam até a parede, passando pela membrana, com o auxílio do bactoprenol que é um transportador transmembranar. Para que o transporte ocorra, é necessária a fosforilação do bactoprenol.

A bacitracina impede a fosforilação do bactoprenol de modo que o transporte transmembranar não ocorre com subsequente inibição da biossíntese do peptidoglicano e um efeito bacteriolítico para bactérias Gram-positivo (*Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus, Clostridioides*) em crescimento.

4.3.2.3. Espetro de atividade e indicações terapêuticas

Não tem atividade contra bactérias Gram-negativo (exceto *Neisseria* spp.) dado o seu elevado PM e a natureza hidrofóbica da molécula [3]. O seu uso está limitado a SSTI ou infeções oculares leves em pomadas tópicas ou preparações oftálmicas (usualmente em associação com neomicina e polimixinas) e apenas é usada por via oral para supressão da flora intestinal incluindo *C. difficile*.

4.3.2.4. Resistência bacteriana

A resistência à bacitracina é pouco comum, mas já foi detetada em *S. aureus* após tratamento tópico.

4.3.2.5. Propriedades farmacocinéticas e efeitos secundários

Não é absorvida por via oral e por via parental e é muito nefrotóxica. Reações alérgicas ou de hipersensibilidade são raras.

Bibliografia

1. Blaskovich et al. 2018. Developments in Glycopeptide Antibiotics. 4(5):715-735.
2. Butler et al. 2014. Glycopeptide antibiotics: back to the future. J Antibiot. 67(9):631-44.
3. Sousa JC, 2005. Manual de Antibióticos Antibacterianos. Fundação Fernando Pessoa.
4. Zeng D et al. 2016. Approved Glycopeptide Antibacterial Drugs: Mechanism of Action and Resistance. Cold Spring Harb Perspect Med. 6(12):a026989.
5. Stogios PJ et al. 2020. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. Protein Sci. 29(3):654-669.
6. Shariati A et al. 2020. Sci Rep. 10(1):12689.
7. Humphries et al. 2013. A current perspective on daptomycin for the clinical microbiologist. Clin Microbiol Rev. 26(4):759-80.
8. Ledger *et al*. 2022. Polymyxin and lipopeptide antibiotics: membrane-targeting drugs of last resort. Microbiology. 168(2):001136.
9. Sabnis A et al. 2021. Colistin kills bacteria by targeting lipopolysaccharide in the cytoplasmic membrane. Elife. 10:e65836.

5. Grupo MLS

Olga Cardoso, PharmD, PhD

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Macrólidos, Lincosamidas e Estreptograminas são três grupos de antibióticos que possuem mecanismos de ação e de resistência análogos, exibindo mesmo resistências cruzadas e daí a designação de grupo Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas (MLS).

5.1. Macrólidos

Os Macrólidos, estruturalmente, são lactonas macrocíclicas, classificadas de acordo com o número de átomos no anel lactónico. Na terapêutica humana utilizam-se macrólidos de 14 (eritromicina, claritromicina e roxitromicina), 15 (azitromicina) e 16 (espiramicina e miocamicina) átomos no anel lactónico.

5.1.1. Mecanismo de ação

Os alvos dos macrólidos são os ribossomas. Para atingir esse alvo, as moléculas têm de atravessar barreiras, como seja as paredes e as membranas citoplasmáticas das bactérias. Em relação às bactérias de Gram-positivo, esta passagem quer pela parede quer pela membrana citoplasmática é pacífica, sendo estas barreiras ultrapassadas por um processo passivo. Os macrólidos, no citoplasma vão ligar-se à subunidade 50S do ribossoma bacteriano, bloqueando o local P e evitando a translocação e/ou transpeptidação do peptídeo em formação.

5.1.2. Espectro de atividade

Os macrólidos começaram a ser desenvolvidos para terem atividade em *S. aureus*. Com o aparecimento do MRSA ainda mais sentido fizeram, no entanto, hoje em dia, já se observa bastante resistência nestas bactérias (dados do *European Centre for Disease Prevention and Control* [ECDC] em 2019 em Portugal verificaram 34,8% de resistência aos macrólidos). Boa atividade em *methicillin-susceptible Staphylococcus aureus (MSSA)*.

Quanto aos estreptococos, *Streptococcus penumoniae* apresenta uma resistência de 12,8% em Portugal, mas está com tendência para diminuir, segundo ECDC. *Streptococcus pyogenes* demonstra uma resistência mais elevada a este grupo de antibióticos, mas nas crianças alérgicas à penicilina têm sido considerados.

Os macrólidos têm boa atividade em bactérias de Gram-negativo fastidiosas, assim como em *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Borrelia* spp., anaeróbios e *Mycobacterium* spp. As Enterobacterobacteriales e bacilos de Gram-negativo não fermentadores são naturalmente resistentes a estes antibióticos.

5.1.3. Resistência bacteriana

Existem quatro mecanismos reconhecidos:

- Modificação do alvo ribossomal;
- Inativação do macrólido;
- Efluxo;
- Mutações nas proteínas ribossomais.

O mecanismo mais implicado nesta resistência, é sem dúvida, a alteração ribossomal por metilação. As metiltransferases são controladas por 8 genes *erm*. Estas metilases adicionam grupos metil em vários aminoácidos localizados no local de transferência da peptidil transferase e o resultado final é uma afinidade reduzida para o macrólido se ligar e daí a sua inatividade. Os genes *erm* podem ser plasmídicos ou cromossomais e podem ser indutíveis ou constitutivos. Aquando do fenótipo indutível, verificar-se-á resistência aos macrólidos de 14 e 15 átomos, mas os macrólidos de 16 átomos continuam a ter atividade. No caso de fenótipo constitutivo a resistência a todos os macrólidos é reconhecida.

A inativação dos macrólidos por vários tipos de enzimas também tem sido descrita.

Os sistemas de efluxo quer de bactérias de Gram-positivo quer de gram-negativo também acomodam este tipo de moléculas.

5.2. Lincosamidas

As lincosamidas são constituídas por três componentes:

- Um aminoácido;
- Um açúcar;
- Uma ligação amida que conecta os dois componentes anteriores.

Na terapêutica, os mais utilizados são Lincomicina e Clindamicina.

5.2.1. Mecanismo de ação

O alvo destas moléculas são os ribossomas. Para o atingirem ultrapassam as barreiras de modo passivo, em especial nas bactérias de Gram-positivo.

Nos ribossomas atuam na subunidade 50S de um modo semelhante aos macrólidos.

5.2.2. Espectro de atividade

Apresentam boa atividade em *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* e anaeróbios estritos. Sem atividade em Enterobacteriales e outros bacilos de Gram-negativo.

5.2.3. Resistência bacteriana

Resistência natural tanto da parte dos bacilos de Gram-negativo como dos enterococos.

A resistência adquirida pode acontecer por três mecanismos:

- Modificação do alvo bacteriano;
- Alteração da molécula;
- Redução da permeabilidade da parede.

Os genes *erm* indutíveis não conferem resistência a estes agentes, mas os constitutivos tornam-os inativos. Resistência cruzada com os macrólidos.

5.3. Estreptograminas

As estreptrograminas foram desenvolvidas devido à dificuldade de tratar infeções por estafilococos e enterococos.

Estruturalmente são macrolactonas e peptídeos, e em Portugal utiliza-se a associação de quinupristina (estreptogramina do grupo B) e dalfopristina (estreptrogramina do grupo A), existindo outras como a pristinamicina e a virginiamicina.

5.3.1. Mecanismo de ação

Atuam na subunidade 50S, em que a quinupristina inibe o alongamento da cadeia peptídica e a dalfopristina interfere com a peptidiltransferase, mecanismo sinergístico, tornando-as bactericidas.

5.3.2. Espectro de atividade

Muito utilizados em infeções por *S. aureus* (Met^R e Van^R); *E. faecium* Van^R; *S. pneumoniae* Pen^R e Eritromicina ^{R}, e anaeróbios estritos.

5.3.3. Resistência bacteriana

Semelhantes aos anteriores em que a expressão dos genes *erm* constitutivos conferem resistência a todos estes compostos.

5.4. Oxazolidinonas

As oxazolidinonas são compostos de síntese relativamente recentes, tendo-se desenvolvido vários compostos, mas apenas a Linezolida entrou no mercado como antibacteriano de uso humano. Esta é um composto tricíclico, com o core ozaxolidinona.

5.4.1. Mecanismo de ação

Atravessam as barreiras das bactérias de Gram-positivo sem dificuldade e vão atuar na síntese proteica.

Ligam-se na subunidade 50S, na interface com a subunidade 30S, impedindo a interação entre Met-*transfer RNA* (tRNA) e a subunidade 30S e bloqueando a formação do complexo de iniciação 70S, ou seja, inibindo a síntese proteica logo no início.

5.4.2. Espectro de atividade

Apresentam atividade em *Staphylococcus* spp. (MRSA, MSSA), *Enterococcus* spp. (VRE), *S. pneumoniae* (Pen^S e Pen^R). Não têm atividade em bactérias de Gram-negativo.

5.4.3. Resistência bacteriana

Em bactérias de Gram-negativo, a impermeabilidade da parede e as bombas de efluxo são funcionais contra este agente antibacteriano.

No caso das bactérias de Gram-positivo, têm sido descritas mutações nos genes ribossomais alvo, assim como a aquisição de uma metiltransferase que provoca alterações no ribossoma impedindo a atuação do antibiótico.

Bibliografia

1. www.ecdc.europa.eu
2. Antimicrobial Agents: antibacterials and antifungals. André Bryskier Ed. ASM Press 2005.
3. Manual of Clinical Microbiology. Patrick R. Murray Ed. in chief ASM Press 2007.
4. Antibióticos anti-bacterianos. João Carlos de Sousa. Publicações Farmácia Portuguesa, ANF.

6. Aminoglicosídeos, tetraciclinas, glicilciclinas e cloranfenicol

Nuno Rocha Pereira, MD

Centro Hospitalar Universitário de São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

6.1. Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos são fármacos que já se encontram em utilização clínica há várias dezenas de anos, tendo sido inicialmente obtidos a partir de actinomicetos do solo. Atualmente, para utilização clínica sistémica encontram-se disponíveis a estreptomicina, a gentamicina, a amicacina e a tobramicina. A plazomicina é um novo aminoglicosídeo com utilidade potencial no tratamento de agentes MDR*/Extensively drug-resistant (*XDR*)* mas que ainda não se encontra disponível em Portugal.

São fármacos bactericidas, com ação dependente da concentração e um importante efeito pós-antibiótico [1].

6.1.1. Mecanismo de ação

Os aminoglicosídeos atravessam a membrana externa através de porinas e posteriormente são transportados por mecanismo dependente de energia através da membrana citoplasmática. Este transporte dependente de energia tem importantes implicações: os agentes anaeróbios são habitualmente resistentes e os ambientes acídicos e com pouca concentração de O2 (exemplo: abcessos) são pouco favoráveis à sua ação. Após entrada na célula, ligam-se à subunidade 30S do ribossoma, inibindo desta forma a síntese proteica [2].

6.1.2. Espectro de atividade

A sua atividade é sobretudo importante sob as bactérias aeróbias Gram-negativo, apresentando atividade reduzida sobre bactérias Gram-positivo e bactérias anaeróbias. Têm atividade sobre micobactérias [3].

6.1.3. Resistência bacteriana

As bactérias podem ser resistentes aos aminoglicosídeos através de vários mecanismos:

- Diminuição da acumulação na célula (transporte dependente de energia e de O2; Bombas de efluxo);
- Inativação do fármaco por enzimas bacterianas (Mecanismo clinicamente mais relevante; Possibilidade de resistência cruzada; Ex: Estirpes de *E. faecalis* e *E. faecium* resistentes a todos os aminoglicosídeos);
- Diminuição da afinidade do antibacteriano para o ribossoma (Metilação do RNA ribossómico 16S; Pouco comum; Alto grau de resistência a todos os aminoglicosídeos).

Dos mecanismos elencados aquele que se encontra mais disseminado e tem maior relevância é o da inativação do fármaco por enzimas bacterianas [3].

6.1.4. Indicações terapêuticas

Em monoterapia, as indicações dos aminoglicosídeos são escassas e praticamente limitadas às infeções do trato urinário. No entanto, podem fazer parte de esquemas de associação por exemplo na pneumonia nosocomial, na endocardite bacteriana, na tuberculose (TB), na brucelose, etc. [3].

6.1.5. Farmacocinética

Os aminoglicosídeos são escassamente absorvidos por via gastrointestinal (<1%), apresentando excelente absorção pela via IM. Podem ser administrados por instilação em cavidades corporais e por via inalatória. Ligam-se de forma escassa a proteínas plasmática e têm um volume de distribuição que é próximo do Volume (V) do fluido extracelular. Apresentam má penetração nos tecidos e células, sendo excecional as altas concentrações que atingem no córtex renal, urina e endolinfa e perilinfa do ouvido interno.

São eliminados predominantemente por via urinária e podem ser removidos eficazmente através de técnicas dialíticas [3].

6.1.6. Toxicidade

As duas principais toxicidades dos aminoglicosídeos são a ototoxicidade e a nefrotoxicidade. Em relação à ototoxicidade, pode ser auditiva ou vestibular, sendo que a primeira é frequentemente reversível e a segunda é normalmente temporária. Quanto à nefrotoxicidade, esta é quase sempre reversível, e é mais frequente em doentes idosos, com doença renal prévia ou sob terapêutica com outros nefrotóxicos [3].

A utilização em dose única diária permite diminuir a toxicidade destes fármacos e maximizar as suas características PKs.

6.2. Tetraciclinas e glicilciclinas

As tetraciclinas são fármacos igualmente em utilização clínica há várias décadas. Hoje, encontram-se em utilização clínica sistémica a doxiciclina e a minociclina. A tigeciclina pertence a um grupo próximo das tetraciclinas que se designa por glicilciclinas e também se encontra disponível para utilização. Existe ainda um outro grupo, as fluorociclinas, de que a eravaciclina é o fármaco atualmente aprovado pelas instituições regulamentares, mas ainda não disponível em Portugal. Todos os fármacos destes grupos são bacteriostáticos.

6.2.1. Mecanismo de ação

As tetraciclinas atravessam a membrana externa através de porinas posteriormente atravessam a membrana citoplasmática por transporte ativo. Ligam-se à subunidade 30S do ribossoma, inibindo o acesso do aminoacil tRNA ao local A e desta forma impedindo a síntese proteica [3, 4].

6.2.2. Espectro de atividade

As tetraciclinas apresentam um espectro teórico muito largo, incluindo bactérias Gram-positivo e negativo, bactérias atípicas, espiroquetas, etc. No entanto, este espectro largo é atualmente inconsistente, algo que limita a sua utilização em infeções comuns da comunidade. A tigeciclina, pela sua maior estabilidade perante os mecanismos de resistência mais comuns, recupera o especto antibacteriano teórico [3].

6.2.3. Resistência bacteriana

As bactérias podem ser resistentes às tetraciclinas através de vários mecanismos:

- Diminuição da acumulação da tetraciclina (influxo reduzido ou bombas de efluxo dependentes de energia);
- Produção de proteína de “proteção” do ribossoma;
- Inativação enzimática.

Os mecanismos mais relevantes são as bombas de efluxo e a produção de proteínas de proteção do ribossoma.

A tigeciclina liga-se ao local de ação com maior afinidade pelo que habitualmente consegue vencer o mecanismo da produção de proteína de proteção do ribossoma. Adicionalmente, a tigeciclina tem afinidade reduzida para as bombas de efluxo, tornando este fármaco ativo sobre várias bactérias que habitualmente não são sensíveis a tetraciclinas [3].

6.2.4. Indicações terapêuticas

Tal como assinalado acima, as tetraciclinas têm utilidade limitada nas infeções bacterianas comuns da comunidade. São agentes de 1ª linha nas infeções por bactérias atípicas (*Rickettsiae, Mycoplasma e Chlamydophilia)*. Podem ter utilidade nas infeções respiratórias, especialmente na inexistência de opções terapêuticas. São também fármacos de 1ª linha no tratamento da clamídia e são alternativas aos ß-lactâmicos na terapêutica da sífilis [3].

6.2.5. Farmacocinética

As tetraciclinas dispõem de excelente absorção oral, mas que pode ser afetada pela ingestão de catiões divalentes ou trivalentes. A tigeciclina não tem absorção oral relevante, motivo pelo qual apenas se encontra disponível para utilização por via EV.

Têm excelente penetração na maioria dos tecidos e secreções, incluindo a capacidade de atravessar a placenta e de serem secretadas no leite materno. As tetraciclinas são largamente excretadas na bilis e urina, não necessitando de ajuste na disfunção renal. A tigeciclina poderá necessitar de ajuste de dose de doença hepática avançada [3].

6.2.6. Toxicidade

As tetraciclinas são fármacos habitualmente bem tolerados, apresentando como efeitos mais comuns a toxicidade gastrointestinal e a fotossensibilidade. Podem apresentar também toxicidade hepática, em particular na gravidez [3].

6.3. Cloranfenicol

Encontra-se em uso clínico desde o final da década de 40 do século XX. No entanto, atualmente, a sua utilização nos países desenvolvidos em terapêutica sistémica é bastante rara. Esta escassa utilização está relacionada com a existência de alternativas terapêuticas com menor risco de toxicidade.

6.3.1. Mecanismo de ação

Atua por inibição da síntese proteica. Para exercer o seu efeito, o fármaco liga-se, de forma reversível, à cavidade da peptidil transferase (subunidade 50S) e inibe a ligação do aminoacil tRNA [3].

6.3.2. Espectro de atividade

É um fármaco de largo espectro com atividade sobre bactérias gram-positivo e gram-negativo, a maioria dos anaeróbios e ainda alguns agentes atípicos [3].

6.3.3. Resistência bacteriana

As bactérias podem ser resistentes através de vários mecanismos:

- Acetilação enzimática;
- Diminuição da permeabilidade da membrana;
- Bombas de efluxo;
- Alteração da subunidade 50S.

A acetilação enzimática é o mecanismo mais comum e por estar habitualmente localizado em plasmídeos a sua disseminação encontra-se facilitada [3].

6.3.4. Indicações terapêuticas

Nos países desenvolvidos a utilização sistémica está restrita a situações em que não exista alternativa terapêutica, sendo o fármaco ainda bastante utilizado em tratamentos tópicos.

Nos países em desenvolvimento é ainda utilizado no tratamento da meningite bacteriana e do abcesso cerebral, da febre tifóide, das riquetsioses, da tularemia e da peste [3].

6.3.5. Farmacocinética

Apresenta boa biodisponibilidade quando administrado por via oral. Trata-se de um fármaco bastante lipossolúvel e com excelente penetração na maioria dos tecidos. Apresenta metabolização hepática, com produção de um metabolito inativo. Este metabolito é eliminado por via urinária. Uma pequena fração do fármaco é eliminada na sua forma inalterada através de filtração glomerular (FG) [3].

6.3.6. Toxicidade

A principal toxicidade do fármaco é hematológica. A supressão medular é habitualmente reversível e pode ser antecipada através da monitorização frequente do hemograma. A anemia aplásica é bastante rara, mas apresenta mortalidade muito elevada e o seu aparecimento é imprevisível. Adicionalmente, pode causar nevrite ótica, que é habitualmente reversível e também *gray baby syndrome* [3].

Bibliografia

1. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: Critical interactions of 'Bug and Drug'. Nat Rev Micro. 2004, 2: 289-300
2. Kohanski M, Dwyer D, Collins J. How antibiotics kill bacteria: from targets to network. Nat Rev Micro. 2010, 8: 423-35
3. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC(Eds)
4. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2012, 12, 44-52

7. Quinolonas e Antimetabolitos

Jaime Conceição, PharmD, PhD

Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve; Algarve Biomedical Center Research Institute (ABC-RI)

Este capítulo aborda os fármacos antibacterianos pertencentes aos grupos das quinolonas e dos antimetabolitos (inibidores da síntese de folato e da redução de folato) (ver Tabela 1). Salienta-se que a ciprofloxacina, delafloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, prulifloxacina, dapsona, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina prata, sulfametoxazol, trimetoprim e o cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim [SXT/TMP]) são retratados com maior detalhe.

Considerando o **mecanismo de ação**, os fármacos apresentados são inibidores da função ou síntese dos ácidos nucleicos (quinolonas) e inibidores do metabolismo bacteriano (sulfonamidas, dapsona e trimetoprim) [1].

Tabela 1 - Fármacos pertencentes aos grupos das quinolonas e dos inibidores da síntese e da redução de folato.

Quinolonas	Inibidores da síntese de folato	Inibidores da redução de folato
Ácido nalidíxico Ciprofloxacina Delafloxacina Gatifloxacina Levofloxacina Lomefloxacina Moxifloxacina Norfloxacina Ofloxacina Ozenoxacina Prulifloxacina Sparfloxacina Trovafloxacina	Dapsona Mafenida Sulfacetamida Sulfadiazina Sulfadiazina prata Sulfametoxazol	Pirimetamina Trimetoprim

Em relação à **utilização durante a gravidez**, de acordo com os critérios definidos pela *Food and Drug Administration* (FDA):

- As quinolonas pertencem à classe D (evidência fetal em animais, mas a necessidade pode justificar o risco);
- As *sulfonamidas* pertencem à classe B (ausência de risco fetal demonstrada em experimentação animal ou em estudos humanos) ou à classe D se usadas perto do termo;

- O SXT/TMP pertence à classe X (nocivo para o feto, ou seja, o risco ultrapassa o benefício e, portanto, estão contraindicados na gravidez) [2].

7.1. Quinolonas

As quinolonas são agentes bactericidas que inibem a DNA-girase (topoisomerase II) e a topoisomerase IV [3, 4]. Em geral, as fluoroquinolonas possuem atividade contra *S. pneumoniae, Bacillus anthracis, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsbiella pneumoniae, L. pneumophila, Proteus mirabilis, P. aeruginosa, Serratia marcescens,* espécies de *Shigella* e *Mycobacterium tuberculosis* [1].

De acordo com o seu **espetro de atividade**, as quinolonas são normalmente divididas em quatro gerações (ver Figura 6), designadamente [5-7]:

- As quinolonas de **1.ª geração**, como o ácido nalidíxico, apresentam moderada atividade contra bactérias Gram-negativo, sendo utilizadas no tratamento infeções do trato urinário não complicadas;
- As quinolonas de **2.ª geração**, como a ciprofloxacina, possuem boa atividade contra bactérias Gram-negativo, bactérias atípicas (por exemplo, *Chlamydia spp.* e *Legionella spp.*) e limitada ação contra bactérias Gram-positivo;
- As quinolonas de **3.ª geração**, como a levofloxacina, apresentam boa atividade contra bactérias Gram-negativo, bactérias atípicas e boa ação contra bactérias Gram-positivo;
- As quinolonas de **4.ª geração**, como a prulifloxacina, possuem boa atividade contra bactérias Gram-negativo, muito boa atividade contra bactérias Gram-positivo, contra bactérias atípicas e boa atividade contra anaeróbios estritos.

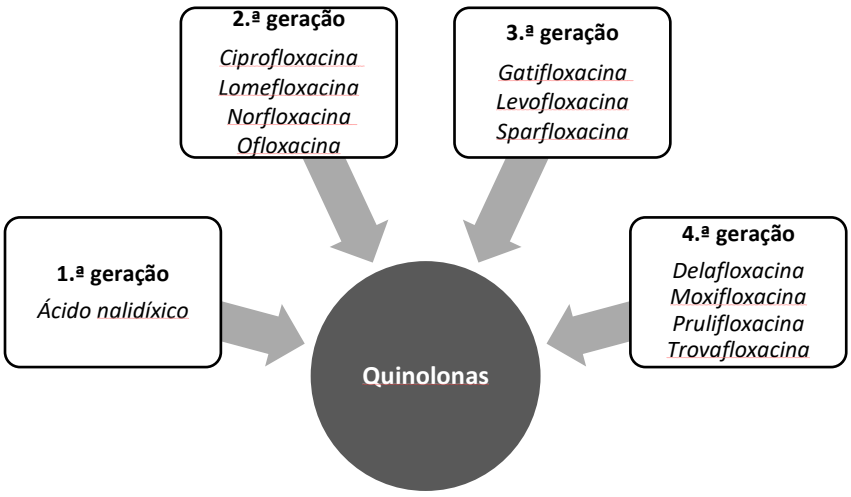


Figura 6 - As quatro gerações de quinolonas.

A **ciprofloxacina** apresenta diversas **indicações terapêuticas**, das quais se destacam as seguintes [1, 8]:

- Profilaxia pós-exposição e tratamento do carbúnculo (o fármaco alternativo é a doxiciclina);
- Tratamento de infeções do trato urinário complicadas e não complicadas (a levofloxavina também pode ser utilizada);
- Tratamento da diarreia do viajante causada pela *E. coli*.

A **levofloxacina** e a **moxifloxacina** são conhecidas como "fluoroquinolonas respiratórias" devido à sua atividade contra o *S. pneumoniae* [1, 7]. Adicionalmente, refere-se que a levofloxacina, em geral, é eficaz no tratamento de infeções que não respondem aos antibióticos β-lactâmicos, como a amoxicilina (+ ácido clavulânico, um inibidor das β-lactamases). A moxifloxacina apresenta boa atividade contra anaeróbios estritos e é usada no tratamento de infeções do trato respiratório (ITR), pele e intra-abdominais, e da doença inflamatória pélvica [9].

A **prulifloxacina**, quinolona de 4.ª geração e pró-fármaco do metabolito ativo, ulifloxacina, é utilizada no tratamento de infeções do trato urinário inferior agudas não complicadas e complicadas, exacerbações agudas da bronquite crónica e da rinosinusite bacteriana aguda [10, 11]. Refere-se, ainda, que este fármaco possui atividade em bactérias aeróbias Gram-positivas, aeróbias Gram-negativas e anaeróbias (*Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*), e que não é necessário ajustar a dose nos doentes idosos.

A **delafloxacina**, quinolona de 4.ª geração, é usada no tratamento de infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas, e da pneumonia adquirida na comunidade [12]. Este fármaco apresenta atividade em bactérias Gram positivas, Gram negativas e atípicas (*Chlamydia pneumoniae, L. pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae*), e os parâmetros PK não são alterados em doentes obesos (índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m^2) [13, 14].

A **ozenoxacina** é uma quinolona não fluoretada, utilizada no tratamento a curto prazo de impetigo não bolhoso em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 6 meses de idade ou mais, na forma farmacêutica de creme (utilização cutânea) [15, 16]. Este fármaco apresenta atividade em espécies de *Staphylococcus* (incluindo MRSA) e *Streptococcus*. Pode ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, o seu efeito indesejável mais notificado é a irritação no local de aplicação (<1% dos doentes) e não há evidências de toxicidade articular [17].

As quinolonas podem apresentar **outras indicações terapêuticas**, das quais se destacam:

- Tratamento da TB MDR, sendo a moxifloxacina e a levofloxacina frequentemente utilizadas (a ciprofloxacina também pode ser usada) [18];
- A levofloxacina pode ser utilizada no tratamento da úlcera péptica devido à infeção por *Helicobacter pylori* quando há ineficácia terapêutica ou resistência aos fármacos de primeira escolha (isto é, amoxicilina, tetraciclina, claritromicina ou metronidazol) [19];
- As "fluoroquinolonas respiratórias" (levofloxacina e moxifloxacina) podem ser usadas como adjuvantes no tratamento da pneumonia associada ao SARS-CoV-2 [20].

No que diz respeito aos principais **efeitos indesejáveis**, as quinolonas podem causar [21, 22]:

- Mialgia, artralgia, tendinites ou rutura de tendões;
- Diarreia, náuseas, vómitos ou dores abdominais;
- Fototoxicidade ou potencial fotoalergénico e sensibilizante;
- Aumento das transaminases;
- Cefaleias, tonturas, tremores ou parestesias;
- Insónia, alucinações ou agitação;
- Prolongamento do intervalo QT.

Salienta-se que estes fármacos interferem com o desenvolvimento das cartilagens ósseas e, por isso, não é recomendável a sua utilização em crianças, grávidas e durante a lactação. Assim, como para qualquer fármaco, a avaliação da relação benefício/risco ditará ou não a sua utilização terapêutica.

As quinolonas podem ser **administradas por diversas vias**, como oral (por exemplo, norfloxacina e ofloxacina), IV (por exemplo, ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina) e cutânea (por exemplo, ozenoxacina). O cálcio e outros catiões divalentes diminuem a absorção oral destes fármacos.

A maioria destes fármacos é **excretada** por via renal [23]. Deste modo, é necessário ajustar a dose na IR. Contudo, a moxifloxacina, como é excretada primariamente pelo fígado, não requer ajuste de dose na disfunção renal.

Quanto às **interações medicamentosas**, as quinolonas (por exemplo, ciprofloxacina) são agentes inibidores do citocromo P450 e, assim, podem aumentar as concentrações séricas de outros fármacos, como a teofilina, cafeína, varfarina e ciclosporina.

Os principais **mecanismos de resistência** a estes fármacos são três, nomeadamente:

- Alteração do seu local de ligação (DNA-girase e topoisomerase IV) devido à ocorrência de mutações;
- Diminuição da sua permeabilidade devido à diminuição de canais porina;
- Aumento do seu efluxo devido à presença de bombas de efluxo [24, 25].

7.2. Antimetabolitos

Os agentes antibacterianos antimetabolitos dividem-se em dois grupos principais, especificamente os inibidores da síntese de folato (por exemplo, sulfonamidas e a dapsona) e os inibidores da conversão do ácido di-hidrofólico em ácido tetra-hidrofólico (por exemplo, trimetoprim) [26]. O sulfametoxazol inibe a di-hidropteroato sintetase e o trimetoprim inibe a di-hidrofolato redutase.

As sulfonamidas são fármacos antibacterianos com ação bacteriostática, dos quais se evidenciam [27]:

- A **sulfadiazina** é utilizada no tratamento de infeções do trato urinário, profilaxia da febre reumática em indivíduos alérgicos à penicilina, e no tratamento da toxoplasmose em doentes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), em conjunto com a pirimetamina. Está contraindicada em doentes com IR ou Insuficiência Hepática (IH) grave, distúrbios hematológicos, porfiria aguda, lúpus eritematoso disseminado e deficiência da glucose-6-fosfato desidrogenase;
- A **sulfadiazina prata**, na forma farmacêutica de creme, é usada no tratamento e prevenção de infeções nas feridas, em particular queimaduras, úlceras da perna e úlceras de decúbito em adultos e crianças a partir dos 2 meses de idade. Apresenta atividade em bactérias Gram-negativas (por exemplo, *Pseudomonas* e *Klebsiella*) e Gram-positivas (por exemplo, *Staphylococcus* e *Clostridium*), em vírus (por exemplo, Vírus *Herpes simples [VHS]*), fungos (por exemplo, *Candida* e *Aspergillus*) e alguns protozoários (por exemplo, *Trichomonas* e *Leishmania*). Está contraindicada em crianças de idade inferior a 2 meses e prematuros e em grávidas de termo. Podem ocorrer ocasionalmente reações cutâneas (por exemplo, sensação de ardor ou dor) como efeitos indesejáveis;
- A **sulfacetamida** existe associada à prednisolona e à neomicina, na forma farmacêutica de pomada oftálmica, sendo utilizada no tratamento de afeções oculares que apresentem um carácter infecioso e inflamatório (por exemplo, conjuntivites).

Como principais **efeitos indesejáveis** das sulfonamidas, salientam-se a toxicidade hematológica (anemia hemolítica, granulocitopenia e trombocitopenia), a cristalúria (nefrotoxicidade), reações de hipersensibilidade (urticária, angioedema ou síndrome de *Stevens-Johnson*) e a icterícia nuclear (*kernicterus*) [28, 29].

As sulfonamidas são **administradas** pelas vias oral, IV, cutânea e retal; atravessam a barreira hematoencefálica e a placenta; e são excretadas na urina. A alteração da di-hidropteroato sintetase, a diminuição da permeabilidade celular e a maior produção do substrato ácido p-aminobenzóico constituem os principais mecanismos de resistência [30, 31].

A **dapsona**, um fármaco estruturalmente relacionado com as sulfonamidas, também inibe a di-hidropteroato sintetase [32]. Quanto às suas **indicações terapêuticas**, destacam-se as seguintes [33, 34]:

- Tratamento e profilaxia da lepra ou hanseníase (bacteriostática contra *Mycobacterium leprae*);
- Tratamento e profilaxia de pneumonias provocadas por *Pneumocystis jiroveci* e profilaxia da malária ou paludismo, como alternativa;
- Tratamento da dermatite herpetiforme e de outras dermatoses;
- Tratamento da policondrite atrofiante;
- Tratamento da acne em situações em que a *isotretinoína* está contraindicada ou não é tolerada.

Os seus **efeitos indesejáveis** mais frequentes são anemia hemolítica, metahemoglobinemia e neuropatia periférica. Está contraindicada em casos de anemia grave, disfunção renal e hepática, e na deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase.

O **trimetoprim** inibe a di-hidrofolato redutase, é 20 a 50% mais potente do que as sulfonamidas, e é utilizado no tratamento de infeções do trato urinário e da prostatite bacteriana [35, 36]. Os seus principais **efeitos indesejáveis** são a anemia megaloblástica e a leucopenia.

A associação **SXT/TMP** é também denominada por cotrimoxazol; ambos os fármacos são bacteriostáticos quando utilizados individualmente, mas possuem um efeito sinérgico e bactericida quando utilizados em combinação. As principais **aplicações terapêuticas** do cotrimoxazol são [37, 38]:

- Tratamento de SSTI por MRSA adquiridas na comunidade;
- Tratamento de infeções respiratórias causadas por *H. influenzae*;

- Tratamento de infeções respiratórias causadas pela *Legionella pneumophilia*;
- Tratamento da pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii*, particularmente em doentes com SIDA;
- O cotrimoxazol ou a ampicilina são eficazes no tratamento da septicemia e da meningite causada pela *Listeria monocytogenes*;
- Tratamento de infeções do trato urinário crónicas;
- Tratamento da shigelose e da gastroenterite por *Salmonella*.

Todavia, esta associação não é eficaz contra *P. aeruginosa*, espécies de bacteróides, espiroquetas, *Mycobacterium*, *Rickettsia* e *Mycoplasma*.

O *cotrimoxazol* apresenta os seguintes **efeitos indesejáveis** [38, 39]:

- Náuseas, vómitos e diarreia;
- Toxicidade hematológica (anemia megaloblástica, leucopenia e trombocitopenia);
- Urticária;
- Hipercalemia e hipoglicemia.

Esta associação está **contraindicada** em reações gerais graves da pele, doenças megaloblásticas (por exemplo, trombocitopenia e anemia megaloblástica), determinadas anomalias hematológicas (por exemplo, porfiria aguda), distúrbios renais ou IR grave, distúrbios hepáticos graves ou perturbações na função hepática, bebés prematuros, recém-nascidos (RN) com problemas sanguíneos (por exemplo, hiperbilirrubinémia) e no 1.º trimestre de gravidez.

Por fim, refere-se o **iclaprim**, um fármaco inibidor da di-hidrofolato redutase, que está em desenvolvimento clínico para o tratamento de SSTI e da pneumonia nosocomial causadas por bactérias Gram positivas [40, 41].

Bibliografia

1. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. Farmacologia Ilustrada. 6.ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.
2. Osswald W, Caramona M, Gonçalves J, Pinheiro RL, Rodrigues A, Silva MJ, *et al*. Prontuário Terapêutico: Anexo 1 - Fármacos e gravidez. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed); 2016.
3. Linardi A, Santos-Junior JG, Richtzenhain MHV, Rocha e Silva TAA. Farmacologia Essencial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
4. Andriole VT. The quinolones: past, present, and future. Clin Infect Dis. 2005;41(Suppl 2):S113-9.
5. Terreni M, Taccani M, Pregnolato M. New antibiotics for multidrug-resistant bacterial strains: Latest research developments and future perspectives. Molecules. 2021;26(9):2671.
6. de Sousa JC. Manual de Antibióticos Antibacterianos. 2.ª ed. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa; 2006.
7. Guimarães S, Moura D, Soares da Silva P. Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas. Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. 5.ª ed. Porto: Porto Editora; 2006.
8. Cao D, Shen Y, Huang Y, Chen B, Chen Z, Ai J, *et al.* Levofloxacin versus Ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infections: Evidence-based analysis. Front Pharmacol. 2021;12:658095.
9. Tulkens PM, Arvis P, Kruesmann F. Moxifloxacin safety. Drugs R D. 2012;12(2):71-100.
10. Gourgoulianis K, Ruggieri A, Del Vecchio A, Calisti F, Comandini A, Esposito G, *et al*. Prulifloxacin effectiveness in moderate-to-severe acute exacerbations of chronic bronchitis: A noninterventional, multicentre, prospective study in real-life clinical practice-The "AIOLOS" study. Can Respir J. 2021;2021:6620585.

11. Blasi F, Aliberti S, Tarsia P, Santus P, Centanni S, Allegra L. Prulifloxacin: A brief review of its potential in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007;2(1):27-31.
12. Saravolatz LD, Stein GE. Delafloxacin: A new anti-methicillin-resistant staphylococcus aureus fluoroquinolone. Clin Infect Dis. 2019;68(6):1058-62.
13. Shiu J, Ting G, Kiang TK. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of delafloxacin. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2019;44(3):305-17.
14. Mogle BT, Steele JM, Thomas SJ, Bohan K, Kufel WD. Clinical review of delafloxacin: A novel anionic fluoroquinolone. J Antimicrob Chemother. 2018;73(6):1439-51.
15. Sahu JK, Mishra AK. Ozenoxacin: A novel drug discovery for the treatment of impetigo. Curr Drug Discov Technol. 2019;16(3):259-64.
16. Wren C, Bell E, Eiland LS. Ozenoxacin: A novel topical quinolone for impetigo. Ann Pharmacother. 2018;52(12):1233-7.
17. Vila J, Hebert AA, Torrelo A, López Y, Tato M, García-Castillo M, *et al*. Ozenoxacin: A review of preclinical and clinical efficacy. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019;17(3):159-68.
18. Peloquin CA, Davies GR. The treatment of Tuberculosis. Clin Pharmacol Ther. 2021;110(6):1455-66.
19. Manu P, Rogozea LM, Sandor V, Dumitraşcu DL. Pharmacological management of peptic ulcer: A century of expert opinions in Cecil Textbook of Medicine. Am J Ther. 2021;28(5):e552-e9.
20. Karampelaa I, Dalamaga M. Could respiratory fluoroquinolones, levofloxacin and moxifloxacin, prove to be beneficial as an adjunct treatment in COVID-19? Arch Med Res. 2020;51(7):741–2.
21. Scavone C, Mascolo A, Ruggiero R, Sportiello L, Rafaniello C, Berrino L, *et al*. Quinolones-induced musculoskeletal, neurological, and psychiatric ADRs: A pharmacovigilance study based on data from the Italian spontaneous reporting system. Front Pharmacol. 2020;11:428.
22. Baggio D, Ananda-Rajah MR. Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. Aust Prescr. 2021;44(5):161-4.
23. Wispelwey B. Clinical implications of pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. Clin Infect Dis. 2005;41(Suppl 2):S127-35.
24. Antibiotic Resistance Threats in the United States. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2019.
25. Millanao AR, Mora AY, Villagra NA, Bucarey SA, Hidalgo AA. Biological effects of quinolones: A family of broad-spectrum antimicrobial agents. Molecules. 2021;26(23):7153.
26. Capasso C, Supuran CT. Sulfa and trimethoprim-like drugs - antimetabolites acting as carbonic anhydrase, dihydropteroate synthase and dihydrofolate reductase inhibitors. J Enzyme Inhib Med Chem. 2014;29(3):379-87.
27. Ueda Y, Miyazaki M, Mashima K, Takagi S, Hara S, Kamimura H, *et al*. The effects of silver sulfadiazine on methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilms. Microorganisms. 2020;8(10):1551.
28. Khan DA, Knowles SR, Shear NH. Sulfonamide hypersensitivity: Fact and fiction. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(7):2116-23.
29. Elzagallaai AA, Sultan EA, Bend JR, Abuzgaia AM, Loubani E, Rieder MJ. Role of oxidative stress in hypersensitivity reactions to sulfonamides. J Clin Pharmacol. 2020;60(3):409-21.
30. Sköld O. Sulfonamide resistance: Mechanisms and trends. Drug Resist Updat. 2000;3(3):155-60.
31. Pavelquesi SLS, de Oliveira Ferreira ACA, Rodrigues ARM, de Souza Silva CM, Orsi DC, Rodrigues da Silva IC. Presence of tetracycline and sulfonamide resistance genes in Salmonella spp.: Literature review. Antibiotics (Basel). 2021;10(11):1314.
32. Molinelli E, Paolinelli M, Campanati A, Brisigotti V, Offidani A. Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues surrounding dapsone. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019;15(5):367-79.
33. Mungroo MR, Khan NA, Siddiqui R. Mycobacterium leprae: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options. Microb Pathog. 2020;149:104475.
34. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. Dapsone for acne: Still in use after half a century! J Cosmet Dermatol. 2021;20(7):2036-9.
35. Crellin E, Mansfield KE, Leyrat C, Nitsch D, Douglas IJ, Root A, *et al*. Trimethoprim use for urinary tract infection and risk of adverse outcomes in older patients: Cohort study. BMJ. 2018;360:k341.
36. Hawser S, Lociuro S, Islam K. Dihydrofolate reductase inhibitors as antibacterial agents. Biochem Pharmacol. 2006;71(7):941-8.
37. Batra P, Deo V, Mathur P, Gupta AK. Cotrimoxazole, a wonder drug in the era of multiresistance: Case report and review of literature. J Lab Physicians. 2017;9(3):210-3.
38. Brown GR. Cotrimoxazole - optimal dosing in the critically ill. Ann Intensive Care. 2014 4:13.
39. Plantaz MMEA, Veldman BAJ, Esselink AC, Fleuren HWHA, Kramers C. Co-trimoxazole induced hyperkalemia and potassium monitoring in hospitalized patients. Int J Clin Pharm. 2020;42(6):1405-11.
40. Huang DB, Dryden M. Iclaprim, a dihydrofolate reductase inhibitor antibiotic in Phase III of clinical development: a review of its pharmacology, microbiology and clinical efficacy and safety. Future Microbiol. 2018;13:957-69.
41. Noviello S, Huang DB, Corey GR. Iclaprim: A differentiated option for the treatment of skin and skin structure infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018;16(11):793-803.

8. Antibióticos para bactérias de Gram-positivo

Carla Novais, PharmD, PhD

UCIBIO@REQUIMTE; Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

A resistência aos antibióticos é uma ameaça à saúde publica global, estando associada a milhares de mortes anuais e a perdas económicas significativas. Se não forem tomadas medidas urgentes para controlar a emergência da resistência aos antibióticos prevê-se que, no ano de 2050, cerca de 10 milhões de pessoas morrerão anualmente com infeções por bactérias MDR, número de mortes que ultrapassa aquelas associadas a doenças como o cancro ou diabetes combinados. A resistência aos antibióticos diminui as alternativas terapêuticas disponíveis, aumenta o risco de infeções não tratáveis associadas a diversos procedimentos médicos (por exemplo, cirurgias, uso de imunossupressores), o tempo (T) de tratamento e de hospitalização dos doentes [1].

Entre as bactérias de Gram-positivo existem diversas espécies de cocos e bacilos a causar infeções humanas quer a nível comunitário quer a nível hospitalar, nomeadamente de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus, Clostridium, Bacillus, L. monocytogenes,* etc. Estas bactérias estão associadas a ITR superior e inferior, infeções do trato urinário, SSTI, infeções do SNC, endocardites, entre muitas outras [2]. As infeções podem ser simples ou complexas de tratar sendo, estas últimas, frequentemente associadas a estirpes MDR. O *Center for Diseases Control* dos EUA, no seu relatório de 2019 sobre resistência a antibióticos, divide as diferentes bactérias em graus de ameaças com necessidade de intervenção diversa. Entre as bactérias de Gram-positivo incluídas nas "ameaças urgentes com necessidade de intervenção urgente e agressiva" está o *C. difficile,* e entre a "ameaças sérias com necessidade de ação pronta e sustentada" estão VRE, MRSA e *S. pneumoniae* resistentes a diversos antibióticos [3].

8.1. Resistência a antibióticos em bactérias de Gram-positivo

A seleção de antibióticos para o tratamento de infeções por bactérias de Gram-positivo é frequentemente baseada no resultado de testes de suscetibilidade aos antibióticos. De acordo com a normas europeias disponibilizadas pelo EUCAST, quando as bactérias são classificadas como "suscetíveis" existe uma grande probabilidade de sucesso terapêutico associado ao uso de doses estandardizadas dos antibióticos.

O mesmo acontece quando as bactérias são classificadas como "suscetíveis, com exposição aumentada" sendo, neste caso, necessário aumentar a exposição das bactérias ao antibiótico por ajuste da dose ou da concentração no local de infeção [4]. São várias as classes de antibióticos às quais as bactérias de Gram-positivo podem ser suscetíveis, nomeadamente β-lactâmicos, glicopeptídeos, lipopéptidos, tetraciclinas, macrólidos, lincosamidas, aminoglicosídeos, quinolonas, entre muitas outras [5]. No entanto, numa percentagem reduzida de casos em que a bactéria é classificada laboratorialmente como suscetível ao antibiótico podem, ainda assim, ocorrer falhas terapêuticas. Estas podem ser associadas a diversos fatores, incluindo a ocorrência de populações tolerantes ao antibiótico. Estas populações são classificadas como sensíveis ao antibiótico, não se multiplicam na sua presença e não possuem mecanismos de resistência identificados. No entanto, *in vivo*, conseguem persistir quando expostas a altas doses do antibiótico bactericida, demorando muito mais tempo a ser eliminadas do organismo do doente. Estão assim associadas a tratamentos mais prolongados e a uma maior probabilidade de recidivas da infeção. A ocorrência de mutações também é mais provável nestas bactérias e, por isso, podem constituir uma primeira fase para emergência de uma verdadeira resistência. Entre as bactérias de Gram-positivo que podem ser tolerantes aos antibióticos estão *S. pneumoniae* tolerantes à vancomicina ou *S. aureus* tolerantes à daptomicina [6].

Quando as bactérias são classificadas como "resistentes" ao antibiótico existe uma elevada probabilidade de falha terapêutica se o antibiótico é selecionado como agente terapêutico [4]. Os mecanismos de resistência das bactérias de Gram-positivo podem estar associados a **resistência intrínseca** ou **adquirida**. Quando a bactéria é **intrinsecamente resistente** a um antibiótico significa que, naquela espécie, género ou grupo bacteriano, o antibiótico não consegue chegar ao local alvo ou este não existe e, por isso, não tem atividade. Assim, de forma a minimizar os erros terapêuticos e a diminuir a testagem laboratorial, o EUCAST disponibiliza informação relacionada com o que designa de "fenótipos de resistência esperados", onde estão incluídos os antibióticos aos quais se espera que >90% de um determinado grupo bacteriano (espécie, género ou outro) não seja suscetível a eles. Por exemplo, antibióticos como as polimixinas (o alvo na membrana externa não existe em bactérias de Gram-positivo), aztreonam (só tem afinidade para as PBPs de bactérias de Gram-negativo) ou ácido nalidíxico não têm atividade em bactéria de Gram-positivo. Assim, a maioria dos antibióticos associados a "fenótipos de resistência esperados" em bactérias de Gram-positivo não são considerados alternativas terapêuticas para infeções por estas bactérias, embora haja exceções.

Por exemplo, *Streptococcus* spp. e *Enterococcus* spp. são intrinsecamente resistentes aos aminoglicosídeos porque estes não conseguem passar a membrana citoplasmática e chegar aos ribossomas, o seu local alvo. No entanto, apesar dos aminoglicosídeos não poderem ser usados em monoterapia, combinações com antibióticos antiparietais (por exemplo, aminopenicilinas, vancomicina) podem ser consideradas, pois destabilizam a parede bacteriana e facilitam a chegada dos aminoglicosídeos ao local alvo, havendo uma ação sinérgica entre as duas classes de antibióticos [7].

Os **mecanismos de resistência adquiridos** podem estar associados a mutações que ocorrem de forma espontânea nos genes bacterianos e com impacto na ação do antibiótico. Também podem estar associados à aquisição de novos genes a partir de outras bactérias da mesma espécie e género ou de géneros diferentes. Estes genes adquiridos podem acumular-se em elementos genéticos móveis (por exemplo, plasmídeos ou transposões) ou no cromossoma bacteriano originando bactérias MDR. Estes novos genes podem codificar para mecanismos que vão desde bombas de efluxo que expulsam o antibiótico (por exemplo, tetraciclinas), a alterações do local alvo que perde afinidade para o antibiótico (por exemplo, vancomicina), até a produção de enzimas que inativam o antibiótico (por exemplo, enzimas inativadoras de aminoglicosídeos) [8]. Alguns genes que codificam para mecanismos de resistência estão associados a fenómenos de "resistência cruzada" em que um único mecanismo confere resistência a diferentes classes de antibióticos ou diferentes moléculas dentro mesma classe. Por exemplo o gene *poxtA*, que ocorre em bactérias como *Staphylococcus* spp. ou *Enterococcus* spp., codifica para resistência às oxazolidinonas (por exemplo, linezolida), fenicóis (por exemplo, cloranfenicol) e tetraciclinas [9]. Embora a maioria dos mecanismos de resistência adquirida aos antibióticos sejam facilmente detetáveis do laboratório, permitindo prever aqueles que estarão associados a falha terapêutica há, no entanto, situações de resistência adquirida cuja deteção pode ser mais difícil. Por exemplo, quando ocorrem fenómenos de heterorresistência (apenas parte da população bacteriana apresenta resistência) estes podem ser instáveis e difíceis de detetar, podendo conduzir a falhas terapêuticas. Heterorresistência já foi descrita, por exemplo, em alguns MRSA, VISA ou *S. pneumoniae* com resistência à penicilina [10].

A acumulação de vários genes de resistência a antibióticos em determinadas estirpes bacterianas pode contribuir para a seleção e expansão de clones MDR de alto risco (AR), com maior probabilidade de contactar e infetar doentes. Estes clones estão frequentemente associados a infeções difíceis de tratar e a contextos epidémicos ou pandémicos [11].

8.2. Alternativas terapêuticas para infeções por Gram-positivo difíceis de tratar

A maioria dos novos antibióticos com atividade bactericida ou bacteriostática contra bactérias de Gram-positivo associadas a infeções difíceis de tratar foram disponibilizados nos últimos 15 anos. Espera-se que cerca de 99% das bactérias de Gram-positivo MDR, para as quais estes antibióticos de diferentes classes são destinados, não possuam mecanismos de resistência para os mesmos e, por isso, o EUCAST reúne-os numa lista de "fenótipos de suscetibilidade esperados" associados a alguns géneros e espécies bacterianas [12]. Entre as vantagens destas novas moléculas estão questões PKs ou ligação do antibiótico a múltiplos alvos, aumentando a sua atividade e diminuindo a probabilidade de emergência de resistência bacteriana. A resistência ou diminuição de suscetibilidade a estes antibióticos constitui um sinal de alerta para o controlo da disseminação de bactérias resistentes aos mesmos entre doentes. De seguida serão referenciados alguns antibióticos aprovados pela *European Medicines Agency* (EMA) para o tratamento de infeções por bactérias de Gram-positivo difíceis de tratar.

8.2.1. Anti-parietais

8.2.1.1. β-lactâmicos

Os β-lactâmicos são antibióticos anti-parietais tendo como alvo as PBPs e inibindo a formação do peptidoglicano [5,13]. Algumas bactérias de Gram-positivo podem inativar os β-lactâmicos pela produção de β-lactamases, mas o mecanismo de resistência mais relevante consiste na produção de PBPs modificados com baixa afinidade para estes antibióticos [13]. Por exemplo, PBP2a, codificado pelo gene *mecA* adquirido por *S. aureus*, não tem afinidade para praticamente todos os β-lactâmicos. Também os PBP1a, PBP2b, PBP2x de *S. pneumoniae* ou PBP5 de *E. faecium* têm baixa afinidade para diversos β-lactâmicos. No entanto, a cefalosporina de 5ª geração ceftarolina pode ser considerada uma opção terapêutica para *Staphylococcus* ou *S. pneumoniae* resistentes a outros β-lactâmicos. Por exemplo, ela é ativa em MRSA porque tem a capacidade de se ligar a uma zona alostérica de PBP2a, expondo o seu centro ativo e permitindo a ligação de uma segunda molécula de ceftarolina a este, exercendo a sua atividade. A EMA recomenda a utilização de ceftarolina para pneumonias da comunidade associadas, por exemplo, a MRSA ou *S. pneumoniae*, e SSTI complicadas [13]. Este antibiótico pode ser utilizado em monoterapia ou em sinergismo com outros como a vancomicina ou daptomicina [14]. São poucos os isolados com resistência à ceftarolina, havendo descrições de *S. aureus* clínicos com mutações nos locais de ligação da ceftarolina ao PBP2a, sobrexpressão de PBP4, entre outros mecanismos. A resistência à ceftarolina pode ocorrer com ou sem exposição prévia a este antibiótico [15].

8.2.1.2. Glicopeptídeos e glicolipopétidos

Os glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina; introduzidas no mercado há décadas) inibem a biossíntese do peptidoglicano ao ligarem-se à ligação peptídica terminal (D-Ala-D-Ala) dos blocos precursores do peptidoglicano transportados pelo lipídeo II na interface membrana citoplasmática-parede celular, impedindo a sua incorporação no peptidoglicano em formação e conduzindo posteriormente à lise bacteriana por instabilidade do mesmo [5, 13]. Os glicopeptídeos são usados para o tratamento de infeções graves por bactérias de Gram-positivo MDR, nomeadamente MRSA, *Enterococcus* MDR incluindo à ampicilina e *Streptococcus* spp. MDR. São recomendados para diversos tipos de infeções nomeadamente SSTI, endocardites, ITR, meningites, do osso e articulações, intestinais, entre outras.

A resistência ao glicopeptídeos tem sido descrita mais frequentemente entre *E. faecium* e *E. faecalis,* embora as taxas de resistência possam variar muito entre regiões geográficas europeias. Estas bactérias adquirem transposões (por exemplo, Tn*1546*; Tn*5382*) com genes que codificam para alterações químicas na terminação peptídica (por exemplo, D-Ala-D-Lactato ou D-Ala-D-Serina) dos precursores do peptidoglicano que passam a ter baixa afinidade para os glicopeptídeos [13,14]. Os transposões associados à resistência aos glicopeptídeos podem ser móveis ou estarem localizados em plasmídeos com capacidade de disseminação, facilitando a sua dispersão entre *Enterococcus* spp. [13, 14]. A ocorrência de Tn*1546* ou outros elementos genéticos em outras bactérias de Gram-positivo (por exemplo, *S. aureus*, *C. difficile*) já foi descrita, mas com baixa frequência [13, 16]. Um segundo mecanismo de resistência que ocorre em *Staphylococcus* spp. está associado à acumulação de mutações em múltiplos genes cromossomais que conduzem, entre outras coisas, a um espessamento da parece celular com expressão falsos alvos com afinidade para a vancomicina que aí vai ficando aprisionada. Assim, não atinge o verdadeiro local alvo de atuação nos precursores do peptidoglicano associados ao lipídeo II. Adicionalmente, a acumulação de vancomicina no peptidoglicano cria um entupimento que dificulta a difusão de mais antibiótico. Estes *Staphylococcus* spp. com diminuição de suscetibilidade à vancomicina são denominados de VISA/V*ancomycin-intermediate Staphylococcus epidermidis* (VISE) e ocorrem mais frequentemente após terapêutica prolongada com este antibiótico [14]. Os VISA/VISE podem apresentar heterorresistência e serem difíceis de detetar no laboratório, podendo ocorrer falhas terapêuticas quando a vancomicina é utilizada [14]. Ocasionalmente as mutações que conduzem ao estado de VISA/VISE também podem conferir resistência à daptomicina, uma vez que as alterações da parece celular impedem este antibiótico de chegar ao seu alvo, a membrana celular.

Uma nova geração de glicopeptídeos surgiu mais recentemente e inclui a dalbavancina e oritavancina. São denominados de glicolipopéptidos pela introdução de cadeias longas lipofílicas nos glicopeptídeos de que derivam [17,18]. Dalbavancina e oritavancina têm atividade contra diversas bactérias de Gram-positivo MDR (por exemplo, MRSA, *Streptococcus* β-hemolíticos, *Enterococcus* spp.) e são recomendadas para SSTI. As principais vantagens dos glicolipopéptidos comparativamente a vancomicina e teicoplanina estão relacionadas com questões PKs, pois a grande afinidade destas moléculas para as proteínas plasmáticas faz com que tenham um T½ acima da 150h, necessitando de menor frequência na sua administração. Por outro lado, a dalbavancina e oritavancina têm uma maior afinidade para o local alvo e, por isso, um poder bactericida melhor e mais rápido do que a vancomicina [17,18], cuja atividade bactericida lenta tem sido apontada como um dos fatores associados a falhas terapêuticas em infeções por MRSA, para as quais continua a ser um dos antibióticos de eleição. A oritavancina, em particular, pelo seu mecanismo de atuação múltiplo (por exemplo, liga-se não só aos blocos precursores de peptidoglicano transportados pelo lipídeo II, mas também a outros alvos como a membrana celular) permite-lhe ter atividade em *Enterococcus* spp. e VRSA portadores do gene *vanA* [18]. São raras as descrições de resistência associadas a estes dois glicolipopéptidos, sendo a resistência à dalbavancina já descrita em isolado clínico com co-resistência à vancomicina [19]. A resistência à oritavancina foi apenas observada em isolados de laboratório. O múltiplo modo de ação da oritavancina parece prevenir a emergência de resistência a este antibiótico [18].

8.2.2. Anti-membranares

A daptomicina interage com os fosfolípidos da membrana celular na presença de cálcio, despolarizando-a e formando poros, permitindo a saída do conteúdo celular. Está recomendada para SSTI, bacteriemias, endocardites por *Staphylococcus* spp., incluindo MRSA, e *Streptococcus* β-hemolíticos. Tem uma atividade mais reduzida contra *E. faecium* e *E. faecalis*, mas tem sido uma alternativa terapêutica para isolados resistentes à vancomicina [5, 15, 20]. Para *Enterococcus* spp. é necessário aumentar a dose de daptomicina mas, ainda assim, há o risco de falha terapêutica. Daptomicina está recomendada para SSTI, endocardites e bacteriemias. A interação da daptomicina com os fosfolípidos do surfactante pulmonar faz com que fique inativa e, por isso, não é um antibiótico recomendado para ITR. A diminuição de suscetibilidade à daptomicina está frequentemente associada a mutações em genes de homeostasia da parede celular e a alterações da composição da membrana [15, 20].

Esta mutações ocorrem na presença ou ausência de terapia prévia com daptomicina e na presença de tratamentos prévios prolongados com vancomicina, nomeadamente em VISA.

A eficácia do tratamento com daptomicina pode ser melhorada quando esta é usada em sinergia com outras classes de antibióticos, como os β-lactâmicos, conduzindo a um aumento da velocidade da morte bacteriana e diminuindo a probabilidade de emergência de resistência à daptomicina. *Nigo et al,* descreveram o tratamento eficaz de uma endocardite com associação de daptomicina e ceftarolina, sendo o agente etiológico um MRSA resistente à ceftarolina, tolerante à daptomicina e com heterorresistência à vancomicina [21]. Esta eficácia pode ser justificada pelo facto de *S. aureus* expostos à daptomicina expressarem uma maior quantidade de PBP1 com grande afinidade para a ceftarolina, e dos β-lactâmicos aumentarem a afinidade da daptomicina para a membrana.

8.2.3. Inibidores da síntese proteica

8.2.3.1. Tetraciclinas

Entre as novas tetraciclinas disponíveis para bactérias de Gram-positivo difíceis de tratar a EMA aprovou a tigeciclina (glicilciclina) e a eravaciclina (fluorociclina). São antibióticos de largo espetro recomendados para o tratamento de SSTI, infeções abdominais polimicrobianas e, no caso da tigeciclina, ainda para pneumonias comunitárias. Têm atividade em *Staphylococcu*s spp., *Streptococcus* spp. e *Enterococcus* spp., entre outros Gram-positivos [22]. Como todas as tetraciclinas, tigeciclina e eravaciclina, têm como alvo a fração 30S do ribossoma, mas possuem maior afinidade para este do que as tetraciclinas de primeira e 2ª geração [22]. Esta característica permite-lhes ser ativas em bactérias portadoras de genes que codificam para proteínas associadas à proteção ribossomal ou para bombas de efluxo, mecanismos de resistência que impedem a atividade das tetraciclinas de primeira e 2ª geração. Resistência à tigeciclina e eravaciclina entre bactérias de Gram-positivo permanece baixa, embora tenha sido descrita em espécies de *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp. de nichos clínicos e não clínicos [20, 22]. A resistência tem estado associada a vários mecanismos, nomeadamente sobrexpressão de bombas de efluxo, mutações em proteínas ribossomais, entre outros. Podem ainda ocorrer combinações de mecanismos de resistência [20,22].

8.2.3.2. Oxazolidinonas

As oxazolidinonas, linezolida e tedizolida, impedem a formação do complexo 70S ribossomal e a síntese proteica. Estão recomendadas para SSTI, infeções respiratórias e por *Enterococcus* spp., desde que estes sejam o agente único de infeção [5, 20]. As taxas de resistência a estes antibióticos ainda permanecem muito baixas e tem sido descrita em *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. ou *Clostridium* spp. [15, 20, 23]. Entre os mecanismos de resistência incluem-se mutações no gene que codifica para o 23S rRNA ou proteínas ribossomais que podem ocorrer após terapia prolongada com linezolida.

Há também mecanismos de resistência associados à metilação do local alvo (codificado por genes *cfr*) ou à proteção ribossomal (genes *optrA* e *poxtA*) impedindo a ligação do antibiótico ao local alvo. Estes genes, para além de conferirem resistência às oxazolidinonas, também conferem resistência aos fenicóis, às tetraciclinas no caso do *poxtA*, às pleuromutilinas, lincosamidas e estreptograminas do grupo A no caso do *cfr*. Estes genes já foram descritos em várias regiões geográficas, quer em isolados clínicos quer não clínicos. A tedizolida permanece com atividade em isolados que possuam o gene *cfr*. Há já descrições de *Enterococcus* spp. com resistência simultânea à linezolida e à vancomicina [20].

8.2.4. Inibidores da replicação do DNA

8.2.4.1. Quinolonas

A EMA aprovou uma quinolona de 4ª geração, a delafloxacina, para o tratamento de pneumonias comunitárias e SSTI associadas a diferentes espécies de bactérias de Gram-positivo (por exemplo, *Staphylococcus* spp*., S. pneumoniae*). As quinolonas são inibidoras da replicação do DNA, tendo as quinolonas de gerações anteriores afinidade para a topoisomerase IV de bactérias de Gram-positivo ou para a DNA girase de bactérias de Gram-negativo. Entre as vantagens das quinolonas de 4ª geração está a sua ligação simultânea aos dois alvos, sendo por isso, mais ativas. Por outro lado, esta ligação a múltiplos alvos diminui a probabilidade de emergência de resistência bacteriana, pois têm de ocorrer mutações em mais do que um alvo. A delafloxacina possui atividade em bactérias de Gram-positivo com resistências a outras quinolonas, como a moxifloxacina. A delafloxacina também tem atividade aumentada em ambientes com pH ácido (~5) que pode ocorrer em locais de infeção/inflamação.

A este pH a delafloxacina tem uma carga neutra que facilita a sua entrada através de diversas membranas biológicas de células procariotas e eucariotas sendo assim ativa e em concentrações mais baixas. Esta característica faz com que delafloxacina seja uma boa opção terapêutica para infeções por *S. aureus* extracelulares e intracelulares, e com formação de abcessos. Até ao momento as taxas de resistência à delafloxacina em bactérias de Gram-positivo são muito baixas, havendo algumas descrições de *S. aureus* com resistência associada a mutações nos genes *parC* e *gyrA* [24, 25].

8.2.5. Macrólidos

8.2.5.1. Macrólidos de 18 átomos

A fidaxomicina é um antibiótico oral usado somente para o tratamento de infeção por *C. difficile*, nomeadamente colite pseudomembranosa. Inibe a RNA polimerase (RNAp) impedindo a formação do RNA mensageiro (RNAm) e, consequentemente, a síntese proteica, levando a morte bacteriana. São baixas as taxas de resistência reportadas em *C. difficile* e, quando esta ocorre, está associada a mutações nas subunidades β e β' da RNAp [26].

Fidaxomicina é um antibiótico de espetro reduzido e, por isso, com um impacto menor na microbiota intestinal comparativamente a outras alternativas terapêuticas para o tratamento da colite pseudomembranosa, como a vancomicina ou o metronidazol. Este é um facto relevante, uma vez que a colite pseudomembranosa por *C. difficile* ocorre geralmente em doentes sujeitos a antibioterapia responsável pela disbiose intestinal do doente, com consequente multiplicação *C. difficile* e ocorrência de infeção. Para além de manter a mesma eficácia da vancomicina está, assim, associada a uma menor probabilidade de recidivas. A fidaxomicina é recomendada como tratamento preferencial para situações de colite pseudomembranosa mais ou menos graves. [27].

A resistência aos antibióticos é um problema de saúde pública global. Infeções por bactérias de Gram-positivo MDR podem ser difíceis de tratar e estar associadas a elevadas taxas de mortalidade [3]. Ainda assim, estas bactérias permanecem suscetíveis a antibióticos de diferentes classes disponibilizados recentemente. No entanto, o uso adequado destes antibióticos é fundamental para minimizar futuros problemas de resistência e mantê-los como alternativas terapêuticas para infeções por bactérias de Gram-positivo difíceis de tratar.

Bibliografia

1. O´Neill J. 2016. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations/the Review on Antimicrobial Resistance. (https://wellcomecollection.org/works/thvwsuba/items; último acesso em 29/04/2022).
2. Tille P. 2021. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology, Mosby. Elsevier, ISBN: 9780323681056
3. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019.
4. Gunnar Kahlmeter and the EUCAST Steering Committee. 2019. Redefining susceptibilitytesting categories S, I and R. (https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/EUCAST_Presentations/2018/EUCAST_-_Intermediate_category_-_information_for_all.pdf; último acesso em 29/04/2022).
5. Sousa J.C. 2006. Manual de Antibióticos Anti-bacterianos. Edições Universidade Fernando Pessoa.
6. Balaban N.Q., Helaine S., Lewis K., et al. Publisher Correction: Definitions and Guidelines for Research on Antibiotic Persistence. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019;17:460.
7. EUCAST. 2022. Expected Resistant Phenotypes Version 1.1 (https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/2022/Expected_Resistant_Phenotypes_v1.1_20220325.pdf; último acesso em 29/04/2022).
8. Munita JM, Arias CA. 2016. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr, 4(2).
9. Antonelli A, D'Andrea MM, Brenciani A, Galeotti CL, et al. 2018. Characterization of *poxtA*, a novel phenicol-oxazolidinone-tetracycline resistance gene from an MRSA of clinical origin. J Antimicrob Chemother. 73(7):1763-1769.
10. Band V.I., Weiss DS. 2019. Heteroresistance: A cause of unexplained antibiotic treatment failure? PLoS Pathog, 15(6):e1007726.
11. Willems R.J.L. , Hanage W.P., Besse D.E., Feil E.J. 2011. Population biology of Gram-positive pathogens: high-risk clones for dissemination of antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev; 35(5):872-900.
12. EUCAST. 2022. Expected Susceptible Phenotypes Version 1.1. (https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/2022/Expected_Susceptible_Phenotypes_Tables_v1.1_20220325.pdf; último acesso em 29/04/2022).
13. Sousa J.C.., Machado E., Novais C., et al. 2016. Antibióticos. Volume I. Edições Universidade Fernando Pessoa.
14. Soriano A. 2021. Ceftaroline. Rev Esp Quimioter, 34: 29-31.
15. Liu WT, Chen EZ, Yang L, et al. 2021. Emerging resistance mechanisms for 4 types of common anti-MRSA antibiotics in *S. aureus*: A comprehensive review. Microb Pathog, 156:104915.
16. Eubank T.A. , Gonzales-Luna A.J. , Hurdle J.G. , Garey K.W. 2022. Genetic Mechanisms of Vancomycin Resistance in *Clostridioides difficile*: A Systematic Review. Antibiotics (Basel), 11(2):258.
17. Barberán J., de la Cuerda A., Barberán L.C. 2021. Dalbavancin. Rev Esp Quimioter., 34:26-28.
18. Brade K.D., Rybak J.M. , Rybak M.J. 2016. Oritavancin: A New Lipoglycopeptide Antibiotic in the Treatment of Gram-Positive Infections. Infect Dis Ther. 5:1-15.
19. B J Werth, R Jain, A Hahn et al. 2018. Emergence of dalbavancin non-susceptible, vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) after treatment of MRSA central line-associated bloodstream infection with a dalbavancin- and vancomycin-containing regimen. Clin Microbiol Infect, 24(4): 429.e1-429.e5
20. Bender JK, Cattoir V, Hegstad K, et al. 2018.Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. Drug Resist Updat. 40:25-39.
21. Nigo M., Diaz L., Carvajal L., et al. 2017. Ceftaroline-Resistant, Daptomycin-Tolerant, and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Methicillin-Resistant S. aureus Causing Infective Endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 61(3):e01235-16.
22. Rusu A., Buta E.L. 2021. The Development of Third-Generation Tetracycline Antibiotics and New Perspectives. Pharmaceutics. 13(12):2085.
23. Candela T, Marvaud JC, Nguyen TK, et al. 2017. A cfr-like gene cfr(C) conferring linezolid resistance is common in *Clostridium difficile*. Int J Antimicrob Agents. 50:496-500.
24. Rusu A, Lungu IA, Moldovan OL, et al. 2021. Structural Characterization of the Millennial Antibacterial (Fluoro)Quinolones-Shaping the Fifth Generation. Pharmaceutics. 13(8):1289.
25. Kocsis B, Gulyás D, Szabó D. 2021. Delafloxacin, Finafloxacin, and Zabofloxacin: Novel Fluoroquinolones in the Antibiotic Pipeline. Antibiotics (Basel). 10(12):1506.
26. Zhanel G.G., Walkty A.J., Karlowsky A.J. 2015. Fidaxomicin: A novel agent for the treatment of Clostridium difficile infection. Can J Infect Dis Med Microbiol, 26(6):305-12.
27. van Prehn J., Reigadas E., Vogelzang E.H. et al. 2021. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect. 27 Suppl 2:S1-S21.

9. Antibióticos para bactérias de Gram-negativo

Carla Mimoso, MD

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte; Faculdade de Medicina de Lisboa

A definição de microrganismo MDR, XDR e pan-resistente varia consoante a sua suscetibilidade para uma lista predefinida de antibióticos agrupados em categorias. Assim:

- MDR: qualquer bactéria não suscetível a pelo menos um antibiótico em três ou mais categorias;
- XDR: não suscetível a pelo menos um antibiótico em todas exceto duas ou menos categorias;
- Pan-resistente: não suscetível a todos os antibióticos de todas as categorias.

Salienta-se que esta classificação é dinâmica e que aquando da disponibilização de novos antibióticos no mercado, estes não estão incluídos nas categorias a testar suscetibilidade [1].

A OMS reconhece como as três principais bactérias com prioridade máxima no desenvolvimento de novos antibióticos para o seu tratamento, ERC e cefalosporinas de 3ª geração, *P. aeruginosa* resistente aos carbapenemos e *A. baumannii* resistente aos carbapenemos [2].

Resistência aos carbapenemos não significa necessariamente produção de carbapenemases. Em CRE, a resistência é maioritariamente por carbapenemases (em Portugal pelas carbapenemases *K. pneumoniae carbapenemase* [KPC] e OXA-48). Nestes casos a bactéria possui carbapenemases que destroem todos os carbapenemos. Já a resistência aos carbapenemos por mecanismos que não a produção de carbapenemases é rara. Pode ocorrer resistência ao ertapenem por mecanismos de bombas de efluxo e produção de purinas, mantendo suscetibilidade ao meropenem e imipenem, em *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp. [3].

Salienta-se que a produção de carbapenemases, não implica pelo *cut off* microbiológico utilizado nos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos, que *Enterobacterales* produtores de carbapenemases (por definição resistente ao ertapenem), sejam sempre resistentes ao imipenem e meropenem (a MIC para o meropenem e imipenem pode estar no intervalo da suscetibilidade). No entanto na prática clínica estas situações não devem ser tratadas como as de suscetibilidade sem produção de carbapenemases, pelos riscos de falência ao tratamento [4, 5].

Em *P. aeruginosa* a resistência aos carbapenemos ronda os 20-30% desde há longa data, maioritariamente por mecanismos de alteração nas purinas e bombas de efluxo [6]. O problema emergente relacionado com a produção de carbapenemases, em que para além da resistência aos carbapenemos, existe resistência cruzada com os restantes *ß*-lactâmicos, levou à proposta de uma nova designação, *Difficult-to-Treat Resistant* (DTR) *P. aeruginosa*, que reflete melhor a ausência de antibióticos para o seu tratamento [7]. A DTR *P. aeruginosa* é uma estirpe resistente a piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem/cilastatin, ciprofloxacina, e levofloxacina, com suscetibilidade preservada para as novas combinações de *ß*-lactâmicos/inibidores das *ß*-lactamases e colistina.

Em *A. baumanni* os clones epidémicos circulantes desde há alguns anos são maioritariamente bactérias com resistência muito alargada, com resistência aos carbapenemos (principalmente pela produção de OXA carbapenemases) e resistência cruzada para a maioria dos restantes antibióticos, exceto colistina. Até à data não têm tido a capacidade de disseminação das carbapenemases de *Enterobacterale*s [8].

A importância do conhecimento do tipo de *ß*-lactamases no tratamento de infeções por bactérias MDR reside em estas degradarem diferentes *ß*-lactâmicos e serem ou não inibidas pelos inibidores das *ß*-lactamases, tendo em conta a possibilidade da presença de *ß*-lactamases concomitantes, numa mesma espécie bacteriana.

As ESBL de classe A mais frequentes atualmente são as CTX-M, que predominam em *K. pneumoniae*, *E. coli* e *Proteus* spp. As AmpC são *ß*-lactamases cromossómicas indutáveis de classe C, presentes em determinadas espécies de bactérias em que os representantes entre Enterobacterales são *Serratia* spp., *Indole positive* Proteeae (*Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* e *Providencai stuartii*), *Citrobacter freundii* e *Enterobacter* spp. Comparando ESBL e AmpC, a diferença está que as ESBL são inibidas pelos inibidores das *ß*-lactamases contrariamente às AmpC (que não são inibidas eficazmente), comprometendo o tratamento com as antigas associações de *ß*-lactâmicos/ inibidores das *ß*-lactamases como amoxiclavulanato e piperacilina/tazobactam [9].

Outra *ß*-lactamase que também importa referir é a OXA-1, que apesar de ser uma *ß*-lactamase de espectro estrito, dado não degradar cefalosporinas, não é inibida eficazmente pelos inibidores das *ß*-lactamases, pelo que a sua coexpressão com a CTX-M pode levar ao comprometimento da terapêutica com piperacilina/tazobactam, fenómeno crescente, mas ainda de reduzida expressão em Portugal [10, 11].

Quanto às particularidades da inibição das *ß*-lactamases pelos novos *ß*-lactâmicos/inibidores das *ß*-lactamases:

- Ceftolozano-tazobactam, em que uma nova cefalosporina se associa a um velho inibidor, o tazobactam. O ceftolozano, cefalosporina semelhante à ceftazidima, tem uma melhor performance em *P. aeruginosa*, pela sua melhor evasão à ação das bombas de efluxo e purinas, sendo um dos *ß*-lactâmicos mais eficazes no tratamento deste microrganismo, desde que não produtores de carbapenemases. Em E*nterobacterales* esta nova associação tem espectro semelhante à piperacilina/tazobactam, com exceção da estabilidade do ceftolozano para as OXA-1. No entanto não é estável perante AmpC de *Enterobacterales*, nem de carbapenemases [7, 12, 13];
- Ceftazidima /avibactam é eficaz em *Enterobacterales* produtores de KPC e OXA-48, mas não em produtoras de metalo-*ß*-lactamases (MBL). O avibactam inibe eficazmente a KPC e a ceftazidima é estável para a OXA-48 (a ceftazidima só não é eficaz isoladamente, porque a maioria das OXA-48 também têm ESBL e eventualmente AmpC que degradam a ceftazidima, enzimas que são inibidas pela associação do avibactam). A aquisição de resistência à ceftazidima-avibactam, embora rara (cerca de 10% em algumas séries descritas na literatura) ocorre preferencialmente na carbapenemase KPC-3 (uma das mais frequentes em alguns centros hospitalares em Portugal) – por uma substituição de aminoácido no centro ativo, que aumenta a sua atividade hidrolítica com ceftazidimase, e logo conferindo resistência à ceftazidima/avibactam. Concomitantemente à aquisição de resistência à ceftazidima/avibactam, estas estirpes dessensibilizam para os carbapenemos. Em *P. aeruginosa* a ceftazidima/avibactam mantêm-se eficaz contra a maioria dos mecanismos de resistência deste microrganismo, exceto casos de AmpC mutadas e produção de MBL [7, 12, 13];
- Meropenem/vaborbactam, é mais estável que a ceftazidima/avibactam para KPC-3, logo menos suscetível à aquisição de resistência. No entanto sem eficácia em OXA-48, que era conseguida pela ceftazidima. Em *P. aeruginosa* a associação não mostra benefício em comparação com meropenem em monoterapia [7, 12, 13];
- Imipenem/relebactam, em *Enterobacterales* à semelhança do meropenem/vaborbactam também não tem eficácia sob OXA-48, nem MBL. Em *P. aeruginosa* apresenta suscetibilidade nos casos de resistência à ceftazidima/avibactam e ceftolozano/tazobactam por AmpC mutadas. Ainda em *Pseudomonas* salienta-se a particularidade, de contrariamente à cefatzidima/avibactam e ao que seria expectável, não inibir a carbapenemase de classe A, *Guiana Extended-Spectrum*-13, carbapenemase frequente em Portugal em *P. aeruginosa,* de acordo com os dados do estudo STEP [15].

Assim, quanto ao tratamento de infeções por *Enterobacterales* MDR, amoxicilina/ácido clavulânico apenas tem indicação em *Enterobacterales* produtores de ESBL, no caso de cistites, pelo risco de falha terapêutica. Situação assumida em infeções não graves, como estratégia de *stewardship* antimicrobiano, para poupar antibióticos de maior espectro [16].

As cistites por microrganismos MDR devem ser tratadas com fármacos não *ß*-lactâmicos, como a nitrofurantoína, cotrimoxazol, fosfomicina EV ou aminoglicosídeos. A fosfomicina oral em monoterapia está apenas indicada em *E. coli* produtora de ESBL, sendo desaconselhada em outros *Enterobacterales* e *P. aeruginosa*, dado a elevada probabilidade de falência clínica relacionada com a presença do gene *fos*A, (causa de resistência intrínseca indutível nestes microrganismos) [17].

Saliente-se a ausência de esquemas para tratamento em ambulatório de cistites por Enterobacterales produtores de ESBL se resistência concomitante a todos os outros fármacos não *ß*-lactâmicos (nitrofurantoina, fosfomicina, cotrimoxazole e quinolonas) ou contraindicação de administração como a IR com Clearance da Creatinina (ClCr) <30 (fosfomicina oral e nitrofurantoina). As recomendações da *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC)/ *Healthcare Infection Society*/ *British Infection Association Joint Working Party* de 2018 para o tratamento de infeções por Gram-negativo MDR preconiza a associação pivmecilinam com ácido/clavulânico para estes casos [17]. Estão em investigação associações de cefalosporinas com amoxiclavulanato e outros inibidores de *ß*-lactamases, à semelhança do preconizado para o pivmecilinam [18]. Em Portugal uma das cefalosporinas de 3ª geração disponíveis para realizar uma associação semelhante é a cefixima, dado que infelizmente o pivmecilinam, se encontra indisponível no mercado há mais de dois anos. No entanto, a eficácia desta associação é inferior à associação pivmecilinam com amoxiclavulanato, e logo não foi incluída nas orientações inglesas.

Os dados de um estudo de *BurKe Cunha*, conhecido pelos seus arrojados esquemas de antibioterapia, e reconhecido pelos seu pares como um dos melhores médicos americanos, de acordo com a lista da Castle Connolly, revela que as tetraciclinas, recorrentemente afastadas na antibioterapia das infeções do trato urinário pela sua baixa excreção urinária, podem ser eficazes [19].

O teste de sensibilidade aos antimicrobianos às tetraciclinas *in vitro*, são baseados nas concentrações atingidas no sangue, e não são efetuados reproduzindo o local da infeção, o que no caso do meio urinário, não é o mais semelhante, pelo que em experiências em que foram efetuados os testes de suscetibilidade aos antimicrobianos em urina humana, em pH urinário e com as concentrações urinárias atingidas os resultados foram diferentes.

Isto explica porque em muitos casos se verifica resposta clínica em infeções do trato urinário tratadas com antibióticos com ausência de suscetibilidade sérica [19].

Pela menor gravidade destas infeções, a eficácia desta terapêutica pode ser aferida pela melhoria do sedimento urinário, sem riscos acrescidos em caso de falência, e possibilidade de escalação para antibioterapias mais potentes em caso de falha.

Assim, a associação fosfomicina, doxiclina, poderá ser a solução a considerar nas estirpes intrínsecas para o gene fosA como *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., e *S. marcescens)*, solução que possivelmente um dia iremos ver incluídas nas orientações internacionais.

Quanto à problemática do tratamento de Infeções por *Enterobacterales* produtores de ESBL com piperacilina/tazobactam as orientações internacionais não são sintónicas, sendo que a *guidance* da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de 2022 contraindica a sua utilização, com base nos resultados do estudo MERINO e nas recomendações da *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) de 2022 consideram a sua utilização em infeções de BR, como infeções do trato urinário ou biliares com controlo de foco [20].

O Estudo MERINO em 2018, comparou a mortalidade aos 30 dias de infeções da corrente sanguínea por *E. coli* e *K. pneumoniae* resistentes ao ceftriaxone tratadas com piperacilina/tazobactam *versus* (VS) carbapenmes, tendo-se encontrado uma diferença estatisticamente significativa (12,3% VS 3,7%) [21]. O estudo foi amplamente discutido e reanalisado face aos inesperados resultados e constatou-se que 17% das estirpes tratadas com piperacilina/tazobactam eram não suscetíveis de acordo com a metodologia preconizada pelo EUCAST (sistemas automáticos, como o *Vitek 2* ou discos de difusão, que sobrestimam a suscetibilidade), e que a população estudada apresentava mais de 50% de OXA-1, e 10,6% de AmpC plasmídicas, *ß*-lactamases não eficazmente inibidas pela piperacilina/tazobactam [22].

A reanálise do estudo mostrou que, se suscetível, a piperacilina/tazobactam só é inferior aos carbapenemos em casos graves como choque séptico e infeções de grande inóculo, sendo que nos restantes casos, incluindo bacteriemia sem choque séptico a eficácia é sobreponível. Salienta-se, no entanto, a elevada quantidade de erros major na avaliação da suscetibilidade à piperacilina/tazobactam pelos laboratórios hospitalares, problema que não pode ser descurado [22].

No tratamento de *Enterobacterales* produtores de carbapenemases a ceftazidima/avibactam, é eficaz em produtores de KPC e OXA-48, sendo menos eficaz em casos de pneumonias e doentes em técnica de substituição renal. Meropenem/vaborbactam é a associação preferida nos casos de KPC-3.

Para *Enterobacterales* produtores de MBL como são estáveis à ação do aztreonam, a associação aztreonam, ceftazidima/avibactam, torna-se eficaz até que novas associações mais adaptadas surjam [7, 16, 23].

Para *P. aeruginosa* produtora de MBL e *A. baumannii* produtor de carbapenemases não temos até à data qualquer associação de *ß*-lactâmicos, com inibidores das *ß*-lactamases eficaz, salientando-se que a associação aztreonam com ceftazidima/avibactam eficaz nas MBL de Enterobacterales, pela estabilidade do aztreonam perante esta enzima, em não fermentadores é menos eficaz, pela presença de bombas de efluxo que podem comprometer a eficácia do aztreonam [7, 16, 23].

Assim, temos apenas o cefiderocol, uma cefalosporina siderófora com um novo mecanismo para penetrar a membrana celular externa dos microrganismos Gram-negativo (liga-se ao ferro férrico e é transportado ativamente através dos transportadores bacterianos de ferro), e tem a capacidade única de superar os três principais mecanismos de resistência ao carbapenemos em bactérias Gram-negativo (alterações nos canais da porina, superprodução de bombas de efluxo e inativação pelas *ß*-lactamases, dado que é estável contra todas as classes de *ß*-lactamases conhecidas). No entanto os MIC parecem ser mais elevados em MBL, onde será menos ativo [7, 16, 23].

Bibliografia

1. Magiorakos AP, *et al*. Clin Microbiol Infect 2012;18:268-81.
2. Tacconelli E, *et al*. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):318–327.
3. Nordmann P & Poirel L Clinical Infectious Diseases 2019;69(S7):S521–8.
4. Tascini C, *et al.* Italian Journal of Medicine 2016;10:289-300. DOI: 10.4081/itjm.2016.794
5. Nordmann P, *et al.* Clin Microbiol Infect 2012;18:432–8.
6. Castanheira M, *et al.* J Antimicrob Chemother2014. DOI:10.1093/jac/dku048
7. Paul M, *et al*. Clinical Microbiology and Infection 2022;28:521e547.
8. Zarrilli E, *et al.* International Journal of Antimicrobial Agents 2013;41:11–19.
9. Harris PN. Respir Crit Care Med 2015;36:56–73.
10. Livermore DM, *et al*. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 326–333.
11. Freitas F, *et al*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33;551–558.
12. Poulakou G, *et al.* Ann Transl Med 2018;6(21):2-22.
13. Yahav D, *et al*. Clin Microbiol Rev 2020;34:e00115-20.
14. Manageiro V, *et al*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2015; 59: 3588–3592
15. Hernández-Garcia M, *et al.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2021;72(2):370–379.
16. Tamma PD, *et al.* Clin Infect Dis. 2021;72(7):e169–83.
17. Hawkey PM, *et al*. J Antimicrob Chemother 2018;73(S3):iii2-iii78.
18. Paterson DL, *et al*. Curr Opin Infect Dis 2019, 32:000–000. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000623
19. Cunha BA. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:2865–2868
20. Lawandi A, *et al*. / Clinical Microbiology and Infection 2022;28:465e469.
21. Harris PNA, *et al* . JAMA 2018;320(10):984-994.
22. Rodríguez-Baño J, *et al*. JAC Antimicrob Resist 2021. DOI:10.1093/jacamr/dlaa112
23. Karakonstantis S, *et al*. Infection 2020;48:835–851.

10. Interpretação de parâmetros inflamatórios

Eulália Costa, PharmD

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Num contexto em que a diversidade e a complexidade dos testes laboratoriais aumentam e que a decisão sobre os doentes exige segurança e qualidade na resposta assistenciais, assim como a melhor gestão de recursos, os biomarcadores laboratoriais surgem como indicadores fundamentais na avaliação do estado de doença e da resposta às intervenções sobre o doente, incluindo as intervenções terapêuticas. A sua utilização sobre as infeções microbianas consegue garantir o uso racional dos antibióticos, evitar a exposição desnecessária aos fármacos e melhorar os *outcomes* clínicos, contribuindo ainda para o combate às resistências microbianas e à eficiência nos sistemas de saúde. De certa forma orientam para a personalização dos tratamentos com particular impacto na sua duração e na avaliação do risco associado.

O farmacêutico é um profissional de saúde privilegiado, quer pela sua formação, especializada no medicamento e no alvo da sua atividade, quer pelo seu desempenho em ramos de atividade alargados e complementares, que, no contexto hospitalar passam pelo acompanhamento da evolução global do estado de saúde da pessoa doente, incluindo necessariamente a interpretação dos resultados laboratoriais. A tendência para especialização dos profissionais de saúde pode precipitar a necessidade de revitalizar conhecimentos, estabelecendo-se como objetivo do tema "Interpretação de parâmetros inflamatórios nas análises e critérios de monitorização", mergulhar na visão do laboratório sobre os critérios diagnósticos e de monitorização, no contexto inflamatório e infecioso que assiste à administração de antimicrobianos.

Sabemos que 60-70% das decisões sobre o doente, na sua admissão hospitalar, são suportados por dados fornecidos pelo laboratório. A maior parte dos incidentes associados aos resultados laboratoriais ocorrem na fase pré-analítica, grande parte fora do espaço e controlo do laboratório, podendo condicionar a qualidade das análises, a interpretação e a decisão associadas. A seleção dos métodos laboratoriais, a sua sensibilidade e especificidade, a capacidade de resposta e até mesmo a apresentação dos resultados revelam-se fulcrais para a boa decisão sobre o doente. Neste contexto, o conhecimento sobre os parâmetros laboratoriais disponíveis, possíveis condicionantes de qualidade e interpretação dos resultados nas fases diagnóstica e de monitorização, constituem uma ferramenta maior para o farmacêutico hospitalar, no acompanhamento à administração dos antimicrobianos.

Em termos laboratoriais os biomarcadores inflamatórios de excelência com aplicabilidade nas infeções microbianas incluem a contagem sanguínea de células brancas, a proteína C reativa e a procalcitonina. Podem incluir-se outros biomarcadores na abordagem ao doente crítico incluindo a interleucina (IL)-6 e um novo e promissor parâmetro, o *Soluble urokinase plasminogen ativator receptor* (suPAR). A proteína C reativa e a procalcitonina continuam a ser os biomarcadores associados às infeções microbianas mais utilizados em algoritmos nos cuidados na comunidade e no panorama hospitalar. No doente crítico, a procalcitonina, pela sua especificidade e correlação com a gravidade da infeção é o biomarcador mais utilizado em algoritmos com evidências da sua utilização na monitorização dos tratamentos e no controlo da doença. A IL-6 e o suPAR surgem promissores, particularmente na avaliação do risco e no prognóstico de cada situação.

Os métodos bioquímicos do tipo imunoensaio, imunoturbidimétricos ou quimioluminescentes têm tempo de resposta mais ou menos longos e mais ou menos adequados à necessidade de decisão. A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda, não específica das situações infeciosas, com um T½ relativamente curto permitindo monitorizar com sucesso a eficácia terapêutica. A larga utilização ao longo dos anos tem permitido um estudo sólido relativo à aplicabilidade em algoritmos, existindo hoje um consenso sobre os valores de corte para início terapêutico e fim dos tratamentos antimicrobianos. É quantificada por ensaios imunoturbidimétricos com tempo de reação inferiores a 15 minutos, permitindo respostas laboratoriais rápidas em contexto de urgência. A procalcitonina é uma pro-hormona libertada para a corrente sanguínea na forma intacta após um estímulo bacteriano. É específica para a agressão bacteriana e é produzida de forma proporcional à quantidade de estímulo. As concentrações sanguíneas caem rapidamente após a remoção do estímulo, ou seja, após adequada antibioticoterapia. É quantificada por imunoensaios quimioluminescentes, com necessidade de incubação, que se revelam um pouco mais demorados na resposta comparativamente à proteína C reativa, mas ainda assim, com automatização passível de resposta rápida por parte do laboratório.

Os laboratórios oferecem um painel alargado de biomarcadores passíveis de ser utilizados em decisão sobre as infeções microbianas, cada qual com vantagens e limitações. A combinação de biomarcadores parece ser mais poderosa, mas existirão sempre condicionantes de resposta que envolvem as particularidades de cada doente e uma abordagem de proximidade entre laboratório, farmácia hospitalar e serviços clínicos será sempre a melhor garantia de sucesso na decisão sobre o doente.

10.1. Contagem de glóbulos brancos

Realizada laboratorialmente por metodologia de citometria de fluxo, é incluída num ensaio genericamente designado por hemograma com contagem diferencial de glóbulos brancos, e corresponde à caracterização diferenciada dos leucócitos encontrados (neutrófilos, linfócitos, monócitos, basófilos e eosinófilos). Atendendo ao mecanismo de ação associado ao papel de cada linha celular na resposta imunológica de defesa, de forma muito generalizada, associamos um aumento da contagem de neutrófilos a uma resposta a um estímulo bacteriano (resposta fagocítica) e um aumento de linfócitos a uma resposta à presença de vírus (resposta de lise).

10.2. Proteína C Reativa

Realizada por ensaios de imunoturbidimetria ou por nefelometria, corresponde a uma proteína de fase aguda com as seguintes características:

- Não específica em infeções
  (também em trauma/lesões teciduais/tumores/autoimunidade);

- Aumentos sanguíneos 4-6h após estímulo com pico em 48h;

- Após a remoção do estímulo decresce rapidamente (catabolismo hepático) apresentando um T½ de 19h.

De uma forma geral e com o devido enquadramento clínico, valores superiores a 10 mg/dl associam-se a infeção bacteriana, ou, na presença de febre, o ponto de cut-off pode ser inferior (8,7 mg/dl), para uma elevada variabilidade intraindividual (30-60%).

Relativamente aos algoritmos suportados pela proteína C reativa na abordagem às terapêuticas antimicrobianas, podemos afirmar que foram demostradas as vantagens de encurtamento do tempo de início da terapêutica, redução dos tratamentos e redução da exposição aos antibióticos, sobretudo nos cuidados da comunidade e cuidados pediátricos. Os pontos de corte para início e fim de terapêuticas são:

- <2.0 mg/dL: sem critério;
- >10.0 mg/dL: com critério;
- Entre 2.0 mg/dL – 10.0 mg/dL: utilizar outros dados para decisão [1 – 3].

10.3. Procalcitonina

Realizada por ensaios quimioluminescentes, corresponde a uma pro-hormona libertada em para circulação sanguínea após presença de estímulo bacteriano. Em situações fisiológicas normais, a forma intacta, não é detetada no sangue. Em linhas gerais, a procalcitonina:

- É um precursor da calcitonina produzido pelas células C da tireoide;
- A sua expressão é induzida por infeção bacteriana (não viral ou fúngica) em todo o organismo;
- Atua como mediador secundário, estimulando a liberação de citocinas (IL-6, IL-8, *tumor necrosis factor* [TNF]) e ativação de macrófagos;
- Os níveis plasmáticos de procalcitonina associam-se à gravidade da infeção.

Relativamente à proteína C reativa e no contexto da terapêutica antimicrobiana, apresenta a vantagem de ser específica da resposta à presença de bactérias, com particular impacto na abordagem do doente crítico hospitalar, incluindo as situações de sepsis. Os algoritmos de tratamento que têm por base a procalcitonina, distinguem as infeções nos cuidados da comunidade e as infeções hospitalares, e revelam bons indicadores de segurança da utilização dos antibióticos bem como na redução de custos, exposição a antibióticos e morbilidade [4].

10.4. Interleucina-6

É uma proteína central na resposta inflamatória, sendo mesmo apelidada de "maestro" neste contexto. Laboratorialmente é doseada em rotina por métodos de quimioluminescência. Em linhas gerais a IL-6:

- É produzida por monócitos/macrófagos, linfócitos e células "normais" após estímulo adequado;

- Desempenha um papel crítico na resposta inflamatória aguda ("ativação do sistema imunológico") e também com funções reguladoras (no metabolismo, na manutenção da homeostase óssea, e em muitas funções neurais);

- No sangue aumenta em poucos minutos após estímulo (infeção, trauma, inflamação) com um pico às 2-4 horas e um T½ de 1 hora.

Tem vindo a ganhar espaço no contexto das infeções em meio hospitalar, dado que se correlaciona muito bem com a extensão da resposta inflamatória, podendo, com segurança, antecipar decisões na gestão dos doentes agudos/críticos [5, 6].

Bibliografia

1. "*Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis*". Dara Petel, Nicholas Winters, Genevieve C Gore, Jesse Papenburg, Marc Beltempo, Jacques Lacroix, Patricia S Fontela. BMJ Open 2018;8:e022133. doi:10.1136/bmjopen-2018-022133.
2. "*Future Biomarkers for Infection and Inflammation in Febrile Children*". Judith Zandstra, Ilse Jongerius and Taco W. Kuijpers. Frontiers in Immunology | www.frontiersin.org 1 May 2021 | Volume 12 | Article 631308 doi: 10.3389/fimmu.2021.631308 REVIEW.
3. *"New possible biomarkers for diagnosis of infections and diagnostic distinction between bacterial and viral infections in children*". Takashi Yusa, Kazuhiro Tateda, Akira Ohara, Shuichi Miyazaki. J Infect Chemother 23 (2017) 96e100. http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2016.11.002 1341-321X/
4. "*Procalcitonin to guide antibiotic decision making*". Angela Branchea, Olivia Neeserc, Beat Muellerc and Philipp Schuetz. Curr Opin Infect Dis 2019, 32:130–135 DOI:10.1097/QCO.0000000000000522 www.co-infectiousdiseases.com Volume 32 Number 2 April 201971.
5. "*Is Interleukin-6 a better predictor of successful antibiotic therapy than procalcitonin and C-reactive protein? A single center study in critically ill adults*". Lorenz Weidhase, Daniel Wellhöfer, Gero Schulze, Thorsten Kaiser, Tim Drogies, Ulrike Wurst and Sirak Petros. BMC Infectious Diseases (2019) 19:150 https://doi.org/10.1186/s12879-019-3800-2.
6. "*IL-1β/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections*". Jeroen Slaats, Jaap ten Oever, Frank L. van de Veerdonk, Mihai G. Netea. PLOS Pathogens | DOI:10.1371/journal.ppat.1005973 December 15, 2016.

11. Interpretação de antibiogramas

Ângela Novais, PharmD, PhD

UCIBIO@REQUIMTE; Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

11.1. Testes de suscetibilidade a antibióticos e antibiogramas

Os testes de suscetibilidade aos antimicrobianos permitem avaliar a resposta, *in vitro*, de um microrganismo à ação de um ou vários antibióticos. Com este perfil de suscetibilidade, o clínico decide qual o antibiótico mais adequado para tratar uma infeção causada pelo agente etiológico identificado numa determinada amostra clínica. Esta decisão é feita com base na probabilidade de êxito terapêutico associado a esse antibiótico.

Ao resultado deste teste denomina-se de **antibiograma**, que tem um impacto imediato no doente uma vez que vai determinar o sucesso ou o insucesso terapêutico de um tratamento específico por um antibiótico ou conjunto de antibióticos. Por vezes é também útil para o clínico reorientar a terapêutica instituída empiricamente, permitindo a escolha de antibióticos de espectro mais reduzido.

Os testes de suscetibilidade aos antimicrobianos são realizados sistematicamente nos laboratórios de microbiologia para diferentes microrganismos e antibióticos em função das necessidades clínicas. Para além do valor individual para o doente, estes resultados são compilados ao longo de um determinado período para refletir as taxas de suscetibilidade de um conjunto de agentes patogénicos a diferentes antibióticos, informação que suporta o clínico nas suas decisões de terapêutica empírica, quando aplicável. Tem igualmente um valor para a instituição uma vez que permite registar as taxas de suscetibilidade e monitorizar as resistências ao longo do T. A um nível mais global, permite igualmente comparar estes valores entre diferentes instituições e serve para gerar alertas epidemiológicos para a emergência de problemas de Saúde Pública relacionados com a emergência de mecanismos de resistência [1, 2].

São vários os **métodos** utilizados para o efeito, sendo os métodos de referência a diluição/microdiluição em líquido, a diluição em agar, a difusão em disco e o E-teste. A microdiluição em líquido é considerado o método de referência para determinar a MIC. Este método encontra-se atualmente incorporado em sistemas semiautomáticos integrados que permitem em simultâneo identificar o microrganismo ao nível da espécie e determinar o seu perfil de suscetibilidade a antibióticos.

Estes métodos diferem entre si quanto ao custo, dificuldade associada, sendo que alguns são especificamente recomendados para determinadas combinações microrganismo-antibiótico [1, 3].

A utilização destes métodos e a sua interpretação está devidamente padronizada por documentos específicos geridos por comités especializados com dimensão nacional ou internacional. O CLSI e o EUCAST são os mais utilizados e relevantes a nível internacional. Estes organismos tratam de harmonizar e estandardizar os procedimentos para vários países e são atualizados periodicamente para refletir alterações que se possam observar ao longo do T. Uma grande diferença entre estes 2 organismos é que o acesso aos documentos CLSI é obrigatoriamente pago, enquanto o EUCAST tem toda a informação inteiramente livre através do seu website.

Existem ainda alguns comités com alcance nacional em alguns países, que contam já com alguma tradição como BSAC, o *Comité de l'Antibiogramme* da *Société Française de Microbiologie*, *Norwegian Working Group on Antibiotics,* ou o *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*.

11.2. Concentração Inibitória Mínima e Pontos de Corte

A interpretação dos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos e a sua utilização a nível clínico baseia-se num conceito chave que é a **MIC**. Esta define-se como a *concentração mais baixa de um antimicrobiano que consegue inibir o crescimento visível (a olho nu) de um microrganismo após incubação*.

É uma medida quantitativa a partir da qual se diferencia a população que é suscetível ou resistente a um determinado antibiótico e serve de referência para a utilização de outros métodos fenotípicos. Encontra-se atualmente estandardizada para muitos antibióticos e espécies [4].

Em termos experimentais, determina-se utilizando concentrações seriadas de antibiótico (isto é, concentrações de base 2) associadas com o sucesso ou a falha terapêutica, expressas em mg/L ou µg/ml (por exemplo: 0.5 - 256 µg/ml). Todas as condições do ensaio (por exemplo, inóculo, diluições seriadas, temperatura e tempo de incubação) estão perfeitamente padronizadas ao abrigo de uma norma da *International Organization for Standardization* (ISO 20776-1) [5].

Em cada uma das soluções de antibiótico, coloca-se uma quantidade padronizada (5×10^5 CFU/ml) da bactéria a testar.

Após incubação em condições bem estabelecidas, verifica-se qual a concentração de antibiótico a partir da qual já não se observa crescimento microbiano visível. Esta corresponde à MIC, a concentração mínima a partir da qual o microrganismo se encontra inibido.

A **Concentração Mínima Bactericida** (CMB) define-se como a *concentração mais baixa de um antimicrobiano que resulta na morte da bactéria.* A sua determinação consiste em realizar uma subcultura em meio sólido (sem antibiótico) de uma fração de cada uma das concentrações de antibiótico resultantes do ensaio de MIC nas quais não se observou crescimento. Para um antibiótico com ação bactericida, a CMB terá um valor idêntico ou próximo ao valor da MIC. Para um antibiótico com ação bacteriostática, o valor da CMB será substancialmente superior ao valor da MIC. É, portanto, um ensaio muito útil para as fases iniciais de desenvolvimento de fármacos para caracterizar a substância a ser investigada.

As MIC são utilizadas para estabelecer os *pontos de corte clínicos* ou "*clinical breakpoints*" que nos permitem definir as categorias que irão então orientar o sucesso ou insucesso terapêutico. Estas categorias são estabelecidas através da determinação pontos de corte clínicos para cada microrganismo/antimicrobiano com base em métodos de diluição em meio sólido ou líquido. Atualmente, o EUCAST define as seguintes categorias:

- **Suscetível – Dose *Standard***
    - Elevada probabilidade de **sucesso terapêutico** - bactéria inibida por uma dose standard de antibiótico.
- **Suscetível – Exposição Aumentada**
    - Elevada probabilidade de **sucesso terapêutico** - bactéria inibida por uma dose aumentada ou por uma maior concentração no local da infeção.
- **Resistente**
    - Elevada probabilidade de **falha terapêutica**, mesmo quando há um aumento da exposição ao antibiótico (dose aumentada ou maior concentração no local da infeção).

Estas categorias têm em conta parâmetros:

- **Microbiológicos**
    - Atividade *in vitro* – MIC;
    - Mecanismos de resistência.
- **Farmacológicos**
    - PK/PD do fármaco.
- **Clínicos**
    - Estudos que relacionam o sucesso terapêutico com a atividade *in vitro.*

E são representadas em gráficos que contêm a distribuição da MIC de um número muito significativo de isolados (Figura 7).

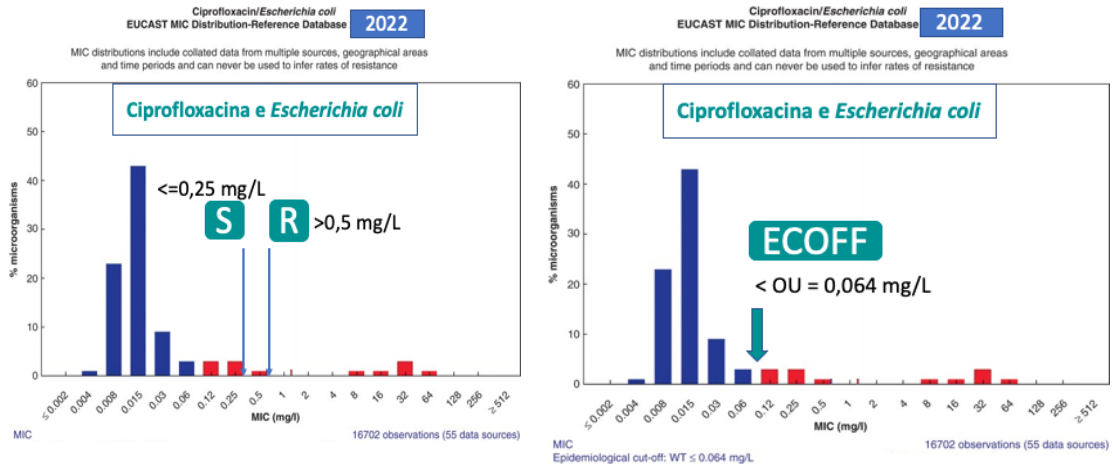


Figura 7 - Definição de clinical breakpoint e ECOFF para *E. coli* e ciprofloxacina (www.eucast.org)

A aplicação dos pontos de corte clínicos a resultados obtidos pelo método de difusão em disco, um dos mais utilizados na rotina, é feita através da correlação estabelecida entre os valores de MIC com os halos de inibição obtidos para uma quantidade muito significativa de isolados [6]. A interpretação é feita através de tabelas onde estão definidos os pontos de corte (baseados na MIC ou nos halos de inibição) para cada categoria e para cada microrganismo-antimicrobiano (Figura 8) (https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

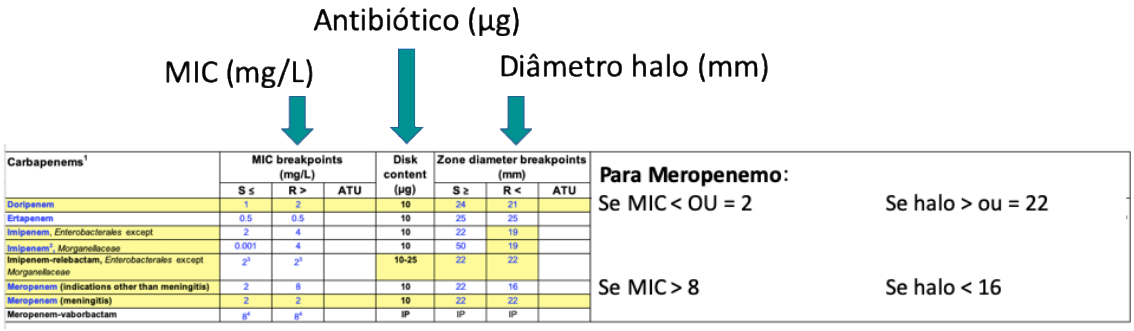


Figura 8 - Interpretação de pontos de corte clínicos para Enterobacteriaceae e carbapenemos.

O EUCAST definiu ainda os *epidemiological cut off value* (ECOFF) que definem o comportamento natural de um determinado microrganismo a um determinado antibiótico. O ECOFF é definido com base no valor máximo de MIC observado para cada par microrganismo-antibiótico. Bactérias que apresentam um valor de MIC superior ao ECOFF terão adquirido um mecanismo de resistência a esse antibiótico.

A sua aplicação tem, portanto, um valor epidemiológico uma vez que permite monitorizar o aparecimento de mecanismos de resistência, mesmo que não condicionem a utilização terapêutica do antibiótico. Permite ainda identificar espécies com mecanismos de resistência intrínsecos. Estes valores podem ser consultados na página www.eucast.org em tabelas próprias que são atualizadas periodicamente e está já disponível para muitos antibióticos e espécies [7].

11.3. Deteção de mecanismos de resistência: implicações

O EUCAST criou ainda um conjunto de *Expert Rules*, desenvolvidas para suportar o microbiologista clínico a interpretar os testes de suscetibilidade aos antimicrobianos tendo em conta a evidência clínica e epidemiológica. Resulta em recomendações para editar e reportar determinados resultados em função, por exemplo, da presença de um mecanismo de resistência [8].

O EUCAST criou um subcomité, responsável por emitir um documento em 2017 com orientações para a deteção dos mecanismos de resistência com maior relevância clínica, com utilidade para diferentes tipos de laboratórios, incluindo laboratórios de referência. Este documento contempla uma definição dos mecanismos de resistência, uma justificação para a necessidade (clínica/epidemiológica) de o detetar e uma descrição geral dos métodos recomendados para a sua deteção assim como a sua interpretação (https://www.eucast.org/resistance_mechanisms/).

Um exemplo clássico é a deteção da produção de enzimas que degradam várias classes de antibióticos *ß*-lactâmicos e que são inibidas por inibidores de *ß*-lactamases tais como o ácido clavulânico. Estas enzimas (ESBL) são problemáticas porque condicionam a utilização das cefalosporinas de 3ª geração, que constituem um tratamento de referência para infeções por bactérias da família *Enterobacteriaceae*. Para identificar um microrganismo produtor de ESBL, utiliza-se um teste fenotípico (teste de duplo sinergismo) que se baseia no perfil de atividade da enzima. Quando o teste é positivo, a recomendação é a de reportar o isolado como resistente a todas as cefalosporinas e ao aztreonam independentemente do valor da MIC.

Igualmente muito relevante é a deteção de enzimas (carbapenemases) que são capazes de degradar todos os antibióticos *ß*-lactâmicos, que constituem tratamento de última linha. Uma vez que se trata de enzimas estruturalmente diversas e com variável perfil de atividade, é proposto um algoritmo para a sua deteção que é muito utilizado para identificar presuntivamente isolados produtores de carbapenemases.

A necessidade de identificação do mecanismo de resistência para fins de Saúde Pública ou para o controlo de infeção podem variar tanto geográfica quanto temporalmente, dependendo da prevalência e heterogeneidade dos diferentes mecanismos de resistência. A monitorização da aquisição de mecanismos de resistência é um importante instrumento para travar a crescente problemática da resistência a antibióticos e a depleção crescente de alternativas terapêuticas para tratar determinados tipos de infeção. Alguns genes de resistência a antibióticos podem estar localizados em elementos genéticos móveis (por exemplo, plasmídeos), com capacidade para se transmitirem entre bactérias da mesma espécie ou mesmo de espécies diferentes e, portanto, associados a um maior potencial de disseminação.

Em contexto hospitalar, a identificação de doentes infetados ou colonizados por bactérias com o mesmo mecanismo de resistência permite, com maior precisão, agrupar casos relacionados, prevenir transmissões cruzadas e infeções subsequentes, impedindo assim uma maior disseminação de bactérias resistentes a nível hospitalar. Como consequência, consegue-se otimizar o tratamento ao doente, melhorar a vigilância epidemiológica e o controlo da infeção.

Assim, o laboratório de microbiologia, os testes de suscetibilidade aos antimicrobianos e a vigilância ativa de mecanismos de resistência e das suas vias de transmissão constituem um pilar fundamental para suportar o escalonamento dos antibióticos e o seu melhor uso para o fim a que se destina. Estas e outras medidas são fundamentais para quebrar a cadeia de transmissão de bactérias resistentes aos antibióticos nas instituições de saúde e controlar um dos maiores prolemas de saúde pública do século XXI.

Bibliografia

1. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. Clin Infect Dis. 2009;49(11):1749-55. doi: 10.1086/647952.
2. Matuschek E, Brown DF, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. Clin Microbiol Infect. 2014;20(4):O255-66. doi: 10.1111/1469-0691.12373.
3. van Belkum A, Burnham CD, Rossen JWA, Mallard F, Rochas O, Dunne WM Jr. Innovative and rapid antimicrobial susceptibility testing systems. Nat Rev Microbiol. 2020;18(5):299-311. doi: 10.1038/s41579-020-0327-x.
4. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. J Antimicrob Chemother. 2001;48 Suppl 1:5-16. doi: 10.1093/jac/48.suppl_1.5.
5. ISO 20776-1:2019. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices.
6. Bengtsson S, Bjelkenbrant C, Kahlmeter G. Validation of EUCAST zone diameter breakpoints against reference broth microdilution. Clin Microbiol Infect. 2014;20(6):O353-60. doi: 10.1111/1469-0691.12414.
7. Kahlmeter G, Turnidge J. How to: ECOFFs-the why, the how, and the don'ts of EUCAST epidemiological cutoff values. Clin Microbiol Infect. 2022:S1198-743X(22)00101-X. doi: 10.1016/j.cmi.2022.02.024.
8. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, Mouton JW, Nordmann P, Rodloff AC, Rossolini GM, Soussy CJ, Steinbakk M, Winstanley TG, Kahlmeter G. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Infect. 2013;19(2):141-60. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03703

12. Profilaxia antibacteriana

Marisa Caetano, PharmD

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

A palavra profilaxia é definida, na língua portuguesa, como um conjunto de medidas que se tomam para prevenir uma doença ou contágio [1].

A profilaxia antimicrobiana consiste na prevenção do desenvolvimento de quadros infeciosos, e, de acordo com as orientações da *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP), pode ser dividida em três tipos:

- **Profilaxia primária**, se o objetivo é prevenir uma infeção inicial, evitando que os microorganismos entrem em zonas estéreis, por exemplo no caso de uma intervenção cirúrgica;
- **Profilaxia secundária**, se visa prevenir a recorrência ou reativação de uma infeção pré-existente (por exemplo, febre reumática, celulite recorrente);
- **Erradicação**, quando se refere à eliminação de um organismo colonizador para prevenir o desenvolvimento de uma infeção [2, 3].

Neste capítulo tentar-se-ão expor as linhas gerais a considerar na profilaxia antimicrobiana primária no âmbito cirúrgico. A profilaxia antibiótica em cirurgia refere-se à administração planeada de antibióticos a um doente que não tenha infeção confirmada ou suspeita, com o objetivo de reduzir o risco de desenvolvimento de infeção do local cirúrgico (ILC) no período pós-operatório [4].

Em 2015, o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças, na sua pesquisa de prevalência de infeção associada aos cuidados de saúde concluiu que cerca de 110.800 ILC estavam associadas às cirurgias. Embora tenham surgido avanços nas práticas de controlo da infeção, incluindo, entre outros, uma melhor ventilação da sala de cirurgia, novos métodos de esterilização, barreiras, técnica cirúrgica, disponibilidade de profilaxia antimicrobiana entre outras, as ILCs continuam a ser uma causa importante de morbilidade, hospitalização prolongada e morte. Alguns dados referem que as ILCs são o terceiro tipo de infeção nosocomial mais frequente, representando cerca de 18% de todas as infeções hospitalares e estão associadas a um aumento de 2 a 11 vezes no risco de mortalidade, com 75% das mortes associadas a ILCs diretamente atribuíveis às mesmas.

Em Portugal, no inquérito de prevalência efetuado em 2012 e que abrangeu 103 hospitais, a ILC representou igualmente 18% das infeções hospitalares detetadas, tendo sido o tipo de infeção mais frequente nos serviços de Cirurgia [5].

Em termos globais, as ILCs têm um custo anual estimado de US$ 3,3 bilhões, responsável por prolongar o tempo de internamento hospitalar em 9,7 dias, com custo de hospitalização aumentado em mais de US$ 20.000 por admissão [6].

O mais incrível é que, em média, elas poderiam ter sido evitadas em cerca de 50 a 70% casos [7].

A ILC pode ser, resumidamente, definida como:

- Infeção que ocorre perto do local da incisão e/ou nos espaços e órgãos subjacentes mais profundos do tecido;
- Dentro de 30 dias após a cirurgia;
- Ou até um ano, no caso de implantes de próteses [8].

O ECDC distingue ainda diferentes tipos de ILC, dependendo da camada da pele envolvida ou do espaço e órgãos subjacentes [5, 9, 10].

12.1. Infeção incisional superficial

Surge durante os 30 dias seguintes à cirurgia e atinge apenas a pele e o tecido celular subcutâneo (SC) no local da incisão. Deve cumprir pelo menos um dos seguintes critérios:

- Drenagem purulenta da incisão superficial;
- Organismos isolados de uma cultura obtida assepticamente de fluido ou tecido proveniente da incisão superficial;
- Pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas de infeção, como dor ou hipersensibilidade, edema, rubor ou calor locais; a incisão superficial é aberta deliberadamente pelo cirurgião e a cultura é positiva ou não realizada. Uma cultura negativa não cumpre este critério;
- Diagnóstico de infeção superficial da incisão.

12.2. Infeção incisional profunda

Surge nos 30 dias seguintes à cirurgia sem prótese, ou no primeiro ano se tiver havido colocação de prótese (qualquer corpo estranho de origem não humana como válvula cardíaca, prótese valvular, articular, que se implanta de forma permanente) e parece estar relacionada com o procedimento cirúrgico. Atinge os tecidos moles profundos da incisão (fáscias e músculos). Deve cumprir pelo menos, um dos seguintes critérios:

- Drenagem purulenta da zona profunda da incisão, mas não de órgão ou espaço;

- Deiscência espontânea da sutura ou abertura deliberada da mesma na presença de pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas, como febre (>38ºC), dor localizada, hipersensibilidade à palpação, a não ser que a cultura seja negativa;
- Deteção de abcesso ou outro sinal de infeção atingindo a profundidade da incisão por exame direto, durante uma re-intervenção ou exame histopatológico ou radiológico;
- Diagnóstico de infeção incisional profunda feito por cirurgião ou médico assistente.

12.3. Infeção de órgão ou espaço

Surge nos 30 dias seguintes à cirurgia sem utilização de prótese, ou até um ano após a cirurgia no caso de colocação de prótese. Parece estar relacionada com o procedimento cirúrgico e atinge qualquer parte do corpo, excluindo a pele, da incisão, fascia ou músculos, aberta ou manipulada no procedimento cirúrgico e deve ainda verificar-se pelo menos um dos seguintes critérios:

- Drenagem purulenta através de dreno colocado no órgão ou espaço;
- Cultura positiva de fluido ou tecido órgão ou espaço colhidos assepticamente;
- Deteção de abcesso ou outro sinal de infeção por exame direto durante uma re-intervenção cirúrgica, exame histopatológico ou radiológico;
- Diagnóstico de infeção cirúrgica de órgão ou espaço feito por cirurgião ou médico assistente.

Eventualmente uma infeção de órgão ou espaço pode drenar através da incisão. Esta infeção geralmente não exige re-intervenção cirúrgica e é considerada como complicação da incisão, pelo que se classifica como infeção incisional profunda.

Foram identificadas diversas estratégias prevenir este tipo de infeções, a ser implementadas nos três períodos relacionados com a intervenção cirúrgica: pré-operatório, intra-operatório ou peri-operatório e pós-operatório. São de referir designadamente:

- Otimização peri-operatória dos fatores de risco dos doentes devido à condição médica subjacente (por exemplo, diabetes, obesidade, hábitos tabágicos, patologias de base, alergias e comprometimento imunológico);
- Práticas de controlo de infeção, incluindo banho pré-cirúrgico, adesão às práticas corretas de higienização das mãos;
- Ambientes hospitalares e do bloco operatório;
- Processo de esterilização dos instrumentos;
- Técnicas cirúrgicas meticulosas e minimização de trauma tecidual;
- Temperatura peri-operatória, gestão de fluidos e oxigenação;
- Controlo de glicemia

- Manuseamento apropriado das feridas cirúrgicas;
- Profilaxia antimicrobiana só quando recomendada.

Foram também criadas várias normas de otimização da recuperação pós-operatória ou Protocolo *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS), resultantes de ideias que surgiram nos anos 90, e, em 2005, foi publicado um protocolo de consenso baseado na evidência, de doentes submetidos a cirurgia do cólon, em que se observou uma mudança paradigmática do cuidado tradicional ao utente cirúrgico, procurando integrar múltiplos elementos individuais do cuidado peri-operatório, bem como o comprometimento dos doentes e cuidadores para melhor compreender o processo de recuperação [11].

Estas iniciativas foram importantes para ajudar no desenvolvimento de segurança e no aumento da satisfação dos doentes, fornecendo planos para minimizar as dores, acelerar a recuperação, reduzir as complicações no peri-operatório e a duração do internamento [12].

Para contextualizar a necessidade de profilaxia antimicrobiana, um dos pontos a considerar é o **tipo de cirurgia**: saber se se trata de uma cirurgia limpa, potencialmente contaminada ou contaminada. Naturalmente, quanto maior for o grau de contaminação maior será o risco de infeção, sendo também importante ter uma noção dos potenciais microrganismos envolvidos [5, 13, 14].

Seguindo as definições do CDC, as feridas são classificadas de acordo com a probabilidade e grau de contaminação no momento da intervenção cirúrgica [5, 6]:

- Limpa - é uma ferida operatória não infetada, em que não se encontra inflamação e onde não há entrada nas vias respiratória, digestiva, genital ou urinária. Esta é encerrada primariamente e, se necessário, com uma drenagem em circuito fechado. As incisões cirúrgicas após traumatismos não penetrantes devem ser incluídas nesta categoria;
- Limpa-contaminada - é uma ferida operatória em que há entrada nas vias respiratória, digestiva, genital ou urinária não infetadas, em condições controladas e sem contaminação não usual. Em particular, as cirurgias da via biliar, do apêndice, da vagina e da orofaringe estão incluídas nesta categoria, desde que não haja evidência de infeção e não tenha havido uma quebra significativa na técnica estéril;
- Contaminada – abrange as feridas recentes abertas acidentalmente. Também compreende as cirurgias em que se verificou uma quebra da técnica estéril ou derrame significativo da via gastrointestinal, assim como as incisões onde se verificou inflamação aguda, mas sem secreção purulenta;

- Suja ou infetada - inclui as feridas traumáticas antigas com retenção de tecido desvitalizado e aquelas em há infeção clínica ou vísceras perfuradas com corpo estranho. Esta definição sugere que os microrganismos causando infeção pós-operatória estavam presentes no campo operatório antes da cirurgia.

A profilaxia antibiótica deverá ser considerada como mandatária perante uma cirurgia com elevado risco (potencialmente contaminada ou contaminada) e, apesar de não estar indicada na maioria das cirurgias limpas, existem algumas situações específicas que requerem profilaxia (ex. implantes prostéticos). O uso de antimicrobianos nas cirurgias contaminadas ou com infeção declarada são identificadas como tratamento de infeção previsível e não profilaxia.

O conhecimento do microbiota humano é de grande interesse. Dependendo da parte do corpo, coabitam vários e distintos microorganismos, desde a pele com predominância dos Gram-positivo, passando pela cavidade oral, pelas vias aéreas ou o intestino onde a variabilidade é maior. Portanto, a flora habitual também irá influenciar a **escolha do antibiótico**, de **acordo com o seu espetro de ação.**

A tabela 2 apresenta alguns exemplos de bactérias e possíveis resistências a antibióticos associadas a ILC [15].

Tabela 2 – Exemplos de bactérias associadas a ILC, categorizadas por procedimento cirúrgico. Adaptado de Menz et al., 2021 [15].

Cirurgia	Exemplos de bactérias associadas a ILC	Resistências
Cardiotorácica	*S. epidermidis, S. aureus, Streptococcus spp., Corynebacterium spp., Enterobactereales**	MRSA, ESBL
GI	*Enterococcus spp., cocos gram-positivos (Streptococcus spp.), Enterobactereales*, anaeróbios*	VRE, CRE, ESBL
Ginecológica	*S. aureus, Streptococcus Grupo B, Enterococcus spp., Enterobactereales**	MRSA, VRE, ESBL
Cabeça e pescoço	*S. aureus, Enterobactereales*, P. aeruginosa, anaeróbios*	MRSA, ESBL
Neurocirúrgica	*S. aureus, S. epidermidis, Streptococcus spp., Coynobacterium spp., Enterobactereales, P. aeruginosa, anaeróbios*	MRSA, ESBL
Ortopédica	*S. aureus, Streptococcus spp., Enterobactereales*, P. aeruginosa, anaeróbios*	MRSA, ESBL
Urológica	*Bacilos gram-negativos, Enterococcus spp., Enterobactereales**	VRE, CRE, FR-GNB, ESBL
Vascular	*S. epidermidis, S. aureus, Enterococcus spp., Enterobactereales*, P. aeruginosa*	MRSA, VRE, ESBL

* Exemplos comuns: Enterobacter spp., E. coli, K. pneumoniae FR-GNB = fluoroquinolone-resistant Gram-negative bacilli.

Quanto a exemplos de antibióticos comumente utilizados em profilaxia cirúrgica, assim como algumas alternativas a considerar em caso de resistência, vejamos a tabela seguinte:

Tabela 3 - Antibióticos e alternativas comumente usadas em profilaxia cirúrgica. Adaptado de Menz et al., 2021 [15].

Antibiótico	Classificação	Cobertura	Profilaxia cirúrgica
Antibióticos comumente utilizados em profilaxia cirúrgica			
Cefazolina	*ß*-lactâmico	Gram-positivos ++ Gram-negativos + Anaeróbios +	Cobertura para Gram-positivos e cobertura limitada para Gram-negativos. Comum em cirurgias.
Clindamicina	Lincosamida	Gram-positivos ++ Gram-negativos - Anaeróbios ++	Cobertura para Gram-positivos. Reservado para hipersensibilidade imediata a *ß*-lactâmicos.
Gentamicina	Aminoglicosídeo	Gram-positivos - Gram-negativos +++ Anaeróbios -	Cobertura para Gram-negativos. Comumente utilizado em cirurgias urológicas e gastrointestinal.
Vancomicina	Glicopeptídeo	Gram-positivos +++ Gram-negativos - Anaeróbios ++	Cobertura para Gram-positivos. Reservado para hipersensibilidade imediata a *ß*-lactâmicos ou MRSA.
Alternativas em caso de resistência (uso desnecessário pode potenciar resistências)			
Meropenem /ertapenem	Carbapenemo	Gram-positivos ++ Gram-negativos +++ Anaeróbios ++	Considerar para ESBL e sensibilidade a carbapenemos. Evitar se hipersensibilidade imediata a *ß*-lactâmicos.
Fosfomicina	Oxazolidinona	Gram-positivos + Gram-negativos ++ Anaeróbios -	Considerar na biópsia de próstata complicada ou resistência a fluoroquinolonas (*E. Coli*).
Daptomicina	Lipopeptídeo	Gram-positivos +++ Gram-negativos - Anaeróbios +	Considerar para VRE. Considerar para MRSA quando vancomicina ou teicoplanina é contraindicada.
Linezolida	Oxazolidinona	Gram-positivos +++ Gram-negativos - Anaeróbios +	Considerar para VRE. Considerar para MRSA quando vancomicina ou teicoplanina é contraindicada.
Tigeciciclina	Glicilciclina	Gram-positivos ++ Gram-negativos ++ Anaeróbios ++	Considerar para VRE e MRSA se vancomicina, daptomicina ou linezolida é contraindicada. Evitar na hipersensibilidade à tetraciclina.

+++ elevada atividade antibacteriana; ++ moderada atividade antibacteriana; + baixa atividade antibacteriana; - mínima ou isento de atividade antibacteriana.

Para além do antibiótico adequado para o tipo e local de intervenção cirúrgica, há que ter em consideração o **momento indicado para a sua administração**. Em 1992, um estudo prospetivo, realizado a doentes sujeitos a cirurgia eletiva, concluiu que a administração de antibioterapia profilática nas duas horas antes da cirurgia, reduz o risco de infeção da ferida cirúrgica [16].

Para antibióticos com T½ curtos, recomenda-se a que a sua administração seja feita entre 60 e 120 minutos antes da incisão cirúrgica, para que nesse momento exista uma concentração elevada de fármaco nos tecidos implicados, permitindo reduzir de forma efetiva a população bacteriana existente, diminuindo o grau de contaminação nos tecidos e/ou órgãos envolvente e consequentemente prevenindo as complicações infeciosas. Alguns agentes particulares, como por exemplo as fluoroquinolonas e a vancomicina, requerem uma administração EV durante 1 a 2 horas, pelo que a sua administração deve ser iniciada 120 minutos antes da incisão [17].

O **peso do doente** deve ser tido sempre em consideração para o cálculo da dose a administrar, preconizando-se doses mais elevadas acima de determinado valor ponderal (cefazolina 3g se peso > 120 kg; vancomicina 1,5g se peso > 80 kg) – ver tabela 4 [18]. É também fundamental manter a concentração eficaz do antibiótico a nível tecidular (acima da MIC dos microrganismos) durante todo o tempo peri-operatório.

Tabela 4 - Dosagem de antibiótico, Repetições e tempo de infusão recomendado pela ASHP. Adaptado de Bratzler, 2013 [3].

Antibiótico	Dosagem Adulto	Dose Pediátrica	T½ adulto	Repetir	Infusão
Cefazolina	2g 3g (peso >120 Kg)	30 mg/kg	1.2 - 2.2 h	4 h	30 min
Clindamicina	900 mg	10 mg/kg	2 – 4 h	6 h	30-60 min
Vancomicina	15 mg/Kg	15 mg/kg	4 – 8 h	NA	15 mg/min

Por esse motivo, e dependendo do T ½ do antibiótico, poderá haver necessidade de repetir a administração se a intervenção cirúrgica for prolongada, para evitar a diminuição da concentração. A re-administração deve ocorrer quando o tempo cirúrgico for maior que 2 T½ do antibiótico, assim como nas situações de elevada perda sanguínea (>1500 ml) e com reposição por fluidoterapia [18].

Relativamente ao período pós-operatório, a duração da profilaxia não deverá exceder as 48h, salvo determinados tipos de cirurgia. Alguns autores, ao comparar o efeito curto < 48h e prolongado > 48h na infeção da ferida cirúrgica, numa coorte observacional de 4 anos, com ±2600 indivíduos sujeitos a um *bypass* coronário da aorta, demonstraram que a profilaxia prolongada não mostrou associação com a redução de risco de ILC. No entanto, verificou-se uma correlação entre o risco aumentado no isolamento de *Enterococos* ou *Enterobactereacea* com resistência adquirida perante o agente antimicrobiano utilizado (cefalosporina e vancomicina) de acordo com a duração da antibioterapia. Por este motivo, é preconizada uma curta duração da profilaxia (≤ 48h) para evitar a emergência de estirpes MDR, além de outros efeitos adversos, como o surgimento de infeções por *C. difficile*.

Em resumo, o principal objetivo da profilaxia antimicrobiana em cirurgia é prevenir o aparecimento de ILC que, contribuindo decisivamente para um menor risco de complicações e para uma redução da morbimortalidade.

É importante:

- Selecionar o agente antimicrobiano ideal, bactericida, que permita a cobertura dos microrganismos que, com maior probabilidade de contaminação do local de incisão, levando também em conta os padrões de resistência local;
- Avaliar o historial de alergias medicamentosas;
- Utilizar o antibiótico de forma adequada: dose baseada no peso do doente;
- Administrar no momento adequado: no período pré-operatório, 60 a 120 minutos antes da incisão, observando os parâmetros PK/PD do fármaco para garantir as concentrações ideais aquando da incisão cirúrgica e durante todo o procedimento cirúrgico, podendo haver necessidade de re-administração, no caso de cirurgias prolongadas ou em que ocorram grandes perdas de sangue;
- Assegurar uma duração efetiva, mas tão curta quanto possível, sendo recomendadas geralmente tomas únicas ou até às 24h.

Como objetivo secundário, pretende-se minimizar as reações adversas provocadas no doente pela administração de antibióticos, diminuir o risco de infeção nos locais de administração EV, evitar complicações por alteração do microbiota e consequente surgimento da infeção por *C. difficile*, mas também numa perspetiva epidemiológica limitar a pressão seletiva no isolamento de estirpes MDR.

Bibliografia

1. Porto Editora – *profilaxia* no Dicionário infopédia da Língua portuguesa. [consult. 2022-03-08 19:03:56]. Disponível em https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/profilaxia
2. ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. American Society of Health-System Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 1999 Sep 15;56(18):1839-88. doi: 10.1093/ajhp/56.18.1839.
3. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA; American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm. 2013 Feb 1;70(3):195-283. doi: 10.2146/ajhp120568.
4. AMRIC, NCPS, RCSI, NCP for Anaesthesia, Institute of Obstetrics and Gynaecologists, National Women and Infants Health Programme, NCP in Trauma and Orthopaedics, National Heart Programme, College of Anaesthesiologists and the HSE Antimicrobial Stewardship Advisory Group. Surgical Antibiotic Prophylaxis Duration Position Paper, (2021).
5. Norma 024/2013: Prevenção da infeção no local cirúrgico, Direção-Geral da Saúde, 2013.
6. National Healthcare Safety Network (2022), Patient Safety Component Manual. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pcsmanual_current.pdf [consult. 2022-03-08 20:03:09]
7. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, Reinke CE, Morgan S, Solomkin JS, Mazuski JE, Dellinger EP, Itani KMF, Berbari EF, Segreti J, Parvizi J, Blanchard J, Allen G, Kluytmans JAJW, Donlan R, Schecter WP; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. JAMA Surg. 2017 Aug 1;152(8):784-791. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
8. Borchardt RA, Tzizik D. Update on surgical site infections: The new CDC guidelines. JAAPA. 2018 Apr;31(4):52-54. doi: 10.1097/01.JAA.0000531052.82007.42.
9. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008 Jun;36(5):309-32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.
10. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (2017) Approaches to surgical site infection surveillance: For acute care settings in Australia.
11. Broggi, Andrés, Illescas, María Laura, Pacheco, Héctor, & Juambeltz, Carlos. (2018). Vías de recuperación mejorada perioperatoria. Adaptación a la cirugía pediátrica. *Anales de la Facultad de Medicina*, *5*(2), 29-62. https://doi.org/10.25184/anfamed2018v5n2a9.
12. Ruskin KJ, Bliss JP. Fadiga de alarme e segurança do paciente. Boletim da APSF. 2019;34:1,5-6.
13. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Burstin H, Calfee DP, Coffin SE, Dubberke ER, Fraser V, Gerding DN, Griffin FA, Gross P, Klompas M, Lo E, Marschall J, Mermel LA, Nicolle L, Pegues DA, Perl TM, Saint S, Salgado CD, Weinstein RA, Wise R, Yokoe DS. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008 Oct;29 Suppl 1:S51-61. doi: 10.1086/591064.
14. South Australian expert Advisory Group on Antibiotic Resistance, 2021, Surgical Antimicrobial Profilaxis Prescribing - SAAGAR Guideline.
15. Menz BD, Charani E, Gordon DL, Leather AJM, Moonesinghe SR, Phillips CJ. Surgical Antibiotic Prophylaxis in an Era of Antibiotic Resistance: Common Resistant Bacteria and Wider Considerations for Practice. Infect Drug Resist. 2021 Dec 7;14:5235-5252. doi: 10.2147/IDR.S319780.
16. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. N Engl J Med. 1992 Jan 30;326(5):281-6. doi: 10.1056/NEJM199201303260501.
17. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. Geneva: World Health Organization; 2018. PMID: 30689333.
18. Heuer A, Kossick MA, Riley J, Hewer I. Update on Guidelines for Perioperative Antibiotic Selection and Administration From the Surgical Care Improvement Project (SCIP) and American Society of Health-System Pharmacists. AANA J. 2017 Aug;85(4):293-299.

13. Protocolos terapêuticos

António Sarmento, MD, PhD
Centro Hospitalar Universitário de São João

Mais importante do que recomendar quais os antibióticos para tratar as várias infeções, será definir princípios gerais da sua prescrição e que servirão de base à escolha do ou dos antibióticos a usar. A resistência das bactérias aos antibióticos é um processo dinâmico que varia ao longo do tempo e com o local geográfico.

Um antibiótico atualmente eficaz para tratar uma infeção, poderá não o ser num futuro próximo.

Os princípios gerais da prescrição de antibióticos poderão ser uma ajuda para a tomada de decisão em relação à escolha da terapêutica.

Existem várias questões que poderão ajudar a pensar no tratamento, nomeadamente:

- **Perante um determinado quadro clínico existe justificação racional para iniciar um antibiótico?**

A história do doente e da doença e exame físico do doente, são insubstituíveis para tomarmos a decisão.

Quando não encontramos qualquer focalização para origem a infeção, o aspeto geral do doente é muito importante, quanto à decisão de iniciar um tratamento empírico.

"Even before the history is elicited and physical examination performed, an immediate assessment of the patient's general appearance yields valuable information.
The perceptive physician's subjective sense that a patient is septic or toxic often proves accurate"
Harrison's Principles of Internal Medicine, 21 edn, 2022

- **Identificou-se um foco de origem da infeção?**

A identificação do foco é importante para o diagnóstico, para a presunção do agente, para uma terapêutica empírica mais racional e para uma drenagem caso tenha indicação.

Agentes mais frequentes das infeções bacterianas adquiridas **na comunidade**, de acordo com o foco.

Tabela 5 - Agentes bacterianos mais frequentes de infeções adquiridas na comunicade.

Infeção adquirida na comunidade	Agentes bacterianos mais frequentes
Meningite aguda	*S. pneumoniae*; *N. meningitidis; H.influenzae; Listeria*
Otite média aguda e sinusite aguda	*S. pneumoniae; H.influenzae; M. catharralis*
Faringite	*Streptococci* grupo A; *F. necroforum*
Pneumonia	*S. pneumoniae; H.influenzae; Micoplasma pneumoniae; Chlamydiophilia; Legionella*
Endocardite aguda e sub-aguda	*S. aureus; Strept viridans, bovis e* B,C e G; *Enterococci*
Peritonite	Enterobacteriacias (*E. coli*; *Klebsiella*; *Proteus); Streptococci;* E*nterococci*; anaeróbios
Infeção urinária	*E. coli*; *Klebsiella; Proteus; S. saprophyticus*
Pele e tecidos moles	*S. aureus*; *Streptococci* grupo A, B, C e G
Infeção sem focalização	*S. pneumoniae*; *N. meningitidis; S. aureus; E. coli*

- **Controlo do foco?**

Se existir um foco com indicação para drenagem cirúrgica, apenas com a prescrição do antibiótico correto, não se irá conseguir controlar a infeção

- **Qual será a sensibilidade dos microrganismos aos antibióticos?**

Mesmo que se saiba já qual é o agente, é importante saber qual a sua sensibilidade provável. Após o resultado microbiológico definitivo, poderá existir necessidade de reajustar a terapêutica.

- **Se houver vários antibióticos possíveis para o agente implicado, qual escolher?**

Deve-se ter em conta fatores associados ao doente (como o local da infeção, história de alergias, função renal, função hepática, idade, gravidez, entre outros) mas também associadas ao fármaco como por exemplo as suas características de PK/PD.

- **Qual a dose correta?**

Deve ser considerado o volume de distribuição do fármaco, uma vez que influencia a sua concentração no local da infeção.

O volume de distribuição dos fármacos hidrofílicos pode estar aumentado em situações de edemas generalizados ou durante a gravidez. O volume de distribuição dos fármacos lipofílicos é influenciado pela quantidade de gordura corporal.

Tabela 6 - Antibióticos hidrofílicos e lipofílicos.

Antibióticos hidrofílicos	Antibióticos lipofílicos
B-lactâmicos • Penicilinas • Cefalosporinas • Carbapenemos • Monobactâmicos Glicopéptidos Aminoglicosídeos	Macrólidos Fluoroquinolonas Tetraciclinas Cloranfenicol Rifampicina Linezolida
Volume de distribuição limitado Não atravessa a membrana por difusão Inatividade contra patógeneos intracelulares Eliminação renal	Elevado volume de distribuição Difusão através da membrana plasmática Atividade contra patogéneos intracelulares Eliminação por metabolização hepática

- **Existe indicação para a associação de antibióticos?**

A associação de antibióticos poderá estar indicada em situações de infeções mistas, de necessidade de alargamento de espetro (pos exemplo, a febre no doente neutropénico), nalgumas infeções em que a monoterapia conduz à falência terapêutica por aparecimento de resistências durante o tratamento, sendo exemplos a tuberculose ou o da infeção por H. *pylori.*

- **Qual é a via de administração mais adequada?**

Mesmo em infeções graves, quando se começou pela via EV se o doente melhorar, estiver hemodinamicamente estável, não houver intolerância digestiva e se se dispuser de uma alternativa oral com biodisponibilidade adequada e com o espetro desejado, na grande maioria dos casos poderá passar-se para a via oral.

- **Qual deverá ser a duração da terapêutica?**

Cada vez existe mais evidência de que é possível encurtar terapêuticas de infeções pulmonares ou abdominais, baseada em ensaios clínicos recentes. É, no entanto, muito importante evitar a sub-dosagem.

14. Escalação e de-escalação da antibioterapia

Luís Cabral, MD, PhD

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

As doenças de causa infeciosa constituem hoje uma das principais causas de mortalidade a nível mundial, sendo, no seu conjunto, responsáveis por cerca de 20% de todos os óbitos anuais, de acordo com os dados da OMS [1]. Esta percentagem é ainda maior nos países mais pobres devido ao menor acesso das populações a condições adequadas de tratamento [1,2].

O desenvolvimento de fármacos antimicrobianos, com início na primeira metade do século XX a partir da descoberta da penicilina por *Alexander Fleming* em 1928, e a sua utilização em grande escala a partir da II Guerra Mundial, constituíram um dos maiores sucessos da Medicina, permitindo salvar milhões de vidas que estariam condenadas antes do seu aparecimento [3]. No que diz respeito aos agentes antibacterianos, e contando apenas com aqueles que vieram a ser comercializados, mais de uma centena de antibióticos foram desenvolvidos, com diferentes mecanismos de ação, diferentes espectros e vias de administração, diferentes perfis de segurança clínica. Infelizmente, a expansão do uso de antibióticos, não apenas na saúde, mas também para aumentar a produção pecuária, tem-se acompanhado de um desenvolvimento paralelo das resistências dos microrganismos, através de diversos mecanismos, fazendo com que em pouco tempo as bactérias diminuam ou percam mesmo a sua sensibilidade a esses fármacos, obrigando a um investimento contínuo na investigação, cada vez mais difícil, de novos compostos e originando elevados prejuízos [4]. Um relatório encomendado pelo governo britânico prevê mesmo que, caso o problema das resistências microbianas não possa ser pelo menos minimizado, estas serão diretamente responsáveis por cerca de 10 milhões de mortes anuais já em 2050 [5]. A par das alterações climáticas e do risco de um conflito nuclear, as resistências microbianas tornaram-se atualmente uma das principais ameaças à sobrevivência da Humanidade.

Embora, por si só, a utilização de antibióticos acabe, mais cedo ou mais tarde, por desencadear resistências microbianas, a utilização daqueles fármacos de uma forma incorreta é um dos principais fatores para que estas últimas surjam mais precocemente e assumam uma maior gravidade. Uma antibioterapia ideal deve levar sempre em conta os possíveis microrganismos causais, bem como as características do fármaco e a condição clínica do doente, obedecendo a quatro princípios básicos:

- Deve ser feita de forma apropriada (ou seja, com um agente eficaz contra o agente bacteriano em causa);
- Deve ser adequada, utilizando doses efetivas e respeitando os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos do antibiótico;
- Deve ser precoce (iniciando-se logo que haja uma suspeita credível de infeção)
- Deve ser curta (durando apenas o tempo mínimo necessário para tratar o doente) [6].

A não observância destes princípios acarreta naturalmente piores resultados, com maior morbimortalidade [7], salientando-se de entre os erros mais frequentes na administração de antibióticos:

- A prescrição sem indicação;
- O atraso no início da terapia quando há suspeita de surto infecioso em curso;
- A seleção incorreta do agente antimicrobiano;
- O uso desnecessário de agentes de amplo espectro;
- A ignorância dos parâmetros PK/PD do fármaco;
- A utilização de doses inadequadas e/ou sem ajuste renal e ponderal;
- O prolongamento supérfluo do tratamento.

Face a uma suspeita de infeção em curso, e devido ao risco de progressão para sepsis e choque séptico, está naturalmente indicada a prescrição de antibioterapia empírica, enquanto não se conhece o microrganismo responsável pelo quadro, nem a sua sensibilidade aos antibióticos. Durante o século passado, esta terapia empírica inicial regia-se por uma lógica de escalação terapêutica, ou seja, começava-se utilizando os antibióticos mais simples, só se utilizando antibióticos de espectro mais elevado (em associação ou em substituição) se o tratamento não estivesse a funcionar. O mesmo se passava com as doses utilizadas, começando-se com doses baixas e só as aumentando mais tarde, caso demonstrassem não ser suficientes, com o argumento de que doses baixas estavam associadas a menos feitos adversos. Por outro lado, preconizava-se uma terapêutica prolongada, teoricamente para diminuir o risco de recaídas. Infelizmente, verificou-se depois que esta estratégia estava associada a uma maior mortalidade e a um aumento das resistências microbianas.

Na viragem do século, um grupo de intensivistas espanhóis, onde se destacava *Jordi Rello*, do Hospital de Tarragona, começou a divulgar uma forma alternativa de tratar as infeções, neste caso as pneumonias associadas à ventilação, com uma abordagem diferente privilegiando uma colheita de amostras para exames microbiológicos e testes de suscetibilidade aos antimicrobianos, antibioterapia empírica precoce e agressiva, mudança rápida para antibiótico

de menor espectro logo que haja identificação do agente microbiano e testes de suscetibilidade aos antimicrobianos, e uma menor duração dos tratamentos (inferior a 7 dias), o que se viria a traduzir em diminuição da mortalidade e das resistências antimicrobianas. Constituindo um novo paradigma para a terapêutica antimicrobiana, este tipo de procedimento foi denominado como "Estratégia de Tarragona" tendo-se rapidamente espalhado o conceito a outros tipos de infeção [8,9,10]. Embora em sentido estrito o termo de-escalação se refira apenas à substituição imediata de um antibiótico de largo espectro prescrito empiricamente por um agente com um espectro tão estreito quanto possível assim que a identificação e a sensibilidade da bactéria sejam conhecidas, é muitas vezes utilizado num sentido mais lato para designar o atual paradigma terapêutico correspondendo à transposição da "Estratégia de Tarragona" para as infeções graves em geral. Contrariamente ao que se passava na escalação terapêutica, a ênfase aqui é na utilização empírica precoce de antibiótico de largo espectro e em doses maximizadas, ajustando-se depois a terapêutica quando há identificação do microrganismo causal e sua sensibilidade. O racional desta estratégia está em tentar controlar rapidamente a infeção sem medo de usar doses maiores, uma vez que as doses subterapêuticas, além de ineficazes, levam a um aumento das resistências microbianas, permitindo uma recuperação mais célere do doente e uma alta hospitalar mais precoce, o que o intensivista australiano *Jeffrey Lippman* descreve como *"go hard and go home"* [11]. Além de uma eliminação mais rápida do inóculo bacteriano, a sua utilização permite igualmente, a nível microbiológico, uma diminuição do risco de indução seletiva de resistências microbianas e do impacto da antibioterapia sobre o microbioma intestinal (por exemplo, reduzindo a incidência de infeções por *C. difficile* [12]. Por outro lado, vai diminuir a possibilidade de aparecimento de efeitos adversos e, mediante a conjunção da de-escalação e redução dos dias de tratamento, vai diminuir os custos hospitalares, a morbilidade e a mortalidade [13].

14.1. Como de-escalar?

Em termos práticos, e face a uma suspeita fundada de infeção (baseada num exame clínico rigoroso e eventualmente reforçada pela pesquisa de biomarcadores laboratoriais), a primeira coisa a fazer consiste na colheita de amostras para exame microbiológico com vista à identificação do microrganismo e determinação da sua sensibilidade aos antibióticos. Como os resultados destes exames podem demorar dias e são frequentes os falsos negativos, uma antibioterapia de largo espectro deve ser iniciada de imediato, uma vez que qualquer atraso pode levar a um aumento da mortalidade [14].

A escolha do antibiótico inicial deverá ter em conta:

- o tempo de internamento hospitalar;
- A história de eventual antibioterapia prévia;
- As características do doente, as suas alergias e os seus fatores de risco;
- O conhecimento da flora local e das suas resistências aos antimicrobianos;
- A dose adequada e os parâmetros PK/PD do fármaco.

A antibioterapia empírica inicial deve ser reavaliada pelo menos a cada 72 horas, com realização de novas colheitas para microbiologia e testes de suscetibilidade aos antimicrobianos. Caso o doente esteja a melhorar clinicamente, mas não haja ainda identificação do agente e testes de suscetibilidade aos antimicrobianos disponíveis, o antibiótico inicial poderá ser mantido por mais três dias ou até se identificar a bactéria e a sua sensibilidade. Se houver identificação do microrganismo e os testes de suscetibilidade aos antimicrobianos estiverem disponíveis, a terapêutica deverá ser alterada para o antibiótico ativo que apresente o menor espectro de ação.

Se a terapêutica empírica inicial tiver sido uma associação de antibióticos e a identificação microbiana tiver posteriormente demonstrado ser possível tratar com segurança a bactéria em monoterapia, essa mudança deverá ser efetuada. Existindo estabilidade clínica, particularmente após as 72 h iniciais, e caso o antibiótico possua uma boa biodisponibilidade por via oral (linezolida, levofloxacina, etc.), está indicada a substituição para esta via de administração em detrimento da administração por via endovenosa.

Excetuando infeções complicadas, por exemplo devido a bactérias com resistência muito alargada, a duração da antibioterapia não deve ultrapassar os 7 dias e pode ser mesmo reduzida a 3 ou 5 dias em diversas situações, desde que tenha havido uma prescrição inicial correta [15].

O uso de biomarcadores, sempre associados à observação clínica, é um importante auxiliar no diagnóstico diferencial infeção/inflamação e ainda na monitorização da eficácia da antibioterapia uma vez instituída, sendo particularmente útil para permitir com maior segurança a sua suspensão [16], sendo por isso frequentemente inseridos em protocolos de de-escalação antibiótica [17]. Os biomarcadores são produtos bioquímicos ou alterações físicas mensuráveis que indicam a ocorrência de processos biológicos, normais ou patológicos, ou respostas farmacológicas a intervenções terapêuticas. Estão descritos mais de 150 biomarcadores de infeção, embora nenhum tenha ainda demonstrado uma fiabilidade total.

De entre os biomarcadores mais facilmente disponíveis a nível hospitalar, procalcitonina sérica é a que apresenta uma maior sensibilidade e especificidade para a infeção bacteriana (não respondendo de todo à infeção vírica), por comparação com outros que são menos específicos, sendo despoletados por qualquer tipo de inflamação, como a proteína C reativa e a leucocitose.

Os níveis de procalcitonina sobem em 2 a 4h como resposta a um estímulo infecioso bacteriano, caindo abruptamente quando a infeção está controlada. Vários estudos têm demonstrado que a determinação seriada dos seus níveis séricos permite avaliar a eficácia da terapêutica e guiar a de-escalação de antibióticos, permitindo uma interrupção mais segura do tratamento [18, 19].

14.2. Continuam a existir indicações para a escalação terapêutica?

Por vezes não é possível proceder de forma segura a uma de-escalação, estando mesmo indicada a escalação de antibióticos. Como exemplos de situações deste tipo, há que referir a óbvia necessidade de se utilizar outro antibiótico, eventualmente de maior espetro, caso os exames microbiológicos e/ou os testes de suscetibilidade aos antimicrobianos demonstrem que antibioterapia empírica inicial não é ativa contra o agente causal, o que pode decorrer de prescrição inapropriada, dose insuficiente ou resistência do microrganismo. Pode acontecer também que a identificação do microrganismo causal demonstre que este apresenta grande virulência, tornando necessária a instituição de uma associação de antibióticos e/ou o prolongamento da terapêutica. A presença de outra infeção bacteriana e/ou fúngica concomitante pode levar à necessidade de associar outro antimicrobiano. O agravamento do quadro clínico de um doente, quer em termos hemodinâmicos, quer por razões de ordem gastroenterológica, etc., pode inviabilizar a manutenção da administração de um antibiótico por via oral, sendo necessário escalar para a via endovenosa.

Apesar dos bons resultados proporcionados pela estratégia de de-escalação terapêutica, esta tem de ser sempre aplicada com bom senso, não podendo ser considerada como uma carta branca à prescrição de antibióticos de largo espectro e daí a importância de se conhecer bem o doente, a flora bacteriana e a cinética dos biomarcadores [20]. É importante referir também que esta estratégia deve ser incluída num programa mais amplo de otimização da prevenção e tratamento da infeção, correntemente designado como *Antimicrobial Stewarship*, o que só pode ser concretizado através de uma colaboração multidisciplinar e multiprofissional permanente, e cujo objetivo fundamental é proteger os doentes e a sociedade, diminuindo a mortalidade de causa infeciosa, e, simultaneamente, preservar a atividade dos antibióticos, garantindo a sus disponibilidade para o futuro.

Bibliografia

1. https://who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
2. https://blogs.worldbank.org/opendata/new-world-bank-country-classifications-income-level-2020-2021
3. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. Current Opinion in Microbiology 2019,51:72–80. DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.008
4. Murray JL et al. (at Antimicrobial Resistance Collaborators). Global burden of antimicrobials resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399:629–55 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
5. Review on Antimicrobial Resistance. 2016. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. London: Wellcome Trust and Government of the United Kingdom
6. Lawrence KL, Kollef MH. Antimicrobial stewardship in the intensive care unit: advances and obstacles. Am J Resp Crit Care Med 2009;179:434-438 DOI: 0.1164/rccm.200809-1394CP
7. Ibrahim et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest. 2000 ;118:146-55 DOI: 10.1378/chest.118.1.146
8. Rello J et al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. Chest 2001;120:955-70.
   DOI: 10.1378/chest.120.3.955
9. Bodi M et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy. Clin Microbiol Infect. 2001;7:32-33 DOI: 10.1046/j.1469-0691.2001.00187.x
10. Sandiumenge A et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 2003;29:876–883 DOI: 10.1007/s00134-003-1715-1Intensive Care Med 2003;29:876–883
11. Lipman J, Boots R. A new paradigm for treating infections: "go hard and go home". Crit Care Resusc 2009;11:276-281
12. Niederman MS et al. Initial antimicrobial management of sepsis. Crit Care 2021;25: 307
    DOI: 10.1186/s13054-021-03736-w
13. Viasus D et al. Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2017;72:547-553 DOI: 10.1093/jac/dkw441
14. Ferrer R et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med 2014;42(8):1749-1755 DOI: 10.1097/CCM.0000000000000330
15. Lakbar I et al. Antimicrobial de-escalation in the ICU: from recommendations to level of evidence. Adv Ther 2020;37:3083–3096 DOI: 10.1007/s12325-020-01390-2
16. Kyriazopoulou E et al. Antimicrobial stewardship using biomarkers: accumulating evidence for the critically ill. Antibiotics 2022;11:367 DOI: 10.3390/ antibiotics11030367
17. Kollef MH et al . The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. Intensive Care Med. 2017;43:1187-1197 DOI: 10.1007/s00134-017-4682-7
18. Assink-de Jong, E et al. Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit. BMC Infect Dis 2013;13:178 DOI: 10.1186/1471-2334-13-178
19. Schuetz P et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. Clin Chem Lab Med. 2019;57:1308-1318 DOI: 10.1515/cclm-2018-1181. PMID: 30721141.
20. De Waele JJ et al. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions-a viewpoint of experts. Intensive Care Med. 2020 Feb; 46:236-244 DOI: 10.1007/s00134-019-05871-z

15. Farmacocinética e farmacodinâmica

João Gonçalves Pereira, MD, PhD

Hospital de Vila Franca de Xira; Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa

15.1. Dosagem de antibióticos

O objetivo da terapêutica antibiótica é erradicar do organismo infetado os microrganismos responsáveis pela infeção com o mínimo de toxicidade, quer local, para os tecidos envolvidos, quer sistémica. Logo é necessário que a concentração dos antibióticos nos tecidos infetados seja bactericida e, ao mesmo tempo, não provoque lesão nas células do hospedeiro.

A eficácia terapêutica de cada antibiótico depende por um lado, da sua ligação às bactérias, função da concentração atingida nos tecidos infetados ao longo do tempo (ou seja, da PK) e, por outro, da atividade bactericida intrínseca, ou seja, da capacidade dessa concentração causar a morte ao microrganismo, a sua PD.

Experimentalmente verifica-se que as bactérias morrem quando estão expostas a uma concentração de antibiótico superior a um determinado limiar durante um tempo mínimo, fatores dependentes da PK. Existe assim uma relação próxima entre a PK e a PD *in vivo*, que habitualmente se designa pela relação PK/PD [1,2].

Os conceitos de PK e PD permitem individualizar a dose, via e intervalo de administração, de forma a promover as concentrações ideais ao longo do tempo para obter o efeito terapêutico pretendido e minimizar os efeitos adversos. Tal aumenta a confiança do prescritor e a segurança do doente.

15.2. Farmacocinética

A concentração dum fármaco ao longo do tempo depende da dose administrada e da sua biodisponibilidade, do volume de distribuição e do *Clearance*. O volume de distribuição é um conceito Matemático que relaciona a dose administrada com a concentração sérica atingida. Corresponde ao V do compartimento onde seria necessário diluir a dose administrada para se obter a concentração máxima (Cmax) atingida no sangue (Volume de distribuição =(dose*biodisponibilidade)/Cmax). Este conceito assume que há homogeneidade da distribuição do fármaco no organismo, ou seja, é um modelo unicompartimental.

Fármacos hidrofílicos (como sejam os aminoglicosídeos e β-lactâmicos) distribuem-se predominantemente no espaço extracelular, pelo que têm um volume de distribuição relativamente baixo (cerca de 0.2-0.5L/kg), enquanto os fármacos lipofílicos (fluroquinolonas, oxazolidinonas), com distribuição predominantemente intracelular, têm um volume de distribuição bastante mais elevado (acima dos 0.6 L/kg).

A *Clearance* é a quantidade de solução da qual o soluto, o fármaco, é extraído por unidade de T. A *Clearance* renal depende da quantidade de fármaco que é disponibilizado ao rim, nomeadamente do débito de sangue e da sua fração livre, não ligada às proteínas.

As normas de orientação posológica estão bem estabelecidas na insuficiência renal crónica (IRC); contudo, na insuficiência renal aguda (IRA) a excreção é muitas vezes inferior ao previsto e existe uma janela terapêutica estreita entre assegurar a eficácia e prevenir a toxicidade.

O efeito da insuficiência hepática aguda (IHA) na PK é ainda mais difícil de quantificar e existem muito menos estudos nesta área. As múltiplas interações medicamentosas, a variação do débito hepático, os polimorfismos genéticos, fazem com que apenas seja possível prescrever com segurança duma forma individualizada, preferencialmente com recurso ao doseamento da concentração dos fármacos, sempre que disponível.

15.3. Parâmetros Farmacocinéticos/Farmacodinâmicos

Pela análise da curva concentração-T é possível identificar para cada antibiótico a sua Cmax, a AUC e a fração de tempo em que a concentração é superior à MIC bacteriana. Em função destes 4 parâmetros, é possível calcular os índices PK/PD que permitem interpretar o comportamento bactericida dos diferentes antibióticos. São estes o Tempo>MIC e as proporções entre por um lado, a AUC e a Cmax e por outro, a MIC (AUC/MIC e Cmax/MIC).

Antibiótico tempo dependente são aqueles cuja eficácia bactericida está diretamente relacionada com a fração do tempo em que a sua concentração está acima da MIC. Quando a concentração é superior a esse limiar verifica-se morte bacteriana persistente, recomeçando a multiplicação bacteriana (particularmente de bacilos Gram-negativo) [3] quando a concentração baixa.

Os antibióticos concentração-dependente exibem atividade bactericida muito rápida, a qual aumenta de forma direta com a Cmax [2,4]. A sua posologia ótima permite maximizar a quantidade de fármaco à qual a bactéria é exposta num curto espaço de T. Ao contrário dos antibióticos T-dependentes, apresentam efeito pós-antibiótico prolongado, pelo que o intervalo de administração pode ser alargado sem que haja recorrência da multiplicação bacteriana. Inversamente, o prolongamento do tempo em que a concentração está acima da MIC não traduz qualquer efeito bactericida adicional [2,5].

Alguns antibióticos exibem características intermédias entre dependência de tempo e de concentração. A sua atividade bactericida relaciona-se com a sua exposição às bactérias, ou seja, com a AUC [6]. Tal é o caso das fluoroquinolonas, cuja eficácia clínica e microbiológica aumenta progressivamente em relação com a proporção AUC/MIC [7].

De acordo com estes conceitos, quando maior a MIC, menores os índices PK/PD (por aumento do denominador), pelo que as bactérias ficam mais difíceis de erradicar e no limite podem causar falência terapêutica.

Nos doentes críticos, quando há aumento do volume de distribuição e da *Clearance* e logo diminuição da concentração dos antibióticos, a posologia convencional pode ser insuficiente para atingir os índices PK/PD ideais [8]. Nessas condições, uma dose inicial elevada, superior à convencional, e a adequação da posologia do antibiótico às alterações da PK, de acordo com os seus índices PK/PD pode ajudar a maximizar a probabilidade de sucesso clínico e prevenir a resistência.

15.4. Perfusão contínua

A atividade bactericida dos *ß*-lactâmicos está relacionada com a inibição das enzimas responsáveis pela estabilização da parede celular. Consequentemente, logo que a sua concentração atinge um determinado limiar, o seu efeito é máximo e concentrações mais elevadas não aumentam a velocidade de morte bacteriana. Inversamente, logo que a concentração diminui, a multiplicação bacteriana é retomada quase de imediato [9].

A administração destes fármacos durante um tempo mais prolongado pode assim ajudar a prolongar o efeito bactericida e diminuir a velocidade de resolução da infeção. É neste contexto que foi proposta a perfusão prolongada ou a perfusão contínua de *ß*-lactâmicos.

É importante salientar que não existem estudos clínicos que sustentem de forma indubitável esta estratégia. Ainda assim, existe uma forte sustentação para esta prática, quer teórica quer de investigação básica [10] para esta prática.

A mesma parece ser potencialmente particularmente vantajosa quando:

- A *Clearance* do fármaco pode estar aumentada (doentes com hiperfiltração);
- A MIC bacteriana é mais elevada (em particular infeções por *P. aeruginosa*);
- O inóculo bacteriano é maior.

Tendo em atenção a dificuldade de selecionar doentes que incluam todas estas características em estudos clínicos, associada à dificuldade em assegurar que todos os doentes incluídos têm infeção e que o agente responsável é sensível ao antibiótico em estudo, não é muito surpreendente que os estudos clínicos tenham resultados ambíguos ou desapontadores [11,12]. De salientar que em nenhum estudo a perfusão contínua de *ß*-lactâmicos mostrou resultados inferiores.

A potencial vantagem dessa estratégia poderá estar concentrada na fase inicial da terapêutica antibiótica, quando o inóculo é superior [13].

Também tem sido proposta a perfusão contínua de vancomicina [14]. Sendo este um antibiótico AUC/MIC dependente, a vantagem desta estratégia é menos clara.

A mesma parece estar mais relacionada com a facilidade posológica: uma vez que este antibiótico tem um potencial de nefrotoxicidade não desprezível, que há uma boa correlação entre a AUC sérica e a eficácia clínica, a TDM é aconselhada para maximizar a sua eficácia. A TDM é claramente mais fácil em doentes a receber doses constantes de antibiótico.

15.5. Falência múltipla de órgãos

A sepsis grave caracteriza-se também pela disfunção ou mesmo falência dos diferentes órgãos. A posologia antibiótica é necessariamente afetada por estas, particularmente pela IR e IH, que condicionam alteração do seu metabolismo e *Clearance*, facilitando a sua acumulação e toxicidade.

Regra geral, os antibióticos hidrofílicos são eliminados pelo rim, pelo que se acumulam durante a falência renal. Inversamente, a posologia dos antibióticos lipofílicos deve ser ajustada à disfunção hepática.

A posologia dos antibióticos concentração-dependente (aminoglicosídeos, fluoroquinolonas), nos quais é a Cmax que se associa à eficácia terapêutica, deve ser, regra geral, ajustada pelo aumento do intervalo de tempo entre administrações (para preservar Cmax elevada); já para os antibióticos T-dependente (β-lactâmicos) deve ser reduzida a dose, mas mantido o intervalo de tempo entre administrações [15].

A doença crítica caracteriza-se pela disfunção e falência de diversos órgãos, diretamente relacionada com a própria gravidade da doença aguda, o que altera os processos fisiológicos relacionados com a PK de diferentes fármacos, em particular dos antibióticos. Também as intervenções terapêuticas, em particular a ventilação mecânica invasiva (VMI) e as técnicas de substituição renal, os diversos tipos de cirurgia e terapêuticas farmacológicas, todas elas influenciam a PK. A fluidoterapia, necessária para a estabilização hemodinâmica, aumenta o V dos diferentes compartimentos (particularmente extracelulares), o que diminui a concentração extracelular dos fármacos hidrossolúveis, como sejam os antibióticos aminoglicosídeos e β-lactâmicos.

Consequentemente, os doentes críticos apresentam alterações largamente imprevisíveis da PK, nomeadamente da Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME) dos diferentes fármacos, incluindo os antibióticos. Logo a sua janela terapêutica está diminuída, estando aumentados quer o risco de acumulação e toxicidade quer o risco de sub-dosagem e de falência terapêutica.

A administração intravascular tem biodisponibilidade virtualmente de 100%, pelo que deve ser a preferida na doença crítica, particularmente quando é necessário assegurar início rápido do efeito farmacológico.

Ainda assim, alguns fármacos, como sejam as fluoroquinolonas, o fluconazol, a doxiciclina, o paracetamol, têm uma biodisponibilidade por via entérica próxima de 100% e podem ser convenientemente administrados por esta via, logo que haja estabilização clínica e esteja assegurado o funcionamento do intestino.

15.6. Monitorização terapêutica da concentração de antibióticos

A TDM dos antibióticos pode ajudar a obter concentrações adequadas de antibióticos e prevenir a sua sub-dosagem, bem como a sua acumulação e toxicidade. Esta é particularmente útil quando está bem definida a relação entre a concentração sérica do antibiótico e a resposta farmacológica [16]. No entanto, atualmente só está clinicamente disponível para os aminoglicosídeos e para a vancomicina.

Esta abordagem, TDM, é mais eficiente que os normogramas para ajustar a posologia da vancomicina e manter a concentração desse antibiótico na janela terapêutica desejada [17]. De forma similar, a seleção empírica da dose dos antibióticos β-lactâmicos é bastante falível [18]. Num estudo de *Aubert e col.* mais de 60% dos doentes apresentaram concentração sérica da ceftazidima fora do intervalo de concentração pretendido. Resultados similares foram encontrados após a primeira dose da piperacilina tazobactam [19]. Cerca de 50.4% dos doentes apresentavam concentrações sub-terapêuticas.

Nos últimos anos, tem sido lentamente introduzida a TDM dos β-lactâmicos nos doentes críticos [20]. Regra geral, a concentração inicial dos antibióticos é inferior ao pretendido, traduzindo o aumento do seu volume de distribuição. No entanto não está claramente estabelecida a relação entre as diferentes concentrações, o tempo de exposição e a eficácia terapêutica *in vivo*.

15.7. Biodisponibilidade oral

A biodisponibilidade da generalidade dos fármacos administrados por via EV é habitualmente total, de 100%. Como exceção há a considerar os que são administrados como pró-fármaco (por exemplo, a colistina), os quais dependem do metabolismo para se tornarem ativos.

Já por via oral, a biodisponibilidade pode ser menor tendo em atenção quer a capacidade de absorção intestinal quer o efeito de primeira passagem.

Nos doentes graves o compromisso da vascularização gastrointestinal, o edema, a gastroparésia e o ileos, potenciais complicações da sepsis, todos contribuem para a diminuição da absorção. Inversamente, a isquémia hepática pode comprometer a *Clearance* dos fármacos de baixa extração, aumentando o T½ e a exposição.

Outro aspeto importante relaciona-se com a biodisponibilidade dos fármacos administrados por sonda gástrica ou entérica.

Na sua maioria, esta não está estudada, mas as interferências com o material, a alteração da exposição aos próprios líquidos gastrointestinal, a interferência com alimentação entérica, todas contribuem para alterar (habitualmente diminuir) essa biodisponibilidade.

É também relevante a própria curva de exposição. Mesmo fármacos com alta taxa de absorção (fluconazol, fluroquinolonas, flucloxacilina), embora a sua AUC seja similar, têm forma da curva concentração-T francamente alterada, mais prolongada no tempo, com concentração inicial mais baixa. Tal pode atrasar o início de ação destes antibióticos, limitando a sua eficácia.

Este fator tem mais importância para antibióticos com rápida ação bactericida (*ß*-lactâmicos ou aminiglicosídeos) mas menos para os macrólidos. De facto, estes, quando em terapêutica combinada, podem ser logo iniciados por via oral.

Também após a estabilização clínica, a passagem dos antibióticos para a via oral (mas não entérica, por sonda), é provavelmente segura, diminuindo o risco de complicações. Tal foi já demonstrado na endocardite e na osteomielite, passagem a oral ao fim de 10 dias de terapêutica, desde qua haja boa resposta inicial e infeção não complicada [21].

Bibliografia

1. Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med*. 2004;24(2):477-502.
2. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of "bug and drug". *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(4):289-300.
3. Turnidge JD. The pharmacodynamics of *ß*--lactams. *Clin Infect Dis*. 1998;27(1):10-22.
4. Estes L. Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(11):1114-1122.
5. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of ??-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17(3):479-501.
6. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):753-760.
7. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(5):1073-1081.
8. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? *Crit Care*. 2009;13(3):214.
9. Craig WA. Re-evaluating current antibiotic therapy. *Respir Med*. 2001;95(SUPPL.1).
10. Scheetz MH, Lodise TP, Downes KJ, Drusano G, Neely M. The case for precision dosing: medical conservatism does not justify inaction. *J Antimicrob Chemother*. 2021:1-5.
11. onçalves-Pereira J, Oliveira BSBS, Janeiro S, et al. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in septic critically ill patients--a multicenter propensity matched analysis. *PLoS One*. 2012;7(11):e49845.
12. Dulhunty, Joel M; Roberts JALJ. A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent *ß*--Lactam infusion in severe sepsis. *Am J Resp Crit Care Med*. Published online 2015:1-45.
13. Goncalves-Pereira J, Paiva J-AAJ-A. Dose modulation: A new concept of antibiotic therapy in the critically ill patient? *J Crit Care*. 2013;28(4):341-346.
14. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant S. aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatr. *Am J Heal Pharm*. 2020;77(11):835-863.
15. Ulldemolins M, Roberts JA, Lipman J, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest*. 2011;139(5):1210-1220.
16. Bodenham A, Shelly MP, Park GR. The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 1988;14(6):347-373.
17. Pea F, Bertolissi M, Di Silvestre A, Poz D, Giordano F, Furlanut M. TDM coupled with Bayesian forecasting should be considered an invaluable tool for optimizing vancomycin daily exposure in unstable critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;20(5):326-332.
18. Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarc'h S, Auboyer C, Zeni F. Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. *Ther Drug Monit*. 2010;32(4):517-519.
19. Roberts J a, Roberts MS, Robertson T a, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration? *Crit Care Med*. 2009;37(3):926-933.
20. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, et al. Therapeutic drug monitoring of *ß*--lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(4):332-339.
21. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):415-424.

16. Ajuste de dose de aminoglicosídeos e vancomicina

Marília João Rocha, PharmD, PhD
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

A seleção apropriada de um plano terapêutico antimicrobiano é uma decisão complexa, dependendo do conhecimento de vários aspetos diferentes da patologia infeciosa: fatores imunológicos e genéticos do hospedeiro, virulência e resistência microbiana e efeitos PK/PD dos medicamentos.

No entanto, já desde 1979 que o mundo reconheceu a importância da personalização terapêutica através de TDM, e que vulgarmente se designa também por terapia medicamentosa individualizada [1].

Atualmente a definição proposta pela *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* diz que a TDM é uma especialidade clínica multidisciplinar que visa melhorar o atendimento ao doente, ajustando individualmente a dose do medicamento por forma a obter melhores resultados populacionais face aos ensaios clínicos e experiência clínica". Esta técnica baseia-se em informações *a priori* de farmacogenética, demográficas e clínicas, e/ou *a posteriori* como as determinações das concentrações sanguíneas (monitorização PK) do medicamento e/ou biomarcadores (monitorização PD). E embora seja um instrumento importante para ajustar a posologia medicamentosa e, assim, compensar a variabilidade PK inter e intraindividual, verificar a adesão do doente à terapia e particularmente para evitar efeitos colaterais relacionados com a sobredosagem e interações medicamentosas, é limitada pelo facto de não refletir a PD e as interações toxicodinâmicas, como aquelas causados por fatores individuais e ambientais, que são importantes para a eficácia e segurança do uso dos medicamentos.

Estas limitações e o aumento do interesse na terapia medicamentosa personalizada, aumentou cada vez mais o interesse e o desenvolvimento da PD com base em "biomarcadores" moleculares, que se tornam num campo emergente e alternativo muito promissor, uma vez que são objetivos e muitas vezes altamente sensíveis e fornecem medições quantitativas do processo bioquímico que ocorre e *in vivo*.

Além disso, este desenvolvimento é impulsionado por novas evoluções científicas, como a espectrometria de massa e tecnologias de matriz, e na biologia / farmacologia computacional, bases dados e bioinformática cada vez com maior aplicabilidade clínica em tempo real.

Tudo isto nos conduz na prática clínica à necessidade de integração de várias fontes de conhecimento para otimizar uma terapêutica.

Quando pensamos em antibioterapia temos ainda de acrescentar o facto de os antimicrobianos serem os únicos medicamentos que não visam diretamente o doente, mas inibem ou eliminam os patógenos invasores e microrganismos comensais. A terapia antimicrobiana não se baseia apenas nas características de um doente e no medicamento, mas também sobre as características dos microrganismos e na flora colonizadora que provoca a infeção.

Por isso, as atuais diretrizes recomendam a otimização da terapêutica antimicrobiana tomando como base a sua caracterização PK/PD: tempo, concentração ou AUC dependentes. O que nos conduz a definir corretamente protocolos de administração, tempo de colheitas, e escolha da abordagem de análise aos resultados obtidos. Tendo sempre presente que estamos a trabalhar com um número limitado de amostras, por isso qualquer mudança dinâmica no nível do medicamento no plasma e no local de ação, geralmente não são sincronizados, o que pode conduzir a uma relação inadequada entre eles, obrigando a recorrer simultaneamente a outros dados bioquímicos e clínicos para a tomada final da decisão terapêutica.

Bibliografia

1. Shipkova M, Christians U. Improving Therapeutic Decisions: Pharmacodynamic Monitoring as an Integral Part of Therapeutic Drug Monitoring. Ther Drug Monit. 2019 Apr;41(2):111-114.
2. Mogle B T *et al*. Implementation of a two-point pharmacokinetic AUC-based vancomycin therapeutic drug monitoring approach in patients with methicillin-resistant S. aureus bacteraemia., *Int. J. Antimicrob. agents*, vol. 52, no. 6, pp. 805810, Dec. 2018.
3. Cooney L *et al.*, Overview of systematic reviews of therapeutic ranges: methodologies and recommendations for practice., *BMC Med. Res. Methodol.*, vol. 17, no. 1, p. 84, Jun. 2017.
4. Rizk M L *et al*. Importance of Drug Pharmacokinetics at the Site of Action., *Clin. Transl. Sci.*, vol. 10, no. 3, pp. 133142, May 2017.
5. Gyssens I C. Role of Education in Antimicrobial Stewardship., *Med. Clin. North Am.*, vol. 102, no. 5, pp. 855871, Sep. 2018.

17. Antimicrobial stewardship

Catarina da Luz Oliveira, PharmD

Hospital de Vila Franca de Xira

O *National Institute for Health and Care Excellence* define ***Antimicrobial stewardship*** como 'uma abordagem organizacional ou de todo o sistema de saúde para promover e monitorar o uso criterioso de antimicrobianos para preservar sua eficácia futura' [1].

A implementação das *Antimicrobial Stewardship* exige uma equipa multidisciplinar, como podemos ver na Figura 9, que espelha a equipa ideal, tendo como objetivo melhorar e otimizar os *outcomes* clínicos dos doentes. Devemos apostar em farmacêuticos clínicos especializados nesta área e estes devem ser descentralizados da Farmácia para os serviços clínicos, junto dos doentes e dos prescritores.

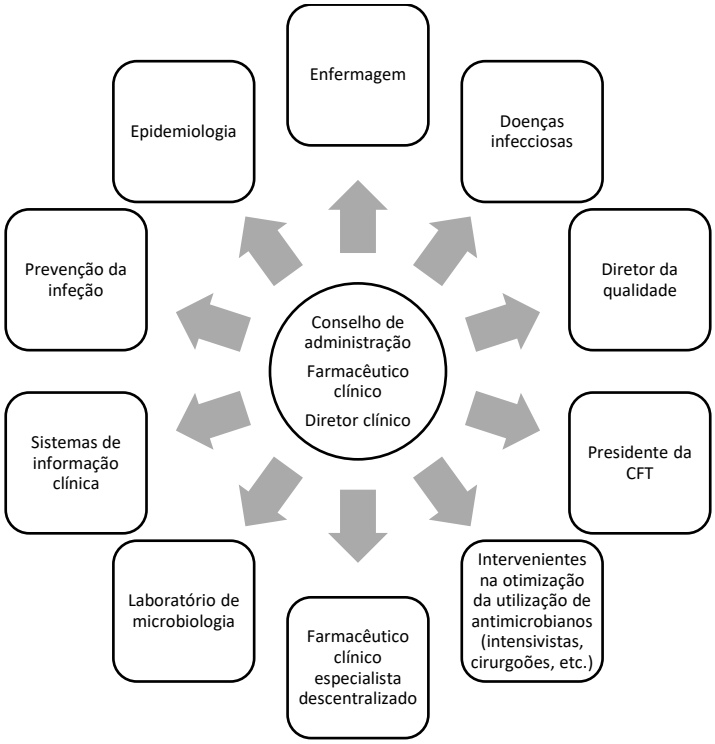


Figura 9 - Abordagem de otimização dos resultados clínicos, através de uma equipa multidisciplinar [2]

O ECDC reforça que **é fundamental existir uma equipa que pode desempenhar diversas funções que se cruzam** e em que as **normas nacionais e da instituição têm um papel importante na política a seguir e no financiamento** [3]:

- **Compromisso da Liderança Hospitalar:** Dedicar recursos humanos, financeiros e tecnológicos.
- **Prestação de contas:** Nomear um líder ou colíderes, como um médico e farmacêutico, responsável pela gestão e resultados do programa.
- **Farmacêutico especialista**: Nomear um farmacêutico, idealmente como colíder do programa *stewardship*, para ajudar a liderar a implementação e para melhorar a utilização de antibióticos.
- **Ação:** Implementar intervenções, como auditoria prospetiva e feedback ou pré-autorização, para melhorar a utilização de antibióticos.
- **Monitorização:** Monitorizar a prescrição de antibióticos, o impacto das intervenções e outros resultados importantes, como infeções por *C. difficile* e padrões de resistência.
- **Comunicação:** Informar regularmente os prescritores, farmacêuticos, enfermeiros e a liderança hospitalar sobre a utilização de antibióticos e resistências.
- **Educação:** Educar prescritores, farmacêuticos, enfermeiros e doentes sobre reações de antibióticos, resistência a antibióticos e prescrição racional.

Os programas de ***Antimicrobial Stewardship*** têm como objetivos:

- Melhorar os Resultados Clínicos do Doente;
- Aumentar a Segurança do doente;
- Minimizar as consequências indesejáveis, como a toxicidade e reduzir a Resistência aos Antimicrobianos;
- Controlar Custos.

O racional dos programas de *Antimicrobial Stewardship* passa por minimizar as consequências indesejáveis não intencionais da utilização de antimicrobianos. Neste sentido, devemos ter em conta os danos diretos dos antimicrobianos, os danos indiretos aos doentes e a relevância de se dar resposta às entidades reguladoras para terem noção da realidade nacional, que vem dar resposta e contribuir para melhorar o uso de antibióticos hospitalares e ajudar a combater a resistência aos antibióticos.

Tabela 7 - Racional dos programas de *Antimicrobial Stewardship.*

Danos diretos	Danos indiretos	Entidade reguladora
• Erupção cutânea, insuficiência renal e outros eventos adversos dos medicamentos; • Complicações de dispositivos de administração de antimicrobianos, por exemplo, cateteres intravenosos periféricos ou centrais; • Falha no tratamento devido à seleção inadequada de medicamentos ou duração insuficiente do tratamento; • Colonização do doente e infeção subsequente por bactérias MDR; • "Agentes facilitadores" que podem facilitar diagnósticos errados (Proteína C reativa – inflamação VS infeção).	• Promoção da colonização de bactérias MDR e *C. difficile p*ela disseminação por mãos não lavadas de profissionais de saúde e, em alguns casos, por transmissão ambiental; • Custos excessivos: apesar de uma proporção limitada dos custos de hospitalização, os antimicrobianos constituem uma grande fração dos custos variáveis.	• Profilaxia cirúrgica antimicrobiana; • Tratamento da pneumonia; • Vigilância e notificação de *C. difficile* e MRSA; • Vigilância e notificação da utilização de antimicrobianos; • Necessidade de os hospitais abordarem e melhorarem o uso de antimicrobianos; • Perceção de bactérias MDR, MRSA e *C. difficile* nos hospitais.

Enquanto o clínico deve estabelecer o diagnóstico, a literatura diz que a definição das estratégias ideais de seleção de medicamentos, dose, duração e de-escalação para síndromes comuns de infeção deve ser tarefa da equipa de *Antimicrobial Stewardship*, onde o farmacêutico deve assumir esta responsabilidade junto da equipa. Deve existir um foco em:

- Fazer o diagnóstico certo;
- Colheitas de culturas apropriadas e se a terapêutica empírica deve ser iniciada;
- Qual a duração da antibioterapia necessária para o diagnóstico;
- Reavaliar em 2-3 dias e decidir se para, se dirige o antibiótico ou se muda para terapêutica oral.

Os Resultados Clínicos do Doente podem ser melhorados se colocarmos em prática os **5 Ds** do ***Antimicrobial Stewardship:***

- *Right **D**iagnosis* (**diagnóstico correto**): o uso generalizado de antimicrobianos levaram a sobrediagnosticar e a tratar erradamente síndromes clínicos, por exemplo, pneumonia, celulite, infeções do trato urinário, osteomielite.

- *Right **D**rug selection* (**regime antibiótico ideal**):
    - Eficaz contra o microrganismo infecioso: deve ter evidência clínica de qualidade;
    - Quando usado empiricamente (grande maioria dos doentes), deve ser eficaz contra os microrganismos mais comuns de acordo com o local da infeção e os padrões de suscetibilidade da população local;
    - Minimizar os eventos adversos dos medicamentos;
    - Minimizar o risco associado ao surgimento de *C. difficile* ou bactérias MDR. Em geral, esses são os regimes com o espectro antimicrobiano mais estreito;
    - Minimizar os custos;
    - Minimizar o risco dos doentes com alergias a medicamentos.

- *Right **D**ose* (**dose certa**).

- *Right **D**uration (**duração certa**)*: Embora a duração ideal da terapia tenha sido definida por meio de ensaios clínicos bem conduzidos para poucas infeções (por exemplo, pneumonia associada à ventilação mecânica, cistite), a duração pode ser definida como tratamento até a resolução da infeção sistémica e melhoria nas manifestações locais da infeção. Algumas infeções por patógenos menos suscetíveis à erradicação e propensos a recaídas locais ou distantes (por exemplo, *S. aureus*) podem ser exceções a este princípio. Atualmente defende-se que a duração deve ser encurtada (salvo exceções como por exemplo osteomielites, endocardites).

- *Right **D**e-escalation* (**de-escalação certa**):
    - A resistência antimicrobiana requer regimes antimicrobianos empíricos de amplo espectro (e, portanto, de alto risco). Assim, regimes de espectro mais estreito (e muitas vezes menos dispendiosos) devem ser substituídos quando:
        - Os resultados da cultura definem microrganismo(s) infetante(s);
        - Os resultados da cultura, embora inespecíficos, são suficientemente sensíveis para descartar as classes de bactérias MDR (por exemplo, aspirados endotraqueais na pneumonia do ventilador).
    - Após melhoria clínica definitiva para muitas infeções, que requerem hospitalização (por exemplo, pneumonia, celulite, pielonefrite), os tratamentos podem ser substituídos por outros menos intensivos, como por exemplo por regimes orais.

O Farmacêutico deve:

- Participar na elaboração de **Normas de Orientação Clínicas locais** e **educação dos profissionais de saúde**;
- A **justificação** da indicação da prescrição de antibióticos deve ser obrigatória: antes da administração do antibiótico, devem ser colhidas amostras para identificação do microorganismo causal e realizado o teste de suscetibilidade aos antimicrobianos;
- Promover o ***switch*** **da via de administração** intravenosa para oral: esta mudança pode melhorar a segurança do doente, reduzindo a necessidade do acesso intravenoso em situações apropriadas;
- **Otimização da dose** recomendada (PK/PD): por exemplo, aquando da administração de infusão prolongada de β-lactâmicos, particularmente em doentes em estado crítico e doentes infetados com bactérias MDR;
- **Intervir** nos **ajustes de dose (renal, hepática, TDM), quando necessário,** como em casos de disfunção orgânica, especialmente renal;
- **Criar alertas** para duplicações, em situações em que a terapêutica pode ser desnecessária/estar duplicada, incluindo a utilização simultânea de vários agentes com espetros sobrepostos (por exemplo, atividade anaeróbica e atividade Gram-positiva resistente);
- Ordens de **suspensão automáticas** sensíveis à duração da terapêutica, de acordo com os protocolos da instituição para prescrições de antibióticos específicos, com especial atenção para os antibióticos administrados para profilaxia cirúrgica;
- **Deteção e prevenção** de **interações medicamentosas** relacionadas com os antibióticos.

Algumas destas intervenções podem ser parametrizadas e incorporadas nos sistemas de informação existentes para prescrição de medicamentos.

Para monitorizar o trabalho desenvolvido pela equipa de ***Antimicrobial Stewardship*** é necessário criar indicadores e nos permitam medir os resultados das medidas implementadas por esta equipa. Na tabela 8 estão ilustradas algumas medidas de resultados que devemos executar.

Tabela 8 - Indicadores para medição de resultados das medidas implementadas pelo *Antimicrobial Stewarship.*

Medidas	Exemplos
Resultados de Processo	• Taxas de diagnóstico apropriado/incorreto • Regimes antimicrobianos iniciais, em comparação com as alternativas recomendadas • Uso de regimes de múltiplos antibióticos com espetros redundantes ou supérfluos • Uso de antibióticos para os quais o doente é alérgico ou intolerante • Doses sobre ou infra-terapêuticas de acordo com as recomendações, superfície corporal e função renal • Duração excessiva do tratamento • Frequência de de-escalação, quando recomendado
Resultados Clínicos	• Sucesso do tratamento/taxas de sobrevivência entre doentes com infeção grave, idealmente ajustados para a gravidade da doença e comorbilidades • Taxas de infeções por *C. difficile,* infeção por bactéria MDR adquirida no hospital e eventos adversos a medicamentos • ILC (profilaxia perioperatória)
Económicos	• Custo antibiótico/dia/doente • Custo de antibiótico/administração • Custo total por administração

A formação e a educação sobre *Antimicrobial Stewardshi*p devem ser uma aposta crucial destas equipas, devendo ser anual. Os protocolos terapêuticos de antimicrobianos devem ser bem divulgados por todos os profissionais de saúde e atualizados a cada seis meses, e sempre que haja uma nova prescrição os intervenientes no processo dos cuidados ao doente devem ser envolvidos.

A vantagem da inclusão do farmacêutico nestas equipas multidisciplinares está relacionada com a sua visão global, as suas competências técnicas na área da infeção, do medicamento e da PK, que assumem particular relevância para que a sua intervenção seja o mais eficiente possível. O desenvolvimento de competências na área da comunicação e resolução de conflitos, assim como a promoção da confiança, são vantajosas para a sua participação nas equipas estratégicas de controlo e prevenção da infeção e de programas de *antimicrobial stewardship*. O farmacêutico colabora nas diferentes etapas (desde a revisão dos dados, implementação de intervenções, sua monitorização, formação e melhoria contínuas) com o objetivo final de reduzir as infeções hospitalares, promovendo o uso racional dos antibióticos, com melhores resultados clínicos e menores efeitos adversos, não só para o doente, mas também com resultados para a comunidade ao evitar o aparecimento de bactérias MDR e de uma maneira global promovendo a segurança e reduzindo os gastos em saúde.

Bibliografia

1. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. NICE guideline. Published: 18 August 2015 www.nice.org.uk/guidance/ng15
2. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. 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 Jan 15;44(2):159-77. doi: 10.1086/510393.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) The core elements of hospital antibiotic stewardship programs. [Accessed 22 August 2022]. Available at: https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html

18. Associações de antimicrobianos e resistências

Cátia Caneiras, PharmD, MSc, PhD

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Instituto Universitário Egas Moniz

18.1. Associações de antimicrobianos

A Terapêutica antibiótica combinada apresenta como principais objetivos:

- Tratar infeções causadas por organismos MDR; Prevenção da seleção de microrganismos MDR quando existe uma alta taxa de mutação do organismo causal para o antibiótico indicado;

- Alcançar concentração bactericida, porque os antibióticos usados em conjunto podem agir sinergicamente para aumentar a eficácia de ambos, também denominado de *"Antimicrobial Synergistic activity";*

- Ampliar o espetro de ação em infeções persistentes ou difíceis de tratar, porque os antibióticos* usados em conjunto podem ter um espectro mais amplo do que cada antibiótico usado individualmente. É também recomendado em infeções por múltiplos microrganismos - *Polymicrobial infections* (ex: abdominal ou pélvica).

Importa também recordar que um antibiótico combinado é aquele em que dois ingredientes são adicionados para apresentarem um efeito terapêutico adicional, sendo que apenas um ou ambos os ingredientes podem ser antibióticos. A combinação de antibióticos pode resultar num efeito sinérgico, aditivo ou antagónico. Que uma combinação de antibióticos atue sinergicamente ou antagonicamente dependente dos antibióticos selecionados, mas também estirpe bacteriana na qual atuam. Assim, temos:

- **Efeito Sinérgico:** efeito mais potente do que se cada antibiótico fosse aplicado isoladamente.
- **Efeito Aditivo:** efeito da combinação de antibiótico é aproximadamente igual às potências combinadas de cada antibiótico isoladamente
- **Efeito Antagónico**: a potência da combinação é menor que as potências combinadas de cada antibiótico.

Testes *in vitro* de combinações são úteis quando as combinações são usadas na tentativa de obter interações sinérgicas. Quando ocorre efeito sinérgico deverá sempre ser efetuada uma comprovação clínica *in-vivo*, para além da avaliação *in-vitro* que a antecede.

Geralmente são sinérgicas:

- As combinações que atuam em diferentes níveis da estrutura bacteriana;
- Bactericida + bactericida ou bacteriostático + bacteriostático.

No entanto, não é mandatório que assim seja. De facto, a sinergia não ocorre apenas em grupos de antibióticos bactericida + bactericida ou bacteriostático + bacteriostático, bem como não são sinérgicas apenas as combinações de antibióticos que atuam nos mesmos níveis da estrutura bacteriana.

Exemplos de combinações sinérgicas:

- Quinolonas (bactericida)+ β-lactâmicos (bactericida);
- Tetraciclinas (bactericida) + Aminoglicosídeos (bacterioestático);
- Amoxicilina + Ácido clavulânico.

18.2. Resistências aos antimicrobianos

As resistências aos Antimicrobianos constituem um tema prioritário de Saúde Pública a nível mundial. Em 2017, pela primeira vez, a OMS publica a lista dos microrganismos prioritários no âmbito da Investigação e Desenvolvimento (I&D) face às limitadas opções terapêuticas, indisponibilidade de vacinas e aumento da multirresistência (Figura 10).

Prioridade 1: CRÍTICA

A. baumannii resistente a carbapenemos
P. aeruginosa resistente a carbapenemos
Enterobactérias resistente a cefalosporinas de 3ª geração e ERC

Prioridade 2: ELEVADA

E. faecium resistente à vancomicina
MRSA, VISA, VRSA
H. pylori resistente à claritromicina
Campylobacter resistente às fluoroquinolonas
Salmonella spp. Resistente às fluoroquinolonas
N. gonorrhoeae resistente às cefalosporinas de 3ª geração e resistente às fluoroquinolonas

Prioridade 3: MÉDIA

S. pneumoniae não suscetível à penicilina
H. influenzae resistente à ampicilina
Shigella spp. Resistente às fluoroquinolonas

Figura 10 - Lista de microrganismos prioritários para I&D de novos antibióticos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde. Adaptado de: https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed

Como microrganismos prioritários foram consideradas as bactérias Gram-negativo, em particular as bactérias resistentes aos carbapenemos (última linha terapêutica que se inclui na família dos antibióticos β-lactâmicos).

As bactérias podem desenvolver resistência aos β-lactâmicos principalmente através de três mecanismos diferentes que, ocasionalmente, podem estar associados a outros mecanismos que causam resistência a outras famílias de antibióticos, nomeadamente:

- **Produção de enzimas (β-lactamases).** Representa o principal mecanismo de resistência contra β-lactâmicos, especialmente em bactérias gram-negativo (embora gram-positivos e anaeróbios também possam produzi-los). As β-lactamases são enzimas que hidrolisam o anel β-lactâmico e, portanto, inativam o antibiótico antes que ele se ligue às PBPs. A sua produção e disseminação pode ser mediada por plasmídeos (elementos genéticos móveis) ou pode ser codificada cromossómicamente. No primeiro caso, podem ser transferíveis e os inibidores de β-lactamases geralmente inativam-nos. No caso de microrganismos com β-lactamases de origem cromossómica (como *Enterobacter* spp., *Pseudomona*s spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp. e *Serratia* spp.), estes são muitas vezes induzíveis (ou seja, a sua produção aumenta após a exposição aos β-lactâmicos, especialmente cefalosporinas) e não são substratos para inibidores de β-lactamase. Existem muitos tipos de β-lactamases com base nos β-lactâmicos que hidrolisam. O uso desadequado de antibióticos tem favorecido a evolução dessas

enzimas para uma nova geração, denominadas β-lactamases de espectro alargado (ESBLs), que são capazes de hidrolisar cefalosporinas de terceira geração e o monobactamo aztreonam. Recentemente, surgiram as carbapenemases, β-lactamases que inactivam os carbapenemos e que muitas vezes co-existem com β-lactamases de espectro alargado, ampliando o espectro de inactivação dos antibióticos β-lactâmicos e levando a falência terapêutica.

- **Modificação de alvo em PBPs.** Diferentes alterações nas PBPs (mutações, hiperexpressão e modificação de afinidade) podem dificultar a ligação do β-lactâmico à proteína, o que diminui sua atividade. Este é o principal mecanismo de resistência aos β-lactâmicos em organismos gram-positivos, como *S. pneumoniae*, MRSA e *E. faecium*.

- **Alterações na permeabilidade e bombas de expulsão**. As porinas são canais que as bactérias contêm, e pelos quais entram nutrientes e elementos necessários para a proliferação e sobrevivência dos microrganismos. Os antibióticos também devem entrar no citoplasma da bactéria por meio desses "canais". Diante da barreira imposta pela presença de uma membrana celular (como no caso de microrganismos gram-negativo), substâncias pouco lipofílicas (como os β-lactâmicos) necessitam de proteínas (poros) que facilitam sua entrada no espaço periplasmático para se ligar a PBPs. Como as bactérias reduzem a permeabilidade de seu envelope bacteriano, fechando as porinas ou inactivando-as, os antimicrobianos não podem atingir o local alvo. Em consequência, as bactérias tornam-se resistentes. Alguns microrganismos como a *P. aeruginosa*, também possuem sistemas de bombeamento de antibióticos muito eficientes (bombeamento ativo de antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular), que determinam sua resistência a muitos antibióticos, incluindo alguns dos β-lactâmicos.

18.3. Prevalência de microrganismos multirresistentes

Na prática, além do espectro antibacteriano, do perfil PK e das propriedades PD, é fundamental conhecer a prevalência local e perfil de resistência das principais bactérias aos antibióticos indicados para o seu tratamento.

18.4. Eficácia dos antimicrobianos e relação com o genótipo bacteriano. Novas combinações.

Adicionalmente, importa reforçar a crescente importância do conhecimento do genoma bacteriano para a escolha da terapêutica antimicrobiana. De facto, para além da estirpe potencialmente causadora de infeção importa identificar a β-lactamase produzida dado que desta dependerá a eficácia terapêutica (Figura 11), aplicando-se a antibióticos amplamente estabelecidos na prática clínica, mas também a novas combinações como é o caso da ceftazidima-avibactam ou ceftolozano-tazobactam.

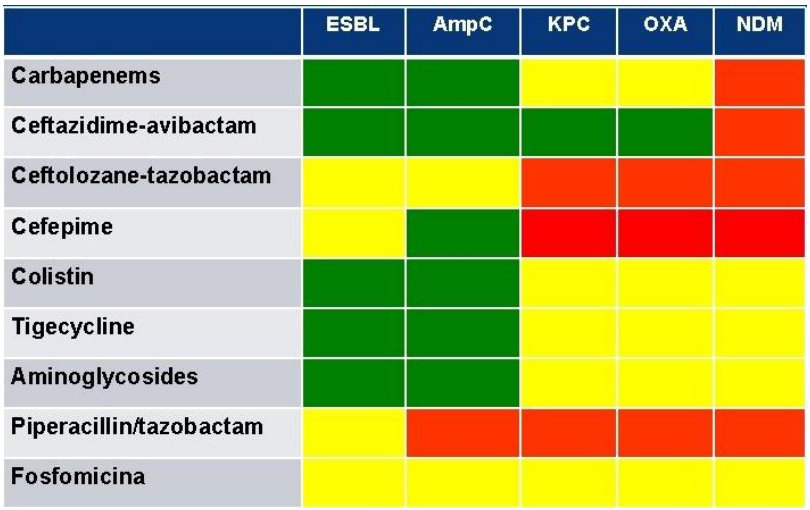


Figura 11 - Relação entre a eficácia dos antibióticos e a produção de ß-lactamases em Enterobactérias. Verde: Com atividade; Amarelo: atividade dependente da MIC e/ou concentração-alvo; Vermelho: Sem atividade. Adaptado de: Esposito, S. "Are we running out of antibiotics". https://www.slideshare.net/WAidid/are-we-running-out-of-antibiotics-slideset-by-professor-esposit

Bibliografia

1. Nordmann, P., & Poirel, L. (2019). Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *69*(Suppl 7), S521–S528. https://doi.org/10.1093/cid/ciz824
2. Mendes, G., Ramalho, J. F., Bruschy-Fonseca, A., Lito, L., Duarte, A., Melo-Cristino, J., & Caneiras, C. (2022). First Description of Ceftazidime/Avibactam Resistance in a ST13 KPC-70-Producing *Klebsiella pneumoniae* Strain from Portugal. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *11*(2), 167. https://doi.org/10.3390/antibiotics11020167
3. Mendes, G., Ramalho, J. F., Bruschy-Fonseca, A., Lito, L., Duarte, A., Melo-Cristino, J., & Caneiras, C. (2022). Whole-Genome Sequencing Enables Molecular Characterization of Non-Clonal Group 258 High-Risk Clones (ST13, ST17, ST147 and ST307) among Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* from a Tertiary University Hospital Centre in Portugal. *Microorganisms*, *10*(2), 416. https://doi.org/10.3390/microorganisms10020416
4. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. Infectious Diseases Society of America 2022; Version 1.1. Available at https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/. Accessed 17 October 2022.
5. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β-lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia Infections. Infectious Diseases Society of America 2022; Version 2.0. Available at https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/. Accessed 17 October 2022.

19. Controlo de alergias e reações adversas

Sónia Luque, PharmD, PhD

Hospital del Mar

Os antibióticos são uma das famílias de medicamentos mais prescritas em ambiente hospitalar. Estima-se que cerca de 25 a 50% dos doentes internados recebam alguma terapêutica antibiótica durante o internamento, sendo os β-lactâmicos (58%) e as fluoroquinolonas (13%) os mais prescritos [1].

Para além disso, 15 a 20% dos doentes que recebem antimicrobianos podem apresentar alguma reação adversa, sendo as mais frequentes as alérgicas, gastrointestinais, hematológicas, superinfeção por *C. difficile*, distúrbios hepatobiliares ou renais, entre outros [2, 3].

De acordo com um estudo publicado na revista JAMA que analisou a incidência de efeitos adversos associados às diferentes famílias de antibióticos numa coorte de 1.488 doentes adultos hospitalizados que receberam tratamento com antibióticos sistémicos, os β-lactâmicos produziram mais de 60% das reações adversas, sendo ceftriaxona, cefepima e piperacilina-tazobactam os fármacos mais frequentemente envolvidos.

Das restantes famílias, vancomicina, fluoroquinolonas e cotrimoxazol foram os que produziram maior incidência de reações adversas.

Analisando o tipo de reações adversas em geral, as mais frequentes foram gastrointestinais, renais e hematológicas.

É importante destacar que muitas vezes não é fácil diagnosticar os possíveis efeitos adversos associados à utilização de determinado antibiótico e que o uso de escalas de causalidade como a escala de *Naranjo* pode ser muito útil [5].

Por outro lado, uma das estratégias mais importantes para reduzir o aparecimento de toxicidade baseia-se no controlo da duração dos tratamentos com antibióticos. Está descrito que a cada 10 dias adicionais de tratamento existe um aumento de 3% no risco de aparecimento de reações adversas. Nesse sentido, nos últimos anos têm sido publicados numerosos estudos que evidenciam a falta de tratamentos mais curtos do que os usualmente recomendados para doenças tão comuns como a pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia nosocomial, infeções do trato urinário ou infeções intra-abdominais. O farmacêutico hospitalar dentro dos programas de otimização antimicrobiana pode desempenhar uma tarefa fundamental no acompanhamento de doentes em terapêutica antimicrobiana [6].

19.1. Reações de hipersensibilidade

Os antibióticos são a primeira causa de reações de hipersensibilidade mediadas por fármacos, embora deva ser considerado que a incidência de reações graves é muito baixa, entre 0,01% e 0,05%. As famílias de antimicrobianos mais frequentemente envolvidas nesse tipo de reação são os β-lactâmicos (5 a 15%) e sulfonamidas (2 a 10%), seguidos de outros como fluoroquinolonas, macrolídeos, tetraciclinas e glicopeptídeos [7-10].

A grande maioria das reações alérgicas está mal documentada e não é confirmada por testes. De facto, estima-se que apenas 10% a 20% das alergias inicialmente relatadas pelos doentes foram confirmadas por testes diagnósticos.

Os métodos de confirmação das alergias incluem a história clínica, que deve ser muito detalhada (especificando os sintomas, gravidade, duração, tratamentos, infeções ou alimentos concomitantes), a utilização de testes cutâneos ou de provocação oral.

No entanto, deve-se considerar que tanto os testes cutâneos quanto os orais são caros e podem levar algum tempo para serem realizados. Existem estudos que mostraram que o uso de um algoritmo de decisão permitiu identificar casos com baixo risco (BR) de alergia nos quais o teste oral poderia ser realizado, descartando a alergia que poderiam ser tratados com β-lactâmicos, evitando assim o uso de outros antibióticos de amplo espectro [11].

No caso de doentes de AR, outra opção é a dessensibilização, que consiste na administração de doses progressivas e crescentes do antibiótico num curto período até atingir a dose terapêutica plena. Durante esse processo, o objetivo é induzir a tolerância ao fármaco com o objetivo final de permitir a readministração de um antibiótico que tenha sido responsável por episódios anteriores de hipersensibilidade [12].

19.2. Nefrotoxicidade

A prevalência de nefrotoxicidade associada ao uso de antimicrobianos é altamente variável nos estudos publicados, pois depende do tipo de população avaliada e do uso de diferentes escalas de avaliação (critérios RIFLE, critérios KDIGO). Geralmente é reversível quando o tratamento é interrompido. As famílias com maior risco de toxicidade renal são aminoglicosídeos, glicopeptídeos (especialmente vancomicina), piperacilina-tazobactam e alguns antivirais (aciclovir, foscarnet, ganciclovir) [13].

19.3. Reações de hepatotoxicidade

Podem manifestar-se de forma muito diversa, desde uma elevação leve e clinicamente insignificante das enzimas hepáticas ou da bilirrubina até casos mais graves, como hepatite aguda ou icterícia [14, 15]. O antibiótico mais frequentemente implicado é a amoxicilina-ácido clavulânico.

O mecanismo pode ser alérgico, por dano direto aos hepatócitos, por precipitação do fármaco no fígado, ou idiossincrático.

19.4. Efeitos na microbiota intestinal e superinfeção por C. difficile

É um efeito adverso muito frequente, embora pouco estudado e cujos efeitos perduram até vários meses após a interrupção do tratamento. É causada por um crescimento excessivo de patógenos como *Candida albicans*, *Proteus, Staphylococcus* ou *C. difficile* [15-18].

As manifestações clínicas da infeção por *C. difficile* podem ser muito variadas, desde assintomáticas até ao aparecimento de diarreia, colite, colite pseudomembranosa, megacólon tóxico e morte [15-18]. Os antibióticos cujo uso tem sido associado a um risco aumentado de infeções por *C. difficile* são cefalosporinas, fluoroquinolonas e clindamicina.

Tem sido descrito que a incidência é maior quando o tratamento é administrado por via IV mais de 10 dias e quando são utilizadas combinações de antibióticos.

Bibliografia

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. Stockholm: ECDC; 2014. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-consump
2. Konstantinos Z. Vardakas, et al. (2018) An update on adverse drug reactions related to β-lactam antibiotics, Expert Opinion on Drug Safety, 17:5, 499-508
3. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. JAMA Intern Med 177: 1308-1315, 2017.
4. Pranita D Tamma PD, et al. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. JAMA Intern Med . 2017 Sep 1;177(9):1308-1315
5. Naranjo CA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239245
6. Yewon Suh, et al. Potential Impact of the Involvement of Clinical Pharmacists in Antimicrobial Stewardship Programs on the Incidence of Antimicrobial-Related Adverse Events in Hospitalized Patients: A Multicenter Retrospective Study.Antibiotics (Basel). 2021 Jul 14;10(7):853
7. Mirakian R, et al. Management of allergy to penicillins and other b-lactams. Clin Exp Allergy 2015; 45: 300–27. 2
8. Banks TA, et al. Evaluating penicillin allergies without skin testing. Curr Allergy Asthma Rep 2019; 19: 27. 3
9. Salkind AR, et al. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. JAMA 2001; 285: 2498–505
10. Blumenthal KG, et al. Antibiotic allergy. Lancet. 2019 January 12; 393(10167): 183–198.
11. Cooper L, et al Safety and efficacy of de-labelling penicillin allergy in adults using direct oral challenge: a systematic review. JAC-Antimicrobial Resistance, Volume 3, Issue 1, March 2021, dlaa123.
12. Daniel B. Chastain, et al. Antimicrobial Desensitization: A Review of Published Protocols Pharmacy (Basel). 2019 Sep; 7(3): 112.
13. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics.
14. Adv Chronic Kidney Dis. 2020 Jan;27(1):31-37.
15. Björnsson ES Drug-induced liver injury due to antibiotics. .Scand J Gastroenterol. 2017 Jun-Jul;52(6-7):617-623
16. Maier L. et al. Unravelling the collateral damage of antibiotics on gut bacteria. Nature. 2021 Nov; 599(7883): 120-124
17. Czepiel J, et al. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 Jul;38(7):1211-1221
18. Ramirez J, et al. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. Front Cell Infect Microbiol . 2020 Nov 24;10:572912.
19. Mullish BH, et al. Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhoea. Clin Med (Lond). 2018 Jun; 18(3): 237–241.

20. Interações com medicamentos e plantas

Carlos Capela, MD, PhD

Hospital de Braga; Escola de Medicina da Universidade do Minho

A utilização correta do **antibiótico** é da máxima importância e pertinência na era moderna da emergência de **microrganismos MDR**. Estes microrganismos têm sido associados a maior morbimortalidade e a introdução de novos fármacos de ação antimicrobiana não tem acompanhado esse ritmo de surgimento de bactérias MDR. Nesse sentido e nas últimas duas décadas têm surgido recomendações fortes sobre o melhor uso do antibiótico – fundamentado nos princípios gerais da **terapêutica racional** [1], assentes em princípios como:

- Observação do correto diagnóstico de **infeção**;

- Ênfase na investigação **etio-patogénica da infeção** – sobretudo em infeções mais graves e que venham a requerer internamento;

- Observação cuidada dos fatores modificadores de prescrição do antibiótico em função do fármaco e das suas **características PK/PD** e do próprio **doente** (histórico de alergias prévias/reações de hipersensibilidade, função renal, etc.);

- Características da própria **infeção** – determinando-se a necessidade do ajuste correto e individualizado de dose, posologia e tempo de administração do antibiótico.

Neste modelo único da farmacologia em que temos um sistema de tripla face, administração de fármaco (**antibiótico**) é sujeito a um processo de ADME (no **ser humano**) para que, em equilíbrio, esteja em determinada concentração suficiente para interagir com o agente que está a provocar infeção (**bactéria**). Neste sistema, todos os fatores modificadores de resposta podem ainda ser mais comprometedores da ação do que noutros modelos farmacológicos mais simplificados. Neste sentido, as **interações farmacológicas** são críticas de serem reconhecidas e prevenidas sob pena de: *por efeito amplificado* poder resultar em reação adversa/de hipersensibilidade com mais frequência; ou por um *efeito de diminuição de concentração/disponibilidade* poder resultar em falta de efeito.

Em contexto hospitalar, estima-se que até ¼ das **interações potenciais fármaco-fármaco** envolvam antibióticos [2]. Apesar dos *ß*-lactâmicos (cefalosporinas, carbapenemos e penicilinas) serem os antibióticos mais prescritos no hospital, não estão especialmente sujeitos a interações farmacológicas. A partir daqui, considerando as **quinolonas**, **metronidazol, azóis**, **macrólidos e linezolida** entre os fármacos seguintes mais comumente prescritos – também são os que reportam mais interações potenciais.

Estas interações potenciais podem ser classificadas em "*contraindicação*"; "*major*" ou "moderadas". Como exemplo, deve ser reconhecido ao **linezolida** o risco de desenvolvimento de **síndrome serotoninérgico** [3] caracterizado por confusão, delírio e coma, entre outras apresentações – como resultado da interação com fármacos que aumentem a disponibilidade da serotonina (opióides, antiepiléticos ou fármacos inibidores da recaptação de serotonina). São interações muito graves e que resultam em recomendação de "*contraindicação*". Outras interações de relevo devem estar presentes na prática médica.

Outras interações potenciais podem ter mais relevo na prática do **ambulatório** [4]. Fármacos de **janela terapêutica estreita**, como o exemplo da varfarina; ou de **biodisponibilidade muito elevada** (exemplo das quinolonas ou tetraciclinas que têm absorção oral >95%) são mais criticamente afetados por interações farmacológicas – aos mais diversos níveis. Em relação à **quinolonas** [5] e **tetraciclinas** – fármacos de elevadíssimo valor terapêutico para infeções específicas e que o clínico conta com a sua excelente biodisponibilidade para tratamento em ambulatório – são criticamente interferidos na sua absorção, por reações de quelação, com metais – como seja o cálcio, magnésio ou o ferro. Os primeiros estão muitas vezes nos **antiácidos** utilizados e muitas vezes não declarados como fármacos pelos doentes.

Deve-se refletir sobre **estratégias adicionais** de redução do risco de interações farmacológicas que devem, no seu princípio mais fundamental, passar pelo evitar da prescrição - encontrando-se as alternativas disponíveis. A **reconciliação terapêutica** [6] é um processo clínico-terapêutico fundamental e um dos alicerces em que a OMS assenta como central para a **boa prescrição**, evitando omissões, duplicações ou interações que ponham em risco a vida do doente. Este é um processo que pode ser realizado em diferentes níveis e por diversos intervenientes da saúde como sejam os farmacêuticos ou os médicos. No processo de reconciliação terapêutica, quanto mais formal e baseado no maior número de fontes de informação possíveis (próprio doente, familiares cuidadores, folhas terapêuticas das instituições de cuidados de saúde – lares, por exemplo) melhor. Este processo terá sempre um contributo central na prevenção de interações farmacológicas.

Uma estratégia adicional é o da **sinalização informática** de potenciais interações farmacológicas quando prescritos fármacos potencialmente incompatíveis – gerando-se um **alerta** ao prescritor. Sendo um processo aparentemente simples do ponto de vista informático, não é ainda generalizado o seu recurso.

Bibliografia

1. Dryden, M., Johnson, A. P., Ashiru-Oredope, D., & Sharland, M. (2011). Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. Journal of antimicrobial chemotherapy, 66(11), 2441-2443.
2. Kuscu, F., Ulu, A., Inal, A. S., Suntur, B. M., Aydemir, H., Gul, S., ... & Tasova, Y. (2018). Potential drug–drug interactions with antimicrobials in hospitalized patients: A multicenter point-prevalence study. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 24, 4240.
3. Gatti, M., Raschi, E., & De Ponti, F. (2021). Serotonin syndrome by drug interactions with linezolid: clues from pharmacovigilance-pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. European journal of clinical pharmacology, 77(2), 233-239.
4. Carpenter, M., Berry, H., & Pelletier, A. L. (2019). Clinically relevant drug-drug interactions in primary care. American family physician, 99(9), 558-564.
5. R., & Lode, H. M. (2013). Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. Expert opinion on drug safety, 12(4), 497-505.
6. Elamin, M. M., Ahmed, K. O., Saeed, O. K., & Yousif, M. A. E. (2021). Impact of clinical pharmacist-led medication reconciliation on therapeutic process. Saudi Journal for Health Sciences, 10(2), 73.

21. Fagoterapia: uma alternativa aos antibióticos

Maria Augusto, PharmD

Hospital de Vila Franca de Xira

O incremento de estirpes bacterianas MDR e a escassez de arsenal terapêutico para substituir os antibióticos, que se tornaram ineficazes, formam as premissas necessárias para apostar em estratégias terapêuticas alternativas e complementares à antibioterapia. A fagoterapia consiste na aplicação de bacteriófagos no tratamento de infeções bacterianas [1, 2, 3]. Apesar de ter surgido há quase um século, esta terapia é um tema bastante atual e a discussão acerca da sua implementação no Ocidente faz parte da agenda política.

21.1. Fagos como agentes terapêuticos

Bacteriófagos cujo nome provém da junção das palavras gregas *phagein* e *bacteria*, que significam respetivamente comer e bactéria, são um grupo de vírus que se caracterizam pela sua capacidade de infetar bactérias, desempenhando um papel essencial no equilíbrio e estímulo à evolução bacteriana [4, 5]. Estes vírus também denominados de fagos são as entidades biológicas mais abundantes na biosfera [5, 6].

Os fagos apresentam um grande potencial biotecnológico devido às suas características intrínsecas de reconhecimento e morte do hospedeiro que infetam, as bactérias [7]. Assim sendo, como parasitas intracelulares obrigatórios, são capazes de se reproduzirem utilizando a maquinaria da célula hospedeira para replicar as suas proteínas virais e material genómico. Após a lise celular da bactéria, mediada pela produção das proteínas tardias, holina e endolisina, são libertados novos fagos [8]. Os fagos conseguem produzir, a partir de uma célula bacteriana, mais de 100 novas partículas virais que ao serem libertadas serão capazes de infetar novas células bacterianas. Em cerca de 40 horas, formam-se aproximadamente um milhão de cópias de DNA viral a partir de uma única célula bacteriana infetada [9].

A história da descoberta dos bacteriófagos tem sido sujeita a extensos debates por parte da comunidade científica, assentes sobretudo na controvérsia em torno de quem realmente os descobriu. Na realidade, embora a sua descoberta seja tradicionalmente concedida a *Felix d'Herelle* em 1917, cerca de 30 referências anteriores são atribuídas ao fenómeno fágico [10]. Independentemente da discussão em torno do primeiro investigador a descobrir estes vírus, é inegável o mérito de *d'Herelle* na exploração da utilização de fagos no tratamento de doenças bacterianas em humanos e animais [11].

Pouco tempo depois de sua descoberta, d'Herelle utilizou fagos para tratar disenteria numa criança de 12 anos, sendo esta, provavelmente a primeira tentativa de usar bacteriófagos como agentes terapêuticos. O estudo foi realizado no Hospital *des Enfants-Malades* em Paris em 1919. No entanto, os resultados desta investigação não foram imediatamente publicados e, portanto, a primeira publicação científica relatando a aplicação de fagos no tratamento de doenças infeciosas em seres humanos ocorreu em 1921, pela autoria de *Richard Bruynoghe* e *Joseph Maisin*, que utilizaram estes vírus no tratamento de uma infeção cutânea por *estafilococos* [12].

Embora o conhecimento sobre a natureza vírica dos fagos fosse escasso, houve uma incorporação do conceito de bacteriófagos na perceção dos microbiologistas da altura ao qual chamaram "Fenómeno de *d'Herelle*." A utilização destes vírus no tratamento de infeções bacterianas sugeria a materialização do conceito de *Pasteur* "micróbios que lutam contra micróbios" ou da "bala mágica" de *Erlich*. Centenas de investigadores citaram o trabalho de *d'Herelle* [10].

As enormes expectativas depositadas na fagoterapia entraram em declínio com o início da "era dos antibióticos" e também devido aos trabalhos de *Monroe Eaton* e *Bayne-Jones*. Estes autores publicaram em 1934 o primeiro de três artigos de revisão onde descredibilizavam a natureza vírica dos bacteriófagos, já que estes seriam provavelmente enzimas. Esta conclusão foi também concebida anos antes por *Jules Bordet* [13]. Estes acontecimentos anteciparam a descredibilização da fagoterapia no Ocidente. Todavia, na Europa do Leste e antiga União Soviética os bacteriófagos continuaram, até à atualidade, a ser utilizados em associação ou como alternativa à antibioterapia [14].

21.2. Redescoberta dos fagos no Ocidente

Em 1980 *Smith* e *Huggins* realizaram uma série de experiências no campo da fagoterapia, em pequenos e grandes animais com enorme sucesso [15, 16]. Os artigos por eles publicados, em conjunto com aparecimento de bactérias MDR, resultou num ressurgimento do interesse na fagoterapia [17, 18]. Esta área científica começou a maturar por volta do ano 2000, ilustrado por aumento exponencial nas publicações relacionadas com este tema na literatura científica [19, 20].

Para avaliar a mais-valia da aplicação da fagoterapia na prática clínica mais de 5000 V de artigos, livros e teses de dissertações, publicados em russo e que relatam a experiência na antiga União Soviética, foram selecionados e analisados. A informação recolhida na biblioteca do Instituto *Eliava* em *Tblisi* na Geórgia, foi reunida numa monografia intitulada "*A Literature Review of the Practical Application of Bacteriophage Research*".

A análise de toda esta informação permitiu retirar as seguintes conclusões:

- O sucesso desta terapia pode atingir os 95%;
- Melhoria rápida e cura atingida em 3 a 7 dias após o início do tratamento;
- A aplicação de fagos no tratamento de feridas evita a formação de cicatrizes (efeito cosmético positivo);
- Não foram encontrados registos de reincidência de infeção nem de efeitos colaterais graves com a aplicação desta terapia;
- Ação profilática da fagoterapia reduziu a incidência de infeção até 6 vezes;
- A fagoterapia diminuiu a taxa de mortalidade entre as crianças com septicemia, bem como o número de dias de internamento hospitalar [21].

Num mundo onde os antibióticos representam o tratamento de primeira linha contra as infeções bacterianas, a investigação da aplicação terapêutica dos bacteriófagos tende a concentrar-se no combate de infeções provocadas por bactérias MDR, bem como em situações patológicas onde a utilização de antibióticos está contraindicada devido, por exemplo, a reações alérgicas a estes fármacos e problemas de intestino irritável [19].

Apesar da riqueza de dados produzidos no passado, particularmente na Polónia e na antiga União Soviética, os críticos contestam a falta de ensaios clínicos realizados sob os trâmites das agências regulamentares ocidentais. Todavia, recentemente, têm sido efetuados alguns ensaios clínicos em pequena escala [16, 22].

A *TechnoPhage®*, uma empresa de biotecnologia portuguesa, recebeu autorização da FDA em 2014, para a realização de ensaios em humanos do seu produto TP-102, uma preparação de bacteriófagos contra *S. aureus, P. aeruginosa* e *A. baumannii*, para o tratamento de úlceras crónicas, incluindo do pé diabético infetado [23]. Atualmente, esta empresa portuguesa encontra-se em fase de recrutamento para um ensaio fase I do preparado fágico TP-102.

21.3. Barreiras à implementação da fagoterapia

A aprovação regulamentar é indiscutivelmente um dos maiores desafios da fagoterapia, este entrave resulta da acentuada diferença nas exigências regulamentares entre países.

Os ensaios clínicos que serviram de suporte para a aprovação da fagoterapia em países da Europa de Leste, em particular na Polónia, e nas ex-repúblicas soviéticas, Geórgia e Rússia, não são considerados pelos reguladores europeus ou americanos porque não foram validados com base nas normas regulamentares ocidentais atuais [24]. Este acontecimento justifica-se, em parte, pelo menor nível de exigência regulamentar nesses países, comparativamente à imposta

pela EMA e FDA, e pelo facto, da fagoterapia ser uma prática corrente nos seus cuidados de saúde, antes ainda do surgimento de ensaios clínicos aleatorizados e duplamente cegos.

A EMA considera os bacteriófagos como agentes biológicos. Desta forma, a fagoterapia recai sobre o quadro regulamentar europeu existente sobre medicamentos biológicos (Diretiva 2001/83/CE), apesar desta não abranger alguns dos aspetos que são específicos dos bacteriófagos, como a autorreplicação [25]. No entanto, produtos como vacinas (algumas com vírus vivos) não têm diretrizes regulatórias específicas e tem sido aprovado pela EMA e demonstrado grande sucesso na medicina convencional [26].

Existem também correntes que inferem que produtos farmacêuticos de base fágica devem ser considerados como medicamentos de terapia avançada (Diretiva 2003/63 / CE), que cobre, por exemplo, a terapia genética e a terapia com células somáticas [27].

No contexto da aprovação regulamentar surge ainda a questão dos direitos de propriedade intelectual e, particularmente, o patenteamento de tecnologias que existem há quase 100 anos. Este constrangimento juntamente com a falta de diretrizes regulatórias específicas que ofereçam garantias que o produto em investigação possa vir a ser licenciado tornam esta terapia pouco apelativa para potenciais investigadores e indústria farmacêutica, limitando a aposta no desenvolvimento de novos ensaios clínicos [26].

Enquanto se aguarda a resolução de questões regulamentares, a fagoterapia é utilizada sob a supervisão e responsabilidade das comissões de ética médica, sobre égide da Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial. Esta é apenas uma solução temporária que não vai resultar numa introdução eficiente desta terapia na Europa Ocidental [22, 28].

A maior limitação da antibioterapia, resistência bacteriana, não fica totalmente superada com a fagoterapia, uma vez que a resistência bacteriana aos bacteriófagos já foi identificada e caraterizada, no entanto é pouco expressiva. Com a utilização da fagoterapia a prevalência e a probabilidade de desenvolvimento de resistência é baixa, variando de 10^{-4} para 10^{-8} em estudos *in* vitro [29]. Simultaneamente, o desenvolvimento de resistências pode ser minimizado através do uso de *cocktails* de bacteriófagos que beneficiam da presença de diferentes recetores de superfície para determinada bactéria alvo.

Afirmar que os vírus podem salvar vidas quando o mundo ainda luta contra uma pandemia viral pode parecer um contrassenso, mas é uma realidade. A desconfiança da sociedade ocidental perante esta terapia está relacionada com o facto dos vírus serem reconhecidos como agentes prejudiciais à saúde e pode ser um obstáculo considerável à sua implementação, tão impactante como os constrangimentos regulamentares que esta atravessa. Para superar esta dificuldade serão necessárias amplas campanhas de informação para o cidadão comum, da

mesma forma que será necessário incluir na formação académica de médicos e farmacêuticos a fagoterapia.

Os antibióticos continuarão, certamente, a ser os maiores intervenientes no combate às bactérias patogénicas, podendo aliar-se aos fagos em situações pontuais e previstas [14].

Bibliografia

1. The Lancet. Urgently needed: new antibiotics. Lancet. 2009;374(9705):1868.
2. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: Science for intervention. New Microbes New Infect. Elsevier. 2015;6 :22–9.
3. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. ClinInfectDis. 2008;46:155–64.
4. Keen EC. A century of phage research: Bacteriophages and the shaping of modern biology. BioEssays. 2015: 6–9.
5. Orlova E V. Bacteriophages and their structural organisation. In: Bacteriophages. Ipek Kurtboke; 2012: 1–26.
6. Ackermann HW. Bacteriophage Electron Microscopy. In: Advances in Virus Research. Elsevier Inc. 2012: 1–32.
7. Golais F, Hollý J, Vítkovská J. Coevolution of bacteria and their viruses. Folia Microbiol (Praha). 2013;58(3):177–86.
8. Young R. Bacteriophage lysis: mechanism and regulation. Microbiol Rev. 1992;56(3):430–81.
9. Hanlon G. Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections. Int J Antimicrob Agents. 2007;30(2):118–21.
10. Duckworth DH. " Who Discovered Bacteriophage?". Bacteriol Rev. 1976;40(4):739–802.
11. Chanishvili N. Phage Therapy-History from Twort and d'Herelle Through Soviet Experience to Current Approaches. Adv Virus Res. 2012;83:3–40.
12. Sulakvelidze A, Alavidze Z. MINIREVIEW Bacteriophage Therapy. 2001;45(3):649–59.
13. Summers WC. The strange history of phage therapy. Bacteriophage. 2012;2(2):130–3.
14. Challener C. The State of Phage Therapy. Pharmaceutical Technology. 2022; 46 (3):21-3.
15. Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. Virulence. 2013;5(1):226–35.
16. Clark JR. Bacteriophage therapy: history and future prospects. Future Virol. 2015;10(4):449–61.
17. Patel SR, Verma AK, Verma VC, Janga MR, Nath G. Bacteriophage therapy – Looking back in to the future. 2015;(3):284–94.
18. Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(1):29–40.
19. Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM. Phage treatment of human infections. Bacteriophage. 2011;1(2):66–85.
20. Pirnay J-P, Verbeken G, Rose T, Jennes S, Zizi M, Huys I, et al. Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine. Future Virol. 2012;7(4):379–90.
21. Chanishvili N. Bacteriophage-based Products and Techniques for Identification of Biological Pathogens. In: Nanotechnology to Aid Chemical and Biological Defense. 2015. p. 17–33.
22. Pereira D, Costa A, Pinto G, Meneses L, Azevedo J. Current challenges and future opportunities of phage therapy. FEMS Microbiology Reviews. 2020 (44); 684–700.
23. Mendes JJ, Leandro C, Mottola C, Barbosa R, Silva FA, Oliveira M, et al. In vitro design of a novel lytic bacteriophage cocktail with therapeutic potential against organisms causing diabetic foot infections. J Med Microbiol. 2014;63(8):1055–65.
24. Verbeken G, Pirnay JP, De Vos D, Jennes S, Zizi M, Lavigne R, et al. Optimizing the European regulatory framework for sustainable bacteriophage therapy in human medicine. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2012;60(3):161–72.
25. Pelfrene E, Willebrand E, Cavaleiro Sanches A, Sebris Z, Cavaleri M. Bacteriophage therapy: a regulatory perspective. J Antimicrob Chemother. 2016;1–4.
26. Parracho HM, Burrowes BH, Enright MC, McConville ML, Harper DR. The role of regulated clinical trials in the development of bacteriophage therapeutics. J Mol Genet Med. 2012;6:279–86.
27. Verbeken G, De Vos D, Vaneechoutte M, Merabishvili M, Zizi M, Pirnay J-P. European regulatory conundrum of phage therapy. Future Microbiol. 2007;2:485–91.
28. Sarhan W a, Azzazy HME. Phage approved in food, why not as a therapeutic? Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(1):91–101.
29. Carmody LA, Gill JJ, Summer EJ, Sajjan US, Carlos F, Young RF, et al. Efficacy of bacteriophage therapy in a model of Burkholderia cenocepacia pulmonary infection Lisa. J Infect Dis. 2011;201:25–8.

22. Estabilidade dos antibióticos

Ana Paula Dinis, PharmD

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Tão importante quanto a seleção de um determinado antibiótico para tratar uma infeção é a sua correta preparação, por forma a salvaguardar a sua eficácia e a segurança do doente. Sendo que a garantia dessa qualidade passa, entre outros fatores, pela salvaguarda das interações físico-químicas e da estabilidade após reconstituição e diluição.

A preparação dos medicamentos para administração parentérica representa uma fonte de erro considerável. Dessa forma, nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) as incompatibilidades físico-químicas podem contribuir para 25 % dos erros de medicação [1] e, dependendo do tipo de serviço clínico mais de 80 % das doses de fármacos para administração IV são preparadas com solventes errados [2]. Num estudo observacional num Hospital Universitário terciário verificaram-se 28,94% de incompatibilidades num período de 6 meses [3]. Dessa forma, os farmacêuticos devem, pois, estar capacitados, quer ao nível do saber, quer de documentação bibliográfica que permita informar e/ou formar outros profissionais de saúde de forma idónea e em tempo útil.

Os medicamentos injetáveis para administração por via parentérica chegam aos profissionais de saúde nas mais diferentes formas farmacêuticas. Das 81 descritas no *Standard Terms* [4], enumeramos as mais frequentes para os antibióticos:

- Concentrado para solução injetável/perfusão;
- Pó para solução injetável;
- Pó para solução para perfusão;
- Pó e solução para solução injetável;
- Pó para solução injetável;
- Solução injetável;
- Solução para perfusão;
- Solvente/veículo para uso parentérico;
- Solvente para solução para perfusão;
- Pó e solvente para solução para perfusão;
- Solvente para uso parentérico.

A forma de apresentação é por si só um fator preditivo do processo de preparação dos antibióticos parentéricos. O primeiro passo, sempre que o antibiótico se apresenta sob a forma de um pó, é a ***reconstituição*** que consiste na adição do veículo ao pó com o objetivo de obter uma solução ou suspensão pronta a administrar ou para posterior diluição.

A ***diluição*** consiste na adição da solução/suspensão injetável pronta ou já reconstituída, a um solvente de uso parentérico, com o objetivo de obter uma solução com menor concentração de princípio ativo.

De salientar que em qualquer um destes passos se deve usar o solvente que acompanha o antibiótico ou outro indicado pelo laboratório produtor/distribuidor.

Assim, na preparação de uma solução para perfusão existem para além do antibiótico, os excipientes (co-solventes, conservantes, antioxidantes, gases, surfactantes, tampões, agentes complexação, agentes de quelação), os solventes usados na reconstituição e diluição, o recipiente (Polyvinyl chloride [PVC], polipropieleno [PP], etilvinilacetato [EVA]), podendo ainda existir outros medicamentos. Estas moléculas, não sendo inertes, podem reagir entre si conduzindo a inativação ou diminuição da atividade dos antibióticos ou ainda, à formação de novos componentes que podem ser inativos ou apresentar toxicidade.

Essas reações de natureza físico-químicas são denominadas de incompatibilidades e ocorrem aquando da mistura de dois ou mais medicamentos, ou de um medicamento com um veículo, durante o período de conservação e/ou administração, manifestando-se geralmente por *alteração de cor*, *escurecimento*, *turbação*, *precipitação*, *libertação de gás* e *formação de espuma*.

Em geral, estas reações são fáceis de detetar e em muitos casos podem ser previstas a partir das características físico-químicas dos fármacos envolvidos [5].

22.1. Incompatibilidades físico-químicas

A ***precipitação*** é, sem dúvida, a incompatibilidade mais frequente e, possivelmente, a mais perigosa. Para além de ocorrer no recipiente da mistura pode ainda ter lugar no sistema de perfusão, sendo a solubilidade intrínseca e o pH são os fatores mais influentes. Já o efeito do sal, a complexação, e as características dos excipientes são menos importantes [5]. Um exemplo representativo é a incompatibilidade da vancomicina com antibióticos *ß*-lactâmicos [6, 7].

A **alteração de cor** resulta de reações químicas que induzem alterações moleculares, que podem ser indicadoras de degradação em produtos coloridos. No entanto, nem sempre que ocorre alteração de cor significa incompatibilidade entre o(s) fármaco(s) e o solvente.

Assim, o imipenem+cilastatina [8, 9] ou o ertapenem [10, 11] após diluição nos solventes recomendados podem apresentar coloração que varia de incolor a amarelo; já a coloração da vancomicina após reconstituição com água para preparação de injetáveis pode variar de incolor a amarelo acastanhado e a solução após diluição deve ser incolor [6].

A ***Complexação*** é outro fenómeno físico cujos exemplos representativos são os complexos insolúveis resultantes da mistura das tetraciclinas com iões Al^{3+}, Ca^{2+}, Fe^{+} e Mg^{2+} sob determinadas condições de concentração e pH. A anfotericina B e a eritromicina (lactobionato) formam complexos pouco solúveis com conservantes bacterianos como, por exemplo o álcool benzílico, usados como bacteriostático na água para preparação de injetáveis e com sais inorgânicos [5, 12].

A ***formação de espuma*** é um processo físico que ocorre durante a preparação, e resulta fundamentalmente da agitação vigorosa das misturas IV. Constitui uma diminuição da quantidade de fármaco a administrar ao doente, se o antibiótico ficar retido nas bolhas aderentes às paredes do recipiente onde é reconstituído. No entanto, e na maioria das vezes, desaparece após um curto período de repouso. É por isso recomendado a agitação forte apenas quando indicado no Resumo das Características do Medicamento (RCM) [5].

A ***libertação de gás*** resulta da reação química entre carbonatos ou bicarbonatos e fármacos acídicos. Algumas cefalosporinas como a cefradina ou a ceftazidima, contêm carbonato de sódio ou bicarbonato nas suas formulações, e na reconstituição forma-se dióxido de carbono e consequente pressão positiva no interior do frasco podendo originar reações "explosivas" aquando da introdução da agulha [5, 13].

22.2. Fatores que afetam a estabilidade

22.2.1. Concentração do medicamento

A concentração de um medicamento numa solução condiciona o tipo e a velocidade da reação - hidrolise, oxidação, fotólise, sendo que na maioria dos processos de degradação, a velocidade da reação é diretamente proporcional à concentração do princípio ativo [5].

As soluções de vancomicina devem ter uma concentração inferior ou igual 5 mg/ml, caso contrário pode precipitar [14 - 16].

A estabilidade do SXT/TMP após diluição num determinado veículo varia em função da concentração final. Se a diluição for numa proporção de fármaco: veículo de 1:10 V/V é preferível diluir em glicose a 5%. Contudo, se a diluição for numa proporção de 1:25 V/V pode ser usado como diluente quer a glicose a 5%, quer o cloreto de sódio a 0,9% [5].

Este aspeto assume especial relevância na atualidade devido ao uso de perfusões com seringas de 50 ml reguladas por dispositivos eletrónicos (bombas perfusoras) com concentrações mais elevadas.

22.2.2. pH da solução

A maioria dos fármacos são suficientemente estáveis para valores de pH compreendidos entre 4 e 8, quando administrados no período conveniente. Contudo, não devemos esquecer que fármacos formulados a valores de pH mais extremos podem conduzir a uma rápida decomposição de outros fármacos se administrados na mesma solução [5]. A vancomicina é um exemplo, cuja formulação apresenta um pH de 2,5 a 4,5 [14, 15, 16].

Com vista à diminuição de reações de degradação, adiciona-se à formulação um tampão para manter um pH apropriado, é o caso do ertapenem (Invanz®, Ertapnem fresenius Kabi^{MG}) que contem hidróxido de sódio para ajustar o pH para valores de 7,5 [10, 11].

22.2.3. Solventes

Dos solventes mais utilizados para reconstituição e diluição dos medicamentos destacam-se a água para preparação de injetáveis, o cloreto de sódio a 0,9%, a glucose a 5%, a solução de *Ringer*, a solução de lactato de *Ringer*. No entanto, nem todos podem ser utilizados na diluição dos antibióticos. A amoxicilina+ácido clavulânico [17, 18, 18, 19, 20] e o ertapenem [10, 11] por exemplo, não podem ser diluídos com glucose a 5%, devido ao risco de precipitação. O mesmo acontece com a ceftriaxona que não pode ser diluída com solventes de uso parentérico que contenham cálcio, situação que provocou a morte em RN, o que condicionou a alteração do RCM ceftriaxona [21, 22, 23, 24] alertando para essa precipitação.

22.2.4. Exposição à luz

A luz catalisa as reações de fotólise ou fotodegradação. Uma variedade de mecanismos de decomposição pode ocorrer desde a absorção da radiação energética, sendo mais prejudicial quando a energia concentrada nas ligações químicas é suficiente para decompor ou rearranjar uma entidade química nova. Entre os antibióticos mais suscetíveis de sofrerem fotodegradação incluem-se a anfotericina B e a ciprofloxacina [5, 25].

A radiação de maior comprimento de onda é a mais deletéria, consequentemente a luz ultravioleta é mais nociva que a visível e a luz direta solar é mais prejudicial que a luz fluorescente. Para evitar este problema deve recorrer-se a recipientes e sistemas de perfusão opacos ou, na sua ausência, a sacos opacos revestindo o contentor por forma a impedir a penetração da luz [5].

22.2.5. Efeito da temperatura

A temperatura é outra variável primária que afeta a velocidade de degradação. De uma forma geral, podemos dizer que a cada incremento de 10°C corresponde um aumento na velocidade da reação de 2 a 5 vezes. Embora esta relação seja passível de ser aplicada para muitos fármacos, não o deve ser de forma indiscriminada [5].

A ciprofloxacina 200 mg/100 ml, se armazenada a baixas temperaturas, pode formar cristais (que dissolvem à temperatura ambiente), pelo que não deve ser colocada no frigoriífico [25].

O meropenem na concentração de 22 mg/ml em recipientes de PVC e ao abrigo da luz, apresenta maior estabilidade para valores de temperatura mais baixas como explanado na tabela 9 [26].

Tabela 9 – Estabilidade do meropenem na concentração de 22mg/ml, para diferentes valores de temperatura.

Temperatura (°C)	Glucose a 5%	Cloreto de sódio a 0,9%
- 20	7 dias	11 dias
4	2 dias	4 dias
23	8 horas	17 horas

22.2.6. Tipos de recipientes

Os materiais de plástico mais usados na constituição dos recipientes dos solventes de uso parentérico são estruturas moleculares, de natureza orgânica e de elevado PM obtidos por polimerização. O polietileno (PE), PP, PVC e EVA são alguns dos mais utilizados. Não sendo produtos inertes, podem interagir com os medicamentos com que são postos em contacto, dando origem a processos relacionados com a permeabilidade, remoção, absorção e/ou adsorção e reações químicas.

No que concerne à permeabilidade, a passagem de constituintes voláteis de determinadas moléculas de fármaco para o exterior, faz com que ocorram perdas de fármaco. O inverso, ou seja, a entrada de moléculas para o interior, também pode ocorrer conduzindo a reações várias. É o caso do oxigénio, que ao entrar, pode causar degradação oxidativa de constituintes suscetíveis.

O PVC permite a passagem de moléculas sob a forma de vapor de N_2, O_2, CO_2 e H_2O, sendo nesse caso recomendado recipientes com bolsas protetoras de PE, impermeáveis à água, a fim de evitar a concentração dos componentes durante o processo de armazenamento.

Ainda, em relação concretamente aos contentores à base de PVC, incorporam dietilhexilftalato como plastificante tornando-o assim mais macio e flexível. Algumas formulações removem esse constituinte da matriz plástica para a solução originando precipitação, para além de que essas partículas podem ser tóxicas. Um exemplo representativo é o **cremophor EL** (óleo de castor polioxietilado), usado como surfactante de algumas formulações sendo que a quantidade de plastificante extraído, aumenta com o tempo de contacto e com a concentração do medicamento.

No entanto, e salvo determinadas exceções, do ponto de vista de reatividade química os catuais plásticos podem, em geral, considerar-se inertes [5].

22.3. Estabilidade microbiológica

Os antibióticos devem ser preparados salvaguardando a contaminação microbiológica – presença acidental ou não intencional de microrganismos patogénicos, (*por exemplo, S. aureus, E. faecium, P. aeruginosa, C. albicans).* Sendo que esta está dependente de vários fatores:

- Local, pessoal e técnicas usadas na preparação;
- Solvente;
- Presença de conservantes.

Por esse motivo e, sempre que possível, devem ser preparados em zonas próprias com condições de assepsia controladas e validadas, nomeadamente em câmaras de fluxo laminar, com pessoal treinado e equipamento esterilizado, preferencialmente no Serviços Farmacêuticos [27].

Como nem sempre é possível, especialmente devido à falta de recursos humanos e físicos, em 1999 a EMA emitiu o seguinte parecer, relativo à estabilidade sobre a utilização dos medicamentos de uso parentérico - injeção ou perfusão: "*De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser imediatamente utilizado. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deveriam ser superiores a 24 horas entre 2ºC-8°C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha ocorrido em condições de assepsia controladas e validadas" [28]*.

Bibliografia

1. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. Eur J Clin Pharmacol. 2004 Jan;59(11):815-7. doi: 10.1007/s00228-003-0689-9. Epub 2003 Oct 29. PMID: 14586530.
2. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. Qual Saf Health Care. 2005 Jun;14(3):190-5. doi: 10.1136/qshc.2003.006676. PMID: 15933316; PMCID: PMC1744040.

3. Nagaraju A, et all -2015 Samson A, Aruna C, Swathi K, Reddy P, Devi KS, et al. Assessment of intravenous admixtures incompatibilities and the incidence of intravenous drug administration errors. World J Pharm Pharm Sci 2015;4:1227-37.
4. European Directorate for the Quality of Medicine and Healthcare – Standard Terms. Disponível em: https://standardterms.edqm.eu/
5. Ana Paula Dinis. Preparação e Administração de Medicamentos por Via Parentérica - 3.ª Edição (2010). ISBN: 978-989-96690-0-0.
6. Resumo das Características do Medicamento Vancomicina Hikma[MG] (13-05-2018). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
7. Elise D'Huart, Jean Vigneron and Béatrice Demoré, Physical Compatibility of Intravenous Drugs Commonly Used in Intensive Care Units: An Observational Study and Physical Compatibility Laboratory Tests on Anti-Infective Drugs. Pharm Technol Hosp Pharm 2019; 4(1): 29–40.
8. Resumo das Características do Medicamento Imipenem+Cilastatina Hikma[MG] (29-05-2020). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
9. Resumo das Características do Medicamento Imipenem+Cilastatina Kabi[MG] (09-07-2021). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
10. Resumo das Características do Medicamento Ertapenem Kabi[MG] (09-07-2021). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
11. Resumo das Características do Medicamento Invanz®. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
12. Resumo das Características do Medicamento Eritrocel® (04-10-2018). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
13. Resumo das Características do Medicamento Ceftazidima Basi[MG] (11-10-2019). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
14. Resumo das Características do Medicamento Vancomicina Generis[MG] (12/11/2021). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
15. Resumo das Características do Medicamento Vancomicina Hikma[MG] (03/05/2018). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
16. Resumo das Características do Medicamento da vancomicina Normon[MG] (13/01/2021). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
17. Resumo das Características do Medicamento Amoxicilina+Ácido Clavulânico Generis[MG] (03/11/2017). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
18. Resumo das Características do Medicamento Amoxicilina+Ácido Clavulânico Hikma[MG] (04/07/2018). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
19. Resumo das Características do Medicamento Amoxicilina+Ácido Clavulânico Normon[MG] (15/10/2017). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
20. Resumo das Características do Medicamento ß-mox® (06/05/2022). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
21. Resumo das Características do Medicamento Ceftriaxona Fresenius[MG] (05/11/2021). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
22. Resumo das Características do Medicamento Ceftriaxona Hikma[MG] (12/10/2018). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
23. Resumo das Características do Medicamento Ceftriaxona Mesporin[MG] (04/09/2020). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
24. Resumo das Características do Medicamento Kemudin® (08/03/2021). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
25. Resumo das Características do Medicamento Ciprofloxacina Hikma[MG] (11/06/2021). Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml
26. Walker SE, Varrin S, Yannicelli D, Law S.Stability of meropenem in saline and dextrose solutions and compatibility with potassium chloride. Can J Hosp Pharm ; 51: 156-168. 1998.
27. Ricci MS, Frazier M, Moore J, Cromwell M, Galush WJ, Patel AR, Adler M, Altenburger U, Grauschopf U, Goldbach P, Fast JL, Krämer I, Mahler HC. In-use physicochemical and microbiological stability of biological parenteral products. Am J Health Syst Pharm. 2015 Mar 1;72(5):396-407. doi: 10.2146/ajhp140098. PMID: 25694415.
28. EMA - CPMP/QWP/159/96. *Committee for Proprietary* Medicinal *Products*. Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution. - London, 28 january *1998.*

Bibliografia adicional recomendada:

- Resumo das características do Medicamento - https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/
- Stabilis 4.0 - https://www.stabilis.org/
- Lawrence A. Trissel. Handbook on Injectable Drugs. ASHP. ISBN-13: 978-1585286157
- Ana Paula Dinis. Preparação e Administração de Medicamentos por Via Parentérica - 3.ª Edição (2010). ISBN: 978-989-96690-0-0

23. Antibióticos administrados no domicílio

Ana Simões, PharmD

Hospital Garcia de Orta

A Terapêutica Antibiótica Domiciliária Endovenosa (TADE), é definida pela IDSA como a administração parenteral de terapêutica antimicrobiana, de pelo menos, 2 doses em dias diferentes sem necessidade de hospitalização.

O primeiro estudo sobre a eficácia e segurança da administração de antibióticos por via EV no domicílio, foi publicado nos EUA em 1974, em doentes pediátricos com Fibrose Quística (FQ) e diagnosticados com infeções broncopulmonares crónicas.

A TADE tem demonstrado ser nos últimos 40 anos uma excelente opção terapêutica para um largo espectro de infeções quer em doentes jovens como em doentes idosos.

Existem orientações que defendem que a primeira dose de antibiótico por via parenteral deve ser administrada sob supervisão de um profissional de saúde qualificado e equipado para responder a reações anafiláticas.

A TADE deve ser ajustada ao modo de vida, estado funcional, estrutura familiar e recursos financeiros do doente [1].

Uma das principais vantagens de TADE é a oportunidade de individualizar regimes terapêuticos tendo em consideração as circunstâncias e preferências dos doentes [2].

Os critérios requeridos para implementação de um programa TADE são [3]:

- Definir o programa estrutural do serviço e os membros que o integram;
- Seleção apropriada do doente;
- Protocolos de antibióticos e sua administração;
- Monitorização dos doentes durante o processo;
- Monitorizar os resultados e adequação clínica.

O planeamento de TADE deve assegurar o adequado armazenamento e/ou refrigeração assim como a presença de um cuidador ou familiar ao qual seja possível o ensino, a execução de técnicas de infusão assépticas e comunicação com a equipa de saúde.

Estima-se que a TADE aumenta a qualidade de vida do doente, autonomia, conveniência e traz benefícios económicos (40 a 75% inferior ao tratamento convencional em meio hospitalar).

A maioria de estudos TADE reportou taxas de sucesso de tratamento na ordem dos 80% [4].

Os antibióticos mais usados em TADE são as cefalosporinas, aminoglicosídeos e penicilinas [5].

Em TADE deve ser feita a otimização da dose que permita a saída do hospital e a escolha do agente mais eficaz, com espectro adequado e menor capacidade de efeitos colaterais para a situação específica do doente [6].

A escolha do antibiótico deve ter em atenção a estabilidade assim como das condições que afetam a estabilidade do mesmo.

Entende-se por estabilidade do antibiótico, o tempo que este mantém a sua concentração acima dos 90% e idealmente à temperatura ambiente.

As condições que maioritariamente podem afetar a estabilidade do antibiótico são a dose, concentração, tempo do antibiótico na solução, temperatura de conservação, administração e recipiente.

Idealmente os antibióticos devem ser preparados na Farmácia numa unidade centralizada de Misturas Estéreis para garantia de maior estabilidade, segurança e rastreabilidade.

Se a preparação necessitar de refrigeração superior a 24h, deve ficar no frigorífico do doente e a temperatura deverá ser registada diariamente.

As principais circunstâncias que podem afetar a atividade e a estabilidade da medicação são:

- Transporte e entrega da medicação ao domicílio;
- Manipulação e armazenamento de preparações estéreis no ambiente doméstico;
- Administração de preparações a temperaturas não controladas.

Existem várias vias de administração parenteral: IV, IM e SC.

A escolha do método de administração depende do antibiótico, frequência de administração, estabilidade, segurança, estilo de vida e preferência do doente.

A administração IV é a via mais utilizada por permitir a administração de um maior espectro de antibioterapia adequada à situação clínica. Pode ser em bólus, intermitente ou perfusão contínua.

Exemplos de antibióticos utilizados:

- Bólus/Intermitente – cefalosporinas, aminoglicosídeos;
- Perfusão contínua – flucloxacilina, penicilina, piperacilina/tazobactam e vancomicina – são estáveis à temperatura ambiente por períodos longos e são tempo dependente mantendo a concentração acima da MIC.

Os primeiros relatos de administração SC remontam a 1860, sendo a técnica hipodermóclise descrita em 1903 para tratamento de doentes desidratados [7].

A via SC provou ser capaz de substituir a via IV em algumas situações e o seu uso continua a crescer em Geriatria e Cuidados Paliativos.

Sendo que a hipoderme é a camada mais profunda da pele, a absorção de antibióticos por via SC depende dos capilares sanguíneos e linfáticos, presentes nos septos da hipoderme.

As moléculas com carga negativa são absorvidas por via SC com maior facilidade, sendo a maioria das moléculas pequenas abosrvidas pelos capilares sanguíneos.

Existem fatores fisiológicos individuais, em especial os que são consequência da idade avançada ou da fase final de vida, que interferem no processo de transporte do antibiótico para a circulação como a vasoconstrição, hipoperfusão e atrofia capilar.

Os fatores que modificam a absorção SC são:

- Fluxo sanguíneo no local da aplicação;
- Profundidade do tecido SC;
- Profundidade da inserção do cateter;
- Presença de atrito ou calor.

A via SC oferece conveniência e segurança. Tem indicação na demência avançada com disfagia, doentes com náuseas ou vómitos por períodos prolongados, intolerância gástrica, obstrução intestinal, diarreia, confusão mental e dispneia intensa [8].

Pode ser usada no tratamento da desidratação desde que não exija a reposição rápida de V.

As principais **vantagens da via SC** são:

- Acessível e confortável comparativamente à via IV;
- Fácil inserção e manutenção do cateter;
- Pode ser realizada em qualquer ambiente incluindo no domicílio;
- Complicações locais raras;
- BR de efeitos adversos sistémicos;
- Baixo custo.

As **desvantagens** são:

- V e velocidade de infusão limitados (até 1500 ml/24h por sítio de punção);
- Absorção variável (influenciada por perfusão e vascularização);
- Limitação de medicamentos e eletrólitos que podem ser infundidos.

Contraindicações da via SC:

- Recusa do doente;
- Anasarca;
- Trombocitopénia grave;
- Necessidade de reposição rápida de V (desidratação grave, CS).

Alguns antibióticos têm aprovação para administração IM como ceftriaxone, aminoglicosídeos e ertapenem [9].

A administração IM deve ser reservada para tratamentos por períodos curtos por ser mais suscetível de provocar dor [9].

É apropriada para doentes com náuseas, vómitos, diarreia e desidratação [7].

É contraindicada se o antibiótico tiver absorção errática, se existir suspeita de reação alérgica ou se existir perigo para o doente [7].

As principais vantagens da administração IM são poder continuar a administração do antibiótico quando o doente não tolera a via oral ou quando a adesão do doente é incerta [7].

A monitorização clínica do doente deve incluir:

- Avaliação da resposta ao tratamento;
- Assegurar a segurança dos antibióticos administrados;
- TDM dos fármacos que dependem do doseamento de níveis séricos;
- Avaliação de potenciais interações;
- Vigilância de efeitos adversos;
- Avaliação de infeções secundárias.

Toda a terapêutica com antibióticos por via parentérica superior a 5 dias exige hemograma e bioquímica básica semanal incluindo função renal e hepática.

Os dispositivos utilizados para a administração SC e IV são essencialmente, sistemas eletrónicos de infusão ou dispositivos elastoméricos [1].

Os dispositivos elastoméricos são muito fáceis de utilizar sendo ideais para pessoas ativas ou crianças. Permitem V entre 50 e 250 ml (taxa de infusão 0,5-500 ml/h). O fluxo no início é superior ao fluxo final devido às variações de pressão na membrana elastomérica.

Os dispositivos eletrónicos são programáveis permitindo administração em intervalos de tempo diferentes. Têm alarmes de segurança sendo uma das limitações a durabilidade da bateria. Podem ser programados para perfusão contínua ou intermitente (taxa de infusão entre 0,1 e 500 ml/h). Exige treino do doente e/ou cuidador.

Concluindo, a administração no domicílio de antibióticos por via parenteral é segura e eficaz, desde que sejam asseguradas as condições ideais para a via de administração escolhida, assim como o tipo de antibiótico e dispositivo mais adequado ao doente em particular.

Bibliografia

1. Shah *et al*, Handbook of OPAT for Infections Diseases, 3rd. 2016
2. Chapman et al, Updated good practice recommendations for Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK, JAC Antimicrobial Resistance,2019
3. Lopez Cortez LE, *et al*. Executive summary of outpatient parenteral antimicrobial therapy: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the Spanish Domiciliary Hospitalisation Society. Enferm Infecc Microbiol Clin.2017
4. Sriskandarajah *et al*, Safety and effectiveness of hospital in the home and OPAT in different age groups: a systematic review of observational studies, Int J Clin Pract 2018
5. Williams *et al*, The history and evolution of OPAT, Int J Antimicrobial Agents 2015
6. Gilchrist *et al*, OPAT and antimicrobial stewardship: challenges and checklists, J antimicrobial chemotherapy 2015;70:965-970
7. Shatsky, Mark, Evidence for the use of Intramuscular injections in Outpatient Practice, Am Fam Physician. 2009; 79(4):297-300
8. Azevedo, Daniel, O uso da via subcutânea em geriatria e cuidados paliativos. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia e Academia Nacional de Cuidados Paliativos, 2016
9. Ferry, Tristan *et al*, Outpatient Subcutaneous Antimicrobial Therapy (OSCAT) as a measure to improve the quality and efficiency of Healthcare delivery for patients with serious bacterial infections. Front. Med. 2020, 7:585658

Bibliografia adicional recomendada:

- Bowling *et al*. Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. Hosp Med Clin 2 (2013).
- Chirivella *et al*, Administracion de medicamentos por via subcutânea en cuidados paliativos, Farm Hosp 2015 39(2) 71-79
- Azevedo, Eliete *et al*, Administration of antibiotics subcutaneously: na integrative literature review. Acta Paul Enferm. 2012,25(5):817-22
- Farmer *et al*, Recent innovations and new applications of OPAT, Expert review anti-infective therapy 2020
- Docherty *et al*, Clinic and Hospital-based Home Care, OPAT and the evolving clinical responsabilities of the pharmacist, Pharmacy 2020, 8,23
- Norris, Anne *et al*, 2018 IDSA Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy

24. Objetivos e resultados da implementação do PPCIRA

José Artur Paiva, MD, PhD

Centro Hospitalar Universitário de São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

O autor recomenda a consulta do Relatório anual do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos (PPCIRA). O Relatório de 2021 pode ser consultado no website da Direção-Geral da Saúde (DGS):

https://www.dgs.pt/programa-nacional-de-controlo-da-infeccao/relatorios/infecoes-e-resistencias-aos-antimicrobianos-2021-relatorio-anual-do-programa-prioritario.aspx

25. Indicadores de qualidade

Dulce Pascoalinho, MD

Unidade Local de Saúde do Litoral Alentejano

Os programas de *Stewardship* antimicrobiana, conhecidos em Portugal com o acrónimo PAPA para Programas de Assistência (ou apoio) à Prescrição Antibiótica (PAPA), são novas estratégias desenhadas para enfrentar o problema da MDR, um dos maiores problemas de Saúde Pública que a humanidade tem hoje de enfrentar.

Na realidade são sistemas abrangentes, constituídos por conjuntos de diferentes intervenções coerentes entre si, com o objetivo de preservar os antibióticos garantindo em simultâneo o melhor tratamento das infeções com o mínimo possível de efeitos adversos e devem ser entendidos como iniciativas de melhoria da qualidade.

A medição e avaliação são pedras-chave de qualquer intervenção ou processo de melhoria.

Citando o famoso Matemático e Físico Britânico do Século XIX, *Lord Kelvin*, "*When you can measure what you are speaking about and expressing it in numbers you know something about it; but when you cannot express it in numbers, your knowledge is of a meagre and unsatisfactory kind…".*

Os indicadores são assim ferramentas que permitem monitorizar objetivos através da medição quantitativa.

Os indicadores de qualidade (IQ) no âmbito dos programas de *antimicrobial stewardship* hospitalar são métricas que têm como principal objetivo avaliar a qualidade da prescrição antibiótica.

Os indicadores permitem monitorizar os efeitos diretos e indiretos das intervenções, mas só são realmente úteis e efetivos se soubermos o que pretendemos avaliar. Ou seja, devem ser desenhados e implementados tendo em conta as várias perspetivas das diferentes partes interessadas (*Stakeholders*) dos processos de melhoria.

Os indicadores permitem fazer diagnósticos de situação, comparações, avaliar evoluções e cumprimento de objetivos, identificar alvos, tomar decisões, aumentar a adesão, intervir e promover a responsabilização.

Avedis Donabedian, Médico libanês radicado nos EUA após a Segunda Guerra Mundial, considerado o pai da Qualidade na área da saúde, propôs um modelo de indicadores ainda hoje utlizado. São eles os indicadores de estrutura, processo e resultado.

O indicador estrutura corresponde à base que é necessária existir para que os processos possam decorrer de forma a serem obtidos os resultados pretendidos. Assim, os indicadores de estrutura dizem respeito desde a estruturas físicas, à disponibilidade de equipamentos ou capacitação de indivíduos e à organização dos serviços. Os indicadores de processo são por sua vez todas as atividades desenvolvidas entre os profissionais de saúde e os doentes na prestação de cuidados, e os indicadores resultado corresponde ao produto final da assistência prestada.

Para a construção de indicadores é importante ter presente que diferentes métricas originam diferentes interpretações. Por exemplo, os valores absolutos só podem servir para avaliar tendências se a população estudada se mantiver estável e só permitem tirar conclusões com comparabilidade se as populações forem na realidade comparáveis. Recorrer a proporções ou razões permite limitar vieses produzidos por exemplo por modificações da população em análise. Tomemos o exemplo de um serviço de Urgência de um Hospital onde houve um incremento de 20% da descrição global de antibióticos entre dois anos. Contudo, ao analisar o número de atendimentos nesse mesmo serviço de Urgência nos dois anos em referência, verificou-se que os atendimentos tinham crescido 40%. Ao calcular o V de prescrição antibiótica não com os valores absolutos, mas com valores indexados ao número de atendimentos, verifica-se que na realidade esta foi menor de um ano para o outro.

A mediana e a média são métricas que pretendem avaliar a tendência central de um conjunto de números, sendo que a média é a que melhor representa esta tendência quanto a distribuição é normal. Em situações de distribuição não normal (distorcida), a mediana será a melhor métrica a escolher.

Para a situação de avaliação de eventos raros utilizam-se habitualmente medidas como o tempo sem eventos ou o tempo entre eventos.

Para garantir a transparência e reprodutibilidade na utilização de um indicador independentemente de quem o cria, bem como auxiliar a interpretação de resultados, é importante a construção do chamado dicionário ou bilhete de identidade do indicador. Não existe uma regra fixa para a sua criação e conteúdo, mas habitualmente contém a definição, os critérios de inclusão e exclusão, a forma de cálculo, fontes de dados, como operacionalizar numeradores e denominadores, quais as unidades de medida a utilizar e periodicidade dos cálculos, devendo ainda conter a meta que se pretende atingir ou outras observações consideradas relevantes para a sua utilização ao longo do tempo independentemente de quem o vá utilizar.

A medição do consumo de antibióticos em contexto hospitalar é obviamente um pilar essencial dos programas PAPA. Permitem-nos aferir níveis de exposição, padrões de prescrição, promover informação de retorno e *benchmarking* e avaliar as intervenções implementadas do ponto de vista do consumo. São várias as formas de medir o V de consumo e exposição aos antibióticos, sendo importante conhecer várias vantagens e desvantagens inerentes a cada medida, por forma a fazer a escolha mais adequada e leitura mais correta dos resultados. Habitualmente, recomenda-se que se utilizem pelo menos duas métricas em simultâneo [1] Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinar consensus procedure.

Os IQ são indicadores que têm valor intrínseco em si mesmo, refletindo no seu desenho e resultado (quando aplicados à *Stewardship* antibiótica) o nível de adequação ou correção da utilização dos antibióticos, por contraste com as avaliações meramente quantitativas (por exemplo V ou custos de antibióticos), que apenas ganham valor quando são feitas comparações (por exemplo entre serviços, entre períodos de tempo, etc.).

Na realidade não existem IQ consensualizados como padrão a utilizar no âmbito dos programas PAPA. São múltiplas as possibilidades a ser incorporadas nos desenhos dependendo das diversas perspetivas que se pretendem avaliar.

Por exemplo, para o órgão de gestão de um determinado hospital o indicador de resultado que permita avaliação do impacto favorável de uma determinada intervenção PAPA na demora média hospitalar, com o impacto favorável espectável em termos de custos, permite fundamentar o investimento no programa PAPA, como boa mediada de gestão.

Ao nível clínico, um indicador de processo que permita avaliar a percentagens de doentes com sepsis a quem foram realizadas pelo menos um par de colheitas para hemocultura em dois locais distintos antes do início do antibiótico, indica a qualidade do nível de adesão por parte dos clínicos a esta boa prática e identifica se existe espaço para melhoria com implicações no resultado obtido em termos da qualidade de prescrição antibiótica e dos resultados de morbimortalidade.

São dezenas de indicadores genéricos de qualidade que já foram identificados como relevantes para utilização no âmbito de programas de *Stewardship* antimicrobiana [2] Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinar consensus procedure. No entanto, a sua seleção tem de ter em conta o contexto, devendo ser validado para esse mesmo contexto. Ou seja, é o indicador aplicável naquele contexto? Tem boa reprodutibilidade entre observadores? É uma boa ferramenta para mostrar o potencial para melhoria da boa utilização dos antibióticos?

Os programas PAPA pretendem a melhoria de resultados individuais (clínicos) e coletivos (na saúde publica). Existe evidência de que estes podem efetivamente resultar em melhorias na demora média, reinternamentos e custos, sem efeitos deletérios na mortalidade [3] Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. Assim como no decréscimo de exposição global aos antimicrobianos ou de classes específicas consideradas particularmente relevantes na emergência de resistências aos antibióticas, como por exemplo as quinolonas ou cefalosporinas de 3ª geração, tanto a nível individual (doente exposto) como a nível coletivo (ecossistema) [4] Infeções e Resistências aos Antimicrobianos 2021 - Relatório Anual do Programa Prioritário.

Estes programas permitem também desenhar intervenções que diminuam os efeitos adversos farmacológicos, ou os desequilíbrios e disrupções da microbiota, sendo esta última uma área do conhecimento em grande fase de desenvolvimento pelo enorme potencial de impacto na qualidade da saúde dos indivíduos, de elevada abrangência e complexidade [5] Disruption of the Gut Ecosystem by Antibiotics.

A utilização de IQ são assim ferramentas importantes ao dispor destes programas para a obtenção de resultados de melhoria.

Bibliografia

1. Stanic Benic M, Milanic R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, Zanichelli V, Le Maréchal M, Huttner B, Tebano G, Hulscher ME, Pulcini C, Schouten J, Vlahovic-Palcevski V; Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. J Antimicrob Chemother. 2018 Jun 1;73(suppl_6):vi50-vi58. doi: 10.1093/jac/dky118.
2. Monnier AA, Schouten J, Le Maréchal M, Tebano G, Pulcini C, Stanic Benic M, Vlahovic-Palcevski V, Milanic R, Adriaenssens N, Versporten A, Huttner B, Zanichelli V, Hulscher ME, Gyssens IC. Quality indicators for responsible antibiotic use in the inpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. J Antimicrob Chemother. 2018 Jun 1;73(suppl_6):vi30-vi39. doi: 10.1093/jac/dky116.
3. Nathwani, D., Varghese, D., Stephens, J. *et al.* Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* **8,** 35 (2019). https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0
4. Infeções e Resistências aos Antimicrobianos 2021 - Relatório Anual do Programa Prioritário
5. Yoon MY, Yoon SS. Disruption of the Gut Ecosystem by Antibiotics. Yonsei Med J. 2018 Jan;59(1):4-12. doi: 10.3349/ymj.2018.59.1.4.

26. Ciência de implementação aplicada aos PAPA

Luís França, PharmD
Hospital Beatriz Ângelo

A higienização das mãos continua a constituir uma medida de controlo de infeção de importância central nos sistemas de saúde. A associação entre lavagem das mãos e a prevenção da transmissão de infeção foi estabelecida por Ignaz Semmelweis, médico de meados do século XIX, mas ainda hoje são necessárias estratégias complexas da promoção da higienização das mãos para obter resultados por vezes modestos. A resistência à aplicação de uma prática cuja eficácia está demonstrada tanto levou Semmelweis a morrer na miséria de um asilo, considerado obcecado pelo facto de os outros ignorarem a evidência, como contribui hoje para as taxas de lavagem das mãos inferiores ao desejável. E trata-se apenas de um exemplo. Estima-se que as inovações clínicas levem entre 17 e 20 anos para serem implementadas na prática clínica. Tão ou mais importante, menos de 50% das inovações clínicas acabam por ser implementadas. Desta forma, calcula-se que cerca de 80% do investimento em inovação em saúde nos EUA acabam por não ser aplicados na prática clínica.

A demonstração de eficácia de determinada intervenção em saúde, seja ela o uso de um medicamento, uma técnica cirúrgica ou uma intervenção de outra índole, exige a realização de **Estudos de Eficácia**. Assim, a evidência de estudos pré-clínicos suporta a realização de estudos em que é fundamental anular a influência de efeitos externos à intervenção para determinar o efeito da mesma. Só desta forma é possível assegurar a validade interna do estudo, ou seja, assegurar que o efeito benéfico observado se deve à intervenção em estudo e não a efeitos externos desconhecidos.

Com o florescer da ciência no final do século XX, percebeu-se que a aplicação no contexto clínico não se compadecia com a complexidade dos estudos de eficácia, sendo a as condições experimentais difíceis de reproduzir na prática clínica. Assim, surgiram os **Estudos de Efetividade** que, dando importância à validade interna do estudo, passaram a focar-se fundamentalmente na validade externa, ou seja, na aplicação da inovação num contexto mais próximo do contexto real. Os estudos de efetividade tornaram-se, no final da década de noventa do século XX e nas primeiras décadas do século XXI, uma prática generalizada para os estudos de introdução de medicamentos.

Mais recentemente, particularmente na última década, começou a generalizar-se a utilização de **Estudos de Implementação**. Estes estudos, cuja realização pressupõe a existência de uma inovação cuja eficácia e efetividade estão demonstradas, procuram avaliar especificamente os fatores externos e internos que condicionam a adoção de determinada inovação na prática clínica. E a educação e treino são insuficientes para assegurar a implementação, como o exemplo da higienização das mãos claramente demonstra. A implementação de intervenções em saúde baseadas na evidência depende não só dos fatores relacionados com o contexto, como das características da inovação. Um exemplo de que o contexto é fundamental é o que sucedeu com a generalização do uso da terapêutica da infeção por VIH, tendo em conta o alarme social que a doença representava. Quando comparada com o uso de insulina na diabetes, verifica-se que este levou cerca do quádruplo do tempo a implementar, já que a própria doença se veio gradualmente a tornar mais relevante com a mudança de estilos de vida que decorreu ao longo da segunda metade do século XX.

Assim, a **Ciência de Implementação** define-se como o estudo de métodos que promovem a adoção sistemática na prática clínica de evidência de estudos clínicos e outras inovações baseadas na evidência, com o propósito de melhorar a qualidade e efetividade dos sistemas de saúde. O seu objetivo é identificar fatores que afetem a adoção de uma inovação clínica, e não avaliar o impacto dessa mesma inovação. Para tal, é necessário identificar as **Barreiras** e **Facilitadores** nos vários níveis do contexto específico em que a inovação será aplicada, incluindo as associadas aos doentes, aos profissionais de saúde, à organização, à administração e, em última análise, ao sistema de saúde como um todo. Seguidamente, é necessário desenvolver estratégias de implementação que suplantem as barreiras e façam uso dos facilitadores para melhorar a adoção da inovação.

A ciência de implementação tem vindo a ser utilizada de forma crescente nos últimos anos, tanto nos programas de apoio à prescrição de antibióticos (que vulgarmente se designam por *antimicrobial stwerdship programs*) como nos programas de controlo e prevenção de infeção. Por norma, a utilização de ciência de implementação tem em consideração um conjunto de estratégias que contribuem para a adoção de determinada inovação. Por exemplo, as *bundles* da *Surviving Sepsis Campaign* são uma estratégia de implementação constituída por várias medidas que contribuem em conjunto para o sucesso de uma intervenção. Contudo, a sua implementação na prática clínica necessita de estratégias complementares de ciência de implementação para que a adoção seja otimizada, nomeadamente auditoria e retorno, restrição ou exigência de aprovação prévia, educação das equipas, suporte à decisão clínica, uso de técnicas de diagnóstico rápido, etc.

Nos programas de apoio à prescrição de antimicrobianos, as metodologias (ou *frameworks*) de ciência de implementação utilizadas podem compreender os 5D's que tipicamente se considera nos programas de *stewardship* (diagnóstico, fármaco, dose, duração e descalação). O uso destas metodologias pode aplicar-se a problemas tão diversos como o uso de antimicrobianos em situações em que não estão indicados (ao nível individual, de determinada especialidade ou da própria instituição), a duração excessiva de profilaxias ou tratamentos de situações não complicadas, o uso excessivo de antibióticos de largo espectro ou a adequabilidade da opção terapêutica face a recomendações e orientações técnicas.

Apresentam-se abaixo exemplos de estratégias de implementação nos programas de *stweardship*.

Tabela 10 - Estratégias de implementação.

Categoria da estratégia	Estratégia específica
Estratégias de avaliação/interação	Auditoria e retorno Avaliar disponibilidade para mudar Conduzir pequenos teses cíclicos de mudança
Desenvolvimento de relações com as partes interessadas	Identificar e preparar líderes Identificar adeptos precoces Apreender e partilhar conhecimento local Promover reuniões locais de consenso
Treinar e educar partes interessadas	Disponibilizar treino permanente Desenvolver e distribuir materiais educativos
Apoiar os clínicos	Implementar incitadores (ex: prescrição pré-preenchida) Facilitar retorno de dados clínicos (ex: comunicar resultados)
Mudar as infraestruturas	Determinar mudanças (ex: restrição ou autorização prévia) Alterar requisitos de acreditação
Adaptar e ajustar ao contexto	Ajustar estratégias Promover adaptabilidade
Disponibilizar assistência interativa	Facilitação Centralizar assistência técnico-científica
Envolver os consumidores	Envolver doentes e as suas famílias Preparar doentes para serem participantes ativos Usar média e redes sociais
Utilizar estratégias financeiras	Utilizar incentivos financeiros

As metodologias, mais precisamente as *frameworks*, de ciência de implementação utilizadas são tipicamente sumarizadas num diagrama único, o que permite uma abordagem sistemática do desenvolvimento, gestão e avaliação de um processo de implementação. As metodologias podem sumariamente ser classificadas como de processo, de determinantes ou de avaliação. A identificação das metodologias mais apropriadas depende da pergunta de investigação, das estratégias de implementação que se pretende utilizar e do estádio de desenvolvimento e avaliação do programa.

As metodologias de **Processo** são estruturadas como guias de planeamento e execução de projetos de implementação, muitas vezes com abordagem por passos em cada estádio do projeto. Alguns exemplos de metodologias de processo são o modelo ***Knowledge to Action***, que descreve como o novo conhecimento é gerado e como é aplicado e adaptado ao contexto local; o **Modelo de *Iowa***, que consiste num diagrama pragmático com os diferentes passos e pontos de decisão no processo de passar da constatação da necessidade de uma mudança, até à integração e suporte que sustentam essa mudança; ou o **Processo de *Provonost dos 4 E*** (*Engage*, *Educate*, *Execute* e *Evaluate*), que permite sumarizar a evidência, identificar barreiras, medir a performance em cada momento e visar as partes interessadas.

As metodologias de **Determinantes** permitem identificar **Barreiras** e **Facilitadores** que condicionam o processo de implementação, sendo úteis em fases precoces do projeto ou numa fase posterior para avaliar por que razão determinada estratégia de implementação não apresentou sucesso. Alguns exemplos de metodologias de determinantes são o **CFIR**, constituído por cinco domínios que condicionam a implementação: características da intervenção, do contexto externo e do contexto interno, dos indivíduos e do processo; o **i-PARIHS**, que considera características da intervenção, do contexto da mesma e dos indivíduos afetados; ou o **TDF**, que considera 14 potenciais determinantes do comportamento dos profissionais de saúde, incluindo o conhecimento, competências, convicções, contexto organizacional e recursos.

As metodologias de **Avaliação** ajudam a identificar medidas de outcomes que permitam avaliar o processo de implementação. Alguns exemplos de *frameworks* de avaliação incluem o **RE-AIM**, que avalia o comportamento em saúde por via de cinco dimensões: alcance, efetividade, adoção, implementação e sustentação; ou o modelo de **Proctor *et al.***, que considera que as melhorias nos *outcomes* dependem não só da prática baseada na evidência, mas também nas estratégias de implementação, incorporando *outcomes* de implementação, de serviço e de cliente.

Livorsi *et al*. fazem uma descrição bastante abrangente de *outcomes* ciência de implementação aplicáveis aos programas de apoio à prescrição de antimicrobianos. Por outro lado, o site *Dissemination and Implementation Models in Health Research & Practice*, disponibiliza de forma gratuita recursos diversos de ensino e aplicação de ciência de implementação.

Assim, um projeto de implementação de determinada intervenção em saúde compreende várias fases que devem ser executadas de forma sequencial. Numa primeira fase, é necessário identificar um hiato entre a melhor evidência e a prática clínica. Uma vez identificado e avaliado esse hiato, é necessário escolher uma metodologia de implementação apropriada ao problema em causa e ao contexto específico em que se pretende levar a cabo a implementação. Depois, é fundamental estabelecer um compromisso das partes interessadas e identificar barreiras e determinantes, estabelecendo com as partes interessadas a disponibilidade para mudar. Assegurados estes passos, deverá então estabelecer-se uma estratégia de implementação (ou feixe/*bundle* de estratégias), assim como os *outcomes* para avaliar o processo de implementação. Por fim, há que reunir e sintetizar toda a informação e, eventualmente, reavaliá-la. Estas fases de um projeto podem, em determinados contextos, estabelecer-se de forma cíclica, em que cada ciclo procura melhorar os *outcomes* em relação ao ciclo anterior.

Para o estabelecimento de estratégias de implementação, é vantajoso aplicar de forma sistemática um conjunto de perguntas que ajudem a estruturar a intervenção: Qual a prática baseada na evidência que se pretende implementar e em que contexto? Quais são as barreiras e facilitadores para a adoção da prática e como contorná-las/utilizá-las? As estratégias de implementação são exequíveis com os recursos locais? O uso de um teste piloto em pequena escala da estratégia de implementação ajudaria a fornecer informação útil antes de generaliza--la?

Como anteriormente referido, a identificação de determinantes de implementação é uma fase crucial dos projetos de implementação. Nesse sentido, considera-se o contexto uma conceção multidimensional que inclui micro-, meso-, e macro determinantes pré-existentes, dinâmicos e emergentes durante o processo de implementação. Assim, na fase de planeamento, devem ser avaliados os determinantes (barreiras e facilitadores) com recurso a métodos quantitativos e/ou qualitativos selecionados de acordo com as características do projeto.

Para tal, estão disponíveis escalas como a *Implementation Climate Scale* (ICS), a *Organizational Readiness to Change Assessment* (ORCA) ou o questionário *Determinants of Implementation Behavior* (DIBQ), assim como métodos qualitativos, como o uso de grupos de foco, a realização de entrevistas semiestruturadas aos intervenientes ou as observações etnográficas rápidas (em campo).

Podemos assim concluir que a ciência de implementação permite estudar métodos para implementar na prática clínica intervenções baseadas na evidência de forma otimizada e com maior nível de controlo. Ainda que as metodologias possam implicar o consumo de tempo e recursos, o sucesso obtido com programas estruturados de implementação resulta numa otimização da utilização dos recursos. A publicação dos resultados de estudos de implementação é um excelente recurso para profissionais que pretendem implementar uma determinada inovação em saúde.

Bibliografia

1. Dissemination and Implementation Models in Health Research & Practice. https://dissemination-implementation.org/
2. Drivers and modifiers of antibiotic prescribing and infection prevention & control practices in healthcare settings: https://eva.ecdc.europa.eu/course/view.php?id=643
3. Implementation Research Tooklkit. WHO, 2014: https://apps.who.int/iris/handle/10665/110523
4. Bauer MS, Kirchner J. Psichiatry Research, 2020
5. Kirchner J, *et al*. Psichiatry Research, 2020
6. Zingg W, *et al*. Antimicrob Resist Infect Control, 2019
7. Livorsi DJ, *et al*. Infection Control & Hospital Epidemiology, 2022
8. Ng TM, *et al*. JAMA Network Open, 2022
9. Burnham JP, *et al*. Clinical Infectious Diseases, 2020
10. Duncan EM, *et al*. J Antimicrobial Chemother, 2020
11. Rzewuska M, *et al*. Frontiers in Sociology, 2020
12. Rzewuska M, *et al*. Clinical Microbiology and Infection, 2019
13. Flottorp SA, *et al*. Implementation Science, 2013
14. Nowak MA, *et al*. Am J Health Syst Pharm, 2012
15. Simões AS, *et al*. Journal of Hospital Infection, 2018

27. Investigação em antibióticos em Farmácia Hospitalar

Fernando Fernandez-Llimos, PharmD, PhD

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto; CINTESES

A produção científica total é muito variável entre os diferentes países desenvolvidos. No ano de 2008, os EUA destacavam-se como o país com maior produção científica, com mais de 300.000 artigos publicados por ano. Nessa altura, a taxa de crescimento apontava alguns países emergentes que poderiam vir a ter volumes de produção muito maiores em poucos anos. Foi isso que aconteceu, sendo que em 2018 a China já liderava a produção científica, com mais de meio milhão de artigos publicados por ano.

Quando utilizada outra fonte de informação, o Scimago, verifica-se que a produção científica no ano 2021 na área de Farmacologia e Farmácia volta a ter os EUA na liderança mundial, com mais de 400.000 artigos publicados, que é quase o dobro dos que tem a China nesse mesmo ano. Portugal aparece na posição 30, enquanto países como Espanha, França e Itália contam com 45.000 a 70.000 artigos publicados.

Para ilustrar de forma mais realista a produtividade – os indicadores devem ser quocientes com denominador – poderia utilizar-se a produção por habitante ou a produção por investimento em investigação. Nesta abordagem (consultar tabela 11), Portugal está bastante próximo dos seus países vizinhos, com valores próximos de 10 artigos por 10.000 habitantes.

Tabela 11 - Produtividade nas áreas de Farmacologia, Toxicologia e Farmácia, Schimago Journal & Country Ranking. Produtividade medida por artigos publicados por 10.000 habitantes. Dados populacionais de 2021 obtidos através da Wikipedia [1].

País	Artigos	Habitantes	Produtividade
EUA	*423.338*	*332.250.000*	*12,74*
China	*239.110*	*1.415.943.000*	*1,69*
India	*153.548*	*1.408.395.000*	*1,09*
Japão	*124.738*	*124.840.000*	*9,99*
Reino Unido	*109.918*	*67.838.000*	*16,20*
Alemanha	*95.076*	*83.465.000*	*11,39*
Itália	*72.608*	*58.883.000*	*12,33*
França	*65.275*	*65.707.000*	*9,93*
Espanha	*49.910*	*47.515.000*	*10,50*
Portugal	*11.104*	*10.321.000*	*10,76*
Países Baixos	*35.598*	*17.711.000*	*20,10*
Suíça	*29.882*	*8.778.000*	*34,04*
Suécia	*23.219*	*10.495.000*	*22,12*

Utilizando o indicador de produtividade por habitante, surgem países que não se destacavam no volume total de produção científica, mas que se destacam fortemente na produtividade, tais como Países Baixos e Suécia com mais de 20 artigos por 10.000 habitantes, e Suíça com mais de 34 artigos por 10.000 habitantes.

Estas diferenças de produtividade estão associadas a diferentes investimentos em I&D. Segundos dados da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico [2], Portugal investiu em I&D no ano 2020 1,62% do seu produto interno bruto, enquanto a Suécia investiu 3,53%. Na Europa. parece existir um padrão que diferencia o Norte do Sul relativamente à percentagem de investimento em I&D. No entanto, não se existe linearidade na relação do investimento em I&D com a produtividade de publicação científica. No caso da Alemanha, que investiu 3,14%, obteve uma produtividade semelhante aos países do Sul da Europa.

A cultura de investigação tem um papel importante na produtividade. A *Royal Society* definiu cultura de investigação como [3]: "*Research culture encompasses the behaviours, values, expectations, attitudes and norms of our research communities. It influences researchers' career paths and determines the way that research is conducted and communicated*". Parece que a cultura de investigação desempenha um papel relevante na alocação de recursos a I&D, pelo que deveríamos fomentar o aumento da cultura de investigação entre estudantes, profissionais e políticos.

27.1. Tipos de estudos de investigação

Pretende-se neste capítulo apresentar os estudos que poderiam ser realizados pelos farmacêuticos hospitalares no âmbito da antibioterapia, não necessariamente de forma autónoma. Surge aqui a conveniência da colaboração prática/academia.

Os tipos de estudo dividem-se primeiramente em duas categorias. Estas duas categorias são comumente designadas como 'estudos originais' e 'estudos de revisão', denominação essa que está errada porque dá a entender que entre a categoria de estudos de revisão não existem estudos originais. A denominação correta deverá ser: 'estudos primários' e 'estudos secundários'. Os estudos primários são aqueles que usam como unidade de informação os casos, normalmente os doentes. Os estudos secundários são os que utilizam outros estudos previamente publicados como unidades de informação. Entre estes últimos, destacam-se as revisões sistemáticas com ou sem meta-analise.

Dentro dos estudos de investigação primária, podemos diferenciar duas grandes categorias: experimentais (também chamados intervencionais) e observacionais. A diferença parece simples: tem ou não tem intervenção. Existe muita confusão em relação ao que é a intervenção. Por exemplo, o uso de medicamentos pelos doentes poderia considerar-se erradamente uma intervenção. Para solucionar este erro é mais fácil definir os estudos experimentais como aqueles em que os investigadores escolhem os casos expostos, e os observacionais como os estudos em que os investigadores não têm qualquer capacidade de seleção dos casos expostos. Quer isto dizer que se um doente utiliza o medicamento como parte dos cuidados que está a receber e que é prescrito pela equipa de cuidados, e não pela equipa de investigação como parte da investigação, esse é um estudo observacional. O assunto pode complicar-se um pouco quando a equipa de investigação é a mesma que a equipa de cuidados. Neste casso o raciocínio deveria ser: a escolha da exposição é feita com parte do cuidado expectável nesse doente?

Os 'estudos observacionais' – os que não têm intervenção alocada aos indivíduos expostos por decisão do investigador – podem dividir-se em vários tipos:

- O 'estudo *cross-sectional*' é um estudo de corte transversal, em que se avalia cada variável uma única vez em cada individuo, e que pretende procurar a associação de alguma das variáveis independentes com a variável dependente;
- O 'estudo de caso-controlo' é um estudo retrospetivo em que se escolhem os indivíduos a observar distinguindo-se dois grupos: um grupo em que se sucedeu o evento em análise (um sintoma, uma doença, ou qualquer resultado expectável) e um outro grupo em que esse evento não aconteceu. Para cada um dos indivíduos, independentemente do grupo em que foram alocados, deve procurar-se a mesma informação no passado que permita, através de análises estatísticas, associá-lo mais a um grupo do que ao outro.
- Os 'estudos de coorte' são estudos prospetivos em que se diferenciam dois grupos: um grupo de indivíduos expostos a uma intervenção (a exposição não foi escolhida pelo investigador) e outro grupo de indivíduos não expostos a essa mesma intervenção. Depois, os mesmos resultados são avaliados em ambos os grupos, esperando que existam diferenças que associem mais a um grupo do que ao outro. Por vezes falamos de coortes retrospetivos, que se poderiam denominar 'coortes históricos'. Uma coorte seleciona os indivíduos antes da exposição e acompanha os resultados prospectivamente até o fim da coorte. O início da coorte pode ser no presente (acompanhando os indivíduos no futuro) ou pode ter início no passado e acompanhar os indivíduos prospectivamente até um passado mais recente.

Finalmente os 'estudos experimentais' podem ou não ser controlados (ter um grupo controlo em que não se realizou a intervenção em análise). Quando um estudo experimental carece de grupo controlo, é difícil estabelecer a causalidade da intervenção sobre o resultado obtido, pelo que muitas vezes são chamados de estudos quase-experimentais. Pertencem a este grupo os estudos pre-pós, em que se mede um parâmetro antes e depois da intervenção. Neste tipo de estudos, o resultado poderia ser consequência da intervenção ou de qualquer fator de confundimento que acontecesse simultaneamente à intervenção. Em algumas ocasiões, justifica-se a realização deste tipo de estudos com base em considerações éticas, embora existam outras formas de ultrapassar estes constrangimentos com estudos controlados e com mais qualidade.

Os estudos experimentais e controlados também têm diferentes níveis de qualidade, com vista a reduzir o risco de viés associado à alocação de expostos e não expostos. A decisão de alocar cada indivíduo participante no estudo (aquele que é exposto à intervenção ou não exposto), pode ser feita de várias formas. A primeira, e inaceitável, é a escolha por parte dos investigadores do grupo a que vai pertencer cada individuo. Entre as formas de alocação na que o investigador não tem influência, a menos robusta é a alocação sistemática, que consiste em alocar ao grupo intervenção um individuo de cada x. Este método não aporta vantagens sobre os mais robustos e não deve ser utilizado porque é muito fácil de melhorar. No extremo oposto da qualidade por redução do risco de viés estão os estudos em que existe um sistema de aleatorização puramente probabilística para decidir se um indivíduo vai ou não ser exposto. Neste tipo de estudos, cada indivíduo tem igual probabilidade de cair no grupo exposto ou no grupo controlo (um sistema típico de cara e coroa feito para cada indivíduo). Em determinadas intervenções (tipicamente as intervenções comportamentais ou educacionais) existe o chamado fenómeno de contaminação do grupo controlo, que consiste na impossibilidade de pedir a um profissional (que foi treinado para proporcionar uma destas intervenções) que não aplique o que aprendeu a um doente do grupo controlo (não exposto a essa intervenção). Para resolver isto, nos estudos multicêntricos, é preferível aleatorizar o centro e não o indivíduo de cada um dos centros, surgindo os chamados '*cluster-randomized controlled trials'*. É importante salientar que estes estudos ainda que considerados como o *gold-standard* dos estudos de investigação, não são suficientes para estabelecer uma base robusta na tomada de decisões clínicas. É importante lembrar a frase de Fischer: "um estudo, ainda que perfeitamente desenhado, não é suficiente para estabelecer a natureza de um fenómeno". Por isso, são necessários estudos secundários – as revisões sistemáticas com ou sem meta-análise – para estabelecer a verdadeira associação de uma exposição com um resultado, compensando os vieses originados pelos fatores de confundimento dos estudos originais.

Existem muitos mais tipos de estudos, tais como *stepped wedge randomized controlled*, *cross-over*, casos-controlo aninhados em coortes, estudos longitudinais, estudos de séries interruptas, e muitos outros que destacam a necessidade de colaboração entre a prática e a academia.

Bibliografia

1. https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Pa%C3%ADses_y_territorios_dependientes_por_poblaci%C3%B3n
2. https://data.oecd.org/rd/gross-domestic-spending-on-r-d.htm
3. https://royalsociety.org/topics-policy/projects/research-culture/

28. Grávidas e amamentação

Ana Cristina Rama, PharmD, PhD

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

28.1. Potencial para teratogenicidade de anti-infeciosos

Um produto teratogénico é geralmente considerado qualquer agente com potencial para induzir anomalias congénitas ou defeitos fetais em humanos ou em espécies animais, sendo incluído na avaliação do risco fetal: o tipo de anomalia, a frequência, a gravidade, a reversibilidade do evento, a dose e a altura da exposição, para que ocorra a maior probabilidade de risco. A classificação de um agente como teratogénico depende da dose, da via de administração, da duração do tratamento, e da idade gestacional em que ocorre a exposição, de exposições concomitantes a outros agentes, e da suscetibilidade biológica e genética da mãe, do embrião ou do feto [1-4]. O tipo de efeitos observado varia e pode incluir o aborto espontâneo, morte fetal, malformações congénitas observadas numa fase pré-natal, no nascimento ou serem só detetadas meses ou anos mais tarde [5].

A este problema é adicionado outro, que concerne o desconhecimento, para a maior parte dos fármacos da sua biodisponibilidade na grávida, modificando-se esta ao longo dos três trimestres e na altura do parto, e mais ainda, quando a mãe sofre de patologias que vão alterar a fisiologia normal da gravidez. De modo análogo, para o feto, variam de acordo com as semanas de gestação, os períodos críticos de sensibilidade a diferentes fármacos e para um mesmo fármaco, diretamente dependentes do desenvolvimento e maturação [6].

A placenta humana possui mecanismos que impedem a entrada de compostos potencialmente perigosos no compartimento fetal. Qualquer substância administrada à mãe pode atravessar a placenta, a não ser que seja metabolizada ou alterada durante a passagem por esta membrana ou que as suas características físico-químicas limitem a sua passagem [7]. A maioria dos compostos químicos atravessa a placenta por difusão passiva. Existem, no entanto, outros mecanismos possíveis de passagem: a difusão facilitada, o transporte ativo, a pinocitose e a filtração. A investigação que tem vindo a ser efetuada ao nível das proteínas transportadoras de efluxo e influxo expressas na placenta, e das enzimas metabolizadoras de xenobióticos trazem algumas orientações quanto à segurança do feto [8, 9].

A passagem placentar de fármacos é, assim, função de múltiplos fatores tais como, ligação às proteínas, lipossolubilidade e constante de ionização, mas a exposição fetal aos fármacos depende também da PK materna incluindo o volume de distribuição, a extensão do metabolismo e a excreção pela placenta, da diferença de pH entre os fluidos maternos e fetais, e do efeito de alterações hemodinâmicas na mãe durante a gravidez.

Várias têm sido as tentativas para disponibilizar uma lista de agentes seguros ou não na gravidez, e vários sistemas de classificação têm sido criados com o objetivo de expor para cada fármaco o risco teratogénico. Todavia, apesar de ser tentador confiar nestas listas, por um lado apresentam algumas limitações, e por outro, nem sempre existe concordância de informação entre elas, apresentando assim, potencial para induzir uma incorreta gestão da situação clínica [4, 10-14]. A FDA, desde junho de 2015, usa a *Pregnancy and Lactation Labelling Rule*, substituindo as categorias de classificação de teratogenicidade na gravidez "A, B, C, D, X" [15, 16]. Existe também uma Diretriz Europeia com orientações sobre a informação que deve constar do RCM no que respeita ao risco durante a gravidez e o aleitamento [17].

Tabela 12 – Exemplos de resultados clínicos negativos de medicamentos anti-infeciosos no feto.

	Uso na mãe considerado seguro para o feto ou condicionado à dose	Uso na mãe considerado com potencial para lesão do feto
Antibacterianos	✓ Infeções (*penicilinas, cefalosporinas, eritromicina*)	× Hiperbilirrubinémia neonatal (*sulfonamidas*) × Descoloração amarelada dos dentes; inibição crescimento ósseo (*tetraciclinas*) × Surdez (*aminoglicosídeos*) × Síndroma cinzenta do recém-nascido (*cloranfenicol*)
Antituberculosos	✓ Tuberculose (*isoniazida + piridoxina*)	× Hemorragias, malformações? (*rifampicina*)
Antifúngicos	✓ Infeções fúngicas (*clotrimazol, miconazol, nistatina, anfotericina B*)	× Malformações SNC e esqueleto (*griseofulvina*)
Antivíricos	✓ Infeções víricas (*zidovudina, aciclovir*)	× Malformações? (*ribavirina*)
Antiparasitários	✓ Parasitoses (*metronidazol, cloroquina em ↓ dose, pirimetamina, espiramicina*)	× Malformações (*quinina*) × Toxicidade retiniana (*cloroquina)*

Neste contexto recomenda-se a consulta do artigo do Boletim de Farmacovigilância do Infarmed, acessível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1277078/bf5-2-2trim2001.pdf/f0c5c60a-fbe3-4655-b060-03e1fdf620bb?version=1.1 e do livro "*Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*". Briggs, Gerald G; Freeman, Roger K; Yaffe, Summer J. 2021. 12th Ed.

28.2. Potencial para lesão do lactente de alguns antibacterianos e antifúngicos

A passagem de fármacos do sangue para o leite materno ocorre por mecanismos que envolvem membranas biológicas, as quais possuem na sua constituição proteínas e fosfolípidos. Após atravessar o endotélio capilar, o fármaco passa para o interstício e atravessa a membrana basal das células alveolares do tecido mamário. As proteínas e os fosfolípidos da membrana exercem influência na velocidade da passagem e na concentração de fármaco no leite [18].

Os fatores de que depende a passagem dos medicamentos da lactante para o lactente são dependentes no que concerne à lactante da sua função renal/função hepática, da composição e V do leite e do fluxo sanguíneo para a mama. Relativamente ao lactente dependem principalmente da absorção no trato gastrointestinal e da função hepática e função renal.

Existem fatores genéricos de que depende a passagem, tais como:

- A quantidade de medicamento que passa para o leite – lipossolibilidade;
- Grau de ionização (pH leite < pH plasma, pelo que as bases passam mais facilmente);
- Peso molecular;
- Ligação às proteínas;
- A quantidade de leite ingerida pelo lactente;
- O tempo decorrido entre a administração do medicamento à lactante e a mamada;
- A capacidade do lactente em tolerar o medicamento.

Por outro lado, os fatores relacionados com o fármaco estão associados às características farmacológicas e às vias de administração, sendo a sua transferência para o leite materno dependente das seguintes características e facilitada de acordo com as seguintes condições:

- Peso molecular - ↓
- Lipossolubilidade - ↑
- Capacidade de ligação às proteínas plasmáticas - ↓
- Grau de ionização - **forma não ionizada**T ½ de eliminação - ↑
- Biodisponibilidade - ↑
- Concentração sanguínea materna - ↑

Nos princípios gerais de prescrição de medicamentos durante o período da amamentação podemos considerar os seguintes critérios farmacológicos:

- Fármacos com T½ curtos e a capacidade de ligação às proteínas elevada, permitem minimizar os efeitos adversos nas crianças;
- Selecionar fármacos com uma depuração elevada no adulto, minimiza a exposição da criança;
- Selecionar fármacos cujo processo de eliminação esteja bem desenvolvido na criança [19];
- Fármacos com a menor absorção oral possível, na criança;
- Prescrever fármacos na mais pequena dose e pelo menor tempo possível;
- Utilizar fármacos com a menor solubilidade lipídica [20].

Exemplos de medicamentos antibacterianos e antifúngicos e passagem para o leite:

- ***Penicilinas*** **e** ***cefalosporinas***, são excretadas para o leite em quantidades vestigiais, são compatíveis com a amamentação. Existe uma possibilidade remota que as crianças desenvolvam uma reação alérgica ao antibiótico ou diarreia causada pelas alterações da flora intestinal;
- ***Trimetoprim-sulfametoxazol*** é compatível com a amamentação, mas deve ser evitado em crianças com menos de dois meses, uma vez que os fármacos podem causar aumento dos níveis de bilirrubina;
- ***Tetraciclina*** é excretada em pequenas quantidades no leite, mas o cálcio do leite limita a sua absorção. A tetraciclina é compatível com a amamentação, outros antibióticos são preferíveis, especialmente para tratamentos de longa duração;
- A ***doxiciclina*** ou ***minociclina*** devem ser evitados devido à sua elevada absorção e toxicidade nas crianças (manchas nos dentes, diminuição do crescimento ósseo).
- ***Quinolonas*** não foram bem estudadas na amamentação, só devem ser usadas nas mães a amamentar, quando outras opções mais bem estudadas não possam ser usadas e depois de se avaliar a relação de risco/benefício;
- ***Metronidazol*** é mencionado como um fármaco cujo efeito nas crianças é desconhecido. O seu uso pode ser preocupante na medida em que estudos antigos da sua utilização na gravidez associam-no a mutagenicidade. Não obstante, a quantidade transferida para o leite é muito mais baixa do que a dosagem terapêutica usada nas crianças, e não são referidos efeitos adversos da exposição ao fármaco através do leite materno. Para uma dose superior a 2 g, é aconselhável não amamentar durante 12-24 horas;

- ***Fluconazol*** é geralmente prescrito para infeções no mamilo, causadas por fungos. O fármaco encontra-se presente no leite materno, mas a criança só ingere 5% da dose pediátrica usual;
- Embora a informação seja limitada, antifúngicos tópicos, tais como o ***clotrimazol*** e ***miconazol***, apresentam concentrações plasmáticas muito baixas, sendo o seu uso de baixo risco para a criança que está a ser amamentada [20].

Para mais informação aconselha-se a consulta de Giugliani E, et al. [18], um manual que descreve em manual informação sobre os medicamentos sistematizada por classes terapêuticas classificadas em categorias de risco de acordo com a seguinte identificação:

Uso compatível com a amamentação: desta categoria fazem parte os fármacos cujo uso é potencialmente seguro durante a lactação, sem relatos de efeitos farmacológicos para o lactente.

Uso criterioso durante a amamentação: nesta categoria estão os medicamentos cujo uso no período da lactação depende da avaliação risco/benefício. Quando utilizados, exigem monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente, devendo ser utilizados durante o menor tempo e na menor dose possível. Encontram-se nesta categoria novos medicamentos cuja segurança durante a amamentação ainda não foi devidamente documentada.

Uso contraindicado durante a amamentação: esta categoria compreende os que exigem a interrupção da amamentação, pelas evidências ou risco significativo de efeitos colaterais importantes no lactente.

As questões clínicas de um modo geral, e aquelas sobre teratogenicidade e lesão para o lactente em particular, são abrangentes, complexas e multifacetadas, fundamentando a utilização de procedimentos sistematizados que permitam a sua focalização de modo a, por um lado, identificar resultados negativos da medicação e, por outro, a recolha de dados clínicos e sobre a intervenção farmacológica terapêutica ou de diagnóstico e outros fatores de risco relativos à grávida, ao feto e ao recém-nascido. Estes serão essenciais para construir e refinar estratégias de pesquisa de modo a encontrar na literatura respostas às questões colocadas [21-23].

Bibliografia

1. Finnell RH. Teratology: general considerations and principles. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(2 Pt 2):S337-42. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9949334/
2. Uhl K, Trontell A, Kennedy D. Risk minimization practices for pregnancy prevention: understanding risk, selecting tools. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(3):337-48. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16953517/
3. Nava-Ocampo AA, Koren G. Human teratogens and evidence-based teratogen risk counseling: the Motherisk approach. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1):123-31. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17304029/
4. Bianca S. Drug use during pregnancy: are risk classifications more dangerous than the drugs? *Lancet*. 2003;362(9380):329. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12892970/
5. Trasler JM, Doerksen T. Teratogen update: paternal exposures-reproductive risks. *Teratology*. 1999;60(3):161-72. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10471901/
6. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. p.548
7. NI, Z.; MAO, Q. ATP-binding cassette efflux transporters in human placenta. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2011;12(4):674-685. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21118087/
8. Uhl K, Kennedy DL, Kweder SL. Information on medication use in pregnancy. *Am Fam Physician*. 2003;67(12):2476, 8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12825839/
9. Frederiksen MC. A needed information source. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(1):22-3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18165825/
10. Doering PL, Boothby LA, Cheok M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: is the current system adequate to inform of risks? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(2):333-9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12193921/
11. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf*. 2000;23(3):245-53. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11005706/
12. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002;100(3):465-73. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12220765/
13. Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, Kihlstrom I, Alvan G, Prame B, et al. Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. *Drug Saf*. 1996;14(2):69-77. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8852521/
14. Merlob P, Stahl B. Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronistic way of counseling. *Teratology*. 2002;66(2):61-2. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12210007/
15. Eleni S. Tsamantioti; Muhammad F. Hashmi. *Teratogenic Medications*. 2021. Acessível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553086/#article-24889.s3
16. FDA, *Pregnancy and Lactation Labelling Rule.* 2021. Acessível em: https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule
17. EMA. *GUIDELINE ON RISK ASSESSMENT OF MEDICINAL PRODUCTS ON HUMAN REPRODUCTION AND LACTATION: FROM DATA TO LABELLING*. 2009. Acessível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-assessment-medicinal-products-human-reproduction-lactation-data-labelling_en.pdf
18. Giugliani E, et al. *AMAMENTAÇÃO E USO DE MEDICAMENTOS E OUTRAS SUBSTÂNCIAS. MINISTÉRIO DA SAÚDE*. Brasil. 2.ª ed. 2014. Acessível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/amamentacao_uso_medicamentos_outras_substancias_2edicao.pdf
19. McNamara, PJ; Abbassi, M. Neonatal exposure to drugs in breast milk. *Pharmacological Research*. 2004; 21(4): 555-66. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15139511/
20. Spencer, JP; et al. Medications in the breast-feeding mother. *American Family Physician*. 2001; 64(1):119-26. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11456429/
21. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123(3):A12-3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7582737/
22. Wyer PC, Allen TY, Corrall CJ. Finding evidence when you need it. *Evid Based Cardiovasc Med*. 2004;8(1):2-7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16379880/
23. Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a Knowledge Representation for Clinical Questions. *AMIA Annu Symp Proc*. 2006:359-63. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17238363/

29. Neonatologia

Madalena Tuna, MD

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

Pretende-se abordar, de forma resumida, algumas das características e especificidades da população neonatal e explicar porque deve ser considerada uma população especial. Efetivamente, este grupo populacional é diferente em vários aspetos, nomeadamente:

- Nos sinais clínicos e na resposta à infeção;
- Na heterogeneidade da população;
- Em diversos parâmetros de PK;
- Nos riscos e efeitos adversos associados à terapêutica.

O RN é oligossintomático e os **sinais clínicos são subtis e inespecíficos**, sendo necessário um elevado grau de suspeição [1, 2]. Acresce ainda que os sinais clínicos sugestivos de infeção são comuns a diversas patologias do período neonatal, existindo também uma sobreposição com sinais clínicos fisiológicos relacionados com a adaptação à vida extrauterina (fase de transição) o que torna o diagnóstico de infeção um desafio na prática clínica diária. No RN existe uma **imaturidade imunológica**, que é tanto maior quanto menor a idade gestacional, pelo que **toda a infeção neste grupo populacional é potencialmente grave** [2, 3]. Estes três fatores (dificuldade diagnóstica, imaturidade imunológica e potencial gravidade) levam a que os antimicrobianos sejam os fármacos mais prescritos em Unidades de Neonatologia.

Outra característica particular desta população é a sua **heterogeneidade**, sendo importante adequar a terapêutica, doses e intervalos de administração ao peso, à idade gestacional e à idade cronológica [3, 4]. A **PK neonatal é única e dinâmica**, com alterações relacionadas com a rápida maturação e que vão afetar todas as fases da PK dos antimicrobianos: ADME [5]. Relativamente à **absorção**, no período neonatal o pH gástrico está aumentado, o esvaziamento gástrico é mais lento e a função pancreática está diminuída [6]. Estes fatores condicionam alterações na absorção e, associados à potencial gravidade de uma infeção no RN, levam à utilização preferencial **da via EV** nesta população [3]. O RN, especialmente o pré-termo, tem uma elevada percentagem de água corporal. Assim, o **volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis**, como a maioria dos antimicrobianos, está **aumentado** [7].

Algumas patologias, nomeadamente a sepsis e a persistência do canal arterial, frequentes nos RN pré-termo, condicionam também um aumento do volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis.

No período neonatal existe uma **hipoproteinemia e hipoalbuminemia,** pelo que a ligação às proteínas plasmáticas está diminuída [3, 6]. Logo, a quantidade relativa de fármaco livre (não ligada às proteínas) pode estar aumentada, ou seja, os efeitos farmacológicos podem ser maiores do que no adulto, com a mesma concentração total do fármaco. O **sistema enzimático hepático é imaturo**, pelo que os antimicrobianos metabolizados no fígado devem ser evitados, ou administrados em doses mais baixas [3]. A imaturidade renal, com **diminuição da FG e da secreção tubular**, interfere com a excreção da maioria dos antibióticos, prolongando a sua T½ [3, 6]. Estas características podem condicionar a acumulação do fármaco, pelo que o intervalo entre administrações é habitualmente maior do que noutros grupos etários.

Os antimicrobianos contribuem de forma significativa para a diminuição da mortalidade neste grupo populacional, mas infelizmente não são isentos de riscos (enterocolite necrosante; colonização e sepsis por microrganismos MDR; eventual associação a asma, eczema e obesidade) [4], pelo que a sua **utilização deve ser criteriosa** e obedecer a regras gerais. Com o objetivo de **otimizar a eficácia e diminuir a toxicidade**, a prescrição deve passar por várias etapas [2].

O RN não é uma criança pequena ou um adulto pequeno. A população neonatal é heterogénea, com características únicas e dinâmicas, relacionadas com a rápida maturação e que afetam a PK dos antimicrobianos [5]. O desenvolvimento de regimes terapêuticos ideais baseados na evidência são um desafio por vários motivos: as populações especiais são habitualmente mais pequenas do que as populações de referência, existindo constrangimentos práticos e éticos que limitam o número de doentes incluídos nos estudos e o número de amostras invasivas obtidas [6, 8]. O desafio futuro é desenvolver estratégias de investigação e de diagnóstico/ terapêutica que permitam exercer uma medicina cada vez mais baseada na evidência, mais individualizada e adaptada às características específicas de cada doente [5, 8].

Bibliografia

1. Tuna ML, Marçal M, Neto MT. Terapêutica antibiótica no recém-nascido. In: Tuna ML, Loio P, Gouvêa Pinto C, et al., editors. Neonatologia - Manual Prático. Lisboa: Associação Pediátrica de São Francisco Xavier; 2019. p. 150–7.
2. van Donge T, Bielicki JA, van den Anker J, Pfister M. Key components for antibiotic dose optimization of sepsis in neonates and infants. Front Pediatr 2018;6(October):1–9.
3. Groz Dias P, Valente P. XVII - Problemas terapêuticos especiais. In: Groz Dias P, Valente P, editors. Antibióticos em Pediatria. Lisboa: SmithKline Beecham; 2000. p. 349--359.
4. Cantey JB. Optimizing the Use of Antibacterial Agents in the Neonatal Period. Pediatr Drugs 2016;18(2):109–22.
5. Le J, Bradley JS. Optimizing Antibiotic Drug Therapy in Pediatrics: Current State and Future Needs. J Clin Pharmacol 2018;58(November 2017):S108–22.
6. Mørk ML, Andersen JT, Lausten-Thomsen U, Gade C. The Blind Spot of Pharmacology: A Scoping Review of Drug Metabolism in Prematurely Born Children. Front Pharmacol 2022;13(February):1–13.
7. De Rose DU, Cairoli S, Dionisi M, et al. Therapeutic drug monitoring is a feasible tool to personalize drug administration in neonates using new techniques: An overview on the pharmacokinetics and pharmacodynamics in neonatal age. Int J Mol Sci 2020;21(16):1–25.
8. Allegaert K, Simons S. Editorial: Precision Medicine in Neonates. Front Pediatr 2021;9(May):1–3.

30. Pediatria

Liliana Abreu, MD

Hospital de Braga; Centro Hospitalar Universitário de São João; Universidade do Minho

Os antibióticos são a classe de fármacos mais prescrita em Pediatria, quer em ambulatório, quem em internamento. Apesar disso, comparando com a população adulta, trata-se de um mercado diminuto, o que explica em parte o menor investimento em I&D de opções terapêuticas, mais concretamente formulações e dosagens adequadas às diferentes etapas de crescimento e desenvolvimento da população Pediátrica [1, 2].

Já considerando esta limitação, a *OMS*, criou em 2007 a *Essential Medicines List for Children* (8ª edição, publicada em setembro de 2021) com o objetivo de servir de orientação de forma a garantir a disponibilização, para a idade Pediátrica, dos fármacos considerados essenciais, entre eles os antibióticos [3, 4].

Desde 2017 os antibióticos incluídos nesta lista estão divididos em 3 grupos de acordo com a classificação AWaRe:

- Grupo *Acess*: antibióticos de menor espectro (1ª e 2ª linha para a patologia infeciosa mais comum);
- Grupo *Watch*: antibióticos de maior espectro;
- Grupo *Reserve*: antibióticos para infeções por agentes MDR.

Esta classificação pretende servir de orientação para um uso mais racional dos antibióticos com o objetivo final de evitar o desenvolvimento de resistências [4, 5].

Apesar de reconhecida a importância da uniformização da antibioterapia em Pediatria, as recomendações disponíveis apresentam ainda muitas inconsistências, resultado dos conhecimentos insuficientes sobre PK/ PD neste grupo populacional [2, 3, 5, 6]. Esta limitação, está relacionada com as grandes alterações corporais que ocorrem nesta faixa etária, onde se verificam as maiores variações de peso, composição corporal e fisiologia, fatores que, associados ao crescimento e maturação dos órgãos influenciam diretamente todos os processos envolvidos na PK/ PD (ADME) [2, 7].

Sabendo que muitas das particularidades das variáveis envolvidas na PK são comuns ao período neonatal, realçamos algumas características que vão além dessa faixa etária.

Relativamente à absorção, todas as vias podem ser utilizadas em Pediatria, sendo privilegiadas as vias menos invasivas, mais concretamente a via oral. A via retal e a via intraóssea assumem particular importância em emergências [7 – 9].

Também a distribuição, diretamente influenciada pela composição corporal, e considerando a maior percentagem corporal de água nos primeiros anos de vida, sofre alterações que justificam a necessidade de doses mais altas (por Kg de peso) de antibióticos hidrofílicos em crianças mais pequenas [7 – 10].

Considerando agora as etapas de metabolismo e eliminação, o tamanho hepático e renal (relativamente ao peso corporal total), atinge o máximo entre 1 e 2 anos, sendo este o período de capacidade máxima de metabolização e eliminação respetivamente [8, 9].

A propósito deste tema, nos últimos anos têm surgido estudos/ artigos, maioritariamente realizados no doente crítico sob tratamento com β-lactâmicos, indiscutivelmente a classe de antibióticos mais utilizada em Pediatria [11, 12].

No estudo β -*lactam TDM in the PICU*, publicado em 2017 na revista *Critical Care Medicine*, numa amostra de 82 doentes (4 dias de vida a 18 anos), verificou-se que 95% dos doentes apresentavam concentrações subterapeuticas dos β-lactâmicos estudados e não alcançaram os objetivos PK/ PD definidos com as doses pediátricas recomendadas. Depois de ajustado o esquema terapêutico, que consistiu na redução do intervalo entre doses, obteve-se 100% resposta microbiológica (nos 28% doentes com identificação de microrganismo) e 96% de resposta clínica [12].

Apesar das limitações encontradas neste estudo (utilizar amostras pequenas, ser realizado no doente crítico e incluir idades muito díspares), é possível reconhecer a importância da TDM assim como a necessidade de considerarmos as características PK/ PD aquando da prescrição de antibióticos [12].

De uma forma mais orientada para a prática clínica, abordamos de seguida algumas patologias infeciosas frequentes em Pediatria e respetivo tratamento.

A otite média aguda (OMA), tem como agentes bacterianos mais frequentes o *S. pneumoniae, H. influenzae não tipável e Moraxella catarrhalis*. O diagnóstico é clínico e o tratamento segue duas orientações distintas:

- Atitudes de observação e tratamento sintomático nos lactentes com idade ≥ 6 meses e sem quadro clínico grave, garantindo reavaliação às 48-72 horas;
- Antibioterapia se idade < 6 meses ou idade ≥ 6 meses com quadro clínico grave, OMA bilateral em criança com idade < 2 anos, otorreia, OMA recorrente ou persistência/ agravamento dos sintomas às 48-72 horas [13].

O tratamento de 1ª linha é a amoxicilina, devendo ser utilizados como 2ª linha amoxicilina + ácido clavulâncico ou ceftriaxone nos casos de falência terapêutica, considerando a possibilidade de agentes produtores de β-lactamases. A duração do tratamento deve ser de 5 dias se idade ≥2 anos ou 7 a 10 dias se idade <2 anos, OMA recorrente ou falência do tratamento inicial (excetua-se o ceftriaxone, cuja administração é feita durante 3 dias, em toma única diária) [13].

A epiglotite, apesar de atualmente rara, serve para relembrar a importância da vacinação, uma vez que o agente etiológico mais frequente era o *H. influenzae tipo B* (Hib). Com a introdução da vacina para Hib no Programa Nacional de Vacinação em 2000, a incidência desta patologia diminuiu drasticamente e atualmente encontramos outros agentes etiológicos como o *S. Aureus; S. Pneumoniae; Streptococcus grupo A.* O diagnóstico é clínico e o tratamento consiste em cefalosporinas de 3ª geração (ceftriaxone e cefotaxima) durante 7 a 10 dias. Deve ser considerada a vancomicina na suspeita de MRSA ou pneumococo resistente [14].

Relativamente à pneumonia adquirida na comunidade, existem algumas variações nos agentes etiológicos dependendo da idade. Contudo, e apesar da vacina antipneumocócica ter diminuído a incidência global deste agente patogénico, o pneumococo é a bactéria mais frequentemente responsável por quadros graves em qualquer idade. Nas crianças mais pequenas, não completamente imunizadas o Hib é um agente a considerar, assim como os agentes atípicos nas crianças em idade escolar/ adolescentes [13].

Desta forma, o tratamento de primeira linha até aos 3 meses de idade é a associação de ampicilina com cefotaxima e após os 3 meses, amoxicilina ou ampicilina (dependendo da necessidade de tratamento por via IV). Como 2ª linha, o tratamento recomendado é amoxicilina + ácido clavulânico ou cefalosporina 3ª geração. Na suspeita de infeção por agente atípico o tratamento de 1ª linha são os macrólidos. A duração do tratamento, havendo evolução favorável, é de 7 a 10 dias [13].

Nos casos de pneumonia complicada (derrame, abcesso, necrose...), o tratamento deve incluir cefalosporinas de 3ª geração e clindamicina ou vancomicina na possibilidade de pneumococo resistente ou MRSA. Nas situações de pneumonia nosocomial, devem ser considerados os bacilos gram-negativos e os anaeróbios pelo que a combinação de aminoglicosídeos e agentes anti-pseudomonas é um esquema terapêutico adequado [14].

Tal como na pneumonia também a meningite aguda bacteriana apresenta agentes etiológicos diferentes dependendo da idade. Desta forma até aos 3 meses de idade devem ser considerados os agentes presentes no período neonatal, como a *E. coli*, *Streptococcus do Grupo B* e *L. monocytogenes*. Nas crianças ainda não completamente imunizadas, mais uma vez o Hib é um agente a não esquecer e em todas as faixas etárias o meningococo e o pneumococo [13 – 15].

O tratamento, tendo em conta os agentes etiológicos, é até aos 3 meses a associação de ampicilina com cefotaxima e após os 3 meses ceftriaxone ou cefotaxima. A vancomicina deve ser considerada em todos os lactentes e crianças com idade > 1 mês, com suspeita de meningite por pneumococo dada a elevada incidência de resistência à penicilina G e às cefalosporinas de 3ª geração. Na impossibilidade de identificar o agente etiológico, o tratamento deve ser mantido 14 a 21 dias em lactente < 3 meses (pela maior probabilidade de meningite por gram-negativos) e 7 a 10 dias > 3 meses de idade, dependendo da evolução clínica [13 – 15].

Por último, uma breve referência às fluoroquinolonas, uma classe de antióticos raramente utilizada em Pediatria. As recomendações contra o seu uso em idade pediátrica surgiram após serem identificados, em estudos animais, efeitos adversos como artropatia e lesão das cartilagens de crescimento dos ossos longos, em crescimento [16].

Atualmente existem indicações muito restritas para o seu uso, essencialmente na FQ e infeções por bactérias MDR, sem outra opção terapêutica. Apesar de, alguns estudos mais recentes reportarem taxas de efeitos adversos baixas (cerca de 2%, maioritariamente efeitos musculoesqueléticos, ligeiros e autolimitados), as indicações para o seu uso não foram alteradas. Esta limitação tem-se verificado vantajosa pela baixa percentagem de resistências na população pediátrica (< 5%, exceto na FQ) [16].

A Pediatria constitui um grupo particular, pela grande variação de características desta faixa etária, inerentes ao crescimento/ desenvolvimento, o que traz uma dificuldade acrescida na definição das variáveis PK/ PD. Além disso, é também importante considerar a idade e o estado vacinal no momento da escolha do tratamento.

Por todas estas especificidades, torna-se urgente a elaboração de recomendações globais para os antibióticos mais utilizados, que permitam a prescrição individualizada baseada em TDM e/ ou modelos populacionais.

Bibliografia

1. Abdulla A., Edwina A.E., Flint R.B., Allegaert K., Wildschut E.D., Koch B.C.P., de Hoog M. Model-informed precision dosing of antibiotics in pediatric patients: a narrative review. Front Pediatr. 2021; 9: 624639.
2. Downes K. J., Hahn A., Wiles J., Courter J. D., Vinks A. A. Dose Optimisation of Antibiotics in Children: Application of Pharmacokinetics/pharmacodynamics in Paediatrics. Int. J. Antimicrob. Agents. 2014; 43 (3): 223–230.
3. Rashed A.N., Jackson C., Gastine S., Hsia Y., Bielicki J., Standing J.F., Tomlin S., Sharland M. Pediatric pharmacokinetics of the antibiotics in the access and watch groups of the 2019 WHO model list of essencial medicines for children: a sistematic review. Expert Review of Clinical Phamacology. 2019; 12: 1099–1106.
4. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.03
5. Mathur S., Jackson C., Urus H., Ziarko I., Goodbun M., Hsia Y., Ellis S., Sharland M. A comparison of five paediatric dosing guidelines for antibiotics. Bull World Heath Organ. 2020; 98: 406-412F.
6. Clements M.N., Russell N., Bielicki J.A., Ellis S., Gastine S., Hsia Y., Standing J.F., Walker A.S., Sharland M. Global antibiotic dosing strategies in hospitalized children: Characterising variations and implications for harmonisation of international guidelines. PLoS ONE. 2021; 16 (5): 1-14.
7. Seyberth, H. W., Kauffman R. – Basics an Dynamics of Neonatal and Pediatric Pharmacology. In Seyberth, H. , Rane A., Schwab M. - Pediatric Clinical Pharmacology. 1ª edição: Springer Berlin, Heidelberg, 2011. eBook ISBN 978-3-642-20195-0. P 3-49.
8. Fernandez E., Perez R., Hernandez A., Tejada P., Arteta M., Ramos J.T. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. Pharmaceutics. 2011; 7: 53–72.
9. van den Anker J., Reed M.D., Allegaert K., Kearns G.L. Developemental Changes in Pharmacokinetics an Phamacodynamics. The journal of Clinical Phamacology. 2018; 58 (S10): S10-S25.
10. Gijsen M., Vlasselaers D., Spriet I., Allegaert K. Pharmacokinetics of antibiotics in pediatric intensive care: Fostering variability to attain precision medicine. Antibiotics. 2021; 10: 1182.
11. Marsot A. Review of population pharmacokinetic models of first choice *ß*-lactam antibiotics in severely afflicted pediatric patients: discrepancy indosage regimens. J. Pham. Pharm. Sci. 2020; 23: 470-485.
12. Cies J.J., Moore W.S. 2nd, Enache A., Chopra A. *ß*-lactam Therapeutic Drug Management in the PICU. Crit. Care Med. 2018; 46 (2): 272-279.
13. https://www.dgs.pt/normas-clinicas/normas-clinicas.aspx
14. Monge C. C., Díez M. M., Vergara E. O. Protocolo de uso de antibióticos en el niño grave. Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. 2020.
15. Prata F., Cabral M., Ventura L., Ferreira P. R., Brito M. J. Meningtes Agudas Bacterianas - Recomendações da Sociedade de Infecciologia Pediátrica e da Sociedade de Cuidados Intensivos Pediátricos da SPP. Sociedade Portuguesa de Pediatria. 2013.
16. Patel K., Goldman J.L. Safety Concerns Surrounding Quinolone use in Children. The journal of Clinical Phamacology. 2016; 00 (0): 1-16.

31. Obesidade

Edurne Fernández de Gamarra Martínez, PharmD
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

A obesidade é um problema de saúde global. Prevê-se que em 2030 mais de 58% da população mundial tenha um peso elevado ou seja mesmo obesa. É um problema de proporções epidémicas: todos os anos morrem mais de quatro milhões de pessoas morrem devido a causas relacionadas com o excesso de peso ou obesidade. Entre 1975 e 2016, a prevalência de excesso de peso ou obesidade em crianças e adolescentes entre os 5 e os 19 anos mais que quadruplicou em todo o mundo, de 4% para 18%. A obesidade e o excesso de peso aumentam dramaticamente, especialmente nas áreas urbanas [1].

31.1. Desafios dos antimicrobianos em doentes obesos

- Podem ocorrer alterações na composição corporal;
- Os doentes têm geralmente comorbidades;
- Os doentes são geralmente excluídos dos ensaios clínicos;
- Existe risco de falha terapêutica ou toxicidade;
- Deve ser realizada especial atenção caso seja utilizado um medicamento com margem terapêutica estreita ou se não for fácil realizar a monitorização através das variáveis clínicas;
- As recomendações devem ser individualizadas e realizada uma monitorização rigorosa.

31.2. Descrição antropométrica

- IMC;
- Superfície corporal;
- Peso corporal total;
- Peso corporal ideal;
- Peso ideal ajustado;
- Percentagem de peso ideal;
- *Lean body weight;*
- *Predicted normal body weight.*

31.3. Revisão das características PK/PD

- ↑ peso corporal
- ↓ massa muscular y água
- ↑ volume dos órgãos
- ↑ permeabilidade intestinal

É importante conhecer as características antropométricos e avaliar cada doente no seu contexto. Em todo o caso, devem ser efetuadas uma revisão das alterações PK/PD esperadas e consideradas as mudanças na distribuição, na ligação às proteínas plasmáticas e na eliminação. É necessário estudar as orientações existentes, revisões e casos publicados para individualizar as recomendações para cada doente.

Bibliografia

1. https://www.who.int/es/health-topics/obesity#tab=tab_1
2. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2011; 25 (1): 27-36.
3. Meng L et al; Pharmacotherapy 2017; 37 (11): 1415-1431.
4. AJHP 2009; 66: 642
5. Clin Phamacokinet 2000; 39 (3): 215-231
6. Clin Pharmacokinet 2000; 38 (5): 415-26.
7. Pharmacotherapy 2007; 27 (8): 1081–1091
8. Clin Phamacokinet 2010; 49 (2): 71-87
9. Pharmacotherapy. 2017; 37 (11): 1415-1431.
10. Med Clin (Barc). 2008;130(20):778-82.
11. Butlletí d'informació terapèutica de Catalunya 2013; 24 (4): 19-23

32. Geriatria

Francisco Antunes, MD, PhD

Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

As doenças infeciosas no idoso têm características epidemiológicas, microbiológicas e de apresentação clínica que podem ser diferentes daquelas observadas em grupos etários mais jovens [1]. Do ponto de vista do tratamento com antibióticos, as alterações da sua PK e PD podem ter implicações na eficácia, nos efeitos adversos e nas interações medicamentosas (pela polimedicação), principalmente aqueles antimicrobianos de formulação oral [2]. No circuito do antibiótico (ADME), as alterações fisiológicas relacionadas com os processos do envelhecimento têm efeito potencial na PK [3, 4]. Em regra, não existem indicações diferentes para a utilização dos antibióticos no idoso daquelas para os adultos jovens, no entretanto a dosagem e as tomas devem ser adaptadas para os idosos, tendo em consideração, principalmente, o IMC, a função renal e, ainda, as contraindicações e os efeitos adversos que podem ser, também, mais frequentes no idoso [5-7]. Nos idosos regista-se maior número de prescrição de antibióticos e com menos controlo do que em qualquer outro grupo de doentes, o que tem consequências quer para o risco de emergência de resistências, quer no efeito desequilibrador nos sistemas microbianos comensais [8].

A prescrição de antibióticos deve obedecer a critérios mínimos para o início do tratamento, sendo exemplos os casos de infeções do trato urinário, bronquite ou pneumonia, SSTI e da febre com foco de infeção desconhecida [9].

A vacinação, a otimização do tratamento das doenças crónicas subjacentes, o adequado estado nutricional e de hidratação e as medidas de higiene pessoais e ambientais contribuem para a redução do risco das doenças infeciosas nos idosos [4].

Bibliografia

1. Gavazzi G et al. Lancet Infect Dis 2002;2(11):659-66
2. Hilmer SH. Expert Opin Drug 2008;4(10):1312-31
3. Benson JM. Infect Dis Clin N Am 2017;31(4):609-17
4. Bellman-Weiler R, Weiss G. Gerontology 2009;55:241-9
5. McCue JD. Clin Infect Dis 1999;28(4):750-2
6. Veehof LJ et al. Eur J Clin Pharmacol. 1999;55(7):533-6
7. Blumenthal KG et al. Lancet 2019;393(10167):183-98
8. Rogers GB et al. Lancet Infect Dis 2018;18(10):1061-3
9. Loeb M et al. Infect Control hosp Epidemiol 2001;22(2):120-4

33. Infeções da pele e tecidos moles

Paulo Fernandes, MD

Centro Hospitalar Barreiro Montijo

A pele é o maior órgão do corpo humano. Constitui a principal barreira contra a infeção, interpondo-se entre o meio exterior e o meio interno, impedindo em condições normais a penetração de microrganismos, funcionando a regular descamação de camadas celulares mais superficiais como forma eficaz de eliminar microrganismos.

As condições físicas da pele, como o teor salino elevado e o pH ácido tornam-na um meio desfavorável à sobrevivência e proliferação dos microrganismos. As células da pele produzem uma enorme diversidade de substâncias antimicrobianas, como ácidos gordos e outros lípidos, anticorpos (Ac) como as Imunoglobulinas (Ig) A e G, ou péptidos antimicrobianos, com ação microbiostática ou microbicida, como as *Human ß-Defensins*, produzidas pelos queratinocitos da epiderme. A lisozima, enzima com ação antimicrobiana descoberta por *Fleming* e presente em vários fluidos e tecidos orgânicos, existe também na pele [1].

A flora bacteriana da pele é composta por múltiplas espécies de agentes aeróbios e anaeróbios, principalmente Gram-positivos, sendo a microbiota cutânea a mais numerosa para além da intestinal. Destacam-se *Staphylococcus* (*epidermidis*, *hominis*, *saprophyticus*), *S. pyogenes*, *Corynebacterium* (*jeikeium*, *urealyticum*), *Propionibacterium acnes*, *Acinetobacter lwoffi* ou mesmo bacilos Gram-negativos, na pele abaixo da cintura, por extensão da flora do períneo. Dividem-se entre microrganismos residentes, os que crescem e se multiplicam nas condições locais, e transitórios, que existem, mas não conseguem proliferar localmente. A higienização das mãos elimina a flora transitória.

A presença de lesões, ainda que microscópicas, interrompe a integridade da barreira cutânea e propicia as condições de penetração dos microrganismos que vão provocar infeção, a nível local ou à distância por migração no fluxo sanguíneo. Na pele, estas infeções podem ser superficiais ou profundas, espontâneas ou traumáticas, adquiridas na comunidade ou associadas a cuidados de saúde. Nestas, destacam-se as iatrogénicas provocadas por procedimentos diagnósticos e terapêuticos, como a colocação de cateteres vasculares (CV) ou, principalmente, as intervenções cirúrgicas.

As SSTI são frequentes e têm um peso significativo. Entre 2012 e 2019 provocaram, em Portugal, 3650 a 4100 internamentos hospitalares por ano [2]. Nos EUA, ocorreram entre 2005 e 2009, 2,3 milhões de casos [3] e, só em 2011, 752 770 internamentos por esta causa, traduzindo um aumento de 15% em seis anos [4]. Neste país, os internamentos por SSTI causadas por *S. aureus* determinaram, em 2009, custos de 4500 milhões de dólares [5].

As camadas da pele são a epiderme, superficial, fina e consistente, e a derme, mais profunda e separada do tecido SC, predominantemente adiposo, pela fáscia superficial. Estas camadas são atravessadas por estruturas pilosas (raiz, folículo, haste), musculares (eretor do pelo), endócrinas (glândulas sudoríparas e sebáceas), nervosas (fibras sensoriais, recetoras do folículo piloso, corpúsculos de *Pacini*), e vasculares (plexo vascular da pele). O tecido SC é separado da fáscia muscular pela fáscia profunda.

As infeções que atingem as camadas superficiais da pele são o impetigo, a foliculite e a erisipela. A ectima e as infeções abecedadas (furúnculos), atingem a derme. As celulites atingem até à fáscia superficial. São abrangidas pelo conceito de infeções da pele e das estruturas cutâneas. As fasceítes necrotizantes podem abranger a fáscia profunda e as estruturas musculares abaixo da pele. Englobando também estas infeções, define-se o conceito de SSTI. Algumas destas infeções, com maior gravidade, terapêutica mais difícil, ou indicação cirúrgica, são consideradas "complicadas". Para realização de ensaios clínicos de registo de novos antibióticos, a FDA definiu, em 2013, o conceito de infeções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas. A infeção que ocorre nos 30 dias após cirurgia, envolvendo a pele e tecido SC da incisão, os tecidos moles profundos ou outro órgão ou espaço, denomina-se ILC [6]. As SSTI podem também classificar-se pela produção pus e necessidade de drenagem (purulenta ou não), pela presença de necrose e gravidade inerente (necrotizantes ou não) e pela toxicidade sistémica (classes 1 a 4) [7].

Pela sua maior frequência, as SSTI de etiologia bacteriana são as usualmente abordadas nas recomendações. Mas estas infeções podem também ser de etiologia viral, fúngica ou parasitária [8].

Deve ter-se sempre em conta, desde a apresentação, o estado aparente de saúde (a pessoa tem aparência de doente), a profundidade aparente, o caráter supurativo, a evidência de necrose, e a necessidade de rapidamente excluir ou iniciar terapêutica antibiótica, alargar o espetro (escalar) na ausência de melhoria e estreitá-lo (de-escalar) perante teste de suscetibilidade aos antimicrobianos que o justifique. A decisão de internar no hospital deve ser tomada no caso de indicação para antibiótico parentérico, agravamento da infeção sob terapêutica em ambulatório, ou sinais de mau prognóstico, como dor intensa, necrose, perturbação da consciência, hipotensão, outra falência orgânica ou indicação cirúrgica [9].

Em geral, as infeções ligeiras e purulentas carecem apenas de incisão local e drenagem (ID). Se não purulentas, podem ser tratadas com antibiótico tópico ou oral, cobrindo principalmente *S. pyogenes* (isto é, β-hemolítico do grupo A de *Lancefield*).

As infeções moderadas ou graves, purulentas, podem também exigir ID e cobertura antibiótica EV ativa contra MRSA, e desbridamento cirúrgico [10]. Sempre que possível devem colher-se produtos para exame microbiológico e, perante isolamento e testes de suscetibilidade aos antimicrobianos, adequar o antibiótico.

Nas infeções superficiais, a prescrição de antibiótico EV estará sempre indicada perante sinais sistémicos de toxicidade da infeção (febre, hipotensão, taquicardia, taquipneia, leucocitose), agravamento rápido ou após 48 horas de antibiótico oral, intolerância à ingestão oral (vómitos), ou existência de dispositivo invasivo em local próximo da infeção.

Alguns autores sugerem outras terapêuticas farmacológicas, como anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) (celulite) ou corticosteróides (erisipela) para diminuir o tempo de recuperação. Dada a insuficiente evidência recolhida e o atraso no diagnóstico que provocam, a sua recomendação não é consensual [11].

O impetigo é uma SSTI superficial não purulenta que se manifesta por eritema vesicular pruriginoso, evoluindo com formação de pústulas e crostas. É usualmente causado por *Streptococcus*, daí poder complicar-se com glomerulonefrite ou febre reumática, caso circulem estirpes produtoras das respetivas toxinas e a terapêutica seja ineficaz. A etiologia estafilocócica MSSA é possível, mas menos frequente. Pode assumir forma de impetigo não bolhoso ou bolhoso, este provocado por *S. aureus*. A forma generalizada de impetigo bolhoso, particularmente grave, constitui a *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* (SSSS) [8].

Ectima é uma forma mais profunda de impetigo, que se manifesta por feridas ulceradas da pele estendendo-se até à derme, cobertas por crostas [8].

Dada a possibilidade de aumentar a resistência aos antibióticos, a terapêutica antibiótica tópica do impetigo é apenas recomendada nos casos com lesões localizadas e evolução rápida para a cura. Pode usar-se pomada de bacitracina a 500 UI/g ou ácido fusídico a 20 mg/g, 1 aplicação três vezes por dia, até 5 dias. Nos casos restantes, perante ausência de resposta à terapêutica tópica, recidivas, surtos, no ectima ou no SSSS, recomenda-se terapêutica com uma penicilina resistente a penicilinase, cobrindo MSSA, como flucloxacilina (500 mg 8/8h, oral, 5 a 7 dias). No caso do SSSS, deve dar-se dose máxima (2g 4/4h), EV [10,12].

As SSTI superficiais podem ser purulentas, como a foliculite, infeção supurativa de um ou mais folículos pilosos a nível epidérmico, habitualmente provocada por *S. aureus*. O furúnculo é uma infeção do folículo piloso, mais profunda, envolvendo o tecido SC, e mais dolorosa que a foliculite. Furúnculos simultâneos em folículos adjacentes constituem o chamado carbúnculo. O abcesso é uma coleção de pus no interior de um tecido, neste caso a derme. Estas situações podem ser tratadas localmente sem recurso a antibiótico.

Se a aplicação local de compressas quentes, propiciando drenagem natural, não for suficiente, deve proceder-se a identificação da lesão. Na presença de clínica de infeção sistémica devem ser administrados antibióticos dirigidos para agentes Gram-positivos [8].

Perante furúnculo ou abcesso de gravidade moderada, com febre ou outros sinais sistémicos de infeção, alem da ID deve administrar-se flucloxacina, 500 mg 6/6h ou 8/8h, EV, 7 dias. Perante evolução grave, com sinais sistémicos, hipotensão, sem resposta a cobertura de MSSA ou em doente imunodeprimido, deve cobrir-se MRSA com linezolida (600 mg 12/12h, EV) ou vancomicina (30 mg/Kg/dia em 2 doses, EV), 7 dias. No caso de abcessos recorrentes, com sinais sistémicos ou imunodepressão grave, múltiplos ou maiores que 10 cm de diâmetro, em idades extremas ou sem cura após identificação (controlo incompleto do foco infecioso), deve prolongar-se o antibiótico até 10 dias, colher material purulento para exame microbiológico, e efetuar descolonização com mupirocina intranasal e banho com clorohexidina. Nesta situação deve excluir-se a presença de patologias que condicionem a cronicidade do abcesso. Casos de abcessos ditos “complexos”, como o periretal ou que ocorre em utilizadores de drogas EV, exigem cobertura antibiótica alargada, para Gram-positivos (incluindo MRSA), Gram-negativos e anaeróbios, com vancomicina ou linezolida (como acima) e, por exemplo, piperacilina + tazobactam, 4,5 g 6/6h ou 8/8h, EV, 7 dias [10].

A celulite é uma infeção mais profunda e mal delimitada que pode invadir o sistema linfático e o sangue. Pode ser difícil de distinguir da erisipela, forma superficial de celulite, mais comum nas idades extremas, provocada mais frequentemente por *Streptococcus* β–hemolítico do grupo A, mas também dos grupos C ou G. A celulite é muitas vezes causada por MSSA. Em ambas as infeções existem formas recorrentes, nas quais importa resolver os fatores predisponentes, como maceração, edema, eczema ou insuficiência venosa.

Pela dificuldade em distinguir *ab initio* as duas patologias, a terapêutica empírica deve cobrir ambos os agentes, sendo depois dirigida caso se obtenha isolamento e sensibilidade. As erisipelas ou celulites localizadas e ligeiras, podem ser tratadas com flucloxacilina, 500 mg a 2 g 6/6h ou 8/8h, oral. Se isolado um Estreptococo pode de-escalar-se para amoxicilina, 1 g 8/8h ou 6/6h. Nos casos de gravidade moderada com repercussão sistémica, flucloxacilina (1 g 6/6h) deve ser dada por via EV. Na presença de Estreptococo pode dar-se penicilina G, 4 milhões de unidades (MU) 4/4h, EV. Nos casos graves, com trauma penetrante, em utilizadores de drogas EV ou perante repercussão sistémica grave, deve cobrir-se MRSA, com vancomicina ou linezolida (doses como acima referido). Na presença de imunodepressão grave devem ser cobertos Gram-negativos, por exemplo com piperacilina+tazobactam, 4,5g 6/h6 ou 8/8h, EV. O curso de antibiótico deve ser de 5 a 14 dias. Alguns autores defendem que 5 dias de terapêutica têm eficácia igual a 10 dias, mas a duração deve ser determinada pela resposta clínica e evolução. Nos casos recorrentes, mais que três a quatro episódios por ano, devem tratar-se as condições predisponentes e tentar não dar antibiótico profilático da recorrência. Se necessário, pode usar-se (na inexistência de penicilina V oral no mercado português), eritromicina, 250 mg 12/12h, oral, 4 a 52 semanas, ou penicilina benzatínica, 2,4 MU IM, a cada 2 a 4 semanas [10]. Os casos mais graves de erisipela podem exigir desbridamento ou até fasciotomia [8].

As SSTI necrotizantes podem envolver qualquer das camadas dos tecidos moles, desde a derme superficial ao músculo. Podem assumir designações diversas, como gangrena de *Fournier*, infeção necrotizante do períneo e áreas adjacentes. São infeções graves que colocam muitas vezes em risco um membro ou mesmo a vida do doente. O diagnóstico precoce e tratamento imediato podem reduzir a mortalidade de 24% para 10%. A clínica pode ser incaraterística. História de trauma recente (penetrante ou por explosão) e a progressão rápida (em dois dias) sugerem a presença de necrose, mas a única forma de estabelecer um diagnóstico definitivo é a imediata exploração cirúrgica da lesão. Devem ser colhidas amostras de sangue e dos tecidos envolvidos para exame microbiológico. Exames de imagem como ecografia, Tomografia Computorizada (TC) ou ressonância magnética (RMN), embora possam apoiar o diagnóstico, não são recomendados no imediato já que irão atrasar a intervenção cirúrgica [8].

Além de emergência cirúrgica, as infeções necrotizantes são uma emergência médica, exigindo imediata colaboração entre especialidades e entre os vários profissionais hospitalares. O controlo imediato do foco infecioso, isto é, desbridamento e remoção completa dos tecidos necrosados é, por si só, o mais importante determinante do prognóstico. Simultaneamente deve proceder-se a ressuscitação com fluidos e administrar-se antibioterapia de largo espetro. A amputação será sempre o último recurso.

A antibioticoterapia empírica deve prever a possibilidade de infeção polimicrobiana, por aeróbios e anaeróbios, eventualmente bactérias MDR. Deve incluir-se um fármaco inibidor da síntese proteica (clindamicina, linezolida) para reduzir a formação de toxina estreptocócica e de citoquinas. Empiricamente, podem dar-se (doses como acima) vancomicina e clindamicina (900 mg 8/8h EV) ou linezolida, associados a piperacilina+tazobactam ou a um carbapenemo (meropenemo, 1g 8/8h, EV). Perante *C. perfringens* (gangrena gasosa) ou *S. pyogenes*, deve dar-se penicilina G, 4 MU 4/4h, EV e clindamicina (como acima). *Aeromonas hydrophila* ou *Vibrio vulnificus* carecem de um esquema com doxiciclina (100 mg 12/12h, EV) e ceftriaxone (1 a 2g 6/6h a 24/24h, EV). O antibiótico deve manter-se até que cessem os desbridamentos, o doente esteja clinicamente bem e apirético há 48 a 72 horas. A gangrena de *Fournier*, se evolução positiva, deve tratar-se com antibiótico durante duas a três semanas [10].

As feridas por mordeduras podem infetar em 10% a 20% dos casos, mais as de gato (30% a 80%) que as de cão (5%), sendo a infeção por vezes tardia (24 a 72 horas após a mordedura). A profilaxia antibiótica de infeção não é universalmente recomendada, sendo indicada em feridas recentes e profundas, em localizações críticas (face, mãos, pés, genitais, periarticulares), perante imunodepressão, diabetes, asplenia, doença hepática avançada ou edema pré-existente no local da mordedura. Devem cobrir-se anaeróbios. No caso de mordedura humana precoce, de gato ou de cão, é indicado amoxicilina + ácido clavulânico, 875/125 mg 12/12h, oral, 5 dias. A mordedura humana infetada, após 3 a 24 horas, deve ser tratada com piperacilina + tazobactam, 4,5 g 8/8h, EV. Não sendo provocadas por mordedura, a doença da arranhadura do gato deve ser tratada com azitromicina oral, 500 mg/dia, 1 dia, seguida de 250 mg/dia, 4 dias. É muito importante limpar, irrigar e desbridar, conforme indicado, e não encerrar, apenas aproximar a ferida, exceto se na face [6,10].

As SSTI, incluindo as ILC, são das mais frequentes infeções associadas aos cuidados de saúde. (13,14) As condições e o local em que se processa a cirurgia determinam o risco de infeção. Segundo *Altmeier*, [15] as cirurgias classificam-se, quanto ao risco de infeção, em limpas (risco inferior a 2%), limpa-contaminadas (inferior a 10%), contaminadas (20%) e sujas ou infetadas (40%). A ILC pode ser incisional superficial (pele e tecido SC), incisional profunda (fáscia muscular e músculo) e de espaço ou órgão (qualquer local, distinto da incisão). [16] A terapêutica deve incluir sempre identificação de abcesso, desbridamento de eventual tecido necrótico, cuidado da ferida, ressuscitação com fluidos se sepsis presente, terapêutica antibiótica quando indicada e de-escalação se isolamento e sensibilidade [6]. Na infeção incisional superficial, apenas estão indicados antibióticos perante repercussão sistémica ou imunodepressão. Nestes casos, a terapêutica empírica deve ser de largo espetro com cobertura de cocos Gram-positivos (pele) e microrganismos da flora do local operado. Se axila, aparelho digestivo ou genital feminino, ou períneo, cobrir Gram-negativos e anaeróbios, ajustando segundo resposta clínica e resultados microbiológicos [6,10].

A terapêutica antibiótica inapropriada traduz-se em aumento da mortalidade, prolongamento dos internamentos e aumento dos custos [5]. É mais frequente na presença de MRSA ou de infeção polimicrobiana [17]. De acordo com o perfil local de suscetibilidades, deve ponderar-se cobertura empírica de agentes MDR, como *Enterobacterales* produtores de ESBL ou ERC ou *Pseudomonas* resistentes aos carbapenemos, não cobertos pelos antibióticos usuais. Resultantes da reativação do *pipeline* de antibióticos, dispomos hoje de novos fármacos com caraterísticas inovadoras e lugar no arsenal terapêutico, que podem ser utilizados em situações específicas, criteriosamente, nem sempre nem nunca.

Tal é o caso de tedizolide, telavancina, oritavancina e dalavancina (para MRSA) ou ceftolozano+tazobactam, ceftazidima+avibactam e imipenem+relebactam para Gram-negativos MDR. (18)

Podem valorizar-se determinados fatores de risco e na sua presença decidir a cobertura empírica de agentes MDR. Para MRSA, estes fatores são sinais sistémicos de toxicidade, infeção ou colonização por MRSA, falta de resposta à não cobertura do agente, hospitalização ou cirurgia no último ano, antibioticoterapia nas últimas oito semanas, residência em Estruturas Residenciais para Idosos (ERPI)] ou Unidades de Cuidados Continuados Integrados (UCCI), hemodiálise, infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), infeção na proximidade de implante [10,11]. Fortemente preditivos de SSTI polimicrobiana são: admissão numa UCI, infeção não abecedada e residência em ERPI ou UCCI [19].

Nas SSTI importa avaliar a gravidade desde o início. As infeções ligeiras são... ligeiras, as infeções graves são... muito graves. Se presente, a sepsis tem que ser tratada de imediato. Se indicado antibiótico, a sua escolha deve ser otimizada, optando por espetro estreito nas infeções por Estreptococo ou MSSA. Se evolução positiva, considerar *switch* de antibiótico EV para oral, suspensão e alta precoces. Deve ponderar-se a utilização de novos antibióticos quando potencialmente indicados.

Bibliografia

1. Quaresma JAS 2019. Organization of the Skin Immune System and Compartentalized Immune Response in Infectious Diseases. Clin Microbiol Rev 32 e00034-18. https://doi.org/10.1128/CMR.00034-18.
2. Eurostat. www.ec.europa.eu. Acedido em 02/05/2022
3. Miller LG, Eisenberg DF, Liu H, et al. Incidence of skin and soft tissue infections in ambulatory and inpatient settings, 2005-201. BMC Infect Dis 2015;15:362–69
4. Kaye KS, Patel DA, Stephens JM, et al. Rising United States Hospital Admissions for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Recent Trends and Economic Impact. PLoS One 2015; 10:e0143276
5. Kaye KS, Petty LA, Shorr AF, et al. Current Epidemiology, Etiology, and Burden of Acute Skin Infections in the United States. Clin Infect Dis 2019;68(Suppl 3):S193
6. Sartelli M, Guirao X, Hardcastle TC, et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. World Journal of Emergency Surgery 2018;13:58.
7. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, et al. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. J Antimicrob Chemother 2003;52(Suppl1):i3–17
8. Silverberg B. A Structured Approach to Skin and Soft Tissue Infections (SSTIs) in an Ambulatory Setting. Clin Pract 2021,11:65–74
9. Ramakrishnan K, Salinas RC, Higuita NIA. Skin and soft tissue infections. Am Fam Phys 2015;92:474–483.
10. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2014;59(2):e10–52.
11. Spelman D. https://www.uptodate.com/contents/cellulitis-and-skin-abscess-in-adults-treatment [Acedido em 19/04/2022]
12. Leça A, Carvalho L. 2008. Recomendações SIP/SPP. www./sip-spp.pt [Acedido em 05/05/2022]
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare- associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
14. Plachouras D, Kärki T, Hansen S, et al, the Point Prevalence Survey Study Group. Antimicrobial use in European acute care hospitals: results from the second point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. Euro Surveill. 2018;23(46):pii=1800393.
15. Manual on Control of Infection in Surgical Patients. American College of Surgeons. Second Edition. Altemeier WA, Bourke JF, Pruitt Jr BA and Sandusky. 1985. London: Harper & Row.
16. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13(10):606-8, citado por Anderson D. Surgical Site Infections. Infect Dis Clin N Am 2011;25:135-53.
17. Zilberberg M, Shorr AF, Micek ST, et al. Hospitalizations with healthcare-associated complicated skin and skin structure infections: impact of inappropriate empiric therapy on outcomes. J Hosp Med 2010; 5:535–40, citado por Kaye KS, Petty LA, Shorr AF, et al. Current Epidemiology, Etiology, and Burden of Acute Skin Infections in the United States. Clin Infect Dis 2019;68(Suppl 3):S193.
18. Bassetti M, Magnasco L, Puente FD, et al. Role of new antibiotics in the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections. Curr Opin Infect Dis 2020, 33:110–120
19. Zilberberg M, Micek ST, Kollef M, et al. Risk factors for mixed complicated skin and skin structure infections to help tailor appropriate empiric therapy. Surgical infections 2012;13(6):377-382.
20. Bassetti M. 2021. Comunicação pessoal

34. Infeções osteoarticulares

Joana Alves, MD

Hospital de Braga; Faculdade de Medicina da Universidade do Minho

34.1. Artrite séptica

A artrite séptica é uma infeção causada pela presença de agentes microbianos no espaço articular. As infeções podem ser adquiridas por via hematogénica, inoculação direta (trauma, cirurgia) ou por contiguidade [1].

Relativamente à microbiologia, os microrganismos gram-positivos são os mais frequentes, e predominam o *S. aureus* e *Streptococcus spp.* Os bacilos gram-negativos representam entre 5-20% dos casos e essencialmente em extremos de idade, doentes imunodeprimidos e consumidores de drogas EV. A artrite gonocócica deve ser ponderada no doente com exposição sexual e corrimento uretral [1].

A artrite séptica é uma emergência e deve ser considerada no doente com início de dor aguda numa articulação (ou várias articulações) e pode ou não ter sinais inflamatórios associados como rubor, calor, edema, derrame articular, incapacidade na mobilidade. A febre pode estar presente [1, 2].

A radiografia da articulação evidencia edema tecidos, aumento do espaço interarticular e distensão de cápsula. A ecografia de partes moles deteta derrame articular. No caso de dúvidas no diagnóstico ou sintomas prolongados ou atípicos é recomendada a realização de TC e/ou RMN [1, 2].

O diagnóstico é realizado através de artrocentese com envio de líquido sinovial para contagem de leucócitos (e contagem diferencial) e para microbiologia (gram e cultural). As culturas do líquido sinovial são positivas em mais de 90% dos casos. Devem ser sempre colhidas hemoculturas periféricas (positividade das hemoculturas em 50-70% das artrites sépticas por *S. aureus*). Para aumentar a rentabilidade diagnóstica o líquido sinovial pode ser inoculado também em frasco de hemocultura [1, 2].

A identificação do microrganismo no líquido sinovial é diagnóstico-definitivo de artrite séptica. As bactérias consideradas com elevada virulência, como o *S. aureus*, *Streptococcus spp.* e bacilos gram-negativos, o isolamento em apenas 1 amostra é diagnóstico.

Quando são isolados microrganismos pouco virulentos como por exemplo os gram-positivos coagulase negativos são necessárias duas amostras para diagnóstico (1 amostra pode ser apenas contaminação) [2].

No tratamento, o controlo de foco é essencial pelo que além da antibioterapia está indicada cirurgia por artroscopia ou artrotomia. A antibioterapia empírica é baseada nos agentes mais prováveis causadores de infeção (avaliando os fatores de risco para agentes MDR) e no doente, se há história de alergias, efeitos adversos, comorbidades, imunodepressão, função renal, entre outros [1, 2].

Tabela 13 - Antibioterapia empírica recomendada na artrite séptica.

Grupo de doentes	Antibiótico empírico	Alergia à penicilina
Sem fatores de risco	Flucloxacilina 2g EV q4h	Clindamicina 900mg EV q8h
Se fatores de risco para bacilos gram-negativos - Idosos; - Imunodeprimidos; - infeções do trato urinário de repetição.	Ceftriaxona 2g EV q24h	Levofloxacina 500mg EV q12h
Se fatores de risco para MRSA ou bactérias MDR - Antibioterapia ou internamento nos 6 meses anteriores; - Doença renal terminal sob hemodiálise; - Residência em lar/unidades de cuidados continuados; - Presença de dispositivos invasivos (cateteres, próteses); - Feridas crónicas; - Colonização ou infeção prévia por bactérias MDR.	Piperacilina/tazobactam 4.5mg EV q6h + Vancomicina *(Dose de carga: 25mg/kg, doses posteriores: 15-20mg/kg q12h, colheita de níveis em vale antes da 4ª toma, para ajuste de dose (Alvo: 15-25 µg/mL)*	Ciprofloxacina 400mg EV q8h + Vancomicina *(Dose de carga: 25mg/kg, doses posteriores: 15-20mg/kg q12h, colheita de níveis em vale antes da 4ª toma, para ajuste de dose (Alvo: 15-25 µg/mL)*
Após mordedura ou traumatismo	Amoxicilina/clavulanato 2.2g EV q8h	Clindamicina 900mg EV q8h + Ciprofloxacina 400mg EV q8h

Logo que é isolado um microrganismo, a antibioterapia deve ser dirigida a esse microrganismo e ao teste de suscetibilidade aos antimicrobianos, favorecendo o antibiótico de menor espectro e com penetração articular.

A duração de tratamento é habitualmente 3-4 semanas. Os primeiros 7-14 dias devem ser por via EV, após este período e confirmando melhoria clínica pode ser de-escalada antibioterapia EV para via oral. A escolha do antibiótico oral deve contemplar a penetração articular e a biodisponibilidade oral [1, 2].

34.2. Osteomielite

Osteomielite é um processo inflamatório progressivo causado por microrganismos, resultando em destruição óssea, sendo que pode ser limitada a uma porção do osso ou afetar o canal medular, periósseo ou partes moles vizinhas. A osteomielite tem várias classificações; pode ser classificada com base na sua localização, na duração de doença (aguda VS crónica), no mecanismo de infeção (hematogénica, contiguidade ou inoculação direta) ou na presença de insuficiência vascular (por exemplo, infeção do pé no doente com Diabetes) [1].

A osteomielite é mais comum por via hematogénica e os agentes microbiológicos mais comuns são o *S. aureus* e os *Staphylococcus* coagulase negativos. Outros agentes frequentemente implicados são os *Streptococcus, Enterococcus*, bacilos gram-negativos. O *M. tuberculosis* e a *Brucella spp.* também podem ser causas de osteomielite no doente com contexto epidemiológico [1].

O diagnóstico de osteomielite baseia-se na suspeita clínica, sendo apoiado por estudos analíticos, microbiológicos e de imagem, e confirmado pela biópsia óssea [3, 4].

A osteomielite aguda hematogénica manifesta-se através do início abrupto de sinais inflamatórios locais, geralmente associados a sinais sistémicos de infeção como febre. A osteomielite crónica geralmente consiste num quadro subagudo ou crónico de dor local, associado a eritema ou edema local, com ou sem a presença de fístula. A presença de febre é pouco frequente [1].

O TC e a RMN são exames considerados como essenciais no diagnóstico, sendo a RMN o exame de eleição com uma sensibilidade superior a 90%. As hemoculturas são úteis no diagnóstico etiológico da osteomielite, em particular na osteomielite aguda hematogénica. A biópsia óssea com isolamento do microrganismo em cultura é o padrão ouro para diagnóstico e o único método de diagnóstico definitivo [1, 3, 4].

A antibioterapia empírica é baseada nos microrganismos mais prováveis dependendo do foco/localização da infeção.

Tabela 14 - Antibioterapia empírica recomendada na osteomielite.

Grupo de doentes	Antibiótico empírico	Alergia à penicilina
Sem fatores de risco	Flucloxacilina 2g EV q4h	Clindamicina 900mg EV q8h
Se fatores de risco para bacilos gram-negativos - Idosos; - Imunodeprimidos; - infeções do trato urinário de repetição.	Ceftriaxona 2g EV q24h	Levofloxacina 500mg EV q12h
Se fatores de risco para MRSA ou bactérias MDR - Antibioterapia ou internamento nos 6 meses anteriores; - Doença renal terminal sob hemodiálise; - Residência em lar/unidades de cuidados continuados; - Presença de dispositivos invasivos (cateteres, próteses); - Feridas crónicas; - Colonização ou infeção prévia por MDR.	Piperacilina/tazobactam 4.5mg EV q6h + Vancomicina *Dose de carga: 25mg/kg,* *doses posteriores:* *15-20mg/kg q12h, colheita de níveis em vale antes da 4ª toma, para ajuste de dose* *(Alvo: 15-25 µg/mL)*	Ciprofloxacina 400mg EV q8h + Vancomicina *Dose de carga:* *25mg/kg,* *doses posteriores:* *15-20mg/kg q12h,* *colheita de níveis em vale antes da 4ª toma,* *para ajuste de dose* *(Alvo: 15-25 µg/mL)*

Logo que é isolado um microrganismo, a antibioterapia deve ser dirigida a esse microrganismo e ao teste de suscetibilidade aos antimicrobianos, favorecendo o antibiótico de menor espectro e com penetração óssea. A antibioterapia pode ser alterada para oral ao fim de 1 a 2 semanas perante evolução favorável e na ausência de complicações. A duração de antibioterapia na osteomielite é geralmente de 3 a 4 semanas, mas deve ser individualizada tendo em conta o agente isolado, a extensão da infeção e a resposta ao tratamento [3, 4].

Situações especiais:

- Na osteomielite crónica:
    - A antibioterapia é um adjuvante ao tratamento cirúrgico;
    - No doente estável, a antibioterapia só deve ser iniciada após diagnóstico microbiológico e de acordo com testes de suscetibilidade aos antimicrobianos;
    - A terapêutica antibiótica deve ter a duração de pelo menos 4 a 6 semanas desde que o desbridamento cirúrgico seja rigoroso e a evolução clínica favorável.

- Na espondilodiscite:
    - Não se deve iniciar antibioterapia empírica antes da colheita de produtos a não ser em casos de sepsis/choque séptico, abcesso epidural ou défices neurológicos rapidamente progressivos;
    - A antibioterapia empírica recomendada é a ceftriaxona 2g EV a cada 24 horas (nos doentes sem fatores de risco para MRSA e bactérias gram-negativas);
    - A duração da terapêutica antibiótica é em regra geral 6 semanas, podendo ser prolongada mediante a presença de abcessos (psoas, epidural) e/ou de material heterólogo.

34.3. Infeção de prótese articular

A Infeção peri-protésica pode ser adquirida por inoculação intraoperatória (a mais frequente), por disseminação hematogénica e por contiguidade. A formação de biofilme é um componente essencial da fisiopatologia da infeção e está diretamente implicada na complexidade do seu tratamento [5].

A infeção de prótese articular pode ser classificada em aguda quando o tempo após cirurgia de implantação de prótese é inferior a 4 semanas ou crónica quando superior a 4 semanas.

Os agentes mais frequentes de infeção de prótese articular são *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase-negativos. Outros agentes que podem ser causadores de infeção periprotésica são: *Streptococcus spp., Enterococcus spp.*, bacilos gram-negativos e *Cutibacterium acnes* [5, 6].

O diagnóstico de infeção de prótese articular é estabelecido perante a presença de um ou mais dos seguintes critérios [6]:

- Fístula, exposição de implante ou presença de pús peri-prótese;
- Artrocentese: Contagem de células > 3.000 leucócitos/µl ou >70% PMN;
- Microbiologia: Cultura positiva no líquido sinovial, tecido peri-implante ou líquido de sonicação;
- Histologia sugestiva de infeção.

A base do tratamento é o controlo de foco e a antibioterapia é apenas adjuvante. A escolha da abordagem cirúrgica depende da classificação da infeção em aguda ou crónica. No doente com infeção de prótese aguda pode ser ponderado o desbridamento e retenção de prótese; no doente com infeção de prótese crónica está recomendada a remoção de todos os componentes da prótese (em um ou dois T) [7].

Tabela 15 - Antibioterapia empírica recomendada na infeção de prótese articular.

Grupo de doentes	Antibiótico empírico	Alergia à penicilina
Material implantado há > 1 ano; Ausência de antibioterapia ou hospitalização nos últimos 6 meses; Ausência de colonização prévia por agente gram-negativo MDR.	Ceftriaxone 2g EV q24h + Vancomicina	Ciprofloxacina 400mg EV q8h + Vancomicina
Restantes doentes	Piperacilina/tazobactam 4.5mg EV q6h + Vancomicina Dose de carga: 25mg/kg, doses posteriores: 15-20mg/kg q12h, colheita de níveis em vale antes da 4ª toma, para ajuste de dose (Alvo: 15-25 µg/mL)	Ciprofloxacina 400mg EV q8h + Vancomicina Dose de carga: 25mg/kg, doses posteriores: 15-20mg/kg q12h, colheita de níveis em vale antes da 4ª toma, para ajuste de dose (Alvo: 15-25 µg/mL)

A duração de antibioterapia depende da abordagem cirúrgica, mas em regra são 12 semanas. No doente com retenção de prótese deve ser associada à antibioterapia um antibiótico antibiofilme após redução do inóculo: rifampicina nas infeções estafilocócicas e quinolonas nas infeções por gram-negativos [7].

Bibliografia

1. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. 8ª Edição
2. Rao A, Manadan AM, Block JA. Peripheral Bacterial Septic Arthritis: Review of Diagnosis and Management. 2017 Dec;23(8):435-442.
3. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet 2004;364:369-79.
4. Schmitt S. Osteomyelitis. Infect Dis Clin N Am 2017;31(2):325–338.
5. Izakovicova P., Borens O., Trampuz A., Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. EFFORT Open Reviews 2019
6. Signore A, Scofienza LM, Borens O, Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2019 42:971–988
7. Li C, Renz N , Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. Hip Pelvis 2018

35. Infeções abdominais complicadas

João Gonçalves Pereira, MD, PhD

Hospital de Vila Franca de Xira; Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa

As infeções intra-abdominais complicadas ocorrem com alteração aguda dos órgãos intra-abdominais, pelo que se associam a quadros graves, muitas vezes polimicrobianos. De facto, o intestino está repleto duma flora microbiana extraordinariamente abundante, pelo que o risco de progressão para sepsis e choque séptico com falência múltipla de órgãos, e não desprezível [1].

Na maioria dos casos, está associada uma perda de integridade de órgãos intra-abdominais, pelo que a necessidade de intervenção precoce e dirigida é habitualmente mais importante do que noutras infeções [2].

De forma praticamente universal, a infeção complicada dos órgãos intra-abdominais vai associar-se a peritonite. Esta é a inflamação do peritoneu – membrana extensa de espessura reduzida que reveste a parede abdominal interna e recobre os órgãos dentro do abdómen – geralmente secundaria a infeção, sendo estas predominantemente bacterianas. Este tipo de infeção é comum em doentes graves, particularmente quando admitidos em medicina intensiva [3].

35.1. Tipos de peritonite

É habitualmente usada a classificação da peritonite que resulta do mecanismo etiológica subjacente.

A peritonite bacteriana espontânea resulta de complicação infeciosa direta do peritoneu e não está associada a qualquer perfuração orgânica. Resulta da colonização direta do peritoneu a partir de gânglios infetados ou de disseminação hematogénica. Como condição subjacente, este tipo de peritonite ocorre como complicação da doença hepática avançada. Para a mesma contribuem o défice de produção proteica (incluindo de proteínas do sistema imune como as opsoninas), a presença de ascite (facilitando a proliferação bacteriana e a sua mobilidade). Este tipo de infeção é habitualmente monomicrobiano, sendo habitualmente isoladas enterobacteriaceas existentes na flora intestinal, mais facilmente recuperáveis quando cultivadas em frascos de hemocultura [4]. É de salientar que a apresentação clínica pode apenas

traduzir a descompensação da doença hepática pelo que é necessário um alto grau de suspeição. Da mesma forma, a sua abordagem deve ser multifatorial, abordando a própria doença hepática [5].

A peritonite primária (não associada a lesão de órgão intra-abdominal) pode também surgir como complicação infeciosa da dialise peritoneal e da falha da esterilidade da manipulação do cateter. Neste tipo de infeções tanto bactérias Gram-positivo como Gram-negativo podem ser identificadas. A terapêutica empírica deve incluir antibióticos de espectro alargado, essencialmente relacionado com a flora de colonização conhecida [6]. Mais uma vez, as manifestações podem ser atípicas e basearem-se apenas nas alterações do aspeto e transparência do líquido de retorno dialético.

A peritonite bacteriana secundária ocorre por contiguidade de uma infeção dum órgão intra-abdominal, na maioria dos casos gastrointestinais. Podem igualmente estar envolvidas as vias biliares, o pâncreas e, no caso das peritonites localizadas na região pélvica, os órgãos geniturinários.

De notar que estas alterações podem também ser secundárias a trauma, penetrante [7] ou fechado [8], devendo a exploração cirúrgica ser mandatária, principalmente na presença de lesões imagiológicas suspeitas [9].

As manifestações clínicas podem ser atípicas, mas nestes casos, as mesmas refletem os órgãos primariamente envolvidos. Podem estar presentes dor abdominal com ou sem defesa, distensão abdominal, febre, náuseas e vómitos, anorexia total e sensação de aversão alimentar, Diarreia e sede. A perda de trânsito intestinal, incluindo fezes e gases traduz habitualmente íleos, ou seja, a paragem completa da motilidade do intestino. Radiologicamente, a mesma traduz-se pela presença de níveis hidroaéreos intestinais. Este tipo de manifestação complica-se habitualmente pela perda de diferenciação da flora intestinal, uma vez que a mesma resulta dos mecanismos funcionais de motilidade e da presença de diferentes meios no conteúdo entérico (diferenças enzimáticas, de pH, entre outras).

A peritonite terciária resulta da falência de controlo do foco de infeção secundária. A mesma é por definição uma infeção adquirida no hospital e está associada à presença de microrganismos MDR. Estes, estando já presentes na flora intestinal, são selecionados pela terapêutica antibiótica prévia (usada no tratamento da peritonite secundária) e tornam-se dominantes nesta situação [10]. Este tipo de infeções complica-se frequentemente de abcessos intra-abdominais, os quais necessitam de drenagem (quer cirúrgica quer percutânea), uma vez que os antibióticos são habitualmente ineficazes.

Na presença de deiscência de sutura, é fundamental a intervenção cirúrgica para controlo do foco [11]. A terapêutica antibiótica é forçosamente mais complexa e pode incluir cobertura para *Pseudomonas, S. aureus, Candida*. Estratégias antibióticas integradas, considerando o risco de pressão de seleção, podem ser benéficas a medio/longo prazo [12].

Inversamente, a ausência de controlo adequado do foco pode perpetuar a infeção e inflamação facilitando a proliferação de microrganismos MDR e a seleção e desenvolvimento de maior número de mecanismos de resistência [13].

Salienta-se uma situação clínica com enquadramento intermédio, resultante de deiscência de sutura apos cirurgia gastrointestinal eletiva. Neste caso continua a ser necessário o controlo do foco. A flora intestinal envolvida é determinada fundamentalmente pela antibioterapia prévia [14].

35.2. Opções terapêuticas

Tendo em atenção os organismos habitualmente identificados nos diferentes tipos de infeção, assim são as recomendações da terapêutica antibiótica.

Na peritonite primária deve ser privilegiada terapêutica com cefalosporinas de 3ª geração (VS fluroquinolonas) e na peritonite terciária combinações antibióticas (mais ou menos antifúngicos), de acordo com a terapêutica antibiótica prévia e o risco do doente.

Já na peritonite secundária deve ser primeiro considerada a necessidade de terapêutica antibiótica e de resistências. Em segundo lugar deve ser considerado o risco que a infeção coloca ao doente (a gravidade clínica da mesma). Finalmente, deve ser avaliado o tempo de evolução.

Em doentes com tempo de evolução curto e com BR de mortalidade, pode ser considerada a distribuição anatómica dos diferentes agentes (particularmente anaeróbios) e ajustada a antibioterapia em função do local de perfuração. Já em doentes operados mais tardiamente (ou em infeções nosocomiais) deve ser avaliada a presença de íleos e de risco aumentado de proliferação bacteriana não controlada.

O espectro de terapêutica antibiótica deve ser ajustado a gravidade clínica [15]. Em infeções de menor gravidade é aceitável usar fármacos que apenas cubram cerca de 80-85% da flora provável de infeção. Já em doentes mais graves (particularmente em CS) é sugerida cobertura superior a 90-95%. Desta forma, no primeiro caso é aceitável antibioterapia de largo espectro sem atividade anti Pseudomonas (amoxicilina+ácido clavulânico, ertapenem, ceftriaxone) enquanto no segundo e proposta cobertura para *Pseudomonas* e organismos anaeróbios (piperacilinatazobactam, carbapenem do grupo I, ceftazidima ou cefepime (ou fluroquinolona) mais metronidazol.

35.3. Resistências aos antibióticos

A prevalência de bactérias MDR tem vindo a aumentar em todo o mundo ainda que de forma assimétrica [16]. Estes microrganismos aparecem em doentes com infeções intra-abdominais, particularmente quando sujeitos a terapêutica antibiótica prévia [17].

As bactérias produtoras de ESBL são provavelmente o problema mais disseminado no mundo, embora ocorram importantes variações regionais de prevalência [10].

Também o MRSA, o VRE, as CRE, a *P. aeruginosa* e o *Acinetobacter* spp., são agentes a ter em conta.

O risco de isolamento destes agentes MDR, aumenta a necessidade de utilização de antibióticos de espectro muito alargado, o que mais aumenta o risco de seleção de agentes MDR, num círculo vicioso difícil de compensar [16].

Para minimizar esta possibilidade e quebrar o círculo vicioso, a terapêutica antibiótica deve basear-se no conhecimento da epidemiologia local, devendo ser selecionado o antibiótico com o menor espectro de atividade que seja considerado adequado [18]. No caso de doentes com fatores de risco para resistência, em particular os que foram tratados com antibióticos nos últimos 3 meses, deve ser privilegiada a colheita de culturas microbiológicas, sempre que possível intraoperatórias, particularmente na peritonite terciária e sempre que haja evidência de coleções abecedadas [19]. No entanto, devem ser minimizadas as culturas de produtos obtidos através de drenos, que traduzem sobretudo colonização e não infeção.

Acessoriamente, deve ser minimizada a administração de antibióticos em doentes cuja infeção possa ser resolvida apenas cirurgicamente (mais antibioterapia profilática) [18]. Destaca-se a perfuração intestinal traumática quando operada nas primeiras 12h, as perfurações gastroduodenais operadas até às 24h, a apendicite, colecistite ou necrose intestinal operadas (na ausência de perfuração).

As propriedades PKs dos antibióticos não foram estudadas de forma suficiente em doentes com infeções intra-abdominais complicadas. É importante salientar a necessidade de ajuste das doses de antibióticos, resultantes da alteração da sua PK, particularmente em infeções graves [20, 21]. A sua concentração peritoneal pode estar aumentada (por exemplo, em doentes com aumento da depuração renal) ou reduzida (por exemplo, em doentes com lesão renal aguda [LRA]), tendo que esta situação está insuficientemente estudada na prática clínica.

35.4. Tempo de antibioterapia

Embora classicamente a terapêutica antibiótica em doentes com infeções complicadas intra-abdominais fosse mantida por períodos prolongados (10 a 14 dias, por vezes mais longos nas infeções nosocomiais), a evidência recente mostra a ausência de benefício dessa prática. Tem sido repetidamente demonstrado que a resolução da infeção é sobretudo dependente do controlo adequado do foco e que o prolongamento do tempo de antibioterapia não reduz o risco de falência terapêutica [22].

Um estudo recente mostrou mesmo que, doentes críticos com peritonite pós-operatória, tratados com 8 ou 15 dias de antibióticos tem resultados similares [23].

Estes resultados reforçaram os previamente observados em 2015, no estudo STOP-IT, o qual mostrou que, em doentes com peritonite e adequado controle do foco, 4 dias de antibióticos são suficientes para o tratamento da infeção (e que este tempo pode mesmo ser reduzido de acordo com a evolução clínica) [24]. Desta forma, a *Surgical Infection Society* recomenda que se limitem os antimicrobianos a 96 horas em doentes com controlo adequado do foco, e 5 a 7 dias nos doentes nos quais não se realizou um procedimento para controle definitivo do foco [19].

Uma palavra particular para as infeções fúngicas, a *Candida*. Estas podem aparecer em doentes com infeções graves, particularmente sujeitos a antibioterapia previa [25]. A candidíase intra-abdominal tem mortalidade elevada e o início precoce do tratamento tem benefício prognostico [26]. Não é, no entanto, claro qual a melhor forma de identificar estes agentes, sendo que muitos *scores* de risco foram já introduzidos na prática clínica, mas com utilidade limitada [27].

Da mesma forma, a utilização de terapêutica antifúngica empírica em doentes graves com infeção intra-abdominal não parece traduzir benefício clínico [28].

35.5. Controlo do foco

Embora os antibióticos possam ser relevantes neste tipo de infeções, o controlo do foco é essencial para resolver o processo infecioso. O controlo da fonte de infeção é essencial para a reparação da lesão ocorrida [29], converge para a eliminação do foco séptico e para o controlo da contaminação subsequente. O mesmo geralmente exige intervenção cirúrgica ou drenagem percutânea. Dados recentes mostram que o controlo do foco em tempo oportuno é fundamental em doentes graves e tem implicações prognosticas. *Bloos et al.* identificaram a associação entre o atraso superior a 6 horas e o aumento de 2,3 vezes na mortalidade [30]. A drenagem percutânea é uma alternativa eficaz, mas apenas em casos apropriados [31]. A presença de lesão orgânica, de contaminação ativa, de abcesso múltiplos, de necrose extensa ou peritonite difusa, limita essa possibilidade. Os exames de imagem ajudam a selecionar adequadamente os doentes para cada tipo de intervenção.

Em doentes com difícil controlo do foco, particularmente pela extensão das lesões ou pela incapacidade de visualização completa das mesmas, tem sido utilizada a laparostomia. Esta permite a reavaliação precoce das lesões e previne a síndrome compartimental abdominal, particularmente em doentes com lesões traumáticas [32]. A utilização de pressão negativa na ferida operatória com tração da fáscia tem sido associada a melhores resultados, de curto e longo prazo [33].

O tratamento das infeções intra-abdominais complicadas graves continua a ser uma questão importante e de difícil consenso. O aumento das infeções por microrganismos MDR é um problema comum o qual enfatiza o papel do uso racional de antibióticos, tanto os mais antigos quanto os recém-introduzidos. A duração da antibioterapia deve ser cuidadosamente considerada, e privilegiados os cursos mais curtos, após adequado controlo do foco. As técnicas de drenagem percutânea são uma alternativa à intervenção cirúrgica, quando possíveis. A laparostomia poderá ser uma alternativa útil em casos mais complicados.

Bibliografia

1. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, et al. Abdominal infections in the intensive care unit: Characteristics, treatment and determinants of outcome. BMC Infect Dis 2014;14(1):1–17.
2. De Waele JJ. Abdominal Sepsis. Curr Infect Dis Rep 2016;18(8):1–6.
3. Goncalves-Pereira J, Pereira JMM, Ribeiro O, et al. Impact of infection on admission and of the process of care on mortality of patients admitted to the Intensive Care Unit: The INFAUCI study. Clin Microbiol Infect 2014;20(12):1308–15.
4. Enomoto H, Inoue SI, Matsuhisa A, Nishiguchi S. Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis and an In Situ Hybridization Approach to Detect an “Unidentified” Pathogen. Int J Hepatol 2014;2014:11–3.
5. Pere Gines, Paolo Angeli, Kurtz lenz, Soren Moller, Kevin Moore, Richard Moreau, Carlo Merkel GG-T, European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2010;53:397–417.

6. Li PKT, Chow KM, Cho Y, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. Perit Dial Int 2022;42(2):110–53.
7. Brown CVR, Velmahos GC, Neville AL, et al. Hemodynamically "stable" patients with peritonitis after penetrating abdominal trauma identifying those who are bleeding. Arch Surg 2005;140(8):767–72
8. Sule AZ, Kidmas A, Awani K, Uba F, Misauno M. Gastrointestinal perforation following blunt abdominal trauma. East Afr Med J 2007;84(9):429–40.
9. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. Ann Surg 1996;224(1):10–8.
10. Montravers P, Blot S, Dimopoulos G, et al. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. Intensive Care Med 2016;42:1234–47.
11. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. Crit Care 2014;18(3).
12. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, Larone DH, Eachempati SR. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. Surg Infect (Larchmt) 2005;6(1):41–54.
13. Levin BR, Perrot V, Walker N. Compensatory mutations, antibiotic resistance and the population genetics of adaptive evolution in bacteria. Genetics 2000;154(3):985–97.
14. Montravers P, Dufour G, Guglielminotti J, et al. Dynamic changes of microbial flora and therapeutic consequences in persistent peritonitis. Crit Care 2015;19(1):1–13.
15. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50(2):133–64.
16. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. Intensive Care Med 2015;41(5):776–95.
17. Karlowsky JA, Hoban DJ, Hackel MA, Lob SH, Sahm DF. Resistance among Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Latin American countries: SMART 2013–2015. Brazilian J Infect Dis 2017;21(3):343 8.
18. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. Surg Infect (Larchmt) 2017;18(1).
19. Sartelli M, Viale P, Catena F, et al. 2013 WSES guidelines for management of intraabdominal infections. World J Emerg Surg 2013;8(1):1–29.
20. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Crit Care Med 2009;37(3):840–51.
21. Goncalves-Pereira J, Povoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β-lactams. Crit Care 2011;15(5):R206.
22. Hassinger TE, Guidry CA, Rotstein OD, et al. Longer-Duration Antimicrobial Therapy Does Not Prevent Treatment Failure in High-Risk Patients with Complicated Intra-Abdominal Infections. Surg Infect (Larchmt) 2017;18(6):659–63.
23. Montravers P, Tubach F, Lescot T, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. Intensive Care Med 2018;1–11.
24. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection. N Engl J Med 2015;372(21):1996–2005.
25. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of Candida spp. peritonitis in intensive-care units. Clin Microbiol Infect 2011;17(7):1061–7.
26. Montravers P, Leroy O, Eckmann C. Intra-abdominal candidiasis: it's still a long way to get unquestionable data. Intensive Care Med 2015;41(9):1682–4.
27. Playford EG, Lipman J, Kabir M, et al. Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. Intensive Care Med 2009;35(12):2141–5.
28. Knitsch W, Vincent JL, Utzolino S, et al. A randomized, placebo-controlled trial of preemptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 2015;61(11):1671–8.
29. Marshall JC, al Naqbi A. Principles of Source Control in the Management of Sepsis. Crit Care Clin 2009;25(4):753–68.
30. Bloos F, Thomas-Ruddel D, Ruddel H, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. Crit Care 2014;18(2):R42.
31. Kassi F, Dohan A, Soyer P, et al. Predictive factors for failure of percutaneous drainage of postoperative abscess after abdominal surgery. Am J Surg 2014;207(6):915–21.
32. De Waele JJ, De laet I, Malbrain MLNG. Understanding abdominal compartment syndrome. Intensive Care Med 2016;42(6):1068–70.
33. Atema JJ, Gans SL, Boermeester MA. Systematic review and meta-analysis of the open abdomen and temporary abdominal closure techniques in non-trauma patients. World J Surg 2015;39(4):912–25.

36. Infeção por Clostridium difficile

Dolors Rodríguez-Pardo, MD

Hospital Universitário Vall d'Hebron

Clostidium difficile é um bacilo Gram-positivo, anaeróbio, móvel, esporulado, frequentemente encontrado em hospitais. Representa a causa mais comum de diarreia nosocomial e é responsável pelo aumento da morbidade, mortalidade e internamento hospitalar prolongado [1].

A infeção por *C. difficile* apresenta uma taxa de mortalidade variável entre 3 e 15% e de recorrência de cerca de 20% [1–4].

É transmitida através de esporos existentes no ambiente, sendo mais frequente em ambiente hospitalar [1]. A disbiose intestinal pode ser causada por diversos fatores, como o uso de antimicrobianos ou inibidores da bomba de protões (IBP) e afeta os ácidos biliares. Os ácidos biliares primários favorecem a germinação dos esporos e os ácidos biliares secundários suprimem a germinação [1]. Quando as condições permitem, os esporos germinam, aumentam e dividem-se na forma vegetativa, produzindo toxinas. A patogenicidade de *C. difficile* está relacionada com a produção de toxinas e com a resposta inflamatória induzida, pelo que apenas as estirpes produtoras de toxinas são patogénicas. A resposta inflamatória induzida pelas toxinas A (enterotoxina) e B (citotoxina) causa danos na superfície celular [5] e induz a formação de pseudomembranas compostas pelas células intestinais destruídas e leucócitos, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos, fibrina e bactérias.

Ao longo dos anos, têm-se observado alterações epidemiologia da infeção por *C. difficile* com o aparecimento de estirpes hipervirulentas, como 027 ou NAP1, responsáveis por grandes surtos, principalmente nos EUA e no Canadá. Estas estirpes produzem maiores quantidades de toxina, aumentando a gravidade da doença, a mortalidade, taxa de recorrência e prevalência de infeção por *C. difficile* adquirida na comunidade entre doentes saudáveis sem os fatores de risco tradicionais [6, 7].

Os fatores de risco para a infeção por *C. difficile* são hospedeiro-dependentes (idade superior a 65 anos, imunossupressão grave, IRC 3ª geração) [1]. A infeção por *C. difficile* e a sua recorrência também têm sido associadas à utilização de antiácidos e IBPs [4], sendo uma possível explicação o facto de que a supressão farmacológica de ácido gástrico reduz a absorção de cálcio, o que promove a germinação de esporos de *C. difficile*. Pela associação do uso de IBPs ao aumento da incidência de infeção por *C. difficile* e da frequência de recaídas, é recomendável a sua suspensão, sempre que possível.

O diagnóstico de infeção por *C. difficile* é estabelecido com base na existência de diarreia e pelo menos um dos dois critérios seguintes:

- Deteção de *C. difficile* com capacidade de produção de toxinas, em amostra de fezes;
- Visualização endoscópica de pseudomembranas associada à deteção do patógeno ou da sua toxina.

A deteção do *C. difficile* toxigénico é realizada por uma dupla técnica baseada na deteção simultânea da enzima GDH (específica da parede de *Clostridium* spp.) e na deteção das toxinas *C. difficile* A e B numa amostra de fezes, embora também possa ser confirmada por deteção do patógeno utilizando técnicas de biologia molecular ou cultura em meio adequado [8].

Em relação ao tratamento da infeção por *C. difficile*, são iniciadas medidas de suporte a todos os casos (reposição de V e correção de distúrbios hidroeletrolíticos), supressão do antibiótico causal ou sua substituição, na medida do possível, por outro ade espectro não anaeróbio mais estreito (sulfonamidas ou aztreonam) e retirada de IBP, sempre que possível.

Durante muitos anos, o metronidazol e a vancomicina foram considerados os pilares da terapêutica antimicrobiana. Estes fármacos foram comparados num *randomised controlled trial* (RCT) prospetivo duplo-cego controlado por placebo, onde os doentes foram estratificados de acordo com a gravidade da doença [9]. Os resultados deste estudo sugeriram que o metronidazol e a vancomicina foram igualmente eficazes no tratamento da infeção por *C. difficile* leve, mas que a vancomicina foi superior na infeção grave. Por essa razão, as recomendações para a infeção por *C. difficile* baseavam-se na escolha de um medicamento ou outro consoante a sua gravidade [10,11]. A gravidade é determinada pela presença de pelo menos um dos seguintes critérios:

- Leucocitose > 15.000 células/mm;
- Creatinina (Cr) > 1,5 vezes o valor basal;
- Albumina < 3 g/dl;
- Sinais clínicos de colite grave (febre >38,5ºC, sinais de íleo ou hipotensão) [9,10].

A indicação para cirurgia (colectomia subtotal com preservação do reto) é avaliada no caso de megacólon tóxico sem resposta à terapêutica ou de complicações graves (perfuração, choque séptico...). São fatores preditivos de mortalidade:

- Níveis de lactato sérico >5 mmol/L;
- Leucocitose >50.000 células/mm;
- Idade >75 anos;
- Imunossupressão;
- CS com necessidade de agentes inotrópicos são fatores preditivos de mortalidade.

No entanto, mesmo quando usados corretamente, o metronidazol e a vancomicina estão associados a taxas de recorrência de até 20 a 30% após o tratamento de um episódio inicial de infeção por *C. difficile* e esse risco aumenta após cada recorrência em até 50 a 65% [1].

As recomendações da IDSA [12] e da ESCMID sobre o tratamento da infeção por *C. difficile* foram recentemente atualizadas [13]. A estratificação da terapêutica direcionada à infeção por *C. difficile* deixou de se basear na gravidade da doença, mas sim no risco de recorrência. A determinação do risco é realizada pela coexistência de mais de um dos seguintes fatores:

- Idade superior a 65 anos;
- Impossibilidade de retirada da terapêutica antibiótica que desencadeou a infeção por *C. difficile*;
- Impossibilidade de retirada da terapêutica com IBPs;
- Neoplasia ativa;
- Terapêutica antineoplásica ativa
- Utilização de sonda nasogástrica para nutrição entérica;
- IR avançada;
- Ter sofrido um episódio prévio e internamento prolongado.

O metronidazol deixou de ser recomendado na infeção por *C. difficile* quando a fidaxomicina ou vancomicina estão disponíveis devido ao aumento da taxa de recorrência associada à sua utilização. A fidaxomicina passou a ser o fármaco de eleição na infeção por *C. difficile* inicial e na primeira recorrência de infeção por *C. difficile* quando disponível e viável. Quando a fidaxomicina não está disponível, a alternativa é a vancomicina idealmente associada ao Bezlotoxumab, que é considerado adjuvante na infeção por *C. difficile* com AR de recorrência.

A fidaxomicina é um antibiótico macrocíclico não absorvível com atividade bactericida. Em ensaios clínicos, na dosagem de 200 mg oral duas vezes ao dia, demonstrou não ser inferior à vancomicina 125 mg oral 4 vezes ao dia, para o tratamento da infeção por *C. difficile* quando a resposta clínica é avaliada após 10 dias de tratamento e ser superior à vancomicina na evicção de recorrência quando avaliado após 25 dias [14, 15]. A fidaxomicina demonstrou também ser mais eficaz do que a vancomicina na presença de antibioticoterapia concomitante não direcionada à infeção por *C. difficile* e na prevenção de recorrência independentemente do uso de outro antibiótico [16]. Atua inibindo a RNAp e inibe a formação de esporos bloqueando a síntese do RNAm bacteriano associado à esporulação. Por ter atividade direcionada contra *C. difficile*, a sua utilização está associada a uma menor alteração da microbiota intestinal em comparação com metronidazol ou vancomicina. Ambos os fatores justificam a menor taxa de recorrência associada ao seu uso [1].

O estudo EXTEND, realizado em doentes com mais de 60 anos, revelou uma cicatrização superior com a utilização de fidaxomicina (nos primeiros 5 dias a 200 mg/12h e posteriormente a cada 48 horas até completar mais 10 comprimidos), comparativamente com o regime padrão de vancomicina 125mg/6h oral durante 10 dias [17].

Mais recentemente, o MODIFY demonstrou uma redução de 40% na taxa de recorrência de infeção por *C. difficile* avaliada ao longo de 12 semanas de acompanhamento quando bezlotoxumab (anticorpo monoclonal [AcM] dirigido contra a toxina B) foi adicionado à terapêutica antimicrobiana padrão contra *C. difficile* [18].

A fidaxomicina é o fármaco de eleição na primeira recorrência, caso não tenha sido utilizada anteriormente, sendo a vancomicina associada a bezlotoxumabe a alternativa caso a fidaxomicina já tenha sido utilizada inicialmente [13]. Recentemente, foi publicado um estudo no qual foram utilizados dados de duas coortes retrospetivas de uso em vida real de fidaxomicina e bezlotoxumabe associado à antibioterapia padrão para infeção por *C. difficile* de forma a comparar as taxas de recorrência. Embora a proporção de recorrências tenha sido inferior no grupo com bezlotoxumabe, não foram registadas diferenças significativas entre os dois fármacos [19].

Na segunda e seguintes recorrências, recomenda-se transplante de microbiota fecal (TMF) ou bezlotoxumabe associado à vancomicina caso não tenha sido utilizado anteriormente, reservando esquemas de redução prolongada ou vancomicina por pulso se essas alternativas não se encontrarem disponíveis.

Uma vez que a restauração da microbiota intestinal é um fator-chave na prevenção da recorrência, o TMF constitui uma alternativa terapêutica na infeção por *C. difficile* recorrente com uma taxa de eficácia de 90% alcançada no ensaio clínico publicado por van Nood et al. em 2013 [20]. O TMF é recomendado na infeção por *C. difficile* recorrente e pode ser considerado na infeção por *C. difficile* refratária, embora não haja evidência da sua eficácia no tratamento primário [13]. Apesar da sua utilização generalizada, o TMF ainda apresenta risco potencial de transmissão de infeção e efeitos a longo prazo. Esse risco exige um processo exaustivo de seleção de dadores e a pesquisa de alternativas como a utilização de preparações fecais liofilizadas, congeladas e descongeladas para evitar a transmissão de agentes viáveis, um desafio logístico que dificulta a disponibilidade desta modalidade terapêutica [1]. Como alternativa, tem sido promovida a utilização de probióticos, principalmente em doentes com antibioterapia, embora os resultados na prevenção de infeção por *C. difficile* sejam controversos uma vez que o seu uso tem sido associado ao aparecimento de bacteremia e fungemia, razão pela qual não são recomendados a nível europeu e americano [1, 8, 21].

Em relação à prevenção da infeção por *C. difficile*, destacam-se os seguintes aspetos:

- A causa mais importante no controlo da disseminação hospitalar de infeção por *C. difficile* é a contaminação ambiental e a transmissão cruzada pela liberação de esporos de doentes infetados. É necessário estabelecer práticas básicas de controlo e prevenção de infeções, incluindo higienização das mãos com água e sabão (soluções alcoólicas não são esporicidas), estabelecimento de medidas preventivas relacionadas com o contacto com doentes internados com infeção por *C. difficile* até pelo menos 48 h após a limitação dos sintomas diarreicos, utilização de avental e luvas e limpeza dos quartos para eliminação dos esporos. Para além do efeito terapêutico, a utilização de fidaxomicina pode ter um impacto ecológico relevante, por inibir a formação de esporos [1,22];
- Uma vez que a diminuição da utilização de antibióticos resulta numa menor incidência de infeção por *C. difficile*, a implementação de programas de otimização da utilização de antibióticos (programas de gestão antimicrobiana) é uma das intervenções mais recomendadas para reduzir a disseminação de infeção por *C. difficile* [1].
- Existe literatura sobre a utilização de vancomicina oral na profilaxia secundária da infeção recorrente [23]. Uma revisão sistemática recentemente publicada, conclui que a profilaxia com vancomicina oral reduz o risco de novos episódios de infeção por *C. difficile* em doentes que necessitam de terapêutica antimicrobiana sistémica. Contudo, a profilaxia com este fármaco não foi eficaz na prevenção primária da infeção [24].
- Estão a ser implementadas estratégias de prevenção não antibiótica, entre as quais o favorecimento da colonização por estirpes de *C. difficile* não toxigénicas e a utilização de vacinas contra *C. difficile*. Essas vacinas contêm toxóide A ou B ou segmentos peptídicos da toxina A ou B e, portanto, devem induzir a produção de antitoxina IgG [1].

Por último, note-se que não está indicada a identificação e tratamento de portadores assintomáticos, nem a deteção sistemática da toxina no final ou durante o tratamento, como teste de evolução clínica favorável.

Bibliografia

1. Cataldo MA, Granata G, Petrosillo N. Clostridium difficile infection: new approaches to prevention, non-antimicrobial treatment, and stewardship. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2017;15(11):1027–40. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2017.1387535
2. Larrainzar-Coghen T, Rodríguez-Pardo D, Fernández-Hidalgo N, Puig-Asensio M, Pigrau C, Ferrer C, et al. Secular trends in the epidemiology of Clostridium difficile infection (CDI) at a tertiary care hospital in Barcelona, 2006-2015: A prospective observational study. Anaerobe [Internet]. 2018;51:54–60. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1075996418300593%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29655966
3. Larrainzar-Coghen T, Rodriguez-Pardo D, Puig-Asensio M, Rodríguez V, Ferrer C, Bartolomé R, et al. First recurrence of Clostridium difficile infection: clinical relevance, risk factors, and prognosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2016;35(3):371–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26753991
4. Rodríguez-Pardo D, Almirante B, Bartolomé RM, Pomar V, Mirelis B, Navarro F, et al. Epidemiology of Clostridium difficile infection and risk factors for unfavorable clinical outcomes: results of a hospital-based study in Barcelona,

Spain. J Clin Microbiol [Internet]. 2013 May [cited 2014 Feb 10];51(5):1465–73. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3647904&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
5. Ciarán P. Kelly, M.D., and J. Thomas LaMont MD. Clostridium difficile — More Difficult Than Ever. 2010; 359:1932–40.
6. Oughton M, Libman MD, Michaud S, Bourgault A, Nguyen T, Frenette C, et al. A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of. 2005;
7. Vindigni SM, Surawicz CM. C. Difficile infection: Changing epidemiology and management paradigms. Clin Transl Gastroenterol [Internet]. 2015;6(7):e99-6. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2015.24
8. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. Am J Gastroenterol. 2021;116(6):1124–47.
9. Zar F a, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2013 Nov 14];45(3):302–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17599306
10. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018;66(7):e1–48.
11. Ooijevaar RE, van Beurden YH, Terveer EM, Goorhuis A, Bauer MP, Keller JJ, et al. Update of treatment algorithms for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2018;24(5):452–62. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.022
12. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. Clin Infect Dis. 2021;73(5):755–7.
13. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 15];27:S1–21. Available from: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1198743X21005681?token=037964FEE49EE14FB2CBC1887350D6B5DA7A2435CC0B09B57843F772B6627C4C03D4DBB70BD7C10AEA6BB59EF485B365&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220115184600
14. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile Infection. N Engl J Med. 2011;364(5):422–31.
15. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: A double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2012;12(4):281–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70374-7
16. Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach SL, Sears PS, Ph D, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis [Internet]. 2011 Sep [cited 2013 Nov 14];53(5):440–7. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3156139&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
17. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, Adomakoh N, Aguado JM, Bisnauthsing K, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2018;18(3):296–307. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30751-X
18. M.H. Wilcox, D.N. Gerding, I.R. Poxton, C. Kelly, R. Nathan, T. Birch, O.A. Cornely, G. Rahav, E. Bouza, C. Lee, G. Jenkin, W. Jensen, Y.-S. Kim, J. Yoshida, L. Gabryelski, A. Pedley, K. Eves, R. Tipping, D. Guris, N. Kartsonis, and M.-B. Dorr, forM.H. Wi for the MI and MII the MI and MII. Bezlotoxumab for Preventing Recurrent Clostridium difficile Infections. N Engl J Med. 2017 Sep 1;376(4):305–17.
19. Escudero-sanchez R, García AM, Fernández SG, Alijo AV, Pitarch MT, Lucas EM De, et al. Fidaxomicin monotherapy versus standard therapy combined with bezlotoxumab for treating patients with Clostridioides dif fi cile infection at high risk of recurrence : a matched cohort study. 2022;1–7.
20. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile . N Engl J Med. 2013;368(5):407–15.
21. Doron S, Snydman DR. Risk and safety of probiotics. Clin Infect Dis. 2015;60(Suppl 2):S129–34.
22. Gerding DN, Muto C a, Owens RC. Measures to control and prevent Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis [Internet]. 2008 Jan 15 [cited 2013 Nov 10];46 Suppl 1(Suppl 1):S43–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18177221
23. Zhang K, Beckett P, Abouanaser S, Stankus V, Lee C, Smieja M. Prolonged oral vancomycin for secondary prophylaxis of relapsing Clostridium difficile infection. [cited 2019 Jun 1]; Available from: https://doi.org/10.1186/s12879-019-3676-1
24. Raseen Tariq, Maryrose Laguio-Vila, Muhammad Waqas Tahir RO, Khanna DSP and S. Efficacy of oral vancomycin prophylaxis for prevention of Clostridioides difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2021;14:1–11.

37. Infeções génito-urinárias

Belmiro Parada, MD, PhD

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

37.1. Epidemiologia das infeções urinárias

As infeções urinárias são extremamente frequentes, quer em ambulatório, sobretudo cistites, quer em meio hospitalar. Dados recentes da DGS confirmam que a prevalência de infeções hospitalares ultrapassa os 10% e, destas, mais de 20% são infeções do trato urinário. Estas infeções colocam problemas importantes, dado afetarem uma população frequentemente idosa, com diversas comorbilidades, com altas taxas de resistência aos antimicrobianos, causa de elevada morbi-mortalidade, prolongando os internamentos e os custos associados. Daí a necessidade de uma abordagem diagnóstica e terapêutica estruturada.

37.2. Infeções do trato urinário baixo na mulher

As infeções do trato urinário baixo são mais frequentes no sexo feminino e têm diversas formas de apresentação, que não devem ser abordadas de igual modo.

37.2.1. Bacteriúria assintomática

O caso típico é o de uma mulher que, independentemente da idade, não tem sintomas, mas surge com uroculturas positivas, maioritariamente para *E. coli*. São frequentemente referenciadas para consultas da especialidade, já submetidas a vários ciclos de antibioterapia e com uroculturas persistentemente positivas.

O que fazer?

Como regra, as bacteriúrias assintomáticas não devem ser tratadas, exceto na mulher grávida, dado o risco aumentado de pielonefrites ou complicações da gravidez, e antes de uma cirurgia que envolva o aparelho urinário, para evitar complicações infeciosas. Sugere-se um estudo imagiológico do aparelho urinário, uma ecografia renovesical, para excluir eventuais causas para essa bacteriúria, nomeadamente litíase renal.

37.2.2. Cistite aguda

Distingue-se da anterior pela presença de *Lower Urinary Tract Symptoms* (LUTS), erradamente denominados de "irritativos", como, por exemplo, frequência miccional, urgência, disúria, polaquiúria. Estes sintomas podem acompanhar-se de hematúria.

O que fazer?

Em mulheres jovens, com sintomatologia típica, episódios muito ocasionais, menos de um por semestre ou dois por ano, sem fatores de risco ou história clínica que sugiram outros diagnósticos, um teste rápido de urina, tipo *Combur®*, positiva para leucócitos e nitritos, é suficiente para o diagnóstico. Perante cistites de repetição, fatores de risco para tumores uroteliais, como tabagismo ou exposição ocupacional, antecedentes patológicos que o justifiquem, deve ser solicitado uma urocultura com testes de suscetibilidade aos antimicrobianos, bem como um exame de imagem, inicialmente uma ecografia renovesical.

A antibioterapia dos episódios agudos deve ser curta, sendo a Fosfomicina, 3000 mg, toma única, a terapêutica padrão. Em casos de cistites de repetição, devem ser identificados e corrigidos os fatores de risco, como o défice de estrogenização ou a obstipação. A profilaxia antibiótica é frequentemente justificada e, em casos selecionados, a imunoprofilaxia é uma opção.

37.3. Prostatites

O termo prostatite, frequentemente utilizado na prática clínica, é genérico e impreciso, englobando entidades clínicas distintas, classificadas em quatro categorias, como referido na apresentação oral. Abordaremos aqui apenas as categorias de natureza infeciosa.

37.3.1. Categoria I, prostatite bacteriana aguda

Os doentes surgem tipicamente com febre e LUTS de esvaziamento. Ao toque a próstata é dolorosa e edemaciada. Os parâmetros inflamatórios estão elevados. Em casos mais graves pode justificar-se o internamento na fase inicial, até melhoria clínica, para iniciar antibioterapia EV, podendo ser usadas fluoroquinolonas como ciprofloxacina ou cefalosporinas de 3.ª geração. Nos casos restantes, o tratamento faz-se em ambulatório. A antibioterapia prolonga-se até às 2 a 4 semanas.

37.3.2. Categoria II, prostatite bacteriana crónica

A clínica é variável e o diagnóstico pode ser difícil. Nas formas mais comuns, há períodos de exacerbação sintomática, tipo "infeção urinária" e LUTS, eventualmente dor pélvica, alternando com períodos sem sintomas. O estudo inclui análise sumária de urina, urocultura, PSA total e exames de imagem. As fluoroquinolonas são o antibiótico padrão, em ciclos prolongados de 4 a 6 semanas. Perante outras bactérias que não os bacilos Gram-negativos, de acordo com o teste de suscetibilidade aos antimicrobianos, pode justificar-se a utilização de azitromicina, doxiciclina ou metronidazol.

37.4. Epididimite e orquite

O quadro clínico inclui escroto com sinais inflamatórios, testículo aumentado de V e doloroso, frequentemente acompanhado de febre e, em doentes mais idosos, de sintomas urinários. É importante uma avaliação clínica correta, para excluir outros diagnósticos, nomeadamente a torção aguda do cordão espermático em crianças e adolescentes e o tumor do testículo em jovens adultos e nas 3.ª e 4.ª décadas.

A etiologia é variável:

- Virusal em crianças e adolescentes, frequentemente associado a parotidite. O tratamento é sintomático apenas, não necessitando de antibioterapia;

- Em adultos com comportamento sexual de risco, podemos estar perante infeções sexualmente transmitidas (IST), tratadas com tomas únicas de ceftriaxone e azitromicina. É importante referenciar o doente (e companheiro/a) para cuidados de saúde primários para despiste posterior de outras ISTs;

- Em idades mais avançadas, por vezes num contexto de hiperplasia benigna da próstata, as orqui-epididimites são causadas por bacilos Gram-negativos, sendo as fluoroquinolonas e as cefalosporinas de 2ª-3ª geração a base de escolha.

37.5. Pielonefrite aguda

A clínica típica inclui dor lombar/no flanco, acompanhada de febre e outros sintomas sistémicos como mal-estar geral, cansaço e prostração, mais acentuados nos casos mais graves. Impõe-se uma avaliação clínica cuidadosa. O estudo analítico deve incluir uma análise sumária de urina, com abundante leucocitúria, urocultura para posterior identificação da bactéria e orientação terapêutica, estudos analíticos sanguíneos, que mostram elevação dos parâmetros inflamatórios, como leucocitose e elevação da proteína C reativa. Os exames de imagem são indispensáveis para excluir uma uropatia obstrutiva alta, um quadro de pielonefrite complicada: numa fase inicial uma ecografia renal, podendo, nalguns casos justificar-se uma TC. À semelhança das prostatites, alguns doentes com pielonefrites devem ser internados, entre outros, aqueles com quadros clínicos mais graves, doentes mais idosos ou com múltiplas comorbilidades, doente com uropatia obstrutiva.

O tratamento inclui:

- Reforço da hidratação oral nos doentes tratados em ambulatório, fluidoterapia EV em doentes internados;

- Antibioterapia, oral ou EV, dependendo do contexto, à base de fluoroquinolonas ou cefalosporinas de 2ª/3ª geração. É importante a realização de uma urocultura inicial. Perante a incidência crescente de organismos MDR, o teste de suscetibilidade aos antimicrobianos poderá orientar-nos na prescrição posterior de uma antibioterapia dirigida, caso a evolução clínica não seja favorável;

- Controlo do foco primário. As pielonefrites são frequentemente complicadas por obstrução do aparelho urinário alto, maioritariamente por cálculos uretéricos. É indispensável a "desobstrução", com um cateter uretérico duplo J ou uma nefrostomia, sob pena de uma evolução desfavorável para um quadro séptico potencialmente fatal.

Bibliografia

1. Bonkat, G., et al. EAU Guidelines on Urological Infections. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
2. Rolo F, Parada B, Moreira P. Cistite não complicada na mulher. Guia de Prática Clínica. Associação Portuguesa de Urologia.

38. Infeções sexualmente transmitidas

Cândida Fernandes, MD, PhD
Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central

As IST são causa importante de morbilidade e mortalidade, com particular repercussão na saúde materno-infantil. Podem ser causadas por bactérias, vírus, ectoparasitas, protozoários ou fungos. As IST continuam a representar um importante problema de saúde publica, assistindo-se, em cada ano, segundo o ECDC, a 500 000 infeções notificadas na União Europeia (com aumentos marcados da incidência da gonorreia, sífilis e *Chlamydia trachomatis* [1]. A antibioterapia destas infeções bacterianas segue as recomendações da *International Union against Sexually Transmitted Infections* Europe.

A sífilis é causada por *Treponema pallidum*. Clinicamente, divide-se em quatro fases: primária, secundária, latente e tardia. A transmissão pode ocorrer durante as duas primeiras fases, que duram, geralmente, 1 a 2 anos (sífilis recente ou precoce). Nas fases tardias (> 2 anos de duração), a sífilis embora não seja contagiosa, pode causar problemas de saúde graves, com envolvimento do coração ou do SNC.

- **Sífilis primária** – o acidente primário é uma úlcera não dolorosa que pode surgir de 10 dias a três meses após o contacto e que cicatriza em semanas, mesmo sem tratamento.

- **Sífilis secundária** – 3 a 6 semanas depois da úlcera surgem lesões cutâneas, quase sempre palmo plantares, febre, fadiga, queda de cabelo, rouquidão e adenomegalias generalizadas.

- **Sífilis latente** – esta fase é assintomática e não contagiosa.

- **Sífilis tardia** – cerca de ⅓ dos indivíduos com sífilis secundária não tratada podem desenvolver complicações cardiovasculares, neurológicas ou oculares [2].

No seu tratamento continua a ser recomendada o uso de penicilina benzatínica 2 400 000 U IM em 1 ou 3 doses semanais, conforme a sífilis seja recente (com menos de 1 ano de duração, primária, secundária ou latente precoce) ou tardia (com mais de 1 ano de duração ou quando a duração é indeterminada). O *T. pallidum* não tem desenvolvido resistências a este antibiótico até ao momento. Pelo contrário, a utilização de azitromicina no tratamento da sífilis está desaconselhada, pelo surgimento rápido de estirpes resistentes a este antibiótico [3].

As IST que cursam com uretrite/cervicite são, na maioria dos casos, causadas por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis*. A gonorreia, causada por *N. gonorrhoeae*, é responsável, no homem, por uretrite – corrimento uretral purulento e sensação de dor ou ardor ao urinar – e na mulher pode ser assintomática ou com cervicite – corrimento vaginal mucopurulento e dor ou ardor ao urinar. De igual modo, pode ser uma causa de proctite e faringite em ambos os sexos [4]. A *N. gonorrhoeae* tem a particularidade de desenvolver resistência a todos os antibióticos que têm sido usados para o seu tratamento [5]. O aparecimento de estirpes resistentes ao ceftriaxone veio trazer a preocupação do aparecimento de estirpes intratáveis com os antibióticos atualmente conhecidos. Assim, a terapêutica adequada e a vigilância apertada do antibiograma das infeções gonocócicas tornaram-se mandatária, sendo em Portugal monitorizadas pelo laboratório de IST do Instituto Nacional de Saúde Pública Dr. Ricardo Jorge. Atualmente recomenda-se o tratamento com ceftriaxone 1 g IM e azitromicina 2 g oral em dose única [6]. A antibioterapia dupla com ceftriaxone e azitromicina, usada desde 2010, permitiu mitigar o desenvolvimento da resistência ao ceftriaxone pela *N. gonorrhoeae*, mas tem como "danos colaterais" o potencial dano do microbioma e o aumento da resistência à azitromicina de outros patógenos *(N. gonorrhoeae, Mycoplasma gen*italium e patógenos entéricos como *Shigella e Campylobacter)* [5].

A infeção genital por *C. trachomatis* tem maior prevalência nos adolescentes e adultos jovens. No homem pode ser assintomática ou surgir uretrite ligeira – corrimento mucoso pouco abundante, sensação de ardor ao urinar. Na mulher é na maioria dos casos assintomática ou com queixas inespecíficas – ardor ou corrimento vaginal, dor ou ardor ao urinar. Sendo a infeção, na grande maioria das mulheres, assintomática, há maior risco de complicações da doença inflamatória pélvica, com infertilidade e gravidez ectópica [7]. O tratamento da infeção urogenital pela *C. trachomatis* pode ser feito com azitromicina ou doxiciclina. A azitromicina (1g oral, dose única) melhora a adesão porque é uma dose única, tem alta eficácia na mulher e permite a toma assistida. Por seu lado, a doxiciclina (100 mg 2 x dia, oral, 7 dias) tem menos falências terapêuticas no homem e nas infeções retais (homens e mulheres), mas pode ter menor adesão [8].

As IST são um problema de saúde pública com repercussão crescente na saúde individual e das populações e a vigilância epidemiológica e microbiológica é eficaz para monitorização das populações afetadas, das doenças presentes e dos padrões de sensibilidade/resistência aos antibióticos dos agentes implicados.

Bibliografia

1. www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/presentation-annual-epidemiological-report-2017-sexually-transmitted-diseases
2. www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/syphilis.2022
3. 2020 European guideline on the management of syphilis M. Janier,1,* M. Unemo,2 N. Dupin,3 G.S. Tiplica,4 M. Potocnik, 5 R. Patel JEADV DOI: 10.1111/jdv.16946
4. 4.Urethritis and Cervicitis - STI Treatment Guidelines (cdc.gov)
5. Gonococcal Infections - STI Treatment Guidelines (cdc.gov)
6. European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Intl J STD AIDS. DOI:10.1177/0956462420949126
7. ttps://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/chlamydia.htm
8. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections E Lanjouw1 , S Ouburg2 , HJ de Vries3,4,5, A Stary6 , K Radcliffe7 and M Unemo8
9. Intl J STD AIDS.DOI: 10.1177/095646241561883

39. Infeções do Sistema Nervoso Central

Nélia Neves, MD

Centro Hospitalar Universitário de São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

As infeções do SNC podem apresentar-se clinicamente como meningite, encefalite, e/ou lesões cerebrais focais ou multifocais, podendo ser causadas por vírus, bactérias, fungos ou parasitas. Estes agentes infeciosos podem causar doença no sistema nervoso por invasão direta do tecido neuronal, produção de neurotoxinas e/ou pela resposta imunológica induzida pelo agente patogénico. Determinados agentes caraterizam-se por um quadro clínico específico ou um padrão radiológico caraterístico, mas muitos podem apresentar uma grande variedade de manifestações clínicas e alterações imagiológicas. Por outro lado, diferentes microrganismos podem causar a mesma apresentação clínica, podendo ser clinicamente e imagiologicamente, indistinguíveis de outras causas. O diagnóstico definitivo implica confirmação microbiológica através de exames realizados no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou biópsia de tecido, cuja sensibilidade pode ser limitada.

39.1. Abordagem clínica

39.1.1. Quando suspeitar de infeção do SNC?

A avaliação do doente deve incluir a identificação e caraterização dos sintomas e sinais clínicos, o tempo de evolução, a história médica passada e o contexto epidemiológico, nomeadamente risco de exposições e história de viagens.

Em geral, a maioria das infeções do SNC causadas por vírus ou bactérias cursam de forma aguda, surgindo e evoluindo em horas a dias, por contraste com as infeções causadas por fungos, micobactérias ou parasitas que geralmente apresentam uma evolução subaguda ou crónica. No entanto, muitas exceções a estes princípios gerais podem ocorrer.

A presença de febre deve levantar a suspeita de etiologia infeciosa, mas pode estar ausente em infeções do SNC localizadas, como abcesso cerebral; em doentes imunodeprimidos; ou mesmo em doentes imunocompetentes, particularmente crianças ou idosos. Embora muitas infeções neurológicas possam ocorrer em indivíduos saudáveis, nos indivíduos imunocomprometidos é necessário manter um elevado grau de suspeição para infeção do SNC, nomeadamente em doentes com infeção VIH/SIDA, neoplasia hematológica, e/ou sob terapêutica imunossupressora/ imunomoduladora (por exemplo, no contexto de doença autoimune, transplante hematopoiético ou de órgão sólido).

Nos doentes imunodeprimidos, as infeções podem apresentar-se de forma atípica do ponto de vista clínico e imagiológico, devido à reação inflamatória reduzida ao agente patogénico.

A história médica passada e as comorbilidades do doente devem ser consideradas, por exemplo a ocorrência de traumatismo craniano prévio pode levantar a suspeita da presença de fístula de LCR, situação que aumenta o risco de meningite. Doentes que recentemente foram submetidos a neurocirurgia podem estar em risco de meningite nosocomial, por agentes como *Staphylococcus* spp. ou bacilos Gram-negativo. A presença de doença cardíaca congénita, valvular ou o consumo de drogas injetáveis são fatores predisponentes para endocardite, que pode apresentar complicações neurológicas, como embolização séptica/ abcesso ou meningite. Algumas infeções são endémicas em algumas regiões do globo e, com a mobilidade populacional crescente, os doentes podem apresentar-se em regiões não endémicas com infeções adquiridas noutras regiões, pelo que é fundamental considerar o país de origem, o local de residência e a história de viagens; assim como, exposições a animais, a determinados alimentos, como produtos lácteos não pasteurizados (*Brucella, Listeria*), ou atividades ao ar livre e em contacto com Natureza (*Borrelia* – doença de *Lyme*).

39.1.2. Meningite/ Meningoencefalite

O termo meningite refere-se à inflamação das meninges (membranas que cobrem e protegem o cérebro e a medula espinal – SNC); quando o cérebro está concomitantemente envolvido, a síndrome clínica é referida como meningoencefalite. Embora as causas mais comuns de meningite sejam infeciosas, o envolvimento das meninges pode também ocorrer em doenças inflamatórias (por exemplo, sarcoidose, doença de *Behcet*), doenças neoplásicas (por exemplo, carcinomatose meníngea) ou pode ser secundário a fármacos (por exemplo, AINE, SXT/TMP).

A meningite infeciosa pode ser causada por bactérias, vírus, fungos, TB ou, raramente, por parasitas. O tempo de evolução está relacionado com o microrganismo responsável, sendo a doença classificada como aguda ou crónica. A meningite crónica é definida como apresentado mais de 4 semanas de sintomas, podendo ser progressiva ou recorrente. A meningite infeciosa aguda é mais frequentemente causada por bactérias ou vírus, enquanto a meningite infeciosa crónica é geralmente causada por fungos ou micobactérias.

.

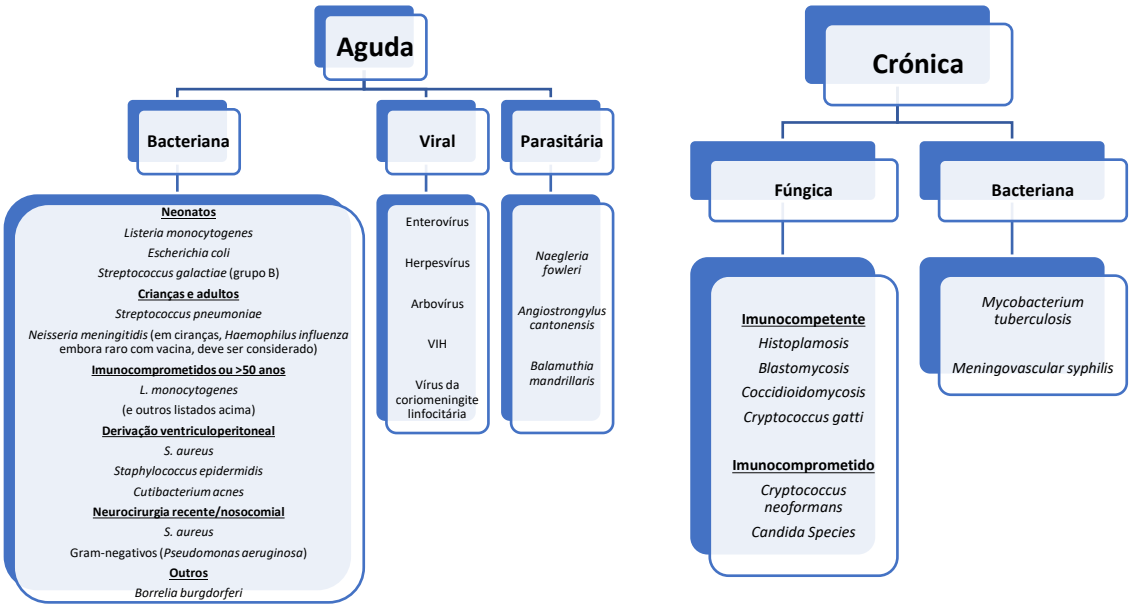


Figura 12 - Etiologia da meningite – adaptado de Aaron L. Berkowitz, 2021;27 [1].

Os sintomas caraterísticos da meningite infeciosa incluem febre, cefaleia, rigidez da nuca e alteração de estado de consciência. No entanto, estes sintomas clássicos podem não estar presentes em alguns doentes, particularmente crianças, idosos, doentes imunocomprometidos ou doentes sob analgésicos anti-inflamatórios. A tríade clássica de febre, rigidez da nuca e alteração de estado de consciência apenas está presente em 42% dos doentes com meningite aguda, segundo revisão sistemática, embora 95% dos doentes apresentem 2 ou mais desses sintomas [1]. Os sinais objetivos clássicos de meningismo, como o sinal de *Kernig* e sinal de *Brudzinski*, são altamente específicos, mas pouco sensíveis.

A meningite bacteriana aguda é uma emergência neurológica, e o atraso na administração do tratamento antimicrobiano está associado a pior prognóstico. Por este motivo, os doentes com meningite aguda devem ser tratados empiricamente com esquema terapêutico com cobertura para os agentes infeciosos mais prováveis, enquanto os exames diagnósticos estão em curso, nomeadamente a análise de LCR. O diagnóstico definitivo é feito através de exames microbiológicos. Os parâmetros cito-bioquímicos do LCR podem apontar para a etiologia mais provável de infeção, e, posteriormente, é feita de-escalação para terapêutica dirigida ao agente identificado.

Nos adultos com suspeita de meningite adquirida na comunidade, a terapêutica antimicrobiana geralmente deve incluir uma **cefalosporina de 3ª geração** (por exemplo, ceftriaxone) para cobertura de *Neisseria meningitidis* e *S. pneumoniae*, em associação com **ampicilina** para cobertura de *L. monocytogenes* nos doentes imunocomprometidos e/ou com mais de 50 anos [1, 2]. Se a suspeita é de meningoencefalite, deve ser também iniciado **aciclovir**

empírico para cobertura de VHS até os resultados de análise de LCR ou RMN cerebral permitirem a exclusão deste diagnóstico. Na meningite nosocomial está recomendada terapêutica empírica com **vancomicina** e cobertura para *P. aeruginosa* com **cefepima**, **ceftazidima** ou **meropenem** [1].

Nos doentes com meningite aguda está indicada a administração de dexametasona EV com o tratamento antimicrobiano, ou antes do seu início, uma vez que reduz a mortalidade nos adultos com meningite pneumocócica e o risco de sequelas nas crianças com meningite por *H. influenzae* [1].

O diagnóstico diferencial de meningite deve ser alargado para incluir outras etiologias, em regiões endémicas, como a doença de *Lyme*, fungos endémicos e TB [1, 2].

Em doentes imunodeprimidos, a criptococose por *Cryptococcus neoformans* é uma causa frequente de meningite. As causas fúngicas são tratadas com anfotericina e azóis, e a TB com terapêutica antibacilar quádrupla, incluindo isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, associada a corticoterapia.

Embora o risco de herniação com a punção lombar seja baixo em doentes com meningite, está recomendada a realização de TC cerebral, antes da punção lombar, nos doentes com fatores preditivos de alterações imagiológicas, nomeadamente doentes com mais de 60 anos, imunocomprometidos, com história de doença neurológica ou que apresentem crise convulsiva, alteração de estado de consciência ou défices neurológicos focais. Nem a realização de TC ou de punção lombar devem atrasar o início de terapêutica antimicrobiana empírica quando há suspeita de meningite bacteriana aguda. As alterações cito-bioquímicas do LCR persistem por 2 ou 3 dias após início de antibioterapia e os exames culturais do LCR não ficam estéreis até várias horas após administração de antibioterapia [1]. Devem ser colhidas hemoculturas antes de administração de antibiótico, uma vez que estas podem ser diagnósticas.

39.1.3. Encefalite

O termo encefalite refere-se à inflamação do parênquima cerebral. Os doentes geralmente apresentam-se com cefaleia, alteração do estado de consciência, défices neurológicos focais e/ou crises convulsivas. O diagnóstico diferencial de encefalite inclui primariamente causas infeciosas e condições imuno-mediadas (por exemplo, encefalite autoimune).

A etiologia mais frequente de encefalite infeciosa é vírica, sendo os vírus do grupo herpes (por exemplo, VHS-1 e vírus *Varicella-zoster* [VVZ]), os enterovírus e os arbovírus, os mais frequentes nos doentes imunocompetentes. Nos doentes imunocomprometidos, o diagnóstico diferencial deve ser alargado para incluir citomegalovirus (CMV), vírus herpes humano (VHH)-6, particularmente em doentes submetidos a transplante hematopoiético, *Epstein Barr* vírus (EBV) e adenovírus [1, 3]. O tratamento específico para encefalite vírica só está disponível para VHS

(acivlovir), VVZ (aciclovir), CMV (ganciclovir, foscarnet) e VHH-6 (ganciclovir, foscarnet), daí que o aciclovir seja frequentemente iniciado empiricamente nos doentes com suspeita de encefalite vírica enquanto se aguarda o diagnóstico definitivo [1, 3]. Quando não é identificada causa infeciosa, deve ser considerada a hipótese de encefalite autoimune e realizada a pesquisa adequada de Ac.

39.1.4. Abcesso cerebral

As principais causas de lesões cerebrais, focais ou multifocais, incluem a etiologia vascular, neoplásica, inflamatória ou infeciosa, tais como abcessos bacterianos ou fúngicos, toxoplasmose, tuberculoma, criptococoma, neurocisticercose, entre outros agentes. Os abcessos cerebrais podem ser causados por extensão a partir de foco infecioso adjacente ao SNC (por exemplo, sinusite, otite média, mastoidite ou infeção dentária), por disseminação hematogénea a partir de outra localização (por exemplo, endocardite, infeção pulmonar, pele) ou por inoculação direta (por exemplo, trauma penetrante, procedimento neurocirúrgico). Os agentes patogénicos mais comuns de abcessos cerebrais em doentes imunocompetentes são as espécies de *Streptococcus*, incluindo aeróbios (por exemplo, *Streptococcus* grupo *anginosus*) e anaeróbios, que são identificados em mais de metade dos casos e são frequentemente associados a infeções dos seios [1, 3].

As lesões cerebrais podem causar défices focais, ou multifocais, ou podem ser demasiado pequenas para causar défice focal, manifestando-se quando o doente apresenta cefaleia ou crise convulsiva. A cefaleia é a manifestação mais frequente de abcesso cerebral, ocorrendo em cerca de 70% dos casos, e os défices neurológicos focais ocorrem em cerca de metade dos casos. A febre pode estar ausente numa proporção grande de doentes, aproximadamente em metade dos casos.

Tendo em conta a natureza frequentemente polimicrobiana de muitos abcessos, os esquemas de terapêutica antimicrobiana empírica devem incluir espectro alargado com cobertura de aeróbios e anaeróbios, incluindo **cefalosporina de 3ª geração** associada a **metronidazol**. A cobertura de anaeróbios deve ser mantida durante todo o tratamento, em particular nas infeções contíguas, mesmo que seja identificado um microrganismo aeróbio. A duração total do tratamento é prolongada, habitualmente de 6 a 8 semanas [1, 3].

Bibliografia

1. Approach to Neurologic Infections by Aaron L. Berkowitz. Continuum 2021;27 (4, Neuroinfectious Disease):818-835
2. Meningitis by Allen J. Aksamit, and Aaron L. Berkowitz. Continuum 2021;27 (4, Neuroinfectious Disease):836-854.
3. Encephalitis and Brain Abscess by Arun Venkatesan. Continuum 2021;27 (4, Neuroinfectious Disease):855-886.

40. Insuficientes hepáticos e renais

Teresa Cardoso, MD, PhD

Centro Hospitalar Universitário do Porto; ICBAS da Universidade do Porto

As IH e/ou IR obrigam frequentemente a ajuste de dose dos antimicrobianos. O objetivo deste pequeno texto é sistematizar o modo como a IH e/ou IR podem alterar a PK e PD dos antimicrobianos e os cuidados a ter na sua prescrição nestes grupos de doentes, incluindo os doentes sob técnicas de substituição renal.

Na PK dos antimicrobianos é importante pensar na concentração sérica (intravascular) e na concentração extravascular. Entre outras classificações podemos dividir os antibióticos em:

- Lipofílicos, como as fluroquinolonas, macrólidos, tigeciclina e lincosamidas, que têm volume de distribuição elevados (superiores ao peso), *Clearance* hepática e boa penetração intracelular; na prescrição deste tipo de fármacos importa o peso seco do doente e a massa adiposa, prevendo doses mais elevadas nos doentes obesos (considerar o peso ideal do doente para cálculo da dose do fármaco);

- Hidrofílicos, como os *ß*-lactâmicos, carbapenemos, aminoglicosídeos, glicopeptídeos e linezolida, que têm volume de distribuição mais baixos (água corporal total), *Clearance* renal e fraca penetração intracelular. É importante na prescrição destes fármacos considerar o peso real do doente para cálculo da dose, considerando os estados edematosos ou de aumento do terceiro espaço.

40.1. Insuficiência hepática

O fígado é o principal local de metabolismo farmacológico. A biotransformação de fármacos em compostos mais hidrofílicos é necessária para a sua eliminação através da urina e da bílis. A maioria dos fármacos são metabolizadas por reações de fase I (principalmente oxidação, redução e hidrólise) e reações de fase II (que envolve a conjugação com substâncias endógenas tais como o ácido glucorónico, sulfato, glicina). Estas reações são largamente dependentes de dois fatores: fluxo sanguíneo hepático e a capacidade metabólica do fígado [1].

No fígado cirrótico decorrem várias alterações fisiopatológicas que influenciam a metabolização das substâncias exógenas nomeadamente: necrose das células hepáticas com perda da densidade de hepatócitos e perda de função, shunt porto-sistémico, redução da concentração de fármacos com ligação às proteínas plasmáticas, alteração do volume de distribuição, alteração do metabolismo e eliminação do fármaco, alteração da PD, interação com outros fármacos e associação frequente a IR (ver Figura 13) [1].

Estas alterações resultam sobretudo num aumento da exposição ao fármaco, com maior possibilidade de efeitos laterais e toxicidade, mas nem sempre. Para fármacos com elevada ligação às proteínas plasmáticas (por exemplo ceftriaxone, flucloxacilina e ertapenem) a hipoalbuminemia aumenta a fração livre do fármaco, que sai mais facilmente do plasma e se distribui pelos tecidos exercendo os seus efeitos farmacológicos com maior potencial de toxicidade pela concentração mais elevada no local. Por outro lado, a hipoalbuminémia aumenta o volume de distribuição (por edema secundário a diminuição da pressão oncótica) e a *Clearance* do fármaco, diminuindo a concentração efetiva no plasma, o que pode diminuir a sua eficácia [1].

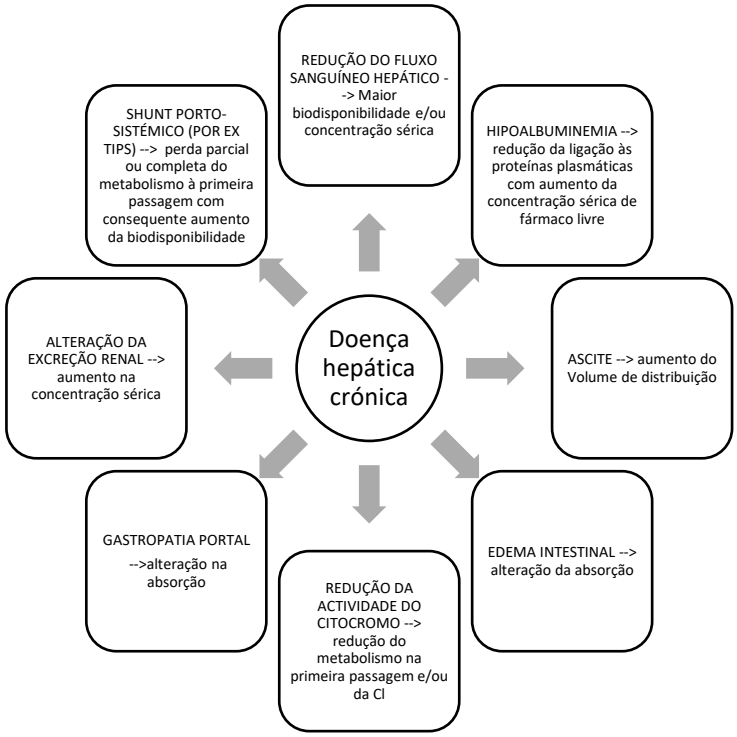


Figura 13- Potenciais alterações da concentração de fármaco disponível nos doentes com doença hepática crónica Adaptado de Zoratti, 2022 [1]

Para avaliação da gravidade e prognóstico da doença hepática crónica pode utilizar-se a classificação de Child-Pugh (tabela 16), que é também a mais utilizada para categorizar os doentes com disfunção hepática nos estudos PK. De referir que a capacidade metabólica do fígado deve estar reduzida em mais de 90% para ser necessário ajuste de dose do fármaco, na prática clínica esse ajuste deve ser considerado principalmente em doentes com doença hepática em estadio Child-Pugh C [1, 2].

Tabela 16 - Classificação de Child-Pugh para estratificação da doença hepática crónica. Adaptado de Child CG, 1964 [10].

Critérios clínicos e laboratoriais	**Pontos**		
	1	2	3
Ascite	Não	Ligeira a moderada (responde à terapêutica com diurético)	Severa (não responde à terapêutica com diurético)
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2 a 3	>3
Albumina (g/dL)	<2	2 a 3	>3
Tempo de protrombina, prolongamento em segundos	<4	4 a 6	>6
INR	<1.7	1.7 a 2.3	>2.3
Encefalopatia	Não	Ligeira a moderada (grau 1 e 2)	Severa (grau 3 e 4)
Classe de Child-Turcotte-Pugh pelo somatório dos pontos obtidos em cada categoria **Classe A** = 5 a 6 pontos **Classe B** = 7 a 9 pontos **Classe C** = 10 a 15 pontos			

A maioria dos fármacos não estão devidamente estudados na doença hepática, de modo que as recomendações para a sua prescrição são baseadas na sua maioria na experiência clínica e na opinião de peritos, com as recomendações de ajustes de doses calculadas com base nas alterações PKs. No seguimento desta lacuna um grupo de médicos e farmacêuticos holandeses descreveu e utilizou um método de 6 passos para desenvolver recomendações para a prescrição em segurança de fármacos nos doentes com doença hepática crónica. Entre os 30 antimicrobianos analisados em 13 não existiam estudos que permitissem a sua classificação, 6 foram classificados como seguros, 9 sem riscos adicionais conhecidos e 1 com segurança dependente do grau de disfunção hepática. A listagem completa pode ser consultada em www.drugsinlivercirrhosis.org) [3,4].

Na IHA sem doença hepática prévia devem evitar-se os hepatotóxicos. A prescrição de antimicrobianos pode ser feita na dose habitual e vigiar o aparecimento de toxicidade.

Na doença hepática crónica o ajuste de dose de antimicrobianos deve ser considerado na doença descompensada, particularmente com antibióticos de metabolismo primordial na fase I, com elevada ligação às proteínas plasmáticas ou que estão associados a elevada frequência de hepatotoxicidade ou cuja toxicidade é dependente da concentração sérica (como a vancomicina e aminoglicosídeos):

- A diminuição da albumina na disfunção hepática diminui a ligação plasmática às proteínas com aumento da excreção e sub-dosagem; fármacos hidrofílicos e com elevada ligação às proteínas plasmáticas, como o ceftriaxone (85-95% de ligação às proteínas), ertapenem (85-95%), flucloxacilina (95%) e teicoplanina (90-95%) encontram aqui um aumento do volume de distribuição e um aumento da sua *Clearance* e por isso precisam de um aumento da dose de carga. A dose de manutenção deve ser guiada pelo grau de disfunção de órgão considerando a via principal de eliminação e se possível por TDM [5];

- A diminuição do metabolismo dos fármacos lipofílicos (oxidação e conjugação) leva a potencial toxicidade e sobredosagem como é o caso da tigeciclina e do metronidazol (tabela 17). Nestes casos mantém-se a dose de carga e reduzem-se as doses de manutenção [2, 5].

Tabela 17 - Recomendações para dose de manutenção dos antimicrobianos que necessitam de ajuste de acordo com a classificação de Child-Pugh da doença hepática crónica Adaptado de Ulldemolins M, 2011 [5][6].

Antimicrobiano	Dose para função hepática normal	Dose de manutenção nos doentes com doença hepática crónica (classe Child-Pugh)
Metronidazol	500mg 8/8h ev	500 mg 12/12h ou 24/24h (Child C)
Clindamicina	600mg 6/6 ou 8/8 h	600mg 12/12h ou 24/24h (Child C)
Tigeciclina	50 mg 12/12h	25 mg 12/12h (Child C)
Fluconazol	100 a 400mg/dia	200 a 400mg/dia (Child C)
Voriconazol	4 mg/Kg cada 12h	2 mg/Kg cada 12h (Child A e B); NÃO USAR NO CHILD C
Caspofungina	50 mg/dia	35 mg/dia (Child B); NÃO USAR NO CHILD C

40.2. Insuficiência renal

O rim é uma das principais vias de eliminação de fármacos do nosso organismo, pelo que a IRA ou IRC, determina alterações importantes na sua PK.

40.2.1. Insuficiência renal aguda

A IRA é definida como uma perda rápida da função renal, com uremia (elevação de ureia e Cr plasmáticas). O termo LRA tem sido proposto em substituição do termo IRA por ser mais amplo, abrangendo desde pequenas alterações na função renal até aquelas que necessitam de terapêutica de substituição da função renal (TSFR).

A LRA pode ser estratificada com base na deterioração da Cr sérica ou da taxa de FG e/ou diminuição do débito urinário, permitindo a classificação em estádios de acordo com escalas previamente definidas e validadas (ver Figura 14).

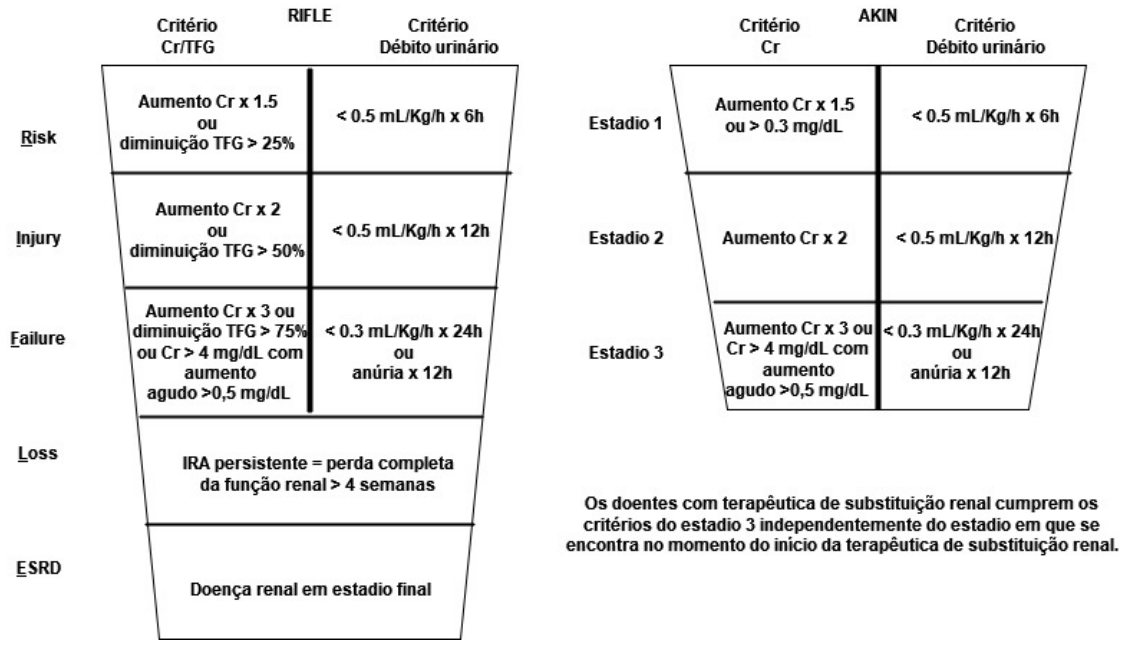


Figura 14 - Critérios de RIFLE (Risk–Injury–Failure–Loss–Endstage renal disease) e critérios AKIN. Adaptado de Cruz DN, 2009 [13].

Apesar da LRA ser frequente, ainda existe muito desconhecimento sobre o metabolismo, a PK e a PD dos fármacos nestes doentes, particularmente nos doentes críticos com disfunção multiorgânica com potencial risco de sub ou sobredosagem terapêutica [5]. Nestes doentes existem alterações em todos os parâmetros PK: ADME, conforme ilustrado na Figura 15.

Nos doentes críticos a **absorção entérica** está alterada por vários motivos: ausência de via oral disponível, uso de antagonistas H2 ou IBP com aumento do pH e consequente inibição da absorção de antibióticos que necessitem de ambiente ácido, alteração na mobilidade gastrointestinal e colonização bacteriana. Todos estes fatores implicam que nestes doentes para a absorção ser adequada, a via IV é a mais apropriada [7].

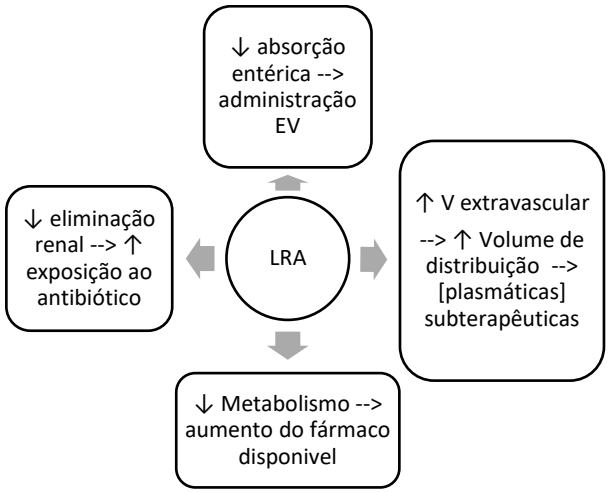


Figura 15 - Alterações PKs nos doentes com lesão renal aguda.

A **distribuição** é um dos parâmetros mais importantes, mas talvez o mais complicado de quantificar na LRA. A sepsis condiciona lesão endotelial, com aumento da permeabilidade capilar, com fuga de líquidos para o terceiro espaço. Este facto associado ao grande V de fluidos administrados, à nutrição e aos próprios fármacos EV conduz a um ganho de V extravascular, que pode ainda ser maior, se associado a oligúria. Logo, o volume de distribuição dos antibióticos hidrofílicos, nos doentes críticos com LRA, pode ser substancialmente elevado, o que pode condicionar concentrações plasmáticas subterapêuticas, com consequências graves em termos de eficácia [7].

A hipoxia, a síntese proteica diminuída, a inibição competitiva de múltiplos medicamentos e a diminuição da perfusão hepática poderão resultar num **metabolismo diminuído**, com aumento do fármaco disponível [7].

Nas situações de LRA associadas a sepsis, existe além da diminuição da FG, distúrbios na reabsorção e na secreção tubular, que condicionam uma alteração na **eliminação** renal dos antibióticos, o que leva a uma maior exposição ao antibiótico [7].

A função renal residual é também muito importante nos doentes com LRA, e pode alterar-se de uma forma dinâmica. O débito urinário deve ser monitorizado continuamente, e as doses dos antibióticos que têm eliminação renal, ajustadas de acordo com a recuperação da função renal.

A avaliação da função renal nos doentes com LRA, especialmente os críticos, é um desafio. A Cr sérica, que é um marcador endógeno da FG, necessita de ser medida em fase de estado, logo nenhuma equação permita uma medida precisa da estimativa da FG na LRA.

Nos últimos anos tem havido progressos significativos na identificação de novos biomarcadores na LRA (*Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, IL-18, *Kidney Injury Molecule*-1, cistatina, etc.), mas com sensibilidade e especificidade variáveis dentro da mesma e em diferentes situações clínicas, e resultados contraditórios, sendo um campo ainda em desenvolvimento.

Na LRA a dose inicial ou de carga, pode ter que ser aumentada em cerca de 25 ou 50 % da dose habitual devido ao aumento do volume de distribuição. Este ajuste deve ser considerado particularmente na prescrição de antibióticos hidrofílicos (β-lactámicos, cefalosporinas, carbapenems) [5, 7].

Já a dose de manutenção poder ser próxima do normal, devido à preservação da eliminação não renal de alguns antibióticos, bem como ao facto de se tentar obter um balanço de fluidos positivo nas fases iniciais da LRA [5, 7].

A TDM deve ser usada sempre que possível, especialmente nos antibióticos com janela terapêutica estreita, e com risco de nefrotoxicidade, como é o caso da vancomicina e dos aminoglicosídeos [7].

40.2.2. Doença Renal Crónica

A doença renal crónica (DRC) é definida pela presença de lesão renal ou de uma taxa de filtração glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73m^2, durante um período > 3 meses. Na DRC existe alteração da FG, secreção tubular e reabsorção tubular, mas assumindo que as funções de todos os segmentos do nefrónio são afetadas de forma similar, a taxa de excreção total pode quantificar-se mediante a medida de uma destas funções, a FG.

O melhor método de avaliação da FG baseia-se na depuração de substâncias exógenas (ex: inulina), de aplicabilidade clínica reduzida. Na prática clínica, a FG pode ser calculada através da depuração ou ClCr (Figura 16 a) (método que requer a análise da Cr sérica e da Cr urinária numa amostra de urina de 24 horas, com todos os inconvenientes potenciais erros associados) ou através de equações que utilizam os níveis de Cr sérica e dados como idade, sexo e peso.

As equações mais utilizadas para esta estimativa são a conhecida fórmula de *Cockcroft-Gaut* e as equações do Estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

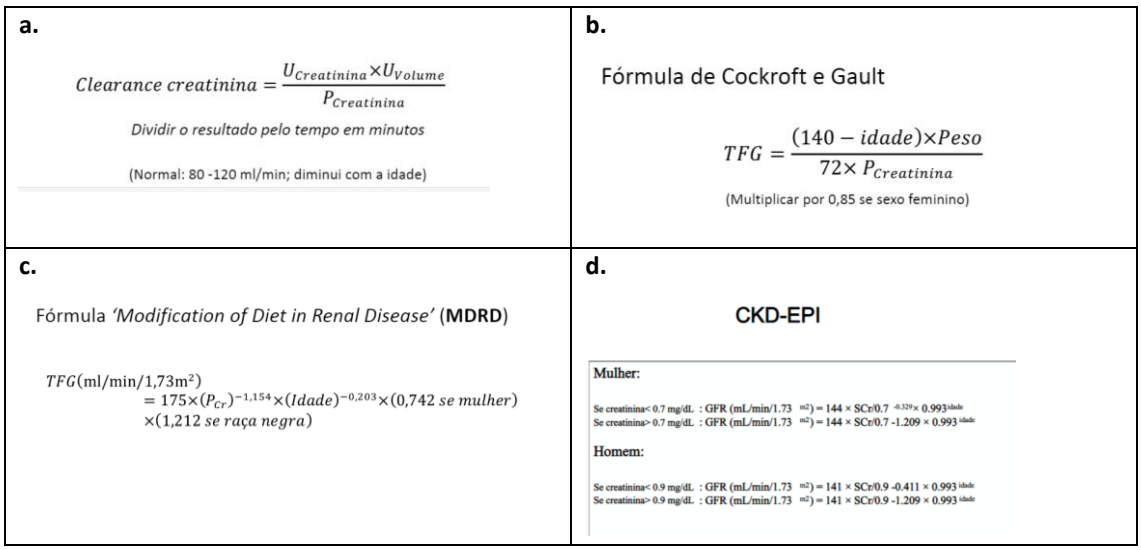


Figura 16 - Fórmulas de cálculo da ClCr.

A **Fórmula de Cockroft e Gault** (Figura 16 b) é a mais frequentemente utilizada. No entanto, sobrestima a TFG porque não considera a diminuição da secreção tubular de Cr, bem como aumento de peso devido à obesidade ou sobrecarga de líquidos (estados edematosos).

Mais recentemente, foram desenvolvidas duas outras fórmulas:

- A MDRD (Figura 16 c) que tem a vantagem de não precisar do peso do doente, mas que não foi validada em indivíduos com mais de 70 anos de idade, mulheres grávidas, doentes com comorbilidades graves e pessoas nos extremos de massa corporal (obesos, desnutridos graves, amputados, paraplégicos), pelo que não deve ser aplicada nestes grupos;
- A equação do grupo CKD-EPI (Figura 16 d) que melhora a capacidade preditiva relativamente à equação MDRD, especialmente para valores de FG mais elevados (60 a 90 ml/min/1,73 m^2) [9].

Todas estas fórmulas são baseadas nos níveis séricos da Cr, que não é um bom indicador da FG, já que depende de múltiplos fatores: idade, género, dieta, massa muscular, etc. Assim, os resultados devem ser avaliados com cautela, especialmente em doentes do sexo feminino, idosos ou que apresentam perda de massa muscular e vegetarianos.

Por outro lado, devemos estar atentos ao facto de que tais equações não são aplicáveis a doentes que se encontrem em situação de instabilidade da função renal, seja por alterações hemodinâmicas, ou por progressão ou recuperação dessa mesma função.

Recentemente, tem havido um interesse crescente na cistatina C como marcador endógeno da TFG. A cistatina C é uma proteína não glicosilada de baixo PM, pertencente à família dos inibidores das cisteinoproteases, produzida a ritmo constante por todas as células nucleadas, livremente filtrada no glomérulo e reabsorvida e catabolizada pelas células epiteliais tubulares. Devido ao facto de não depender da massa muscular parece ser mais sensível do que as equações que utilizam a Cr sérica, no diagnóstico precoce da DRC, particularmente na população de idosos.

No entanto, existem fatores independentes da TFG que alteram a concentração da cistatina C, nomeadamente situações de turnover celular aumentado, como hipertiroidismo ou doenças malignas, estados inflamatórios, diabetes, obesidade, tabagismo ou o uso de corticoesteróides, pelo que a interpretação de resultados neste grupo de doentes deve ser cautelosa.

A dose inicial do fármaco depende essencialmente do seu volume de distribuição e não da ClCr, pelo que esta dose no doente com DRC será a mesma que no indivíduo com função renal normal. O ajuste da dose de manutenção é em função da ClCr [8].

40.2.3. Doentes em técnica de substituição renal

40.2.3.1. Hemodiálise

Em termos práticos, os doentes em diálise (hemodiálise e diálise peritoneal), devem ser considerados como tendo uma TFG inferior a 10 ml/min.

Determinados fármacos são removidos ativamente da circulação durante a diálise, facto este que deve ser considerado na decisão da dose e de quando administrar o antimicrobiano. Se o fármaco for dialisável, deve ser administrado após a sessão de diálise.

A eliminação de um fármaco durante a hemodiálise depende de:

- PM <500 Daltons: quanto menor o PM, maior a depuração;
- Hidrossolubilidade: os fármacos com elevada hidrossolubilidade têm menor resistência a serem transportados no líquido da diálise, logo são melhor depurados independentemente do tamanho da molécula;
- Ligação às proteínas plasmáticas: quanto maior a ligação às proteínas plasmáticas, menor a eliminação do fármaco pela hemodiálise;
- Volume de distribuição: quanto maior o volume de distribuição, menor o impacto da diálise, na depuração do fármaco.

Como norma geral, considera-se necessário administrar uma dose adicional no final da sessão de diálise, quando se estima que esta elimina 30% ou mais do fármaco.

Na **diálise peritoneal**, a eficácia depurativa dos fármacos é baixa, logo a eliminação da maior parte dos fármacos é baixa por esta técnica. Assim as doses dos antibióticos são similares às recomendadas para ClCr <15 ml/min.

No caso particular da peritonite associada a diálise peritoneal a capacidade de absorção e eliminação dos antibióticos encontra-se aumentada, pelo que esta é a via preferencial de administração na doença localizada (sem sinais de sepsis), porque se atinge ótima concentração antibiótica local. Os antibióticos mais comumente utilizados (cefalosporinas, vancomicina e aminoglicosídeos) podem ser misturados no mesmo saco de diálise, sem perda de bioatividade, facilitando a sua administração em caso de terapêutica combinada.

40.2.3.2. Técnicas contínuas ou híbridas

As técnicas contínuas de substituição renal (TCSR) são frequentemente usadas nas situações de LRA com instabilidade hemodinâmica. As técnicas híbridas, por ex: *slow low-efficiency daily dialysis*, dada a sua natureza intermitente são um desafio em termos de PK, já que poderão ser necessárias doses maiores durante a sessão dialítica, enquanto doses menores poderão ser adequadas no período não dialítico. Na literatura existem poucos trabalhos publicados sobre o ajuste de dose nestas técnicas.

Mais uma vez de referir que a dose inicial (de carga) dos antibióticos não necessita de ajuste nas TCSR, as doses de manutenção devem ser calculadas presumindo uma *Clearance* entre 25-50ml/min, e a TDM deve ser realizada, sempre que possível.

A necessidade de ajuste das doses de manutenção e/ou reforço de antimicrobianos nos doentes com DRC e/ou sob técnica de substituição renal, é tão frequente que é aconselhável a consulta das recomendações da literatura antes de fazer a prescrição [10].

Na prescrição de fármacos na doença hepática e/ou renal devemos considerar três fatores essenciais. As alterações PKs associadas à doença, as alterações PD dos fármacos e o aumento da suscetibilidade destes doentes a efeitos adversos particularmente hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, escolhendo preferencialmente antibióticos sem toxidade conhecida e na ausência de alternativas prestar particular atenção à necessidade de ajuste da dose diária.

A primeira dose de antibiótico deve ser sempre uma dose de carga, independente do grau de disfunção de órgão. Na administração de antimicrobianos cuja concentração eficaz é alterada por elevado volume de distribuição, devido a alterações na ligação às proteínas plasmáticas e/ou ascite um aumento da dose inicial é sugerido nas primeiras 24h-48h, particularmente nos doentes críticos [11].

Bibliografia

1. Zoratti C, Moretti R, Rebuzzi L et al: "Antibiotics and liver cirrhosis: what the physicians need to know" in Antibiotics 2022; 11: 3
2. Halilovic J, Heintz B: "Antibiotic dosing in cirrhosis" in Am J Health-Syst Pharm 2014: 71: 1621-34
3. Weersink RA, Bouma M, Burger D et al: "Evaluating the safety and dosing of drugs in patients with liver cirrhosis by literature review and expert opinion" in BMJ open 2016; 6: e012991
4. Weersink RA, Bouma M, Burger D et al: "Evidence-based recommendations to improve the safe use of drugs in patients with liver cirrhosis" in Drug Safety 2018; 41: 603-613
5. Ulldemolins M, Roberts J, Lipman J, Rello J: "Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome" in Chest 2011; 139 (5): 1210-20
6. Ashley E, Lewis R, Lewis JS et al. "Pharmacology of systemic antifungal agents" in Clin infect Dis 2006; 43 (Suppl 1): S28-39
7. Eyler RF, Mueller BA: "Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury" in Nat rev Nephrol 2011; 7:226-235
8. Eyler RF, Schvets K: "Clinical pharmacology of antibiotics" in CJASN 2019; 14:1080-1090
9. Lassiter J, Bennett WM, Olyaei AJ. "Drug dosing in elderly patients with chronic kidney disease." In Clin Geriatr Med. 2013; 29:657-705 10. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy, 2021. 51st ed. Sperryville, VA, USA: Antimicrobial Therapy, Inc 11. Lewis JH, Stine JG. "Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide" in Aliment Pharmacol Ther 2013; 37: 1132-56 12. Child CG, Turcotte JG: "Surgery and portal hypertension". In: The liver and portal hypertension. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64.) 13. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C: Clinical review: RIFLE and AKIN – time for reappraisal in Crit Care 2009; 13: 211. 14. Paiva P, Santos J: "Regras gerais de antibioterapia". In: Manual prático de Utilização de Anti-infeciosos do Hospital de Santo António. Editado por ASSUCIP. Porto, 2017: 3-28
10. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64.)

41. Infeções no transplante hepático

Dulce Diogo, MD

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra; Faculdade Medicina da Universidade de Coimbra

O primeiro transplante hepático com sucesso foi realizado em 1963, em *Pittsburgh*, por *Thomas Starlz*. Os últimos 60 anos trouxeram progressos decisivos nas técnicas cirúrgicas, nos cuidados pós-operatórios, na imunossupressão e no seguimento a longo prazo dos doentes transplantados hepáticos, permitindo hoje ambicionar como metas de sobrevivência para os doentes transplantados hepáticos, 90% e 85 % aos 12 meses e aos 5 anos, respetivamente.

O programa de transplantação hepática português inicia-se em 1992 e desde então, mais de 6000 transplantes hepáticos foram já realizados em Portugal.

O desequilíbrio entre a disponibilidade e a necessidade de órgãos representa um dos maiores desafios para a transplantação. Por esta razão, a identificação e seleção do doente candidato a transplante hepático é um processo complexo que deve envolver uma equipa multidisciplinar.

Não invariavelmente, diferentes doentes podem vir a falecer em lista ou ser suspensos da mesma, quer por agravamento clínico, quer por distintas intercorrências durante a evolução da sua situação clínica. Esta realidade difere de país para país e é condicionada pela legislação de doação e transplantação em vigor.

Uma das causas de morte e de perda de oportunidade para transplante hepático é o desenvolvimento de quadros de infeção que constituem causa importante de morbi-mortalidade nos períodos pré-transplante e pós-transplante.

A gestão da escassez de órgãos e dos doentes em lista de espera para transplante hepático deve cumprir regras na alocação dos órgãos. Para além do benefício individual de cada doente com indicação para transplante, existem critérios adicionais para seleção dos candidatos, nomeadamente a gravidade da doença hepática e utilidade do transplante. Em transplantação é ainda mais pertinente a previsão da possibilidade de futilidade terapêutica – situação onde são enquadrados, regra geral, os candidatos com infeção não controlada.

Na atividade de transplantação, a infeção tem impacto no período pré-transplante e vai condicionar a evolução pós-transplante. Nesta área existe ainda uma variável passível de ser agente de infeção – o dador de órgão. No período pré-transplante o grupo mais vulnerável ao impacto da infeção é a população de doentes com cirrose hepática. Estes são doentes com necessidades de hospitalização frequente e deste modo, com maior exposição à flora nosocomial, com necessidade de procedimentos invasivos que constituem veículo para agentes infeciosos. São doentes habitualmente malnutridos, com alterações no microbioma e com alterações na barreira natural à translocação bacteriana – o epitélio intestinal. O abuso do álcool (uma das principais etiologias da cirrose hepática) e a cirrose em si condicionam depressão do sistema imunitário. Alguns autores apontam taxas de mortalidade por infeção neste grupo de doentes, quatro vezes superiores à da população geral, com uma elevada incidência de infeção por microrganismos MDR. A infeção bacteriana é causa direta da falência de órgão (e em muitos casos, de falência multiorgânica).

O dador de órgãos pode ser agente de transmissão de quase todos os agentes infeciosos. De acordo com as regras europeias, devem ser rejeitados órgãos provenientes de dadores com TB ativa, com infeção diagnosticada por agentes MDR, com infeção por VIH, com infeção fúngica ou parasitoses ativas. Igualmente devem ser rejeitados dadores com quadros de meningite ou encefalite sem agente infecioso identificado.

Em 2018, as diretrizes nacionais incluíram nas normas a possibilidade de utilização de órgão provenientes de dadores com infeção prévia pelos vírus das hepatites. São admitidos como dadores os indivíduos com antecedentes de infeção pelo Vírus da Hepatite B (VHB) e com serologia positiva para o Ac Anti Hepatite B (HB), desde que o marcador Ag HBs seja indetetado e ainda os dadores com antecedentes de infeção pelo Vírus da Hepatite C (VHC), com ou sem carga viral, desde que o enxerto não apresente fibrose significativa.

No período pós-transplante, o elevado impacto da infeção deve-se à alteração dos mecanismos de defesa dos doentes, já condicionados pelo status de doença hepática prévia, e sobretudo à necessidade (quase sempre vitalícia) da utilização de agentes imunossupressores como medida de profilaxia da rejeição do enxerto. É frequente os doentes transplantados hepáticos necessitarem realizar procedimentos invasivos, nomeadamente endovasculares e biliares, apresentando risco acrescido de infeção e sepsis. As culturas de produtos biológicos e respetivos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos apresentam simultaneamente e com frequência, múltiplos agentes infeciosos, com identificação de microrganismos MDR.

A literatura sobre esta temática é vasta. As infeções bacterianas, especialmente as que envolvem bactérias Gram-negativas, representam a complicação major nos doentes transplantados hepáticos, sendo que 75% dos episódios de infeção ocorrem no primeiro mês pós-transplante. As infeções fúngicas invasivas e a infeção por CMV são também causas importantes de morbi-mortalidade nesta população de doentes [1]. Os doentes transplantados por falência de órgão associada a doença hepática descompensada, apresentam um risco de infeção mais prolongado – maior risco e que persiste durante intervalo de tempo superior, sendo esta a causa de morte em 36.7% dos doentes no primeiro ano pós-transplante (*Lin V., 2022*). A infeção por bactérias gram-positivas apresenta impacto negativo na evolução clínica durante o primeiro ano pós-transplante, sendo responsável por 28% dos episódios de infeção, na sua maioria com foco biliar [2].

Considerando que o fator principal para desenvolvimento de infeção no período pós transplante é a necessidade de administração de agentes imunossupressores, a diminuição ou suspensão dos fármacos imunossupressores é prática comum em doentes com infeção em curso. No entanto, a manutenção desta terapêutica é um tema controverso na literatura. O impacto da redução da imunossupressão é tanto maior quanto menos tempo decorrer desde o transplante (a maioria das infeções ocorre no primeiro mês) e a questão fundamental é encontrar o equilíbrio entre o controlo da infeção e o risco de rejeição do órgão. Publicações recentes chamam a atenção para o risco associado à redução ou suspensão da imunossupressão. A redução/suspensão destes fármacos é realizada em cerca de metade dos doentes com infeção e sepsis, estando esta prática associada a um pior prognóstico, com uma taxa de mortalidade de 22%, três vezes superior à verificada nos casos em que a posologia não foi modificada [3]. A redução ou suspensão da terapêutica imunossupressora é praticada mais frequentemente nos casos de infeção por bactérias gram-negativas e a taxa de mortalidade é muito elevada neste grupo de doentes. Num estudo apresentado por *Chen F., et al.,* a suspensão da imunossupressão e a rejeição do enxerto são fatores independentes para risco de mortalidade no primeiro mês pós-transplante [4]. Ambos os autores concluem que mais importante e seguro do que modificar o esquema de imunossupressão, é o controlo precoce do foco infecioso com agentes antimicrobianos dirigidos.

Do total dos óbitos ocorridos da Unidade de Transplantação Hepática de Adultos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra em 2021, 47% ocorreram nos primeiros seis meses após o transplante. Destes, quase metade dos casos tiveram como causa direta de óbito uma intercorrência infeciosa e em um quarto dos casos, a infeção foi uma das variáveis que contribuiu para o óbito.

Do total dos óbitos (pós transplante e outros), em 53% dos casos a causa direta de morte foi o choque séptico, na maioria a via biliar foi identificada como foco primário. Em dois dos casos não foi possível identificar o foco primário de infeção.

Relativamente aos doentes falecidos com falência de órgão associada a doença hepática descompensada, 60% dos óbitos ocorreram por infeção (transplantados e não transplantados).

Os estudos microbiólogicos dos produtos biológicos dos doentes falecidos por infeção identificaram como agentes mais frequentes bactérias gram-positivas (enterococos) e fungos.

A transmissão associada aos cuidados de saúde de enterobactérias produtoras de carbapenemases atingiu parâmetros preocupantes em 2019 e 2020, com surtos frequentes dentro da unidade de internamento, o que obrigou a uma intervenção da Unidade de Prevenção de Controlo de Infeções e de Resistências aos Antimicrobianos. Desde 2020 que se iniciou um programa de rastreio sistemático dos doentes à admissão no internamento e rastreio semanal; os doentes positivos foram isolados por coortes em quartos separados e modificou-se a estratégia de higiene ambiental, tendo sido introduzidas medidas tais como limpeza geral com periodicidade trimestral seguida de descontaminação ambiental com peróxido de hidrogénio.

A implementação destas mediadas levou a uma redução efetiva da transmissão na unidade de internamento de enterobactérias produtoras de carbapenemases, sendo que o último surto se verificou há quase 1 ano. Este é um exemplo de que a conjugação de esforços entre os profissionais de saúde e os responsáveis hospitalares, tem como resultado a melhoria dos cuidados de saúde.

Pontos chave relativamente à Infeção no Transplante Hepático:

- Os doentes transplantados hepáticos apresentam maior risco de morbimortalidade por infeção, condicionada pela doença hepática prévia ao transplante e pela necessidade de terapêutica imunossupressora;
- Existe dificuldade acrescida no diagnóstico de infeção e no diagnóstico diferencial com outras entidades específicas da área da transplantação, como é o caso da rejeição;

- Pode haver dificuldade na gestão dos protocolos de imunossupressão nos doentes transplantados com infeção em curso;
- Nem sempre é possível a identificação do foco primário de infeção, o que dificulta a decisão sobre a terapêutica a instituir;
- Os doentes transplantados hepáticos estão sujeitos a uma elevada pressão antibiótica o que condiciona uma incidência importante de infeção fúngica;
- A primoinfeção/reativação do CMV tem impacto negativo na morbimortalidade nesta população de doentes;
- Existe indicação para antibioticoterapia empírica de largo espetro precoce em doentes cirróticos e com *acute-on-chronic liver failure* com processo infecioso em curso;
- Os doentes transplantados hepáticos necessitam de profilaxia antibiótica para realização de procedimentos invasivos;
- Os resultados microbiológicos dos líquidos biológicos dos doentes infetados identificam com frequência múltiplos agentes infeciosos e microrganismos MDR;
- Há um impacto económico importante resultante da abordagem terapêutica necessária aos doentes transplantados com infeção.

Para a otimização dos resultados em transplantação hepática é imprescindível uma particular atenção ao desenvolvimento de quadros de infeção, o que tem implicações diretas na seleção de recetores e dadores. Nos doentes infetados, tanto em período pré-transplante como no pós-transplante, a rápida intervenção com terapêutica com antimicrobianos de acordo com o perfil de sensibilidade dos agentes infeciosos é determinante para reduzir a mortalidade nesta população de doentes.

Bibliografia

1. Fagiuoli S, Colli A, Bruno R, Craxì A, Gaeta GB, Grossi P, Mondelli MU, Puoti M, Sagnelli E, Stefani S, Toniutto P, Burra P; 2011 AISF Single Topic Group. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference. J Hepatol. 2014 May;60(5):1075-89. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.021. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24384327.
2. Rasmussen DN, Thiele M, Johansen S, Kjærgaard M, Lindvig KP, Israelsen M, Antonsen S, Detlefsen S, Krag A; GALAXY; MicrobLiver consortia. Prognostic performance of 7 biomarkers compared to liver biopsy in early alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2021 Nov;75(5):1017-1025. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.037. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34118335; PMCID: PMC8522804.
3. Bartoletti M, Vandi G, Furii F, Bertuzzo V, Ambretti S, Tedeschi S, Pascale R, Cristini F, Campoli C, Morelli MC, Cescon M, Pinna AD, Viale P, Giannella M. Management of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients who develop bloodstream infection. Transpl Infect Dis. 2018 Oct;20(5):e12930. doi: 10.1111/tid.12930. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29809304.
4. Chen F, Jimenez RJ, Sharma K, Luu HY, Hsu BY, Ravindranathan A, Stohr BA, Willenbring H. Broad Distribution of Hepatocyte Proliferation in Liver Homeostasis and Regeneration. Cell Stem Cell. 2020 Jan 2;26(1):27-33.e4. doi: 10.1016/j.stem.2019.11.001. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31866223

42. Infeções no transplante renal

Clara Pardinhas, MD

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Apesar da melhoria dos outcomes de transplante renal nos últimos anos, com melhoria da sobrevida do doente e do enxerto, as complicações infeciosas continuam a afetar negativamente a morbimortalidade destes doentes. As complicações infeciosas correspondem à segunda principal causa de morte em doentes transplantados com enxerto funcionante. O estado de imunossupressão, a exposição a dispositivos médicos (DM) (sonda vesical, drenos, etc.) são importantes fatores contribuidores de infeção, bem como, a exposição a ambiente hospitalar. O risco de infeção é, portanto, dependente de dois principais fatores sinérgicos: exposição epidemiológica e imunossupressão global/suscetibilidade do doente [1].

O período pós-transplante pode ser dividido em três períodos, de acordo com o risco de infeção por agentes específicos:

- O período inicial pós-transplante (primeiro mês);
- Um período intermediário (um a seis meses);
- Mais de seis meses pós transplante.

O maior risco de infeção oportunista surge no período intermédio [1, 2].

Esta organização é útil por duas principais razões:

- Facilita o diagnóstico diferencial;
- Guia o desenvolvimento de estratégias preventivas.

42.1. Primeiro mês após o transplante

No primeiro mês pós-transplante, existem duas causas principais de infeção: infeção pré-existente do dador ou do recetor, e complicações infeciosas decorrentes da cirurgia de transplante e hospitalização. Os principais efeitos da terapêutica imunossupressora ainda não são evidentes.

42.2. Um a seis meses após o transplante

Neste período, a natureza das infeções mais comuns altera. O efeito da imunossupressão é máximo e os doentes correm maior risco de desenvolver infeções oportunistas. No entanto, podem existir problemas residuais do período peri e pós-operatório.

Existe uma significativa variação geográfica e institucional na ocorrência de infeções oportunistas durante os primeiros seis meses pós-transplante. As principais infeções neste período são as seguintes:

- *P. jirovecii;*
- Infeções víricas - particularmente CMV, outros herpes vírus (EBV, VHH-6, 7 e 8), VHB e C, Bk poliomavírus;
- Infeções fúngicas;
- Infeções por micobactérias;
- ITU.

42.3. Seis a doze meses após o transplante

Estes doentes estão sujeitos a pneumonias adquiridas na comunidade por vírus respiratórios, pneumococo, *Legionella* ou outros patógenos comuns. A infeção tardia a CMV, após profilaxia, surge também neste período. Após 6 meses, o risco de infeção é em grande parte, função da imunossupressão de manutenção crónica, exposição prévia a agentes depletores de células T, função do enxerto e exposições epidemiológicas [1, 2].

Tendo em conta o supracitado recomendam-se os seguintes esquemas de profilaxia no período de pós transplante renal:

- SXT/TMP 480mg 1 comprimido por dia 6 a 12 meses
    - Reduz incidência de infeção por *P. jirovecii*, *L. monocytogenes*, *Nocardia asteroides* e *Toxoplasma gondii*. Reduz também incidência de infeções do trato urinário;
    - Se alergia, a alternativa é atovaquona.
- Valganciclovir 900mg por dia ou 450mg por dia se TFG < 60mL/min entre 3 e 6 meses [1, 3, 4].

42.4. Infeções Víricas

São muito frequentes no pós-transplante renal e podem complicar com perda do enxerto e aumento da taxa de mortalidade, sendo muito frequentes no primeiro ano pós-transplante. A mais frequente é a infeção a CMV que ocorre habitualmente no primeiro ano pós -transplante, principalmente após suspensão da profilaxia (3 ou 6 meses). Já a infeção a BK, ocorre habitualmente nos primeiros 10-13 meses pós-transplante e é a mais complexa do ponto de vista terapêutico, já que não existe terapêutica específica.

42.4.1. CMV no transplante renal

O CMV é um vírus da família dos herpesvírus que estabelece uma infeção latente após um episódio de infeção primária. Em doentes imunocomprometidos, como é o caso dos doentes transplantados renais, a sua reativação é frequente e está associada a maior risco de perda do enxerto e mortalidade. A prevenção é fundamental para reduzir o risco de reativação da doença em doentes IgG positivos ou a aquisição de doença aguda em doentes IgG negativos.

Nos últimos anos com a instituição da profilaxia para a infeção CMV, a incidência de infeção a CMV reduziu significativamente. O principal fator de risco para reativação ou infeção a CMV é o estado de imunização a CMV do par dador-recetor, mas existem outros fatores de risco:

- D+/R- > R+ → D-/R-;
- Terapêutica de indução com timoglobulina;
- Terapêutica de manutenção com micofenolato mofetil;
- Administração de terapêuticas depletores de linfócitos;
- Transplante de múltiplos órgãos [1, 5].

42.4.1.1. Prevenção de infeção CMV

Existem duas formas de prevenção de infeção a CMV: a profilaxia e a terapêutica preemptiva, sendo que a profilaxia é a que está recomendada pela maioria das recomendações internacionais.

42.4.1.2. Profilaxia

Deve ser instituída em todos os recetores IgG positivos e nos recetores IgG negativos com dador IgG positivo:

- Administração de valganciclovir 900mg por dia ou 450mg por dia se TFG < 60mL/min
    - Iniciar imediatamente no período pós transplante renal;
    - D+/R- durante 6 meses;
    - R+ durante 3 meses.
- Para os pares D-/R- não está preconizada profilaxia para CMV (podem fazer aciclovir 200mg 2 vezes por dia durante 3 meses para profilaxia HSV).

A profilaxia com valganciclovir é tão eficaz como ganciclovir, mas com melhor biodisponibilidade e facilidade na toma [1, 5].

42.4.1.3. Clínica de infeção CMV

Existem duas definições relativas à infeção a CMV:

- Infeção ativa – em que há replicação ativa do vírus, mas assintomática;
- Doença a CMV – em que há replicação ativa do vírus acompanhada de sintomas:
    - Síndrome CMV – febre, mal-estar, artralgia, leucopenia e trombocitopenia;
    - Doença invasiva – sinais e sintomas de atingimento de órgão-alvo como enterite, colite, hepatite, nefrite, pneumonite, meningite, encefalite ou retinite [6].

42.4.1.4. Diagnóstico

Os sinais e sintomas de infeção a CMV são inespecíficos e muitas vezes semelhantes a outras condições infeciosas. São necessários testes laboratoriais para confirmar o diagnóstico, sendo o mais frequente a pesquisa e doseamento do DNA de CMV por *Polymerase chain reaction* (PCR) que tem elevada sensibilidade e especificidade. Pode ser feita a pesquisa no sangue ou qualquer outro líquido biológico. Em algumas situações é necessário o estudo histopatológico, nomeadamente se sinais e sintomas de infeção localizada sem proteína C reativa positiva no sangue. Acontece ocasionalmente em casos de colite a CMV [5].

42.4.1.5. Tratamento

O diagnóstico e terapêutica atempados são a chave para o sucesso da terapêutica. A abordagem vai depender da clínica.

42.4.1.5.1. Infeção CMV ativa

O primeiro passo é reduzir a imunossupressão. A abordagem inicial é suspender o antimetabolito (micofenolato de mofetil ou azatioprina) e reavaliar o DNA-CMV ao fim de 1 semana. Se manutenção ou aumento de carga viral, deve ser introduzido valganciclovir 900mg 12/12 horas.

42.4.1.5.2. Doença a CMV

Suspender antimetabolito e não reiniciar até resolução sintomas e DNA negativo.

- Se doença ligeira, sem atingimento gastrointestinal → valganciclovir 900mg 12/12 horas;
- Se doença severa, com carga viral elevada ou atingimento gastrointestinal → ganciclovir EV 5mg/kg 2 vezes por dia;
- Pelo menos durante 21 dias, até resolução de sintomas e virémia negativa por PCR em duas medidas separadas por 1 semana de intervalo;
- Após resolução da infeção ativa, iniciar valganciclovir 900mg uma vez por dia (ou 450 se TFG<60) durante 1 a 3 meses.

Os principais efeitos adversos do valganciclovir ou ganciclovir são trombocitopenia e leucopenia, mas estes podem ser também efeitos da infeção a CMV.

42.4.1.5.3. Doença resistente

Considera-se que um doente é resistente à terapêutica quando a carga viral permanece elevada ou aumenta apesar da terapêutica instituída na dose correta durante 2 semanas. É mais frequente se dador positivo e recetor negativo. Está indicada a pesquisa de mutações potenciadores de resistência: UL97 e UL 54. Nestes doentes as opções terapêuticas são:

- Aumentar dose de ganciclovir 10mg/kg 12/12 horas;
- Iniciar foscarnet 60mg/kg a cada 8horas ou 90mg/kg a cada 12 horas;
- Cidofovir ou Letermovir;
- Ig CMV ou IVIg.

São fármacos com potencial nefrotóxico importante e com poucos estudos que comprovem eficácia e segurança [1, 5, 6].

42.4.2. Poliomavírus no transplante renal

O vírus BK é um vírus de DNA que, tal como o vírus *John Cunningham* (VJC), faz parte da família dos poliomavírus humanos. É um vírus com uma elevada seroprevalência no adulto (60-80% da população) mas que apenas causa doença com significado clínico em indivíduos imunodeprimidos. Clinicamente, a maioria dos doentes é assintomática apresentado uma elevação aguda ou progressiva da Cr sérica. As doenças típicas do vírus BK no doente transplantado renal incluem nefrite tubulointersticial e, mais raramente, estenose ureteral [1, 2, 7].

42.4.2.1. Tratamento de infeção a BK poliomavírus

As recomendações para o tratamento são baseadas essencialmente em pequenas séries. Dado a inexistência de terapêutica antivírica específica, o fundamental é a redução da imunossupressão. As indicações para atuar são:

- Virémia > 10.000 cópias, com agravamento da função do enxerto;

- Biópsia renal com nefrite túbulo intersticial, vírus símio 40 positivo e inflamação intersticial.

A principal medida a tomar é reduzir a imunossupressão e avaliar a resposta da virémia e Cr em 1 a 2 meses. Se se mantiver disfunção progressiva do enxerto apesar da redução máxima da dose de imunossupressão, repetir biopsia. Se mantiver inflamação túbulo-intersticial:

- Ig 400 a 600mg/kg/mês:
    - Tem Ac contra VJC e BK que são ubiquitários na população geral e tem também um papel importante na rejeição celular, muitas vezes presente concomitantemente.

- Outros fármacos alternativos com eficácia não comprovada:
    - Leflunomida - tem atividade anti-viral e imunossupressora;
    - Cidofovir;
    - Quinolonas - Dois RCT não mostraram qualquer benefício no uso de levofloxacina como tratamento ou profilaxia.

- O tratamento da estenose ureteral é maioritariamente cirúrgico e deve ser reajustada a IS dados os valores de virémia [1, 2, 3, 7].

42.4.2.2. Prognóstico

Apesar destas medidas, a progressão da disfunção do enxerto e eventual perda do enxerto ocorre em 15 a 50% dos doentes com nefropatia ou até mais. O re-transplante renal deve ser protelado até que carga viral no sangue seja negativa. Dado que não existe terapêutica dirigida ao BK vírus, o rastreio da infeção e medidas preventivas são a abordagem mais eficaz [1, 2, 3].

42.4.3. Epstein-Barr no transplante renal

O vírus EBV ou herpes vírus 4, é um vírus do DNA que afeta primariamente linfócitos B. No indivíduo imunocompetente, as células infiltradas pelo vírus não se conseguem replicar pela presença de células T que inibem a replicação dos linfócitos B infetados. Em doentes imunodeprimidos, principalmente se utilizadas terapêuticas de depleção dos linfócitos T, os linfócitos B infetados transformam-se em células linfoblastóides imortais, que proliferam indiscriminadamente, podendo conduzir ao desenvolvimento de linfoma de células B. A carga viral do EBV sérica tem utilidade não só no diagnóstica, mas principalmente para monitorização da mesma e da terapêutica [1, 2, 3, 8].

42.4.3.1. Tratamento

Uma das medidas mais importantes é reduzir a imunossupressão. O tratamento com radioterapia ou quimioterapia convencionais tem resultados desfavoráveis com taxas de mortalidade perto dos 80%. O tratamento com rituximab parece ser uma terapêutica eficaz, estimando-se uma taxa de resposta de 65% [1, 2, 3, 8].

42.5. Infeções bacterianas

As infeções do trato urinário são as infeções mais frequentes no doente transplantado renal. Destas podemos referir as seguintes características:

- Prevalência muito variável 26 a 76%;
- Maior incidência nos primeiros 3-6 meses após o transplante;
- São responsáveis por 30 a 40% das bacteriémias;
- Condicionam a sobrevida do rim transplantado a longo prazo;
- São importante causa de mortalidade [1, 2, 9].

Estão também associadas aos seguintes fatores de risco:

Tabela 18- Fatores de risco infeções do trato urinário.

Fatores de risco comuns à população geral	Fatores de risco pré-transplante	Fatores específicos do transplante
Género feminino Idade Período pós-menopausa Hipertrofia prostática Diabetes mellitus	Malformação urológica Bexiga neurogénica Cálculos urinários Refluxo vesiculouretral Infeção recorrente	Dador cadáver Algaliação Ausência de esfíncter entre uretra e bexiga Imunossupressão

42.5.1. Tratamento de infeção do trato urinário

42.5.1.1. Infeção do trato urinário não complicada

De acordo com os antecedentes do doente e a epidemiologia local, o tratamento é realizado de 5 a 7 dias. Alguns autores defendem tratamentos mais longos (10 a 14 dias) nos primeiros 6 meses após transplante.

42.5.1.2. Infeção do trato urinário complicada

Recomenda-se iniciar terapêutica após colheita de culturas:

- Adotar estratégia de de-escalação terapêutica;
- Recomendado tratamento 14 a 21 dias;
- Preconizada profilaxia secundária nos casos de infeções do trato urinário recorrente [10, 11, 12].

Bibliografia

1. Johnson, R. J., & Feehally, J. (2003). Comprehensive clinical nephrology. Edinburgh Mosby.
2. Fishman J., Bond S. Infection in the solid organ transplant recipient. Uptodate. 2022;1–34.
3. 2009 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients
4. Chandraker AA, Yeung MY. Kidney transplantation in adults : Overview of care of the adult kidney transplant recipient. Uptodate. 2022;1–42.
5. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13512. doi: 10.1111/ctr.13512. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30817026
6. Santos CA, Brennan DC, Olsen MA. Accuracy of Inpatient International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification Coding for Cytomegalovirus After Kidney Transplantation. Transplant Proc 2015; 47:1772 Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation 2013; 96:333 Razonable RR, Humar A, AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. Am J Transplant 2013; 13 Suppl 4:
7. Buehrig CK et al. Influence of surveillance renal allograft biopsy on diagnosis and prognosis of polyomavirusassiciated nephropathy. Kidney Int, 200
8. Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019;33:e13652
9. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. Transpl Infect Dis. 2012;14(6):595-603
10. Säemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. Eur J Clin Invest 2008; 38 Suppl 2:58.
11. Jason D. Goldman, Kathleen Julian. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clinical Transplantation 2019
12. Pesce F, et al. Recurrent urinary tract infections in kidney transplant recipients during the first-year influence long-term graft function: a single-center retrospective cohort study. J Nephrol. 2019 Jan 30.

43. Neutropenia febril

Sandra Marini, MD

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra; Faculdade Medicina da Universidade de Coimbra

As complicações infeciosas são a principal causa de morbilidade e mortalidade nos doentes neutropénicos com neoplasias, o doente hematológico tem um risco particularmente elevado de infeção grave, por vezes rapidamente progressiva e ameaçadora de vida, não só pela imunossupressão causada pela doença, mas também pelos efeitos da quimioterapia com regimes altamente mielossupressivos [1-3].

A febre no doente neutropénico deve ser considerada uma emergência médica. Esta situação ocorre entre 10 e 50% dos doentes com tumores sólidos e em mais de 80% dos doentes com patologias hematológicas submetidos a tratamento com quimioterapia [4, 5].

No que respeita à mortalidade, estima-se que esta se situe entre os 12 e os 42%, elevando-se até aos 70% se a correta terapêutica antibiótica empírica não for instituída com a devida brevidade [6].

Por este motivo, a abordagem inicial à neutropenia febril, neste tipo de doentes, prevê a utilização empírica de antibióticos de largo espectro de forma precoce e assertiva. No entanto, este tipo de abordagem empírica pode levar à seleção de estirpes bacterianas MDR, à predisposição a infeções fúngicas ou diarreia associada a *C. difficile*.

43.1. Definição

Define-se neutropenia febril como a determinação isolada de temperatura oral ≥ 38,3ºC ou duas medições consecutivas ≥ 38ºC num período de 1hora, associada a uma contagem absoluta de neutrófilos <500 /µl ou que seja expetável uma contagem inferior a <500 /µl nas 48horas seguintes. Na ausência de uma causa não infeciosa (perfusão de fármacos citotóxicos ou transfusão de hemoderivados) [6, 7].

43.2. Definição de risco

A avaliação do risco de complicações graves secundárias à infeção deve ser realizada à apresentação da febre, nesse sentido devem ser consideradas determinadas características individuais que impactam na avaliação de risco e utilizados índices de pontuação para avaliação do risco das complicações infeciosas nestes doentes, permitindo a classificação em **BR** e **AR** [7, 8]. A avaliação do risco determina o tipo de antibioterapia empírica, a dose, a via de administração assim como o local da administração (intra-hospitalar ou extra-hospitalar) [8].

Apesar de algumas limitações, as recomendações atuais continuam a preconizam a utilização da escala de *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC), que se baseia em vários itens cuja soma total é de 26 pontos. Uma pontuação superior a 21 prediz um risco <5% para complicações infeciosas graves e uma mortalidade <1% [9].

43.2.1. Fatores individuais com impacto na classificação de risco

- **BR:**
    - Período de neutropenia expetável <7dias;
    - Estabilidade hemodinâmica;
    - Febre de origem desconhecida ou infeções não complicadas;
    - Doentes cognitivamente íntegros com bom apoio família e fácil acesso ao hospital.
- **AR:**
    - Período de neutropenia expetável> 7dias e neutropenia grave ≤ $0.1x10^9$/l induzida por quimioterapia;
    - Instabilidade hemodinâmica;
    - Lesão de órgão alvo (neurológica, hepática, renal);
    - Infeções complicadas (pneumonia, infeções do trato gastrointestinal, infeção do cateter venoso central [CVC])
    - Via oral comprometida por mucosite grau 3 a 4;
    - Transplante de progenitores hematopoiéticos ou indução em leucemia mieloide aguda (LMA);
    - Doente com muitas comorbilidades;
    - Má performance status;
    - Idade avançada;
    - Neoplasia em progressão [8].

Tabela 19 - MASCC score.

Características	Valor
Sintomas associados à neutropenia febril*	
- Sem sintomas ou sintomas leves	5
- Sintomas moderados	3
- Sintomas graves	0
Ausência de hipotensão (PA sistólica> 90 mmHg)	5
Sem Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica**	4
Neoplasia sólida ou ausência de infeção por fungos prévia em doente com neoplasia hematológica	4
Sem desidratação e necessidade de fluidos	3
Doente em ambulatório (não internado nesse momento)	3
Idade < 60 anos	2

* Não se somam os valores, não cumulativo, máximo de pontos 26 ** Bronquite ativa, enfisema pulmonar, O2 no domicílio e/ou terapêutica com corticosteroides e/o broncodilatadores

43.3. Abordagem diagnóstica

É fundamental a elaboração de uma história clínica detalhada que explore:

- O aparecimento de novos sintomas locais;
- Informação sobre profilaxia antibiótica prévia;
- Contactos com patologia infeciosa;
- Infeções prévias;
- Colonização por patógenos;
- Coexistência de causas não infeciosas para febre como administração de hemoderivados.

O exame objetivo deve ser centrado na avaliação de sinais e sintomas de inflamação que estão na maioria das vezes ausentes ou aparecem de forma mais ténue.

É importante que compreenda uma avaliação pormenorizada da pele, orofaringe, trato respiratório, gastrointestinal, urinário e períneo [4].

A abordagem diagnóstica deve integrar sempre um exaustivo rastreio microbiológico que integre hemoculturas (1 frasco de bacteriológico aeróbios e 1 frasco de bacteriológico anaeróbios) de 2 locais (total: 4 frascos de hemocultura) preferencialmente por venipunção e CVC, na ausência de CVC, dois locais de venipunção diferentes e urocultura (bacteriológico aeróbios). A colheita de outros produtos ou realização de exames complementares deve ser orientada pelo quadro clínico do doente [10].

43.4. Tratamento empírico inicial

A estratégica empírica nos doentes de AR ou BR baseia-se na premissa de manter uma cobertura anti-pseudomonas. Esta deve ser iniciada na 1ª hora após a instauração da febre e atender às seguintes recomendações:

- A doentes de BR (MASCC score > 21 e presença de características individuais de BR) deve ser administrada a primeira dose de antibioterapia empírica EV (após a obtenção de culturas) prosseguindo com terapêutica oral em regime de ambulatório;
- A associação de Amoxicicilina/ácido clavulânico com ciprofloxacina ou levofloxacina são estratégias de primeira linha podendo ser preconizados regimes alternativos para alérgicos a *ß*-lactâmicos que compreendam clindamicina associada a ciprofloxacina [10];
- Deve-se instituir uma avaliação clínica às 48h a 72h após o início da antibioterapia que vise a avaliação da positividade das culturas para dirigir antibioterapia mediante perfil de suscetibilidade e uma reavaliação clínica do doente. Se febre persistente ou agravamento clínico deverá ser internado para início de antibioterapia EV e novos estudos dirigidos [6].

A estratégia de abordagem empírica em doentes de AR (MASCC score < 21 e presença de características individuais de AR), exige uma análise que contemple também sinais gravidade clínica e/ ou fatores de risco específicos para organismos gram-negativos MDR. O tratamento é realizado em regime de internamento, por via EV, com uma estratégia empírica de largo espetro com atividade anti pseudomonas.

Existem duas abordagens terapêuticas possíveis no tratamento destes doentes: escalação e de-escalação.

A **estratégia de de-escalação** consiste na utilização de um regime empírico de muito largo espectro incluindo cobertura para microrganismos gram-negativos MDR e cocos gram-positivos (por exemplo, meropenem ou meropenem associado a amicacina e glicopepticos). Esta estratégia encontra-se reservada para doentes críticos (CS) ou doentes com fatores de risco para infeção por bactérias MDR.

Esta terapêutica será posteriormente de-escalada para um regime de menor espectro se não houver isolamento microbiológico ou se houver isolamento de um agente com um perfil de suscetibilidade que o permita.

Em alternativa para doentes clinicamente estáveis deverá ser empregue uma estratégia de escalação. Entende-se por **estratégia de escalação** a utilização de um regime empírico em monoterapia (por exemplo, piperacilina-tazobactam, cefepime) com cobertura da maioria das estirpes de *Enterobacteriales* e *P. aeruginosa*, exceto se MDR. Nesta escalação, supõe-se que se houver agravamento do doente a antibioterapia é escalada para um antibiótico ou combinação com maior espectro (por exemplo, meropenem ou meropenem associado a amicacina).

A escolha do *ß*-lactâmico em monoterapia deve ser guiada por local de infeção, marcha antibiótica prévia e perfil de suscetibilidade anterior (individual e da instituição). Os sinais e sintomas devem auxiliar esta escolha. Por exemplo, num doente com dor abdominal e diarreia com elevada suspeita de foco gastrointestinal a alternativa terapêutica deve contemplar a cobertura para microrganismos anaeróbios, devendo ser utilizado de forma preferencial uma monoterapia com piperacilina e tazobactam ou uma associação de metronidazol com cefepime. Os carbapenemos têm uma excelente atividade anaeróbia, mas devem ser reservados para infeções complicadas por bactérias MDR, por exemplo, microrganismos produtores de *enterobactereaceas.* Nesse sentido os carbapenemos não estão indicados como terapêutica de primeira linha em doentes não complicados e estáveis [10, 11].

Nos últimos 30 anos as infeções por gram-positivos têm vindo a aumentar nestes doentes, traduzindo o impacto do uso de dispositivos cutâneos como os CVC e da própria epidemiologia local. A cobertura empírica em primeira linha com glicopeptídeos não deve ser instituída de forma rotineira. Deve ser reservada apenas para doentes com instabilidade hemodinâmica*,* identificação de cocos gram-positivos em culturas (mesmo que antibiograma não se encontre disponível)*,* suspeita clínica de infeção relacionada com o CVC*,* SSTI*,* colonização por *S. aureus*, *VRE* e mucosite grave se doente tiver feito profilaxia com fluoroquinolonas e antibioterapia empírica com ceftazidima, por risco de infeção por *Streptococcos viridans* [6, 8, 10].

A vancomicina é recomendada como estratégia empírica de primeira linha, podendo as alternativas, como o linezolida, ser reservadas para doentes com pneumonia, pela baixa penetrância pulmonar da vancomicina [12, 13]. Na ausência de isolamento bacteriano documentado em 3 dias, este regime deve ser descontinuado [12].

43.5. Gestão continuada da neutropenia febril

O doente neutropénico deve ser avaliado de forma diária e criteriosa, procurando sempre sinais e sintomas de novo.

Em doentes que apresentem agravamento clínico com instabilidade hemodinâmica deverá ser colocada em prática a estratégia de de-escalação anteriormente descrita, com cobertura imediata para gram-negativos, cocos gram-positivos, anaeróbios e cândida, após colheita de novo rastreio séptico [6].

Se febre persistente às 72 a 96h em doente com estabilidade hemodinâmica, sem evidência de foco ou isolamento microbiológico sobre antibioterapia de largo espetro, esta não deve ser alterada. A febre por si só não é indicação para mudar a estratégia terapêutica [10, 14]. É importante realçar que o tempo de defervescência de um doente neutropénico é superior ao dos imunocompetentes, podendo atingir 4 a 5 dias [10]. Não obstante, é necessário pôr em prática uma nova marcha diagnóstica que inclua um exame objetivo pormenorizado e exames diagnósticos dirigidos ao foco. É igualmente importante nesta fase a certificação da prescrição da correta dose de antibióticos, doseamentos em nível terapêutico e tempo de perfusão adequados (nos fármacos tempo dependentes). Adicionalmente na ausência de novos focos deve ser excluída a hipótese de infeção fúngica. Após 96h do início de antibioterapia empírica em doentes com febre persistente recomendam-se a realização de TC torácica (mesmo em doentes assintomáticos) [14]. A avaliação de marcadores séricos como o galactomannan e o 1,3-b-D-glucano pode ser utilizada como ajuda para início de uma estratégia de terapêutica pré-emptiva em subpopulações especificas (neoplasias hematológicas e alo transplantados) embora a sua sensibilidade baixa [15].

Não obstante a terapêutica empírica antifúngica deve ser considerada especialmente em doentes com LMA, alo transplantados ou em doentes que recebem altas doses de corticoides [6].

Após estabilidade clínica e defervescência se isolamento microbiológico a estratégia terapêutica deve ser dirigida consoante perfil de suscetibilidade.

44. Duração do tratamento

A duração do tratamento permanece um tema não consensual. Nesse sentido existem grupos mais interventivos na descontinuação da terapêutica antibiótica, sugerindo a descontinuação da mesma após 72h de apirexia, se estabilidade hemodinâmica e apirexia > 48h, independente da contagem de neutrófilos ou descontinuar após 7 dias de apirexia perante a ausência de sinais ou sintomas de infeção [16, 17].

Outra vertente defende a suspensão antibiótica após recuperação neutrofilica (neutrófilos > 500 / µL) [18].

Bibliografia

1. Rolston KV. Infections in patients with acute leukemia. Springer, 1st edn, Berlin, Heidelberg, S 2015,3–23.
2. Crawford J, Dale DC, et al. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. Cancer. 2004;100:228–237.
3. Li Y, Klippel Z, Shih X, et al. Relationship between severity and duration of chemotherapy- induced neutropenia and risk of infection among patients with nonmyeloid malignancies. Support Care Cancer. 2016;24:4377–4383.
4. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018:JCO2017776211.
5. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2013;31:794–810.
6. Andrea J. Zimmer, MD and Alison G. Freifeld, MD. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. J Oncol Pract 2019: 15:19-24
7. W. J. Hein & D, Buchheidt, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol (2017) 96:1775–1792
8. Thomas Lehrnbecher, Paula Robinson, Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell .Transplantation Recipients: 2017 Update. J Clin Oncol (2017) 35:2082-2094.
9. Klatersky, et al.The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients.Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2000, 18 (16): 3038-51
10. Heinz WJ, Buchheidt D, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2017;96:1775–1792.
11. Diana Averbuch, Christina Orasch, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenicpatientsintheeraofgrowingresistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica, 2013; 98 (12)
12. Austin J. Lucas, PharmD Candidate et al. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. P&T April 2018, Vol. 43 No. 4
13. Jaksic B, Martinelli G, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2006
14. Martin Schmidt-Hieber, Daniel Teschner et al. Management of febrile neutropenia in special consideration of the role of antimicrobial de- escalation. Expert Review of Anti-infective Therapy. Taylor and Francis. Jan 2019
15. Thomas F. Patterson, George R. Thompson III, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID 2016:63
16. Diana Averbuch et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in theea of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematol.2013.091025.*
17. W. J. Heinz et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol (2017) 96:1775–1792
18. Freifeld AG, Bow EJ, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4)

45. Imunodeprimidos

Irene Aquerreta González, PharmD, PhD
Clínica Universitária de Navarra

45.1. Corticoterapia

A corticoterapia exerce múltiplos efeitos dependentes da dose na imunidade inata e na imunidade adquirida que predispõem à infeção:

- Bloqueia promotores de genes pró-inflamatórios, como IL-1-α e IL-1-β;
- Estimula a produção de genes anti-inflamatórios, como I-κ-B-α, recetor de IL-1-II, lipocortina-1, IL-10 e outros;
- Inibe a síntese de praticamente todas as citocinas inflamatórias.

Para além disso, afetam a estabilidade do RNA que codifica IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, o TNF e o *Granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), suprimindo a produção de eicosanóides em células fagocitárias e a síntese da ciclooxigenase-2, responsável pela produção de prostaglandinas em focos inflamatórios.

No hemograma de doentes com corticoterapia, observa-se leucocitose neutrofílica, redução de eosinófilos e diminuição transitória de monócitos e linfócitos (predominantemente linfócitos T). Para além disso, tem um impacto negativo na atividade das células fagocitárias (neutrófilos, monócitos e macrófagos) e na aderência dos leucócitos ao endotélio, o que limita a sua saída para os focos de infeção.

Os efeitos da corticoterapia são dose-dependentes, sendo a dose de 40 mg de prednisona por dia (ou equivalente) aquela a partir da qual se considera que a toxicidade começa a ocorrer. O risco de infeção depende também da patologia de base e da presença de terapêutica concomitante com outros imunossupressores.

45.2. VIH

A infeção pelo VIH induz uma alteração crónica e progressiva da imunidade (sem tratamento).

A depleção de linfócitos T *cluster of differentiate* (CD)-4 não é o único mecanismo de imunossupressão. O vírus afeta também outras células incluindo monócitos, células dendríticas, macrófagos alveolares e células do SNC.

À medida que a infeção progride, os sistemas imunológicos celular e humoral ficam deprimidos. Para além da diminuição da população de linfócitos T CD4, têm sido descritas outras alterações que contribuem para a imunossupressão, como a diminuição da resposta a antígenos, da atividade citotóxica e *natural killer* (NK) e dda imunidade humoral.

45.3. Terapêutica em doenças autoimunes

A ciclofosfamida é um dos imunossupressores mais poderosos disponíveis e é frequentemente utilizada em complicações graves de doenças reumáticas. A ciclofosfamida impede a replicação e transcrição do DNA, induzindo a morte celular ou alterando a sua função. O grau de imunossupressão está diretamente relacionado com a dose e duração do tratamento. Após a administração de ciclofosfamida, observa-se linfopenia, com diminuição em ambas as populações de linfócitos (B e T).

Rituximab e ofatunumab são AcM que têm como alvo o antígeno CD20 dos linfócitos B e atuam reduzindo a população desses linfócitos. Apesar de ocorrer uma linfopenia sustentada ao longo de vários meses após a administração, a hipogamaglobulinemia é rara, pois os plasmócitos não são afetados (não expressam CD20 à superfície).

O alemtuzumab é um AcM que induz a lise das células portadoras do Ag alvo CD52. O CD52 é expresso em linfócitos T e B (patológicos ou não), monócitos, macrófagos, NK e células da medula óssea. Como tal, a sua atividade não se restringe apenas às células patológicas e pode afetar a imunidade celular. Após a sua administração, há redução sustentada até um ano das populações de linfócitos (B e T), NK e monócitos. Por vezes, esta é acompanhada de neutropenia, que geralmente reverte em 2-3 semanas.

Os antagonistas do TNF são etanercepte, infliximabe e adalimumabe. A ligação do TNF ao seu recetor estimula a liberação de citocinas inflamatórias e moléculas de adesão endotelial. Quando um inibidor ou antagonista de TNF é administrado, a migração de células inflamatórias para os focos de infeção fica limitada, sendo dificultada a formação de granulomas.

Anakinra é uma proteína recombinante biologicamente inativa, mas que atua como antagonista de receptores de superfície celular, especificamente contra o recetor de IL-1.

O tocilizumab é um AcM que liga competitivamente ao recetor de IL-6, bloqueando-o e alterando a diferenciação dos linfócitos B e T.

O Belimumab atua inibindo a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos.

O Abatacept inibe a ativação de linfócitos T ligando aos recetores CD80 e CD86 nas células apresentadoras de antígenos.

O Natalizumab é um AcM recombinante que atua contra integrinas, glicoproteínas essenciais para a adesão e migração de leucócitos do espaço intravascular para o tecido inflamado.

O fingolimod bloqueia a saída de linfócitos dos gânglios linfáticos.

O Eculizumab é um Ac que liga ao fator C5 inibindo a ativação terminal do complemento.

45.4. Risco de infeção no doente imunodeprimido

45.4.1. Corticoterapia

As infeções associadas à corticoterpia podem ser infeções bacterianas comuns (incluindo aumento do risco de TB), fúngicas (espécies de *Candida*) ou virais (VHS). O risco aumentado de pneumonia por *P. jirovecii* tem sido descrito em doentes em tratamentos crónicos, mesmo com doses moderadas e de curta duração. Deve também ser considerado o risco de síndrome de hiperinfeção e ainda estrongiloidíase disseminada em doentes com infeção crónica pelo parasita e a respetiva gravidade (mortalidade superior a 60%).

45.4.2. VIH

O risco de infeções oportunistas em doentes com VIH está relacionado com a contagem de CD4, como ilustrado na tabela 20:

Tabela 20 – Risco de infeção em doentes VIH em função da contagem de CD4.

Contagem de linfócitos T CD4	Infeções
> 500 CD4/mm3	Assintomático Reativação TB
200-500 CD4/mm3	Pneumonia bacteriana Infeção primária por TB VHS, VVZ, EBV (leucoplasia oral), infeções superficiais por Candida (vaginite…) HPV (displasia/cancro do canal anal/cervical)
< 200 CD4/mm3	*Cryptococcus* CMV *P. jirovecii* *Histoplasmosis* *Coccidioidomicosis* TB extrapulmonar Leucoencefalopatia multifocal progresiva
< 50-100 CD4/mm3	Complexo *Mycobacterium avium* Toxoplasmose cerebral Meningite criptocóccica Esofagite por *Candida* Diarreia por *Cryptosporidium* VHS disseminado

45.4.3. Terapêutica em doenças autoimunes

A ciclofosfamida aumenta o risco de infeções bacterianas, virais e oportunistas, principalmente quando induz neutropenia (<1500 linfócitos/cc) ou é acompanhada de corticoterapia. Uma complicação comum dos tratamentos com ciclofosfamida é a pneumonia por *P. jirovecii*. Estes doentes apresentam também maior risco de infeção por VVZ e de reativação do *Human papillomavirus* (HPV).

Rituximab e ofatunumab aumentam o risco de infeções bacterianas, como bronquite, sinusite e pneumonia. Também estão associados a infeções virais (tanto infeções primárias quanto reativações): VHS, VVZ, CMV, parvovírus B19, VHB, enterovírus, VJC e vírus do Nilo Ocidental. A pneumonia por *P. jirovecii* não é particularmente comum, mas o risco é maior com rituximab do que com outros medicamentos biológicos. Existe ainda risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) devida ao VJC e hepatite aguda fulminante devido ao VHB.

Mais de 50% dos doentes que recebem alentuzumab (em doenças linfoproliferativas) desenvolvem uma infeção, incluindo sepsis, pneumonia, bacteriémia relacionada com o cateter e, menos frequentemente, VHS, VVZ, CMV. Também estão relatadas infeções por adenovírus, LMP, aspergilose, histoplasmose, criptococose, pneumonia por *P. jirovecii*, TB e toxoplasmose.

O bloqueio do TNF aumenta o risco de infeção por microrganismos intracelulares e por microrganismos adormecidos pela imunidade celular. Estes incluem: *Mycobacterium bovis, M. tuberculosis*, *M. avium, Aspergillus fumigatus, P. jirovecii, Histoplasma capsulatum, C. neoformans, C. albicans, L. monocytogenes* e *T. gondii.*

As infeções mais comuns associadas ao tocilizumab são pneumonia bacteriana, celulite ou sepsis. Também podem ocorrer infeções por VVZ, *P. jirovecii*, micobactérias não-TB e, menos frequentemente, aspergilose, criptococose e candidíase.

O belimumab aumenta o risco de pneumonia bacteriana, celulite ou infeções do trato urinário grave, infeções oportunistas como leucoencefalopatia por VJC, pneumonia por CMV e coccidioidomicose.

As infeções mais comuns em doentes com abatacept são pneumonia, celulite e infeções do trato urinário. Não foi observado aumento da incidência de infeções oportunistas, exceto quando associado a outros imunossupressores.

O natalizumab está associado a LMP por VJC e infeções do SNC por VHS como VHS-1, VHS-2 e VVZ.

O fingolimode tem um risco aumentado de LMP, meningite criptocócica, VVZ disseminado e encefalite por VHS.

As infeções mais frequentemente associadas ao tofacitinib são pneumonia, celulite e infeções do trato urinário. Menos comum é a infeção por TB, criptococose, pneumonia por *P. jirovecii*, candidíase esofágica, VVZ, CMV e vírus BK.

Com eculizumab, os doentes correm maior risco de infeções com risco de vida por *N. meningitidis* e por bactérias encapsuladas, como *S. pneumoniae* e *H. influenzae.*

45.5. Infeções mais frequentes em imunodeprimidos

Os agentes etiológicos neste tipo de doentes são muito diversos, incluindo patógenos bacterianos e virais comuns na comunidade e patógenos oportunistas que causam infeções clinicamente importantes em imunodeprimidos. As infeções podem progredir rapidamente para situações graves e podem ser causadas por microrganismos como *P. jirovecii*, *N. asteroides*, *Aspergillus spp., C. neoformans*, CMV, VVZ, vírus influenza, vírus sincicial respiratório e *Legionella spp.*

45.5.1. Infeções bacterianas

As infeções comunitárias mais comuns em doentes imunodeprimidos incluem *S. pneumoniae, H. influenzae, Mycoplasma, Legionella, Chlamydia* e outras. Destaca-se a crescente resistência dos pneumococos às penicilinas e outros anti-infeciosos. A possibilidade de infeção por *M. tuberculosis* deve ser considerada em doentes com infiltrados pulmonares.

É importante considerar a natureza e o momento da imunossupressão. A imunossupressão aguda pode favorecer o início da infeção pela colonização de microrganismos nosocomiais como *pseudomonas spp.* O tratamento empíricoinicial deve incluir cobertura para microrganismos previamente identificados no doente.

45.5.2. Infeções fúngicas

45.5.2.1. Pneumocystis jiroveci

É transmitida por aerossóis. Tanto as novas exposições quanto reativação de infeções anteriores são causas comuns de infeção em imunodeprimidos. Em doentes de risco sem profilaxia, o *P. jiroveci* está frequentemente associado a infeções por CMV, possivelmente devido ao efeito inibitório do CMV sobre a função de macrófagos alveolares e linfócitos T. 5 a 12% dos imunodeprimidos sem VIH que não recebe profilaxia desenvolvem pneumocistose.

Os sinais característicos da infeção por *P. jiroveci* são a presença de hipoxemia acentuada, dispneia e tosse com ausência de sinais físicos e/ou radiológicos. É recomendável realizar profilaxia para *P. jiroveci* em:

- Doentes com corticosteroides em dose ≥20 mg de prednisona por dia superior a um mês, com outra causa de imunossupressão (por exemplo, oncohematológica ou com outro imunossupressor adicional);
- Doentes com Alemtuzumab;
- Imunodeficiência, como imunodeficiência combinada grave, contagem de CD4 <200 células/µL, percentagem de CD4 <14% ou contagem de CD4 200-250 células/µL quando não é possível realizar monitorização frequente.

A **profilaxia** de primeira linha recomendada é SXT/TMP na dose de 800/160 mg por dia ou 3 dias por semana ou 400/80 mg por dia em doentes com função renal normal. É recomendado ajuste da função renal se ClCr<50 mL/min. É recomendável dessensibilização para doentes intolerantes a SXT/TMP, é, se possível. Se SXT/TMP está contraindicada, é recomendada atovaquona (1,5 g/dia oral), dapsona (100 mg/dia oral), clindamicina (300 mg a cada 8 horas oral) + primaquina (15 mg/dia oral).

Outra alternativa é a profilaxia com pentamidina inalatória. A profilaxia deve ser realizada até eliminação do fator de risco.

Em relação à **terapêutica**, SXT/TMP é o tratamento de eleição na pneumonia por *P. jiroveci*. As principais alternativas e respetivos efeitos adversos são apresentados na tabela 21:

Tabela 21 - Alternativas terapêuticas para infeções por P. jiroveci e respetivos efeitos adversos.

Fármaco	Dose habitual recomendada durante 21 dias	Principais efeitos adversos
STX/TMP	15 a 20 mg/kg/dia trimetoprim por via oral ou IV dividido em 3 ou 4 doses. IV é recomendado em doentes com PaO2 <60 mmHg, frequência respiratória >25, insuficiência respiratória que não permite a administração de medicação oral.	- Erupção cutânea (raramente síndrome de Steven-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), febre, neutropenia, hipercalemia, transaminase aumentada, fotossensibilidade, - Cr aumentada, hiponatremia, hipercalemia
Clindamicina **+** **Primaquina**	Clindamicina: 900 mg IV a cada 8 horas ou 600 mg a cada 6 horas ou 600 mg a cada 8 horas ou 450 mg por via oral a cada 8 horas Primaquina: 30 mg (base) por via oral diariamente. Recomenda-se verificar previamente se o doente apresenta deficiência de glicose-6-P-desidrogenase.	- Erupção cutânea, diarreia, infeções por *C. difficile*, - Dor abdominal - Erupção cutânea, febre, desconforto gastrointestinal, metemoglobinemia, anemia hemolítica, neutropenia
Atovaquona	750 mg a cada 12 horas por via oral, com alimentos	- Desconforto gastrointestinal, febre, transaminases elevadas, erupção cutânea
Pentamidina	4 mg/kg IV c/24h	- Nefrotoxicidade, reações à infusão, hipercalemia, hiperglicemia, pancreatite, arritmias cardíacas, transaminases elevadas, hipotensão, hipoglicemia, hipocalcemia. Alguns efeitos adversos podem ser críticos, como hipoglicemia ou hipotensão.
Prednisona *****	40 mg c/12h oral durante 5 dias, seguido de 40 mg c/24h oral durante 5 dias, seguido de 20 mg oral c/24h durante 11 dias	

Se SXT/TMP não puder ser utilizado, a seleção do regime terapêutico depende da gravidade da infeção. Na doença leve, recomenda-se atovaquona ou clindamicina + primaquina. Na doença moderada clindamicina + primaquina. Na doença grave clindamicina + primaquina ou pentamidina IV.

O tratamento com corticosteroide é recomendado se PaO2 < 70 mmHg, oxigénio arterial ≥ 35 mmHg e/ou evidência de hipoxemia (saturação<92%). Se a via oral não for possível, a metilprednisolona pode ser administrada na dose de 75% da dose recomendada de prednisona.

45.5.2.2. Aspergillus

A administração profilática pode prevenir a aspergilose invasiva. A seleção dos doentes depende das suas características e da epidemiologia do hospital. Alguns dos tratamentos que podem ser utilizados são:

- Posaconazol: demonstrou maior eficácia que fluconazol ou itraconazol na prevenção de *Aspergillus* em doentes com LMA e está associado a uma maior sobrevivência. Demonstrou ser mais eficaz que o fluconazol no transplante alogénico de células-tronco hematopoiéticas com doença grave do enxerto contra o hospedeiro;

- Voriconazol: Menos casos documentados de *Aspergillus* em comparação com fluconazol, embora sem diferenças na sobrevivência;

- Itraconazol: mais eficaz que fluconazol em doentes com LMA e transplante de células-tronco hematopoiéticas;

- A administração de anfotericina B inalatória reduz a incidência de aspergilose em doentes oncohematológicos e com neutropenia prolongada. É utilizada no transplante de pulmão.

Os efeitos positivos da profilaxia devem ser equilibrados com as possíveis toxicidades do tratamento, interações medicamentosas, custo da terapêutica e possível seleção de resistência.

Apesar do desenvolvimento de novos antifúngicos, a aspergilose pulmonar invasiva continua a apresentar uma elevada mortalidade. O tratamento deve ser iniciado precocemente, em caso de suspeita clínica. Atualmente, o voriconazol é considerado o tratamento de eleição na aspergilose pulmonar invasiva por apresentar maior eficácia. Apesar da anfotericina B ter sido o tratamento de eleição durante muitos anos, neste momento é considerada segunda linha. Para evitar toxicidade, são recomendadas as novas formas de anfotericina B lipídica e lipossomal, que reduzem efeitos adversos como nefrotoxicidade, distúrbios eletrolíticos e reações durante a infusão. As equinocandinas, como caspofungina, micafungina e anidulafungina são também alternativas terapêuticas em doentes refratários ou intolerantes ao tratamento de primeira linha. A terapêutica combinada pode ser uma estratégia no tratamento da aspergilose refratária. A combinação de caspofungina + anfotericina B lipossomal e voriconazol + caspofungina demonstraram eficácia e podem ser uma opção de tratamento em doentes graves, embora não possam ser recomendadas em rotina para a aspergilose pulmonar invasiva e sejam necessários estudos prospetivos RCT para demonstrar a sua eficácia. A duração mínima recomendada do tratamento é de 6 a 12 semanas, embora seja altamente dependente do grau e duração da imunossupressão do doente, do local da infeção e da resposta clínica.

A tabela 22 apresenta as diferentes alternativas de tratamento da aspergilose invasiva, doses habituais e principais efeitos adversos:

Tabela 22 - Alternativas terapêuticas para a infeção por Aspergillus e respetivos efeitos adversos.

Fármaco	Dose habitual recomendada	Principais efeitos adversos
Equinocandina	Caspofungina 70 mg IV a cada 24 horas no dia 1, depois 50 mg a cada 24 horas. Anidulafungina 200 mg IV a cada 24 horas no dia 1, depois 100 mg a cada 24 horas Micafungina (sem indicação aprovada): 100 a 150 mg IV a cada 24h	Prurido no local da infusão Dor de cabeça Febre Calafrios Vómitos Diarreia associada à infusão

No estudo SECURE que comparou voriconazol VS isavuconazol na aspergilose, não foram observadas diferenças significativas entre a proporção de doentes que apresentaram efeitos adversos quando receberam isavuconazol (96%) ou voriconazol (98%) (P=0,122). No entanto, os doentes tratados com isavuconazol tiveram uma proporção significativamente menor de toxicidade hepatobiliar (9% VS 16%; P=0,016), ocular (15% VS 27%; P=0,002) e cutânea (33% VS 42%; P =0,037).

45.5.3. Infeções víricas

45.5.3.1. Citomegalovírus

A doença por CMV indica presença de infeção por CMV acompanhada de sinais e sintomas. A síndrome do CMV apresenta febre, mal-estar, leucopenia e trombocitopenia e distingue-se da doença invasiva por CMV, por esta última estar associada ao envolvimento de órgãos (GI, pneumonite, hepatite, nefrite, miocardite e retinite, entre outros), sendo mais frequente o envolvimento do trato gastrointestinal. Para além disso, o CMV pode induzir efeitos indiretos devido à ação imunomoduladora, aumentando o risco de bacteremia, infeção fúngica, infeção viral, recorrência de hepatite C após transplante hepático e doenças linfoproliferativas. Foi tem sido associado a casos de trombose, rejeição e falha do enxerto.

Os antivíricos utilizados na profilaxia são valganciclovir oral ou ganciclovir IV. O ganciclovir oral não deve ser utilizado devido à baixa biodisponibilidade.

A duração da profilaxia depende da sorologia do doador/recetor e do tipo de transplante, mas geralmente é de 3 a 6 meses.

O tratamento da infeção por CMV reduz o risco de rejeição e mortalidade. Os tratamentos utilizados são ganciclovir IV e o seu pró-fármaco oral valganciclovir. As doses indicadas na tabela 23 são as recomendadas para função renal normal. Em caso de IR, deve ser realizado o ajuste de dose de ganciclovir e valanciclovir.

Tabela 23 - Alternativas de profilaxia e tratamento de infeção por CMV.

Fármaco	Dose recomendada para profilaxia*	Dose recomendada para tratamento*	Principais efeitos adversos
Valganciclovir oral	900 mg c/24h oral	900 mg c/12h oral	Leucopenia Neutropenia
Ganciclovir IV	5 mg/kg c/24h IV	5 mg/kg c/12h IV	

O valganciclovir oral atinge níveis sanguíneos semelhantes aos do ganciclovir IV, sendo o recomendado para o tratamento da doença leve a moderada. Ganciclovir IV é usado no tratamento de infeções graves por CMV, se não se adequar a via oral ou na presença de alta carga viral. Para além do tratamento, recomenda-se reduzir a carga de imunossupressão do doente para obter uma melhor resposta à terapêutica antivírica.

A duração do tratamento deve ser individualizada e orientada pela resolução dos sinais e sintomas clínicos e monitorização da carga viral.

A resistência do CMV ao ganciclovir é rara, mas está associada ao aumento da morbidade e mortalidade. Deve ser realizado um teste genotípico em caso de resistência. Os fatores de risco para o desenvolvimento de resistência ao ganciclovir incluem:

- Elevado grau de imunossupressão;
- Elevada carga viral alta antes do tratamento;
- Virémia subclínica prolongada;
- Exposição prévia a níveis baixos de ganciclovir ou valganciclovir.

As alternativas terapêuticas em caso de resistência são o foscarnet (tratamento de eleição, mas apresenta alta nefrotoxicidade e alterações hidroeletrolíticas) e cidofovir (utilizado ocasionalmente). Pode ser útil a redução da imunossupressão. Em caso de resistência ao ganciclovir, existem algumas alternativas que podem ser úteis futuramente, nomeadamente letermovir, Brincidofovir (pró-fármaco do cidofovir), ciclopropavir, artesunato e leflunomida.

Bibliografia

1. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. Rheum Dis Clin North Am. 2016 Feb;42(1):157–76, ix–x.
2. Rutherford AI, Patarata E, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Opportunistic infections in rheumatoid arthritis patients exposed to biologic therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Rheumatol Oxf Engl. 2018 01;57(6):997–1001.
3. Akgün KM, Huang L, Morris A, Justice AC, Pisani M, Crothers K. Critical Illness in HIV-Infected Patients in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. Proc Am Thorac Soc. 2011 Jun 1;8(3):301–7.
4. Kwizera A, Nabukenya M, Peter A, Semogerere L, Ayebale E, Katabira C, et al. Clinical Characteristics and Short-Term Outcomes of HIV Patients Admitted to an African Intensive Care Unit. Critical Care Research and Practice. 2016
5. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. Microbiol Spectr. 2016;4(4).
6. George MP, Masur H, Norris KA, Palmer SM, Clancy CJ, McDyer JF. Infections in the immunosuppressed host. Ann Am Thorac Soc. 2014 Aug;11 Suppl 4:S211-220.
7. Florescu DF, Sandkovsky U, Kalil AC. Sepsis and Challenging Infections in the Immunosuppressed Patient in the Intensive Care Unit. Infect Dis Clin North Am. 2017;31(3):415–34.
8. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. Am J Transplant 2013; 13 Suppl 4:3.
9. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev 2014:1;(10):CD005590. doi: 10.1002/14651858.CD005590.pub3.
10. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of Pneumocystis carinii prophylactic regimens. Arch Intern Med. 1996;156(2):177.
11. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. American Thoracic Society Fungal Working Group. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(1):96.
12. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. Eur Respir Rev 2011; 20: 121, 156–174 DOI: 10.1183/09059180.00001011.
13. Maertens JA, Raad, II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomized controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016;387(10020):760-9.
14. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;63(4):e1-e60. doi:10.1093/cid/ciw326. http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2016/06/22/cid.ciw326.full.pdf+html.27365388.
15. Ramanan P and Razonable RR. Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplantation

46. Doentes queimados

Luís Cabral, MD, PhD
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

As queimaduras constituem uma causa comum de morbidade e mortalidade em todo o mundo [1], sendo responsáveis por aproximadamente 180.000 mortes a cada ano [2], afetando particularmente os países em desenvolvimento [3].

De uma forma global, as queimaduras podem ser descritas como lesões do revestimento corporal causadas pela transferência de energia a partir de um agente físico ou químico, geralmente na forma de calor. De acordo com sua profundidade, podem ser classificadas como:

- 1º grau, quando se verifica apenas a presença de eritema e dor, mas sem perda de pele, com o exemplo clássico das queimaduras solares;
- 2º grau, quando a epiderme e uma parte mais fina ou mais espessa da derme são afetadas, habitualmente com flitenas e exsudato;
- 3º grau, quando há perda total da pele (epiderme e derme) e eventualmente de tecidos subjacentes, podendo chegar até aos ossos;
- Alguns autores descrevem ainda um 4º grau quando se verifica carbonização tecidular marcada, mas esse conceito não é consensual, sendo rara a sua utilização.

Naturalmente, um doente pode apresentar simultaneamente diferentes áreas do corpo com queimaduras de diversos graus, sendo que para efeitos do cálculo da superfície corporal queimada apenas se devem incluir as áreas de 2º e 3º grau.

As queimaduras graves são um exemplo paradigmático do que é um politraumatismo, uma vez que afetam todos os sistemas do corpo humano, desafiando seriamente o equilíbrio homeostático e exigindo intervenção médica urgente.

Comparativamente ao que passa com vítimas de outros tipos de lesão traumática, os doentes queimados apresentam um risco de infeção mais elevado [4] devido à conjunção de várias razões, incluindo fatores intrínsecos (perda da barreira cutânea, imunossupressão induzida pelo trauma, presença de tecidos necróticos, translocação microbiana intestinal, redução da *Clearance* das vias aéreas, etc.) e fatores extrínsecos (imobilização, flora nosocomial, ventilação mecânica [VM], linhas I, cateteres urinários etc.) [5-7].

46.1. Fatores de risco para o aparecimento de infeção e sepsis em doentes queimados

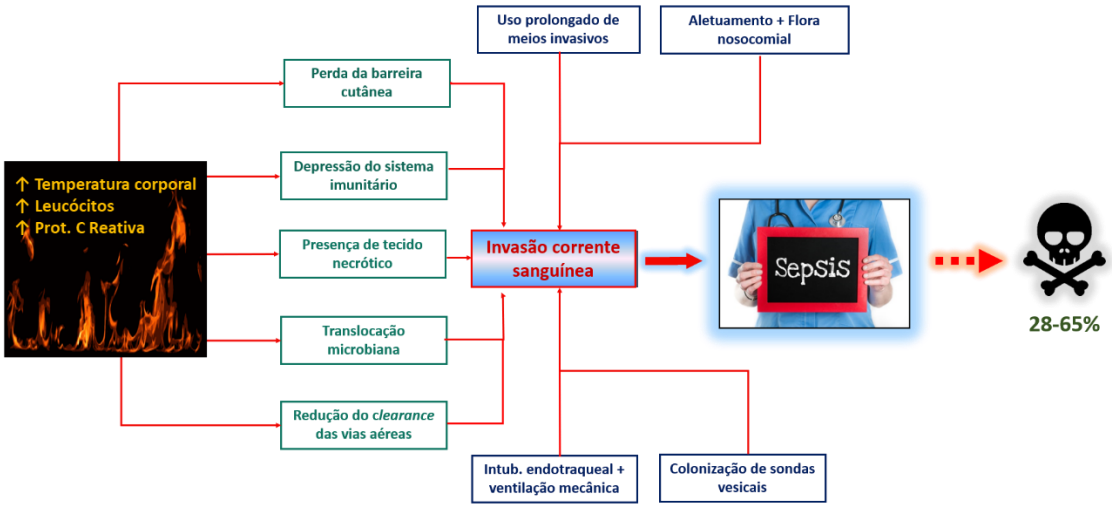


Figura 17 - Fatores de risco intrínsecos (verde) e extrínsecos (azul).

A infeção nos doentes queimados pode-se apresentar como uma infeção localizada (por exemplo, infeção das áreas queimadas, pneumonia isolada, infeção urinária, etc.) ou assumir um carácter sistémico, com invasão da corrente sanguínea por microrganismos (provenientes ou não de eventuais infeções localizadas prévias), sua multiplicação e atingimento de órgãos à distância, caracterizando um quadro de sepsis.

Devido ao grande desenvolvimento das modernas técnicas de ressuscitação e tratamento intensivo, os processos infeciosos, nomeadamente a sepsis, substituíram o choque séptico inicial como principal causa de morte em doentes queimados.

46.2. Infeção localizada na área queimada

De entre os sinais suspeitos de infeção da área queimada, os mais comuns são:

- A conversão de uma queimadura de espessura cutânea parcial em uma de espessura total;
- Mudanças na cor de placas de necrose cutânea provocada por queimaduras de 3º grau (habitualmente designada por escara), que podem assumir uma tonalidade castanho-acinzentada ou negra, ou então azul-esverdeada (piociânica), caso a infeção se deva a *Pseudomonas aeruginosa*, à qual se associa um odor característico;
- Aparecimento de eritema ou edema violáceo no tecido normal junto aos bordos das queimaduras;
- Separação súbita da escara em relação aos tecidos SC e/ou degeneração das lesões com o aparecimento de uma nova escara.

A infeção da área queimada pode apresentar-se com diversos quadros clínicos, entre os quais:

- Impétigo, caracterizado por uma perda do epitélio numa região anatómica já reepitelizada (zonas enxertadas, queimaduras de 2º grau já cicatrizadas, zonas dadoras);
- Infeção de feridas cirúrgicas, com presença de exsudato purulento numa área escarectomizada ou em zonas dadoras ainda não epitelizadas;
- Celulite, com eritema e inflamação aparecendo em tecidos previamente saudáveis adjacentes às queimaduras ou com os estigmas de uma situação invasiva, com separação da escara ou aparecimento de coloração violácea, acinzentada ou negra;
- Pode ser acompanhada de sinais de infeção sistémica.

O tratamento da infeção local da queimadura pode ser feito pela aplicação de agentes antimicrobianos tópicos e/ou desbridamento cirúrgico precoce das zonas afetadas, evitando a disseminação da infeção (controlo do foco infecioso). De entre os agentes tópicos mais utilizados, quer na prevenção quer no tratamento, da infeção localizada salientam-se:

- Creme de sulfadizina de prata, eventualmente associada a nitrato de cério (para permitir uma melhor penetração do produto na escara, diminuindo o risco de infeção das zonas subjacentes);
- Apósitos de libertação lenta de prata;
- Creme de iodopovidona;
- Gel de polihaxanida-betaína;
- Acetato de mafenide, reservado para infeções do pavilhão auricular, por ter uma aplicação dolorosa, etc.

A aplicação de soluções com nitrato de prata está atualmente abandonada devido à sua toxicidade e ao facto de manchar todas as superfícies em que era usado. Em alguns países pobres, mantém-se a utilização de productos de origen natural, como o mel. Obviamente, sempre que há suspeita de uma infeção invasiva em curso, está indicada a administração de agentes antimicrobianos sistémicos.

46.3. Infeção sistémica

Quando há invasão microbiana da corrente sanguínea, a infeção torna-se sistémica e desencadeia uma resposta inflamatória marcada, originando alterações imuno-fisiopatológicas deletérias, caracterizando um quadro de sepsis [8-10].

Trata-se de um processo evolutivo e complexo, implicando a presença simultânea de infeção e resposta desregulada do hospedeiro e, se não for controlado, pode evoluir para choque séptico com uma taxa de mortalidade muito elevada. É uma síndrome comum, grave e muitas vezes fatal, causando tantas mortes anualmente quanto aquelas resultantes do enfarte agudo do miocárdio. Nos doentes queimados, a sepsis é hoje a principal causa de morte, atingindo uma taxa que varia de 28% a 65% [11-14].

A partir do momento em que os microrganismos entram na corrente sanguínea, o quadro séptico desenvolve-se de uma forma progressiva (incluindo febre, taquipneia, hipotensão, alteração mental, hiperglicemia inexplicável, etc.), cuja gravidade e velocidade estão dependentes da virulência do agente e da capacidade de defesa do hospedeiro, culminando num quadro de choque séptico e falência multiorgânica, com desenlace fatal na ausência da terapêutica antimicrobiana e medidas de suporte. É crucial iniciar o mais precocemente possível uma terapêutica antimicrobiana adequada porque está demonstrada a existência uma relação direta entre o seu atraso ou inadequação e o aumento da mortalidade, que duplica a cada 24 horas sem terapia uma vez de desencadeada a infeção e, caso surja hipotensão, pode mesmo atingir um incremento de 7% por cada hora [15, 16]. Infelizmente, a terapêutica antimicrobiana, para além da sua potencial toxicidade, implica sempre o risco de desenvolvimento de resistências microbianas e a sua disseminação pela comunidade, o que, a prazo, vai tornar ineficaz o fármaco utilizado, pelo que, atendendo ao desenvolvimento cada vez mais esparso de novos agentes, exige que a prescrição seja feita de uma forma racional e rigorosa, apenas face à infeção comprovada ou suspeita fundada da sua presença [17].

Nos doentes queimados, a suspeita e o diagnóstico de um quadro séptico são mais difíceis que em outras lesões traumáticas porque as queimaduras extensas acompanham-se invariavelmente de uma reação inflamatória intensa que se refletem em sinais clínicos que mimetizam um quadro infecioso mesmo na ausência de qualquer infeção. Isto faz com que, por exemplo, valores de temperatura corporal até 38,5ºC, leucocitose ou aumento dos níveis de proteínas de fase aguda sejam uma constante nestes doentes na ausência de qualquer invasão microbiológica. É por este motivo que os sinais clínicos de sepsis em doentes queimados propostos pela *American Burns Association* apresentam *cut-offs* mais elevados que os existentes para doentes não queimados [18]. Esta maior dificuldade diagnóstica com base apenas em critérios clínicos, tem levado à procura de meios auxiliares que, de alguma forma, proporcionem uma maior solidez à suspeita de infeção em curso. Tendo em conta que nos quadros sépticos as alterações imagiológicas estão frequentemente ausentes, a opção mais segura passa pela utilização de exames laboratoriais que reforcem a hipótese diagnóstica.

O padrão ouro atual é ainda constituído pelas culturas microbiológicas, mas, infelizmente, além de apresentarem uma percentagem elevada de falsos negativos, para a obtenção dos seus resultados são precisas, na maior parte dos hospitais, entre 48 e 72 horas, o que não se compadece com a gravidade potencial de um quadro séptico e com a necessidade de início imediato da terapia antimicrobiana.

Enquanto a confirmação definitiva não está disponível, a utilização de biomarcadores laboratoriais, sempre associada (e nunca se sobrepondo) a um exame clínico rigoroso pode dar indicações preciosas [19].

Os biomarcadores podem ser definidos como moléculas bioquímicas ou alterações fisicamente mensuráveis resultantes da ocorrência de processos fisiológicos ou patológicos ou ainda de respostas farmacológicas a intervenções terapêuticas. Na sepsis, um biomarcador ideal deve ser capaz de:

- Distinguir a sepsis verdadeira de uma reação inflamatória sistémica;
- Refletir a evolução da infeção e sua resposta à terapia;
- Ser rapidamente detetável, tecnicamente simples, não invasivo e de baixo custo.

Infelizmente, um biomarcador com todas estas características ainda não foi descoberto, embora alguns deles, mesmo apresentando algumas limitações, possam ter bastante utilidade prática. De entre os mais frequentemente disponíveis na maioria dos hospitais, um dos mais recomendados para ajudar no diagnóstico da sepsis no doente queimado é a procalcitonina [20]. Em condições normais esta pró-hormona é segregada nas células C da tiroide, sendo praticamente indetetável no sangue. Esses níveis sofrem um aumento marcado (até 1.000 vezes) logo após 2 a 4 horas do início da sepsis, diminuindo rapidamente após instituição de uma terapia antimicrobiana bem-sucedida [21]. Evidências científicas corroboram que a procalcitonina tem boa capacidade de distinguir entre resposta inflamatória sistémica não infeciosa e quadros sépticos de origem bacteriana nos doentes queimados [22, 23], permitindo igualmente monitorizar a terapêutica e suspendê-la de uma forma mais segura e mais precoce [24].

46.4. Terapêutica antimicrobiana em doentes queimados

Para a instituição de uma terapêutica antimicrobiana adequada é fundamental conhecer as características PK/PD particulares dos doentes queimados.

A primeira noção a ter em conta é que estes doentes apresentam, de uma forma geral, volume de distribuição aumentado, resultante das alterações da permeabilidade vascular provocadas pelas queimaduras e diminuição da pressão oncótica, com passagem de líquidos, proteínas e eletrólitos para o espaço intersticial e formação de edema, que se generaliza a todo o corpo nas queimaduras envolvendo mais de 25% da superfície corporal. Esta saída de líquidos vai atingir o seu pico às 48 a 72h pós-queimaduras, implicando a necessidade de administração de grande quantidade de fluidos por via EV para a sua reposição. Durante este período, o doente apresenta também uma diminuição da motilidade gastrointestinal e da absorção de medicamentos.

A partir das 48 a 72h, os doentes iniciam uma segunda fase caracterizada por um aumento marcado da taxa metabólica se pode manter por 1 a 3 anos. Há então um aumento da contractilidade e do débito cardíaco, com aumento do fluxo sanguíneo para o fígado e para o rim, o que se pode associar a um aumento do metabolismo hepático e da *Clearance* renal de medicamentos, enquanto a nível intestinal passa a haver uma mais rápida absorção.

Para além disso, os doentes sofrem alguma saída de fármacos através dos fluidos exsudados pelas zonas queimadas [25].

As alterações PK/PD dos doentes queimados fazem com que por norma esteja indicada a administração de doses mais elevadas e/ou mais frequentes de antibióticos para manter concentrações séricas eficazes. A evolução do doente queimado, dependente das suas características particulares e do seu tratamento médico e cirúrgico, é evidentemente um processo dinâmico em que diferentes fases de ressuscitação e de resposta hipermetabólica se podem suceder durante todo o internamento, o que implica a necessidade de uma avaliação diária [26]. No que diz respeito à terapêutica antimicrobiana, tendo em conta as diferentes características individuais dos doentes, as alterações PK/PD provocadas pelas queimaduras e a possibilidade de efeito não linear dos antibióticos está indicada, sempre que possível, a realização de doseamentos séricos periódicos dos antibióticos para monitorizar a sua eficácia e o seu risco tóxico (por exemplo, aminoglicosídeos e vancomicina) [27].

Tal como na grande maioria das situações traumáticas, a terapia antimicrobiana profilática propriamente dita está contraindicada nos doentes queimados devido ao risco de indução de resistências microbianas. Isso não obsta a que a profilaxia cirúrgica esteja sempre indicada, devendo ser administrada uma dose única eficaz de antibiótico, por via endovenosa, cerca de 30 a 60 minutos antes da intervenção, com repicagem às 3 horas se a cirurgia se prolongar [28]. O agente habitualmente indicado é um β-lactâmico de espectro estreito (por exemplo, cefazolina 2 g) ou, em caso de alergia medicamentosa, um macrólido ou uma quinolona. Uma dose única de vancomicina (1 g) deverá ser administrada se houver colonização por MRSA.

Face a suspeitas clínicas fundadas de infeção, em particular quando secundadas por níveis alterados de biomarcadores, deve ser iniciada quanto antes uma terapêutica antimicrobiana eficaz, imediatamente após a colheita de amostras para exame microbiológico. Tendo em conta a demora na obtenção da identificação dos microrganismos e os resultados dos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos, essa terapêutica inicial deverá ser feita de uma forma empírica, utilizando antibiótico(s) de largo espectro, cobrindo a(s) espécie(s) infetante(s). Logo que se conheça qual o microrganismo ou microrganismos causais, bem as suas sensibilidades, deve ser feita de-escalação para o antibiótico eficaz de menor espectro, para diminuir o risco tóxico e a indução de resistências.

Na escolha do antibiótico empírico inicial convém saber há quanto tempo foram as queimaduras, há quanto tempo o doente está internado, se está ou não ventilado, quais as suas comorbilidades e alergias, se houve outros internamentos recentes e quais os antimicrobianos que possa eventualmente ter tomado. Existe um padrão habitual de evolução temporal na colonização das queimaduras, que deve ser levado em consideração.

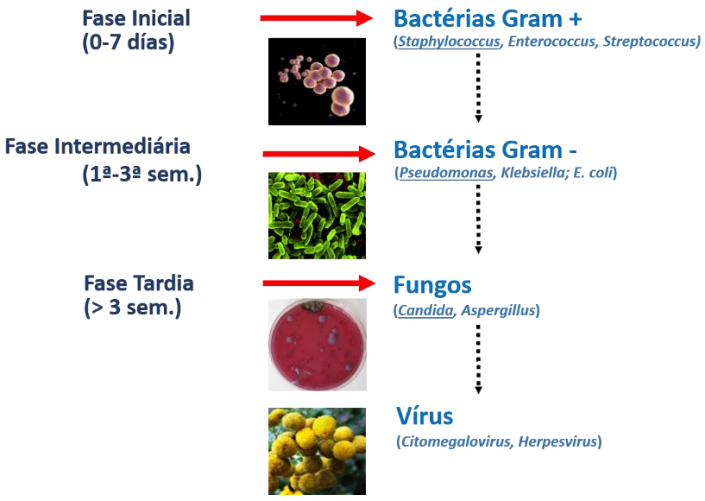


Figura 18 - Evolução temporal da colonização da superfície das queimaduras.

Na primeira semana, a colonização da pele deve-se predominantemente a bactérias Gram-positivas comensais da pele, enquanto bactérias Gram-negativas do trato gastrointestinal do doente, como *Pseudomonas*, aparecem com maior frequência entre a 2ª e a 3ª semana [29]. Os fungos e vírus aparecem mais tarde, quando já há uma diminuição significativa das defesas, geralmente após a 3ª semana.

Normalmente nos primeiros 5 dias de internamento hospitalar, caso surja infeção, e na ausência de fatores de risco particulares (como imunossupressão, comorbilidades, internamento e/ou antibioterapia prévios, etc.), os agentes causais serão, em princípio,

constituídos por microrganismos provenientes da comunidade, com menor probabilidade de apresentarem resistências a diversos grupos antibióticos. A partir do 5º dia, e com resultado da colonização das queimaduras por bactérias do tubo digestivo do doente e da flora nosocomial, existe forte probabilidade de a infeção ser devida a microrganismos MDR, pelo que deverão ser utilizados antibióticos ou associações de antibióticos cobrindo um espectro ainda mais alargado.

O conhecimento da flora hospitalar e do seu padrão de resistências aos antibióticos é extremamente valioso para orientar a escolha inicial do agente antimicrobiano empírico, pelo que a existência de cartas microbiológicas anualmente atualizadas é uma grande mais-valia.

Face a uma infeção bacteriana, os níveis de procalcitonina podem também dar uma sugestão inicial grosseira sobre o tipo de microrganismo envolvido, uma vez que os Gram-positivos raramente originam valores superiores a 3 ng/mL, enquanto as infeções por Gram-negativos nunca estão associadas a valores inferiores a 0,5 ng/mL, e sejam comuns valores superiores a 5-10 mg/mL, pelo que níveis de dois dígitos corresponderão na maioria das vezes a este tipo de agente infecioso [30].

Uma vez iniciada a terapêutica antimicrobiana, esta deverá ser idealmente reavaliada a cada 3 dias, atendendo ao estado clínico do doente, aos valores dos biomarcadores (designadamente a procalcitonina) e aos resultados dos exames microbiológicos e dos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos, se disponíveis. Com base nesses dados, é altura de se proceder à substituição de antibiótico se indicada, ou à sua de-escalação, se possível. Deverão igualmente ser colhidas novas amostras para exames microbiológicos e de sensibilidade microbiana. Após os seis dias, a antibioterapia poderá eventualmente ser suspensa de acordo, se tal for permitido por uma boa evolução clínica e pelos níveis de procalcitonina (se esta apresentar um perfil claramente decrescente, com valores diários inferiores em 50% aos do dia anterior, e atingindo valores absolutos inferiores a 80% do seu pico máximo ou a 0,5 ng/ml). Caso não aconteça, o ciclo deverá ser repetido e entretanto ponderada a eventual existência de infeção de origem não bacteriana ou de foco infecioso não controlado.

É imprescindível que cada Unidade de Queimados crie o seu próprio protocolo de terapia antimicrobiana, que todos o conheçam, para que os doentes possam ser medicados de forma segura e eficaz, reduzindo a morbilidade e mortalidade e, em simultâneo, limitando o aparecimento de resistências microbianas e diminuindo os custos hospitalares.

Bibliografia

1. Church D, Elsayed S, Reid O et al. Burn wound infections. Clin Microbiol Rev 2006;19:403-434. DOI:10.1128/CMR.19.2.403-434.2006.st 2000; 118:146-155.
2. World Health Organization. Burns. https://www. who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns (WHO, 2018)

3. Peck M, Pressman MA. The correlation between burn mortality rates from fire and flame and economic status of countries. Burns 2013;39:1054-1059. DOI:1016/j.burns.2013.04.010
4. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA et al. Burn injury. Nat Rev Dis Primers 2020;6:11. DOI:10.1038/s41572-020-0145-5
5. Guggenheim M, Zbinden R, Handschin AE et al. Changes in bacterial isolates from burn wounds and their antibiograms: a 20-year study (1986-2005). DOI:1016/j.burns.2008.09.004
6. Zhang P, Zou B, Liou YC et al. The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury. Burns Trauma 2021;9:tkaa047. DOI:10.1093/burnst/tkaa047
7. Salyer CE, Bomholt C, Beckmann N et al. Novel therapeutics for the treatment of burn infection. Surgical Infections 2021;12:113-120. DOI:10.1089/sur.2020.104
8. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C et al. The pathogenesis of sepsis. Annu Rev Pathol. 2011;6:19-48. DOI:10.1146/annurev-pathol-011110-130327
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-810. DOI:10.1001/jama.2016.0287
10. Cavaillon JM, Singer M, Skirecki T. EMBO Mol Med 2020: e10128. DOI:10.15252/emmm.201810128
11. Sharma BR, Harish D, Singh VP et al. Septicemia as a cause of death in burns: an autopsy study. Burns 2006;32:545-549. DOI:10.1016/j.burns.2006.02.008
12. D'Avignon LC, Hogan BK, Murray CK et al. Contribution of bacterial and viral infections to attributable mortality in patients with severe burns: an autopsy series. DOI:10.1016/j.burns.2009.11.007
13. Bloemsma GC, Dokter J, Boxma H et al. Mortality and causes of death in a burn centre. Burns 2008;24:1103-1107. DOI:1016/j.burns.2008.02.010
14. Alp E, Coruh A, Gunay GK et al. Risk factors for nosocomial infection and mortality in burn patients: 10 years of experience at a university hospital. J Burn Care Res 2012;33:379-385. DOI:10.1097/BCR.0b013e318234966c
15. Subserviola-Cañas B, Jauregui R, Ballesteros Ma et al. Effects of antibiotic administration delay and inadequacy upon the survival of septic shock patients. Med Intensiva 2015;39:459-466. DOI:10.1016/j.medin.2014.12.006
16. Kumar A, Roberts D Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006; 34:1598-1596.DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
17. Murray JL, Ikuta KS, Shahara F et al. (at Antimicrobial Resistance Collaborators). Global burden of antimicrobials resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399:629–55
DOI:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
18. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. J Burn Care Res. 2007; 28:776-790. DOI:10.1097/bcr.0b013e3181599bc9
19. Jin H, Liu z, Xiao Y, Fan X et al. Prediction of sepsis in trauma patients.
Burns & Trauma 2014;2:106-113. DOI:0.4103/2321-3868.135479
20. Lavrentieva A, Papadopoulou S, Kioumis J et al. PCT as a diagnostic and prognostic tool in burn patients. Whether time course has a role in monitoring sepsis treatment. Burns. 2012;38:356-363. DOI:1016/j.burns.2011.08.021
21. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. Ann Lab Med. 2014;34:263-273.
DOI:10.3343/alm.2014.34.4.263
22. Cabral L, Afreixo V, Santos F, Almeida L, Paiva JA. Procalcitonin for the early diagnosis of sepsis in burn patients: a retrospective study. Burns 2017;43:1427-1434. DOI:10.1016/j.burns.2017.03.026
23. Nunez Lopez O, Cambiaso-Daniel J, Branski LK, Norbury WB, Herndon DN. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives. Ther Clin Risk Manag 2017;13:1107-1117. DOI:10.2147/TCRM.S119938
24. Cabral L, Afreixo V, Meireles R et al. Checking procalcitonin suitability for prognosis and antimicrobial therapy monitoring in burn patients. Burns Trauma 2018;6:10. DOI:10.1186/s41038-018-0112-5
25. Cota J, Fakhri Ravari A, Rowan MP et al. Intravenous antibiotic and antifungal agent pharmacokinetic-pharmacodynamic dosing in adults with severe burn injury. Clin Ther 2016;39:2016–2031. DOI:10.1016/j.clinthera.2016.08.001
26. Pruskowiski KA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents in burn patients. Surgical Infections 2021;22:77-82. DOI: 10.1089/sur.2020.375
27. Fournier A et al. Impact of real-time therapeutic drug monitoring on the prescription of antibiotics in burn patients requiring admission to the intensive care unit. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e01818-17. DOI:10.1128/AAC.01818-17.
28. Hawn MT, Richman JS, Vick CC et al. Timing of surgical antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infection. JAMA Surg 2013;148:649-57. DOI:10.1001/jamasurg.2013.134
29. Ladhani HA, Yowler CJ, Claridge JA. Burn wound colonization, infection, and sepsis. Surg Infect (Larchmt) 2021;22:44-48. DOI:10.1089/sur.2020.346
30. Cabral L, Afreixo V, Meireles R et al. Evaluation of procalcitonin accuracy for the distinction between Gram-negative and Gram-positive bacterial sepsis in burn patients. J Burn Care Res 2019;40:112-119. DOI:10.1093/jbcr/iry058

47. Sepsis

Nuno Príncipe, MD

Centro Hospitalar Universitário de São João

Sepsis é a principal complicação da infeção que leva o doente à morte, especialmente se não reconhecida e imediatamente abordada. Define-se com uma síndrome evolutiva ao longo do tempo, de expressão clínica e analítica dependente das características inatas do hospedeiro (ou doente) e das particularidades do(s) agente(s), tornando-a por vezes difícil de ser reconhecida. O que diferencia sepsis de infeção é a resposta desregulada do hospedeiro, responsável por hipoperfusão, inflamação não controlada e disfunção orgânica [1].

A disfunção orgânica induzida pela sepsis pode ser detetada em exame físico e/ou em estudos analíticos. A sua quantificação é feita de acordo com a variação aguda da pontuação do *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) *Score*, quando ≥2 em relação ao basal do doente, consequente a uma infeção. O SOFA é um sistema de classificação de disfunção orgânica, que se caracteriza pela avaliação dos sistemas respiratório, da coagulação, hepático, cardiovascular, renal e do SNC, de acordo com parâmetros objetivos, aos quais se atribui uma pontuação em função das alterações detetadas. A classificação para cada sistema varia entre 0 (ausência de alterações detetadas) e 4 (maior gravidade de alterações detetadas), podendo variar no seu global entre 0 e um máximo de 24. A pontuação SOFA relaciona-se com a gravidade clínica e risco de mortalidade [1].

O choque séptico é um subtipo de sepsis associado a profundas alterações circulatórias, celulares e metabólicas, que condicionam um aumento substancial do risco de mortalidade. Define-se como sepsis com hipotensão persistente, com necessidade de utilização de vasopressores para obtenção de pressões arteriais médias ≥65 mmHg e lactato > 2 mmol/L, apesar de ressuscitação volémica adequada. Nestes casos, a mortalidade hospitalar dos doentes é superior a 40% [1].

A OMS já reconheceu a sepsis como uma prioridade em saúde. Estima-se que apenas no ano de 2017 tenham ocorrido 48,9 milhões de casos de sepsis em todo o mundo e que a sepsis tenha sido responsável por cerca de 11 milhões de óbitos. A incidência de sepsis está a aumentar no mundo inteiro devido ao envelhecimento da população (dados do Serviço de Saúde Inglês sugere que 77,5% dos óbitos em pessoas com ≥75 anos ocorreram por sepsis) e ao aumento das intervenções terapêuticas (implantação de DM, cirurgias, quimioterapia, terapêuticas

monoclonais, transplante de órgãos, etc.) que permitem maiores sobrevidas a um maior número de doentes.

Nos EUA, a sepsis é considerada um grave problema de saúde publica, responsável por custos em saúde superiores 20 milhões de dólares (cerca de 5,2% do custo total dos hospitais americanos em 2011) [1, 2].

A sepsis pode ser difícil de reconhecer e o seu diagnóstico atrasado, com importantes consequências para os doentes e sistemas de saúde. Não existem sinais ou sintomas patognomónicos de sepsis ou de infeção. E não existem exames auxiliares de diagnóstico capazes de diagnosticar sepsis, ou infeção, com sensibilidade e especificidade de 100%. Assim, há margem para atrasos no diagnóstico e consequentemente para o início do tratamento, sabendo-se de antemão que o atraso no início do tratamento eficaz destes doentes se correlaciona com o aumento da sua morbimortalidade [3].

O tratamento da sepsis assenta na administração de antimicrobianos (os considerados adequados tendo em consideração o foco mais provável de infeção e, em simultâneo, os mais eficazes para os agentes mais provavelmente envolvidos na infeção), coadjuvado por medidas de controlo do foco da infeção, quando possível. Paralelamente, é necessária terapêutica de suporte, nomeadamente intervenção hemodinâmica (fluidos EV e suporte vasopressor), medidas de suporte das várias disfunções orgânicas que se possam vir a manifestar (exemplo: administração de oxigénio, VMI ou não invasiva, técnicas de suporte renal, transfusão de componentes sanguíneos e derivados, etc.) [3].

Infelizmente, ainda não existem terapêuticas especificas para a sepsis, com força de recomendação elevada que sustentem a sua utilização disseminada. Em rigor, falar de uma terapêutica especifica para a sepsis seria ter a ousadia de querer simplificar um tema ainda muito complexo e incompletamente compreendido. A interação entre os agentes causadores da infeção e o hospedeiro, com todas as particularidades que o tornam único (género, idade, diversidade genética, comorbilidades, microbioma, etc.), tornam difícil a aceitação da existência de apenas “uma sepsis”, igual para todos os doentes [2].

Apresenta-se, de seguida, uma seleção atualizada de algumas terapêuticas inovadoras para a sepsis que, embora careçam de força de evidência suficiente para que possam, no imediato, ser utilizadas, poderão vir a trazer benefícios aos doentes. Algumas destas terapêuticas ainda não ultrapassaram a fase da experimentação animal e outras, apesar de já terem sido testadas em humanos, apenas o foram em grupos restritos de doentes. Um número ainda menor destas terapêuticas já foram ou estão a ser testadas em ensaios clínicos de maior dimensão. Estas terapêuticas visam alvos específicos nos agentes causadores da infeção ou nos hospedeiros. Por uma questão pedagógica, serão divididas em dois grupos [4, 5].

47.1. Terapêuticas inovadoras dirigidas aos agentes causadores de infeção

- *Suvratoxumab*: AcM IgG1 kappa. Inibe a toxina α produzida por *S. aureus*. É proposta uma utilização pré-emptiva em doentes ventilados em UCI, colonizados com MSSA ou MRSA, como forma de reduzir a incidência de pneumonia associada à ventilação. Demonstrou tendência a redução da incidência de pneumonia associada à ventilação por este agente.
- *Salvecin*® (tosatoxumab): AcM IgG1 contra a toxina α do *S. aureus* (MSSA ou MRSA). Proposta utilização como terapêutica adjuvante ao tratamento *standard* com antibiótico, da pneumonia a este agente (seja adquirida da comunidade ou nosocomial, incluindo a pneumonia associada à ventilação), promovendo a resolução mais rápida da infeção. Demonstrou tendência a redução do tempo de VMI.
- MEDI3902: AcM Ig G1 que se liga a proteínas especificas da membrana (PcrV e Psl) da *P. aeruginosa*, favorecendo a sua opsonização pelo sistema imune do hospedeiro e impedindo a sua ligação às células epiteliais do hospedeiro. Proposta uma administração profilática em doentes colonizados por este agente com suspeita de pneumonia associada à ventilação.
- CAL02: Agente lipossomal capaz de anular toxinas bacterianas, em teoria capaz de reduzir *scores* de disfunção orgânica associada a infeções com estas características.

47.2. Terapêuticas inovadoras dirigidas a alvos específicos do hospedeiro

Para efeitos pedagógicos, estas serão subdivididas em grupos relacionados com os sistemas onde exercem o seu efeito. As farmacoterapias que modulam a resposta do sistema imune serão adicionalmente subdivididas em dois subgrupos: as que inibem a hiperinflamação e os imunoestimuladores.

- Alvo: Sistema da Coagulação:
    - Trombomodulina: altera a atividade da trombina, de pro-coagulante para anticoagulante, através da ativação da proteína C. Tem efeito na coagulação intravascular disseminada melhorando os parâmetros analíticos. Inibe ainda citoquinas pro-inflamatórias. Reduziu mortalidade em doentes sépticos com coagulopatia, em análise *post-hoc* do estudo SCARLET, estudo que inicialmente não demonstrou efeito na mortalidade. Sem resultados positivos sustentados em estudos posteriores nesta população de doentes. Apesar disso, já aprovada no Japão para o tratamento da coagulopatia induzida pela sepsis.

- Alvo: Endotélio:
    - *Adrecizumab*: AcM anti-adrenomedulina (ADM). Equilibra a quantidade de ADM no sangue e no tecido intersticial, promovendo o transporte da ADM intersticial para a circulação, reduzindo a vasodilatação e a disfunção endotelial (ex: o *leak* capilar). O estudo *AdrenOSS-2* demonstrou tendência a resultados positivos (diminuição do *SOFA* e da mortalidade) em doentes com choque séptico e ADM >70 pg/mL.
    - Selepressina: maior eficácia na normalização da pressão arterial (PA) e melhoria de alguns outros indicadores (redução da necessidade de noradrenalina, utilização de fluidos, tempo de VMI e mortalidade), em comparação com a vasopressina, mas sem significado estatístico.
- Alvo: Lesão Multiorgânica:
    - Fosfatase alcalina: inicialmente investigada para utilização na LRA de etiologia séptica, aproveitando os seus efeitos anti-inflamatórios nefroprotetores. Apesar da ausência de resultados positivos para este resultado, foi notada uma redução da mortalidade global aos 90 dias, por um mecanismo ainda por esclarecer.
- Alvo: Sistema Imune - Inibição da hiperinflamação:
    - *Afelimomab*: AcM Anti-TNFα. Demonstrou diminuição da mortalidade em doentes com IL-6 >1000 pg/ml.
    - *Anakinra*. Antagonista do recetor humano da IL-1. Demonstrou diminuição da mortalidade em doentes com níveis séricos de IL-1 receptor antagonist >2,071 pg/mL.
    - *Nangibotide:* antagonista sintético do Triggering receptor expressed on myeloid cells - 1, com efeitos imunomoduladores em monócitos e neutrófilos, capaz de reduzir a ativação dos leucócitos e a resposta imune inata. A sua utilização associou-se a redução da disfunção multiorgânica e redução do tempo de internamento em UCI.
    - Antibióticos com propriedades anti-inflamatórias
        - Tetraciclinas: inibem a produção das citoquinas induzidas pelos LPS das membranas das bactérias e a ativação das caspases (bloqueia a maturação da IL-1).
        - Macrólidos: diminuem os níveis da IL-10 e TNF e aumentam os níveis da IL-6, apresentando um efeito simultaneamente pro- e anti-inflamatórios. Limitam a hiperinflamação e revertem a imunoparesia.

- Imunomodulação não farmacológica
    - Hemoperfusão com polimixina B. Remove apenas os LPS ativados pelo *toll-like receptor* 4.
    - *Cytosorb*®. Sistema de adsorção que remove moléculas entre 5-60kDa das categorias: *pathogen-associated molecular patterns*, *damage-associated molecular patterns* e citoquinas inflamatórias. Série de casos pareceram indicar resultados favoráveis, mas um estudo controlado não comprovou eficácia.
    - Plasmaferese. Elimina moléculas nocivas e repõe as proteínas plasmáticas protetoras, restaurando a homeostasia. Aplicação limitada pelo aumento do volume de distribuição das citoquinas e a ausência de estudos de eficácia.

- Alvo: Sistema Imune - Imunoestimuladores:
    - GM-CSF. Favorece a resolução da infeção, mas sem benefício de mortalidade. Foram usadas doses diferentes nos diferentes estudos já realizados.
    - *Interferon* (IFN) ∂. Usado em doentes hemato-oncológicos e em doenças granulomatosas crónicas. Sem RCT na sepsis (apenas pequenos estudos).
    - IL-7. Promove maturação e sobrevida das células T. Em humanos, apenas efetuados estudos de segurança.
    - IL-15. Promove maturação das células T e NK. Em humanos, estudos escassos com resultados inconsistentes.
    - IgG, IV. Preparado de IgG com vários Ac específicos que neutralizam microrganismos e toxinas. RCT com resultados inconsistentes e as meta-análises não demonstraram benefício.
    - IgM, IV enriquecida. Em comparação com a IgG, foi mais eficaz em eliminar bactérias (gram-positivo e gram-negativo) e em reduzir mortalidade no choque séptico. RCT em curso.
    - *Multipotent mesenchymal stem cells*. Aumentam a *Clearance* bacteriana (endocitose macrofagica, secreção de peptídeos antimicrobianos, etc.), modulam a resposta imune (inibição da ativação das células T, melhoria da função das células B e da maturação das células dendríticas), limitam a apoptose e melhoram a reparação da lesão tecidular. Pequenos estudos em humanos foram promissores.

- Inibidores dos recetores *checkpoints*. Previnem a apoptose das células T. Tratamentos com Ac anti-*Programmed cell death* 1 (PD-1) e anti- *Programmed Cell Death Ligand* 1 (PD-L1), revertem a disfunção imune e melhoram a sobrevida em animais. Sem RCT em humanos.
- *Nivolumab:* AcM dirigida à proteína PD-1, que inibe a interação PD-1/PD-L1. Resulta em maior produção de IFN-ð e promoção de uma "melhor" resposta imune (redução da apoptose e melhoria da função das células T, neutrófilos e monócitos).

Os resultados clínicos com as terapêuticas especificas da sepsis têm sido até ao momento desapontantes. Este assunto já levou a enormes reflexões junto da comunidade científica internacional que se dedica à sepsis, chegando-se a algumas conclusões [2]:

- Há uma enorme variabilidade entre os modelos animais utilizados para investigação da sepsis, o que produz grande variabilidade de resultados, comprometendo a qualidade da investigação e a sua relevância científica.
- Em humanos, a abordagem "*one size fits all*" para a sepsis deverá ser substituída pela doutrina da medicina de precisão, face à enorme heterogeneidade da sepsis, devendo os doentes ser selecionados para os futuros ensaios clínicos com base em fenótipos clínicos de sepsis ou através da utilização de biomarcadores que permitam diferenciar subgrupos de doentes.

Reconhecendo estas, e seguramente outras, limitações à ciência que tem sido produzida até ao momento na área da sepsis, pode ajudar a não desaproveitar eventuais novos tratamentos que possam beneficiar "apenas" alguns doentes [2].

Bibliografia

1. Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. JAMA. 2016;315 (8):801-810.
2. Cavaillon JM et al. Sepsis therapies: learning from 30 years of failure of translational research to propose new leads. EMBO Mol Med (2020) 12:e10128.
3. Evans L et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Medicine. doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y
4. Steinhagen F et al. Immunotherapy in sepsis – brake or accelerate? Pharmacology & Therapeutics 208 (2020) 107476.
5. Vignon P et al. New Agents in Development for Sepsis: Any Reason for Hope? Drugs (2020) 80:1751-1761

48. Doentes críticos sob ECMO

Roberto Roncon, MD

Centro Hospitalar Universitário de São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

No passado, *Extra Corporeal Membrane Oxygenation* (ECMO) era uma opção terapêutica apenas disponível para um grupo muito restrito de doentes em unidades hospitalares especializadas na técnica, paradigma que se encontra em rápida e contemporânea mudança, sendo cada vez mais os doentes que beneficiam da mesma em todo o mundo [1].

Assistimos presentemente a uma importante difusão da técnica impulsionada pela publicação de evidência científica de elevada qualidade, particularmente do ECMO-venovenoso (VV) na Síndroma de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA) durante as pandemias do vírus influenza A subtipo H1N1 e do vírus SARS-CoV-2, mas também pelo desenvolvimento de equipamentos modernos, mais pequenos, biocompatíveis e portáteis. Os mais recentes oxigenadores em polimetilpenteno e as bombas centrifugadoras apresentam melhor biodisponibilidade e durabilidade, permitindo menores níveis de anticoagulação sistémica e consumo de hemoderivados, tornando a técnica mais segura. Por outro lado, os novos sistemas miniaturizados e ultracompactos permitem uma melhor portabilidade, tornando os resgates interhospitalares e o transporte para o centro de ECMO mais simples e seguro [1].

O ECMO consiste num circuito fechado que permite, através de uma bomba propulsora, que um fluxo contínuo drenado do sangue venoso seja devolvido ao doente, após a passagem do mesmo por uma membrana oxigenadora. Permite assim tanto a oxigenação como a remoção de dióxido de carbono.

No contexto da insuficiência respiratória grave, as modalidades utilizadas são o ECMO-VV, o ECMO-veno-arterial-venoso e a *extracorporeal carbon dioxide removal* ($ECCO_2R$), sendo que o ECMO-VV é o mais usado, particularmente nos doentes com SDRA. Fora deste contexto, o ECMO-veno-arterial (VA) proporciona um verdadeiro suporte hemodinâmico, através do bombeamento do sangue de retorno ao sistema arterial do doente [2].

A principal indicação para o ECMO-VV é o SDRA grave, cuja definição de Berlim inclui doentes com *ratio* $PaO_2/FiO_2 < 100$ (com pressão expiratória final positiva mínima aplicada de 5 cm H_2O). São considerados candidatos a ECMO-VV os doentes que mantêm *ratio* $PaO_2/FiO_2 < 100$ apesar do tratamento convencional otimizado e da implementação precoce do bloqueio neuromuscular e do decúbito ventral.

Do ponto de vista etiológico a maioria dos casos (aproximadamente 90%) dos doentes com SDRA estão associados a pneumonia aguda (bacteriana ou viral), pneumonite/pneumonia de aspiração e sepsis extrapulmonar. A embolia pulmonar (EP), a ponte para transplante pulmonar em doentes com doença pulmonar avançada e o trauma torácico são outras potenciais indicações. Nos doentes em lista ativa para transplante pulmonar a mortalidade associada a exacerbações agudas da patologia de base é muito relevante. Se por um lado, o ECMO-VV pode evitar o início de VMI que se associa a pior prognóstico, por outro lado permite a reabilitação motora e melhora o condicionamento global do doente para o transplante pulmonar. A rápida deambulação pode ser favorecida pelo *awake* ECMO, possível, por exemplo, através da introdução de uma cânula de duplo lúmen via jugular interna em doentes em respiração espontânea. Acrescenta-se, por último, que no período pós-transplante o ECMO pode ainda ser usado em doentes com disfunção primária do aloenxerto, tanto em doentes com insuficiência respiratória grave refratária, como também para minimizar a lesão pulmonar induzida pelo ventilador do aloenxerto. Por último, os doentes politraumatizados e com lesão multissistémica têm maior risco de hipoxemia grave e o ECMO-VV tem vindo a ser cada vez mais usado como terapêutica de resgate em doentes refratários ao tratamento convencional, usando sistemas sem anticoagulação e com resultados encorajadores.

O ECMO-VA assegura um suporte respiratório e hemodinâmico, o que no contexto da insuficiência respiratória com hipoxemia severa é infrequente, mas pode ser muito útil em doentes em choque circulatório refratário (não hiperdinâmico) com elevado suporte vasopressor ou no choque obstrutivo no contexto de EP [3].

Além da canulação venosa, é realizada uma canulação arterial, tipicamente a artéria femoral comum: o sangue é drenado pelo acesso venoso, oxigenado e devolvido à circulação arterial, fazendo um verdadeiro *bypass* coração-pulmão. A complicação mais comum é a isquemia do membro inferior canulado, que pode ser evitada através da canulação da artéria femoral superficial ipsilateral. Uma complicação menos comum, mas muito relevante é a hipoxia cerebral e coronária. Na conFiguração VA, o sangue oxigenado devolvido à circulação sistémica gera uma situação de hipoxia diferencial: hiperoxia dos membros inferiores e vísceras abdominais no circuito dependente do ECMO, por oposição à hipoxia cardíaca e cerebral dependente da ejeção do coração nativo.

A $ECCO_2R$ é uma técnica que permite a remoção de CO_2, mas não uma adequada oxigenação e é assegurada com fluxos de baixo débitoatravés de dispositivos VA e VV. Os dispositivos iniciais VA incluíam uma cânula para drenagem arterial, um pulmão artificial e uma cânula de retorno através de um acesso venoso central; tem como principal complicação a isquemia distal do membro inferior cuja artéria femoral se encontra canulada. Os dispositivos mais atuais VV incluem uma cânula de drenagem colocada num acesso venoso central, o pulmão artificial e uma bomba propulsora, que além de serem eficazes, permitem ainda evitar esta complicação. A técnica foi inicialmente desenvolvida como uma alternativa terapêutica adjuvante no SDRA. No contexto da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, a $ECCO_2R$ tem sido usada para evicção do início da VMI ou como facilitadora do desmame ventilatório.

48.1. Implicações na terapêutica antibiótica

A interação dos antibióticos durante a ECMO é complexa e provavelmente resulta em um nível subótimo dos antibióticos [4].

Uma vez que a ECMO é um tratamento emergente, faltam estudos de grande escala e multicêntricos dedicados às alterações PD ou PK dos antibióticos nesta população de doentes críticos. A maioria dos dados publicados provém de estudos observacionais de pequena dimensão. Os doentes em ECMO podem apresentar várias e amplas alterações na PK, algumas atribuíveis ao suporte de ECMO e outras relacionadas com a própria doença crítica. Os parâmetros alterados observados ex-vivo incluíram o T½, diminuição da depuração e aumento do volume de distribuição. Alguns desses efeitos podem ser atribuídos ao sequestro no circuito extracorporal de ECMO. Nomeadamente, está bem estabelecida a necessidade de doses mais altas de sedativos e analgésicos nos doentes críticos em ECMO, um fenómeno que se estende a vários antibióticos. Acresce que vários estudos experimentais e clínicos, em RN e adultos mostraram grande variabilidade e imprevisibilidade significativas na PD de vários antibióticos durante o suporte de ECMO [4].

A própria doença crítica pode por si só aumentar o volume de distribuição dos antibióticos. Este aspeto é particularmente relevante se tivermos em conta que já foram observadas grandes variações na PK entre doentes críticos e até no mesmo doente em diferentes fases da doença crítica. A IR ou IH pode, por sua vez, diminuir a depuração dos fármacos e diminuir o fluxo sanguíneo pulmonar.

Vários parâmetros específicos do circuito de ECMO podem também alterar a PK. Esses fenómenos dependem das propriedades do fármaco, tipo de circuito extracorporal, tipo de bomba e formação de biofilme. O circuito da ECMO compreende uma grande área de superfície que pode sequestrar fármacos, com revestimentos do circuito e componentes próprios que permitem a adsorção de antimicrobianos, reduzindo assim a sua biodisponibilidade. Esse efeito pode ser mais pronunciado em fármacos lipofílicos, embora esse efeito possa diminuir à medida que os locais de ligação saturam. Este aspeto pode também promover o circuito de ECMO como um reservatório com redistribuição subsequente no plasma. Por exemplo, o meropenem é fortemente sequestrado (80%), provavelmente afetando sua biodisponibilidade. Sequestro semelhante é observado para a cefazolina, a ampicilina, a gentamicina, o voriconazol e a vancomicina, mas a maioria dos estudos foi realizada *in vitro*. Este aspeto é relevante porque no caso da cefazolina, o estudo *in vivo* não conseguiu demonstrar um nível mais baixo do fármaco. O tipo de oxigenador parece também influenciar a adsorção dos antibióticos, o que está relacionado com a área de superfície e com as propriedades das membranas. As membranas antigas de silicone exibiam mais resíduos de fármacos do que as compostas por fibras ocas de polimetilpenteno presente nos oxigenadores modernos [5].

Bibliografia

1. Akoumianaki, E., Jonkman, A., Sklar, M.C. *et al.* A rational approach on the use of extracorporeal membrane oxygenation in severe hypoxemia: advanced technology is not a panacea. *Ann. Intensive Care* 11, 107 (2021).
2. Tramm R, Ilic D, Davies AR, Pellegrino VA, Romero L, Hodgson C. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. Cochrane Database Syst Rev 22, 1 (2015).
3. Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoff D, Kociol RD. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. Circ Heart Fail 11, e004905 (2018).
4. Gomez F, Veita J, Laudanski K. Antibiotics and ECMO in the Adult Population-Persistent Challenges and Practical Guides. Antibiotics (Basel) 4, 11 (2022).
5. Ha MA, Sieg AC. Evaluation of Altered Drug Pharmacokinetics in Critically Ill Adults Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. Pharmacotherapy 37, 221-235 (2017).

49. Infeções no doente de cuidados intensivos

João Gonçalves Pereira, MD, PhD

Hospital de Vila Franca de Xira; Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa

49.1. A importância da sepsis e da infeção na medicina intensiva

Um dos aspetos fundamentais para a boa utilização dos antibióticos assenta na limitação do seu emprego a situações onde eles sejam verdadeiramente necessários e resultem num benefício para o doente, o qual deverá ultrapassar de forma inequívoca os seus efeitos laterais, tanto individuais como ambientais. É assim vital identificar corretamente a infeção bem como a identificação do foco.

Esta identificação do foco é crítica, não só para facilitar a seleção adequada da terapêutica antibiótica (de acordo com os microrganismos prevalentes no local de infeção), mas também para promover a intervenção "mecânica" adequada, seja cirúrgica seja a remoção dum cateter, por exemplo.

Estudos epidemiológicos confirmaram a importância da sepsis em Medicina Intensiva. Num estudo de "*point prevalence*" de infeção em Medicina Intensiva [1] verificou-se uma prevalência muito elevada de doentes considerados infetados e a receberem terapêutica antibiótica (51%). Ainda que muitos desses diagnósticos pudessem não corresponder a verdadeiras infeções (mas sim colonizações ou mesmo processos inflamatórios estéreis, nesse mesmo estudo a mortalidade foi significativamente mais elevada nos doentes "infetados", 25% VS 11% (*odds ratio* 3.03, 95% CI 2.76-3.23). De salientar que neste estudo foram incluídas diferentes tipologias de doentes com infeção: adquiridas na comunidade (associadas a cuidados de saúde ou não), adquiridas no hospital, mas fora da Medicina Intensiva, adquirida na Medicina Intensiva.

Também os microrganismos envolvidos foram muito diversos, mas predominando o *S. aureus* (20.5%) e a *P. aeruginosa* (19.9%). Curiosamente a *Candida* ocupou a terceira posição (17%) [1].

Também em Portugal os estudos epidemiológicos permitiram identificar uma prevalência muito elevada de sepsis, desta vez identificada na admissão na Medicina Intensiva. Num estudo publicado em 2010 que envolveu mais de 4000 doentes, a prevalência de sepsis adquirida na comunidade foi de 22% [2]. Já num estudo mais recente, publicado em 2014, a prevalência de infeção na admissão em Medicina Intensiva foi de 44%, sendo que um terço dessas infeções corresponderam a doentes com infeção adquirida no hospital, prévia à transferência para Medicina Intensiva [3].

Mais recentemente, num estudo retrospetivo português de doentes em Medicina Intensiva apresentado no Congresso Nacional de Medicina Intensiva em abril de 2022, o estudo CIMBA, a prevalência de sepsis foi calculada em 31.3%. Estes doentes tiveram mortalidade mais elevada ao longo dos primeiros 30 dias (0.87% VS 0.6% por dia), independentemente de permanecerem ou não em Medicina Intensiva. Posteriormente esta diferença de mortalidade mantém-se estabilizada pelo menos nos dois anos subsequentes, em linha com o referido por *Rahmel* [4] e *Prescott* [5].

Foi igualmente demonstrado que a esta mortalidade de longo prazo, significativamente mais alta que a ocorrida numa população similar sem sepsis, se associa igualmente uma diminuição significativa da qualidade de vida em todas as suas dimensões, sendo que a recuperação pode ser lenta ou não ocorrer de todo [6].

Estes estudos epidemiológicos recentes [1–3], bem como outros [7] permitiram igualmente estabelecer uma ordenação dos focos mais prevalentes da infeção. A infeção mais vezes associada à sepsis, que mais vezes se complica de choque séptico e necessidade de admissão em Medicina Intensiva, é a ITR, em particular a pneumonia. Em segundo lugar, encontra-se a infeção intra-abdominal, embora nesta se verifique uma prevalência anormalmente elevada de choque séptico. Em terceiro as infeções do trato urinário, em particular a pielonefrite e a pionefrose. É claro que este tipo de lista é altamente dependente da população em análise.

A esta lista associa-se a importância das infeções adquiridas no hospital, em particular novamente a pneumonia, aqui com características particulares, a maioria das vezes associada a fenómenos de aspiração, complicada de hipoxemia e com mortalidade muito mais elevada (8), a infeção associada a CV, predominantemente o CVC, mas em número não desprezível o cateter venoso periférico (CVP) [9], e a infeção abdominal, aqui associada ao pós operatório, quer peritonite terciária clássica (por falência do controlo do foco) quer peritonite do pós-operatório, complicação de deiscência de anastomose duma “cirurgia limpa”.

Ainda neste contexto é importante salientar a questão da febre no doente crítico. É importante reconhecer que, em ambiente de Medicina Intensiva, a exposição a metodologias invasivas de diagnóstico e terapêutica, combinada com a exposição simultânea a diversas classes de fármacos e com a própria patologia que motiva a admissão, criam um ambiente onde a valorização de febre como sinal sugestivo de infeção resulta complicada. Na realidade existem múltiplas causas não infeciosas de febre em Medicina Intensiva, sendo estimado que ela se associa a complicações infeciosas em menos de metade dos casos [10].

Na pesquisa do foco de infeção, e quando a clínica não é elucidativa ou não foi suficientemente clarificada, devemos basear-nos na epidemiologia. Assim em casos de sepsis / choque séptico com foco pouco claro deve despistar-se sistematicamente a presença de pneumonia, infeção intra-abdominal e urinária. Importa salientar que a presença e magnitude das diferentes disfunções orgânicas pode ser útil. Por exemplo, a presença de hipóxia significativa deve levar a uma maior atenção à possibilidade de pneumonia ao passo que se predominar a disfunção hepato-celular será prudente ponderar um foco biliar.

A utilização de exames de imagem reveste-se de grande importância. Estes estudos permitem frequentemente confirmar o foco suspeito e levam a alterar a estratégia terapêutica, nomeadamente se se verificar a necessidade de implementar medidas de controlo do foco, em particular cirúrgico. Ou seja, intervenções de carácter não farmacológico, essencialmente mecânico, cujo objetivo primário é a redução do inóculo microbiano e a prevenção da conspurcação persistente. São exemplos de medidas de controlo do foco a realização de laparotomia para tratamento de peritonite secundária, por exemplo, pós perfuração do cólon, ou a remoção de um CVC associado a infeção.

Na avaliação de uma possível pneumonia comunitária, a radiografia de tórax é muitas vezes suficiente para esclarecer o diagnóstico. No entanto em doentes com pneumonia nosocomial (particularmente associada à VM) e com patologia pulmonar estrutural crónica é um exame difícil de interpretar sendo que a TC representa uma alternativa de maior sensibilidade e pode permitir a deteção de complicações associadas (por exemplo, empiema) bem como a identificação de atelectasia.

Na suspeita de infeção intra-abdominal o exame preferencial é a TC. Este fornece informações detalhadas de carácter anatómico que podem ser de grande utilidade se houver necessidade de intervenção cirúrgica.

A ecografia abdominal é uma alternativa prática e que pode ser realizada à cabeceira do doente. É limitada pela menor capacidade de detetar lesões de pequenas dimensões, prejudicada pela interposição de gás (por exemplo, em quadros de ileus) e de osso, pela obesidade, sendo que a sua acuidade depende da experiência do operador.

Já na infeção com ponto de partida urinário, é sempre mandatório excluir a presença de obstrução (habitualmente associada a litíase renal ou ureteral), a qual condiciona pionefrose, que obriga a desobstrução ou derivação urinária emergente. O doente pode caracteristicamente evoluir em choque séptico com disfunção multiorgânica, sem resposta à terapêutica antibiótica, pois a própria via urinária está cheia de pús, com pressão aumentada, impedindo a difusão dos diferentes fármacos.

Em termos de avaliação diagnóstica, outro aspeto crucial é o do diagnóstico microbiológico. Em casos de sepsis /choque séptico a colheita sistemática de hemoculturas deve ser considerada obrigatória. Devem ser colhidos dois conjuntos de hemoculturas através de punção venosa periférica, com cuidados de assepsia adequada e em dois locais diferentes. Esta última questão resulta da necessidade de valorizar o eventual crescimento do um agente colonizante habitual da pele, como os *Staphylococcus* coagulase-negativo. Nesta circunstância o crescimento numa amostra, sendo a outra negativa ou com um agente diferente, será considerado contaminação ao passo que se ambas as culturas forem positivas para o mesmo agente, aumenta a probabilidade de se tratar de uma verdadeira bacteremia [11].

A colheita de outros estudos microbiológicos deve ser informada pela avaliação do foco suspeito, devendo evitar-se a colheita de amostras de focos sem infeção. A presença de bactérias colonizantes ou a contaminação das amostras pode dificultar a interpretação do caso clínico e levar à sobreutilização de antibióticos.

A importância de se obter um diagnóstico microbiológico decorre não só do potencial impacto para o doente (por exemplo, permitir ajustar a antibioterapia inapropriada), mas também da possibilidade que oferece de se limitar a utilização desnecessária de antibióticos de largo espectro. Vários trabalhos recentes mostram que as estratégias de de-escalação (diminuição do espectro da antibioterapia empírica inicial para cobrir apenas o microrganismo identificado) são seguras, mesmo em populações de AR como sejam os doentes com sepsis/choque séptico ou os neutropénicos [12,13].

Por outro lado, permite manter atualizado o conhecimento sobre a flora microbiana local e a deteção de surtos por microrganismos menos frequentes.

49.2. Infeções Nosocomiais

Como referido anteriormente, a exposição do doente crítico a uma série de procedimentos invasivos cria descontinuidade nas suas barreiras naturais. Tal facto, associado ao efeito dos fármacos utilizados e da própria doença, coloca o doente em maior risco para a aquisição de infeções.

Ao longo do tempo de internamento hospitalar a flora endógena vai sendo misturada e substituída pela flora hospitalar. Bactérias como o *Acinectobacter baumanii*, a *P. aeruginosa*, as enterobacteriáceas MDR, o *S. aureus* resistente à oxacilina, colonizam o indivíduo, tanto mais quanto mais procedimentos invasivos forem realizados, e podem-se tornar predominantes, particularmente se houver exposição a antibióticos [14].

O desenvolvimento de infeções vai sempre depender de a capacidade dum clone bacteriano proliferar e de sofrer transformações fenotípicas que o leva a produzir elementos associados à virulência. No indivíduo internado estas condições são muitas vezes promovidas pela presença de material exógeno e da formação de biofilmes [15]. É o que se verifica com a algália, com os CVC e CVP, com o tubo traqueal.

No entanto, outras circunstâncias, do próprio hospedeiro, facilitam o desenvolvimento das infeções. No caso da pneumonia hospitalar um estudo português [16] evidenciou que esta é muito mais frequente no sexo masculino, nos indivíduos idosos e nos indivíduos com acidente vascular cerebral [17]. Curiosamente, este aumento de incidência acompanhou-se também do aumento de letalidade associada. Os autores interpretaram estes achados como traduzindo a associação entre a pneumonia hospitalar e a aspiração de conteúdo da cavidade oral, particularmente significativa no doente idoso ou com lesão neurológica.

Neste estudo a percentagem de doentes com pneumonia nosocomial com VM foi de apenas 18.8% [16], em linha com o referido noutros trabalhos, em que a maioria dos doentes com esta infeção não estava ventilado.

No entanto, os mesmos estudos têm confirmado a alta mortalidade associada a esta infeção (superior a 30%) pelo que as recomendações internacionais recomendam a utilização de espectro alargado de antibióticos [18], particularmente nos doentes considerados como tendo AR de mortalidade.

Ainda assim, diferentes estudos comparativos mostram ser seguro a redução global do tempo de antibioterapia para não mais de 7 dias [19], quer na pneumonia associada à ventilação, quer em outras infeções [20,21]. Embora pareça haver maior persistência de isolamento de bacilos Gram-negativo não fermentadores nos doentes que fizeram menos tempo de antibiótico, tal não se traduziu no aumento de mortalidade (sugerindo persistência de colonização e não de infeção) [19].

Em locais não vascularizados, tais como as próteses ortopédicas, o crescimento bacteriano é muito mais lento (por ausência de nutrientes) mas persistente, uma vez que não existe atividade imunitária significativa. Dessa forma, mesmo inóculos muito pequenos, podem levar, com o tempo à formação de biofilmes e a infeções graves [22].

Este tipo de colonização é também evidente nos CV. Uma vez que os mesmos podem ser colonizados no seu exterior ou no seu interior, nem sempre os biofilmes estão em contacto com a pele ou as suas estruturas, pelo que a ausência de sinais inflamatórios não exclui a possibilidade de infeção. Em doentes críticos com sinais clínicos de infeção "de novo", sem foco identificado, é geralmente recomendado a remoção dos CVC sempre que possível [23].

52.1. Limites e riscos da terapêutica antibiótica

A vontade de cada médico de oferecer ao seu doente o *restitutio ad integrum* contribuiu para o aumento do diagnóstico da infeção, patologia potencialmente tratável, e para o aumento exponencial do consumo de antibióticos.

De facto, diversos estudos identificaram a infeção como causa de aumento da mortalidade em doentes críticos e a precocidade no início da antibioterapia apropriada, ou seja, com eficácia *in vitro* contra o microrganismo responsável pela infeção [24, 25] como a intervenção terapêutica mais eficaz.

Consequentemente, o início da terapêutica antibiótica empírica com espectro alargado é muitas vezes considerado uma urgência [26].

Mas a seleção de terapêutica antibiótica de largo espectro, particularmente nas infeções hospitalares, problemática na medida em que as bactérias adquirem resistências às classes antibióticas mais usadas ou que as infeções são provocadas por agentes intrinsecamente resistentes (*Pseudomonas* spp., *Acinectobacter* spp.), facilita o aparecimento de reações adversas [27] e a seleção de bactérias MDR.

Para a seleção da terapêutica antibiótica é importante considerar o balanço entre os benefícios desejados e os efeitos adversos. A própria gravidade da doença, em particular o risco vital e/ou de falência de órgãos associado à eventual progressão do quadro infecioso, é determinante para decidir a precocidade e espectro da terapêutica antibiótica. Para o tratamento duma infeção sem envolvimento sistémico, com BR de disfunção orgânica [28], o espectro poderá ser restringido com segurança aos agentes mais comuns, de forma a minimizar o risco ecológico para o hospedeiro.

A exposição sistemática a antibióticos bactericidas nos hospitais interfere com a flora comensal do hospedeiro, sendo esta alteração muitas vezes persistente e de consequências imprevisíveis. Esta flora comensal, o microbioma, influencia o desenvolvimento e a ação do sistema imunitário, sendo ela própria crítica para limitar a proliferação de clones bacterianos virulentos [29]. Quando exposta a terapêutica antibiótica diminui em número e em diversidade [30], efeito esse que pode perdurar semanas a meses, o que facilita a adesão e multiplicação dos microrganismos MDR.

A sobreutilização dos antibióticos, particularmente em doentes com quadros *sepsis-like*, facilita a seleção de bactérias MDR. Estas, aproveitando a diminuição concomitante da própria biodiversidade no hospedeiro, encontram o terreno fértil para se instalar, proliferar e, caso possuam endo ou exotoxinas virulentas, causar doença. A exposição aos antibióticos pode promover o desenvolvimento de resistência das bactérias, através da desrepressão de *locus* genéticos responsáveis pela expressão de mecanismos de resistência, incluindo os transposons e os plasmídeos, muitas vezes com aumento da expressão de bombas de efluxo. Tal é particularmente comum se houver concentrações sub-terapêuticas ou tempo muito prolongado de utilização.

Bibliografia

1. Vincent J-LL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. JAMA. 2009;302(21):2323–9.
2. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). Crit Care. 2010;14(3):R83.
3. Gonçalves-Pereira J, Pereira JMM, Ribeiro O, Baptista JPP, Froes F, Paiva J.-AA, et al. Impact of infection on admission and of the process of care on mortality of patients admitted to the Intensive Care Unit: The INFAUCI study. Clin Microbiol Infect. 2014;20(12):1308–15.

4. Rahmel T, Schmitz S, Nowak H, Schepanek K, Bergmann L, Halberstadt P, et al. Long-term mortality and outcome in hospital survivors of septic shock, sepsis, and severe infections: The importance of aftercare. PLoS One. 2020;15(2). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228952
5. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: Propensity matched cohort study. BMJ. 2016;353:i2375.
6. Battle CE, Davies G, Evans PA. Long term health-related quality of life in survivors of sepsis in South West Wales: An epidemiological study. PLoS One. 2014;9(12):1–11.
7. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: The prospective multicenter cohort EPISS study. Crit Care. 2013;17(2):R65. doi: 10.1186/cc12598
8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016;63(5):e61–111.
9. Sato A, Nakamura I, Fujita H, Tsukimori A, Kobayashi T, Fukushima S, et al. Peripheral venous catheterrelated bloodstream infection is associated with severe complications and potential death: A retrospective observational study. BMC Infect Dis. 2017;17(1):1–6.
10. Launey Y, Nesseler N, Mallédant Y, Seguin P. Clinical review: fever in septic ICU patients--friend or foe? Crit Care. 2011;15(3):222.
11. Shafazand S, Weinacker AB. Blood cultures in the critical care unit: Improving utilization and yield. CHEST. 2002;122(5):1727–36.
12. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant J-Y, Albanèse J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. Intensive Care Med. 2014;40(10):1399–408.
13. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: Results from an observational study. Intensive Care Med. 2014;40(1):41–9.
14. Pandolfo AM, Horne R, Jani Y, Reader TW, Bidad N, Brealey D, et al. Understanding decisions about antibiotic prescribing in ICU: An application of the Necessity Concerns Framework. BMJ Qual Saf. 2021;199–210.
15. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: An emergent form of bacterial life. Nat Rev Microbiol. 2016;14(9):563–75.
16. Gonçalves-Pereira J, Mergulhão P, Nunes B, Froes F. Incidence and impact of hospital-acquired pneumonia: a Portuguese nationwide 4-Year study. J Hosp Infect. 2021;112:1–5.
17. Gonçalves-Pereira JC, Marino F, Mergulhão P, Nunes B, Froes F. Hospital-acquired pneumonia is more frequent and lethal in stroke patients: A nationwide 4-year study. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021;1–3.
18. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilatorassociated pneumonia. Eur Respir J. 2017;50(3):1700582
19. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. JAMA. 2003;290:2588–98.
20. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergard A, et al. Ciprofl oxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: A randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2012;380(9840):484–90.
21. Havey TC, Fowler R, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2011;15(6):R267.
22. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27(2):302–45.
23. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Lipsett PA, Hobson D, Earsing K, Parley JE, et al. Eliminating catheterrelated bloodstream infections in the intensive care unit. Crit Care Med. 2004;32(10):2014–20.
24. Sandiumenge A, Diaz E, Bodí M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". Intensive Care Med. 2003;29(6):876–83.
25. Nguyen H, Rivers E, Abrahamian F, Moran G, Abraham E, Trzeciak S, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. Ann Emerg Med. 2006;48(1):28–54.
26. Funk DJ, Kumar A. Antimicrobial Therapy for Life-threatening Infections: Speed is Life. Crit Care Clin. 2011;27(1):53–76.
27. Ball P, Baquero F, Cars O, File T, Garau J, Klugman K, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. J Antimicrob Chemother. 2002;49(1):31–40.
28. Yu VL, Singh N. Excessive antimicrobial usage causes measurable harm to patients with suspected ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Medicine. 2004;30(5):735–8.
29. Udekwu KI, Parrish N, Ankomah P, Baquero F, Levin BR. Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy of antibiotics. J Antimicrob Chemother. 2009;63(4):745–57.
30. Benus RF, Harmsen HJ, Welling GW, Spanjersberg R, Zijlstra JG, Degener JE, et al. Impact of digestive and oropharyngeal decontamination on the intestinal microbiota in ICU patients. Intensive Care Med. 2010;36(8):1394–402.

50. Infeções em fim de vida

Iuri Correia, MD

Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca

Na avaliação da instituição de antibioterapia nas infeções de fim de vida, antes de qualquer reflexão, devemos procurar responder a três questões:

- Trata-se realmente de situação de fim de vida?
- Quais são os objetivos terapêuticos?
- Trata-se realmente de infeção?

50.1. Situação de Fim de vida

A prognosticação é provavelmente o mais difícil de fazer em Medicina. As estatísticas são meramente números e médias, nas quais nunca temos a certeza se o doente se vai inserir ou não. Quanto mais cedo for realizado o acompanhamento do doente e da trajetória de doença, mais fácil será a avaliação da entrada em situação de fim de vida. Sobretudo em doentes oncológicos, em que a trajetória da doença é rapidamente descendente a partir do momento em que o indivíduo inicia declínio funcional. Noutras doenças de fim de órgão, as trajetórias são do tipo surto-remissão, sendo muitas vezes difícil saber se este "surto" é o final ou não. Situações como a demência e a fragilidade caracterizam-se por trajetórias descendentes, mas lentas, sem agudizações acentuadas, o que dificulta muitas vezes a identificação atempada do momento de entrada em fim de vida.

Para além da avaliação da trajetória de doença, poderemos usar também a "pergunta surpresa" para identificar os doentes que poderão estar no último ano de vida. "Ficaria surpreso se este doente falecesse nos próximos 12 meses?". Sempre que um médico responde que "não" a esta pergunta está a identificar um doente com necessidades paliativas importantes e provavelmente no último ano de vida. Esta pergunta está validada mundialmente e também em Portugal como instrumento simples de rastreio.

Relativamente à entrada em situação de últimos dias ou horas de vida (outrora apelidado de fase agónica) existem alguns sinais validados na literatura para a sua identificação.

Se estiverem presentes pelo menos dois destes sinais, então o doente pode estar em últimos dias (pode ir até 14 dias) ou horas de vida:

- Estertor;
- Afundamento do estado de consciência;
- Perda de via oral;
- Ingesta de pequenos goles ou gotas;
- Acamamento.

Não existem recomendações para a prescrição antibiótica em doentes em fim de vida, mas se estiverem presentes estes sinais, a maioria dos autores advoga a suspensão da antibioterapia. Nas demais situações de doença avançada e irreversível, a ponderação sob a antibioterapia também tem implicações éticas e deve ser feita à luz dos princípios éticos de não maleficência e beneficência e justiça.

Dado que muitos destes doentes, numa fase avançada de doença apresenta caquexia, desnutrição, imobilidade e outros fatores que contribuem para a fragilidade do sistema imune, é natural que haja maior prevalência de infeção. À medida que a doença avança, o risco de infeção não só aumenta como pode estar relacionado com o evento terminal. O conceito de infeção como evento de fim de vida é importante para entender a possibilidade de a antibioterapia ser considerada uma medida distanásica. Se a infeção for o evento terminal daquele doente, tratá-la e prolongar (de certa forma de modo artificial) a vida do doente uma vez mais, caso não haja benefício em qualidade de vida do doente, pode ser enquadrado naquilo que é uma medida distanásica e de encarniçamento terapêutico.

50.2. Objetivos Terapêuticos

Na decisão de instituir antibioterapia é importante definir o objetivo terapêutico. Numa perspetiva menos paternalista da "regra platina", em que se define que o doente deve ser tratado como ele gostaria de ser tratado (ao contrário da regra de ouro, em que se deve tratar o doente como nós gostaríamos de ser tratados), estes objetivos terão de ser obrigatoriamente discutidos com o doente, sempre que possível.

A antibioterapia tem de ser encarada como um ato terapêutico tão definido como instituir aminas, VMI ou traqueostomia. Tem implicações na quantidade de vida e por isso é lícito que os doentes com doenças graves e progressivas se pronunciem sobre o uso de antibioterapia em fim de vida ou situações clínicas irreversíveis.

Mais do que tratar uma infeção, nestes doentes, é importante saber se eles querem ser tratados. Este item está atualmente presente na minuta do testamento vital, mas sempre que o doente estiver consciente e orientado, a discussão deve ser feita com o próprio, no contexto atual. Podem existir condicionantes particulares que justifiquem o prolongamento da vida do doente, como a espera pela chegada dum familiar ou outras tarefas de fim de vida.

Do que está publicado na literatura, há situações clínicas em que a antibioterapia pode contribuir para o controlo sintomático, mesmo que não tenha impacto na sobrevida ou na cura da infeção. São exemplos a febre refratária, cistite sintomática, dor por abcesso e lesões da mucosa oral. No caso do herpes *zooster*, o tratamento dirigido também é crucial para controlo da dor.

No âmbito hospitalar, quando se trata de infeções por microrganismos MDR, entrará na equação da decisão também o objetivo de controlo de fómite. À luz do princípio ético da justiça, a defesa dos objetivos do doente não deve colocar os outros doentes em risco. Esta é uma situação delicada, em que muitas vezes é também necessário o isolamento de contacto do doente, o que o priva do contacto físico direto com familiares no fim da vida.

50.3. Diagnóstico de Infeção

A investigação de uma infeção tem muitas vezes por base o aumento de parâmetros laboratoriais inflamatórios. Contudo, em doentes com doenças graves e progressivas, e sobretudo em situação de fim de vida, várias são as situações que podem aumentar tanto os leucócitos como a proteína C reativa, nomeadamente: neoplasias inflamatórias (sobretudo pulmão, pélvicas, mama), metastização (osso; fígado; pulmão); trombose venosa profunda ou tromboembolia pulmonar; feridas malignas; demência avançada; crise epilética; pós-operatório; uso de corticoesteróides; reacção leucemóide. Todas estas situações são situações inflamatórias e não infeciosas.

A dicotomia entre infeção e colonização tem de ser devidamente equacionada, pois muitos destes doentes estão internados há algum tempo, são algaliados cronicamente ou têm feridas malignas que podem estar colonizadas.

Tento em conta a fragilidade de um doente em fim de vida, é importante evitar análises e meios complementares de diagnóstico desnecessários, de forma a privilegiar o conforto e o bem-estar. Acessos EV, hemoculturas, cateterizações urinárias são atos invasivos, com riscos não negligenciáveis. O uso de antibioterapia empírica também não é isento de riscos, pois este tipo de doentes apresenta alterações na metabolização de fármacos, falsas Cr normais (caquexia leva a redução da creatina disponível) com maior potencial de efeitos adversos.

Tanto a investigação como o tratamento empírico antibiótico deverão ser decididos em conjunto com o doente, caso haja incerteza da hipótese de infeção.

Alguns autores advogam um trial de 72h de antibiótico, quando em dúvida, devendo este ser suspenso se não se verificar melhoria sintomática.

Deverão ser equacionadas vias menos invasivas, como a SC ou oral e dada primazia à avaliação clínica e sintomática ao invés da laboratorial.

Em suma, em situação de fim de vida, a antibioterapia pode ser útil para o controlo sintomático, mas pode constituir uma medida distanásica.

Deve ser refletida, como qualquer outra terapêutica, de acordo com os objetivos do doente, os princípios éticos e o contexto clínico.