

Recomendações sobre Antibioterapia

As estratégias que permitem melhorar a utilização de anti-infecciosos são fundamentais e estruturantes na prática clínica das instituições. A existência de um sistema informatizado para o circuito do medicamento permite intervir nesse processo de forma dinâmica e informada.

A CNFT recomenda que, em cada instituição, as CFTs locais, em estreita colaboração com os Grupos de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecção e Resistências aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA), no âmbito das funções do Programa de Apoio à Prescrição de Antimicrobianos, conforme determinado pelo Despacho 15423 de 26 de Novembro 2013 (<https://dre.pt/application/file/a/2965292>) estabeleçam uma "Classificação dos Anti-infecciosos" em uso, que permita distinguir:

1. Antimicrobianos de utilização exclusiva em **profilaxia** cirúrgica (cuja utilização deve ser limitada a dose única ou excecionalmente até 24 horas – de acordo com recomendações locais e Norma Nacional nº 031/2013 de 31/12/2013 atualizada a 18/12/2014);
2. Antimicrobianos de utilização **regular**: neste grupo serão incluídos os anti-infecciosos considerados como de uso habitualmente seguro, grande experiência de uso, sem identificação de pressão seletiva significativa e com menor impacto de custos;
3. Antimicrobianos com utilização **condicionada**, mediante justificação: neste grupo ficarão os anti-infecciosos com características que aconselham à sua utilização controlada por alguma das seguintes razões: elevada toxicidade; elevado efeito de pressão seletiva de agentes nosocomiais resistentes; constituírem a única terapêutica eficaz de agentes "problema"; escassa experiência de utilização; custo elevado.

Nesta perspetiva, o FNM propõe que todos os antimicrobianos estejam sujeitos a justificação (preenchimento de formulário local) para permitir a avaliação das condições de utilização conforme deliberação local e em articulação com os objetivos do PPCIRA.

As CFT locais e regionais, em articulação com os GCL/R-PPCIRA, deverão estabelecer programas de monitorização regular da utilização de antimicrobianos, quer em meio hospitalar quer em ambulatório, com atenção particular à evolução de consumos de alguns grupos (como por exemplo os carbapenemos e as quinolonas), tendências de utilização por especialidades médicas e impacto nas resistências identificadas.

Esta monitorização deverá produzir informação que permita intervir nas condições definidas para a sua utilização em cada instituição.

Recomendamos também que as instituições identifiquem a lista de antimicrobianos que possam ser candidatos a mudança precoce para via oral e implementem mecanismos eletrónicos de prescrição limitada no tempo especificamente para estes. A criação de um mecanismo de suspensão automática ao fim de 72 horas, com pré-aviso no momento da prescrição, dos antibióticos por via parentérica em que existe a formulação oral disponível permite promover as boas práticas locais e a revisão informada das estratégias antibióticas.

Fundamentação

O objetivo da terapêutica antibiótica é conseguir a erradicação completa do agente infeccioso, minimizando os riscos e complicações como a toxicidade e a seleção de resistências.

O primeiro momento de decisão no uso de antibióticos é a avaliação da probabilidade de existência de infeção bacteriana. Frequentemente são usados antibacterianos em presença de infeção vírica ou mesmo na ausência de infeção. É, portanto, importante realçar a necessidade de se otimizar o diagnóstico de infeção utilizando todos os meios e, mesmo que seja necessário num primeiro momento administrar antibiótico, suspender de imediato o tratamento quando se conclui da ausência de infeção bacteriana.

Idealmente, o tratamento antibiótico é determinado pelo isolamento do agente patogénico e pela determinação do seu perfil de suscetibilidade aos antibióticos. Frequentemente esta informação não está disponível em situação de doença aguda e a decisão de iniciar um antibiótico, a sua escolha e o modo de administração são decididos empiricamente, ou seja, baseiam-se em probabilidades resultantes de observações históricas e do contexto epidemiológico. Em alguns casos sabemos que a precocidade da antibioterapia empírica pode salvar a vida do doente e, por isso, o início empírico da antibioterapia adequada é essencial (por exemplo no choque séptico – de acordo com Norma DGS Via Verde Sépsis - ou na meningite bacteriana). Pelo contrário, nas situações de menor gravidade e quando a probabilidade de infeção bacteriana é baixa recomenda-se uma estratégia mais conservadora, investindo na confirmação do diagnóstico de infeção, identificação de foco e obtenção de amostras para estudos microbiológicos antes de iniciar antibiótico. Importa aliás referir que, não menos importante do que a administração de antibiótico, é imprescindível garantir o controlo de foco, isto é, sempre que exista uma infeção em que a limpeza, drenagem ou remoção do foco infeccioso esteja indicada, ela deve ser efetuada o mais rapidamente possível, sob pena de significativo agravamento do prognóstico do doente.

A seleção do antibiótico depende da probabilidade dos focos, dos agentes, do risco de resistências e de efeitos adversos e do contexto de cada doente.

Uma boa utilização do antibiótico será aquela em que se usou o antibiótico apropriado (agente é sensível), de forma adequada (dose, frequência, via de administração adequados de acordo com o hospedeiro e foco) e a terapêutica foi otimizada (reduzido o dano colateral do antibiótico, quer em termos de efeitos adversos/toxicidade, quer em termos de potencial indução/seleção de resistências).

A prescrição da antibioterapia não termina na decisão inicial. Efetivamente, o médico deve vigiar disfunções e efeitos laterais relacionados com a antibioterapia e, pelo menos às 72h, fazer uma reavaliação global da estratégia empírica. Este é o momento onde é esperado que haja sinais de resposta clínica e onde deverão estar disponíveis os primeiros resultados de estudos microbiológicos colhidos antes de iniciar a antibioterapia.

Podemos sistematizar os objetivos deste momento em:

- **Avaliação da resposta clínica** – a sua presença deve iniciar de imediato a ponderação do momento e condições para mudança da antibioterapia para via oral. Deve ser feito um esforço de implementação de protocolos de mudança precoce para via oral, com sugestão de equivalentes terapêuticos ou, com maior razão, quando em presença de antibióticos de elevada biodisponibilidade oral como os beta-lactâmicos, as quinolonas, os macrólidos e a linezolida;
Ao contrário, a ausência de resposta ou o agravamento deve levar a investigação e atuação imediatas tendo em conta as principais causas e possíveis abordagens: microrganismo resistente / antibiótico inapropriado – escalar terapêutica mediante resultados microbiológicos ou empiricamente; foco não controlado – implementar tratamento adequado (cirurgia/drenagem por ex.); complicação infecciosa (ex. empiema) ou não infecciosa (ex. ARDS);
- **“Descalção” e descontinuação** – significa a implementação de uma estratégia de redução do espectro da antibioterapia empírica inicial, quer pelo isolamento de um agente causal valorizável quer pela exclusão de outros;
- **Ajuste aos níveis séricos e à evolução das disfunções;**
- **Definição do foco da infeção e decisão da duração da antibioterapia** – este momento deve servir para confirmar um foco (definitivo ou muito provável) para a infeção. Esta decisão é fundamental para a duração do tratamento, que está definida de acordo com o tipo de infeção em Norma específica da DGS (Norma n.º 006/2014 de 08/05/2014, atualizada a 08/05/2015, Duração

de Terapêutica Antibiótica <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0062014-de-08052014-pdf.aspx>).

Para adequar o esquema posológico às boas regras farmacológicas é necessário conhecer alguns princípios da farmacocinética (PK) dos antimicrobianos.

É fundamental que os médicos se familiarizem com uma lista representativa das principais classes de antibióticos, conhecendo bem os representantes de cada uma das classes que irão utilizar no dia-a-dia relativamente aos seguintes aspetos farmacológicos:

- espectro genérico de agentes em que podem ser ativos *in vivo*;
- doses habituais e dose máxima;
- forma de atuação farmacodinâmica;
- situações comuns que obrigam a ajuste de dose – insuficiência renal ou hepática, foco de infeção (áreas de menor penetração como por ex. SNC, osso exigem maiores doses) e características do agente (agentes com Concentração Inibitória Mínima (CIM) mais elevados necessitam maiores doses);
- vigilância e monitorização recomendadas.

As três propriedades farmacodinâmicas (PD) dos antibióticos que melhor descrevem a sua atividade são: tempo-dependência, concentração-dependência e a persistência do efeito (efeito pós-antibiótico). A eficácia pode ser determinada pela extensão do tempo de concentração do antibiótico acima da CIM necessário para a morte das bactérias (efeito tempo-dependente) ou pelo efeito de concentrações elevadas momentâneas (efeito concentração-dependente). O efeito pós-antibiótico é a supressão bacteriana persistente depois da exposição ao antibiótico, quando este está abaixo da CIM. Com base nestes parâmetros podemos dividir os antibióticos em 3 categorias.

Padrão de atividade	Antibióticos	Objetivos da terapêutica	Parâmetro PK/PD
Tipo I Eficácia concentração-dependente e efeito pós-antibiótico prolongado	Aminoglicosídeos Daptomicina Fluoroquinolonas Cetolidos Metronidazol	Maximizar concentrações (dose única diária possível em alguns)	24h-AUC/CIM C _{max} /CIM

Tipo II Eficácia tempo-dependente e efeito pós-antibiótico mínimo	Carbapenemos Cefalosporinas Eritromicina Linezolida Penicilinas	Maximizar duração da exposição (perfusão contínua ou infusões prolongadas nos de menor semi-vida)	$T > CIM$
Tipo III Eficácia tempo-dependente e efeito pós-antibiótico moderado a prolongado	Azitromicina Clindamicina Tetraciclina Vancomicina	Maximizar a quantidade de antibiótico	24h-AUC/CIM

AUC = Área sob a curva; Cmax= Concentração máxima; T = Tempo

Para antibióticos do **tipo I** o regime de administração ideal deve maximizar a **concentração** uma vez que maior será a sua eficácia. Os parâmetros PK/PD preditivos da eficácia são a AUC/CIM nas 24h e a razão Cmax/CIM.

Os antibióticos do **tipo II** demonstram propriedades completamente opostas. O regime de administração ideal destes antibióticos deve maximizar a **duração** da exposição. O tempo de concentração acima da CIM ($T > CIM$) é o parâmetro que se correlaciona com a eficácia. No caso dos beta-lactâmicos a eficácia máxima obriga a $T > CIM$ em pelo menos 70% do tempo.

Os antibióticos do **tipo III** têm propriedades mistas. Eles têm eficácia tempo-dependente e efeito pós-antibiótico moderado. O regime de administração ideal deve maximizar a quantidade total de medicamento administrado. O parâmetro PK/PD que se correlaciona com a eficácia é a razão AUC/CIM nas 24 horas.

As doenças infecciosas de expressão clínica grave deverão ser tratadas em meio hospitalar, não só para monitorização, mas também para administração de terapêutica antibiótica adequada, nomeadamente por via parentérica. Os argumentos para a utilização de esquemas terapêuticos por via intravenosa são a biodisponibilidade do antibiótico por via intravenosa ser de 100% ou a inexistência de via oral disponível. Contudo existe atualmente uma tendência favorável à substituição da via intravenosa para via oral de forma mais precoce. Vários estudos demonstraram não haver perda de eficácia terapêutica com esta opção quando a evolução clínica é favorável. Os dados demonstram que a conversão precoce à via oral é possível, com implicações prognósticas favoráveis. A conversão dos antibióticos para via oral, torna-se benéfica em vários aspetos:

- Redução do risco de infecção hospitalar: a conversão do antibiótico da via parentérica para a via oral, permite alta hospitalar mais precoce, reduzindo o risco acrescido de infecção hospitalar associado ao internamento;
- Redução do risco de ocorrência de flebites e/ou infecções relacionadas com o cateter intravenoso;
- Melhoria da qualidade de vida do doente, permitindo a continuação do tratamento no domicílio;
- Redução dos custos: a interrupção da via intravenosa, permitindo uma alta hospitalar mais precoce, resulta numa redução dos custos quer para o doente, quer para os serviços de saúde. Uma terapêutica parentérica é substancialmente mais dispendiosa que uma oral, quer pelo custo do medicamento, pela estadia hospitalar, e pela utilização de recursos humanos e técnicos.

A conversão para a via oral é possível em vários antibióticos e vários trabalhos documentam que cerca de 40% dos doentes que iniciam terapêutica por via intravenosa, são candidatos a conversão para via oral após 48 a 72 h, desde que a situação clínica seja estável.

As tendências mais recentes na forma de ministrar cuidados de saúde, bem como os desenvolvimentos tecnológicos, tais como sistemas de administração de medicamentos por via EV no domicílio (ex. bombas elastoméricas, cateteres centrais de inserção periférica) permitem ampliar a possibilidade de, mesmo quando ainda necessário manter tratamento antibiótico EV, se a situação clínica estabilizar, este tratamento ser feito em regime de ambulatório, em hospital de dia ou hospitalização domiciliária.

Bibliografia recomendada

- Scheld WM, Mandell GL: Introduction to microbial disease, in "Cecil Textbook of Medicine". Goldman L, Ausiello D, Eds. 22nd Ed. Philadelphia. 2004: 1728-1729.
- Relman DA: Introduction to bacterial disease, in "Cecil Textbook of Medicine". Goldman L, Ausiello D, Eds. 22nd Ed. Philadelphia. 2004: 1752-1753.
- Hiller KM. Antibiotics – A Review of ED use. At: <http://emedicine.medscape.com/article/810704-overview> , last updated Feb 15, 2011.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez et al,Eds. "Guia de Terapêutica Antimicrobiana 2011". Edicion Antares. Barcelona,2011.
- Ebert SC. Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics to Antibiotic Selection. Pharmacy and Therapeutics. 2004, (29) 4: 244-252.
- Estrada H: Regras gerais da Antibioterapia, in "Manual do Curso de Sepsis e Infecção Grave para médicos". Ed. António H. Carneiro. Edição Reanima. Porto, Out. 2011.

- Halm EA, Switzer GE, Mittman BS, et al. What factors influence physicians' decisions to switch from intravenous to oral antibiotics for community-acquired pneumonia?. J Gen Intern Med. Sep 2001;16(9):599-605.
- Dunn K, O'Reilly A, Silke B, Rogers T, Bergin C. Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. Int J Clin Pharm. Apr 2011;2:208-14.
- Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. J Antimicrob Chemother. 2009;64:188-99.
- Buyle F, Vogelaers D, Peleman R, Van Maele G, Robays H. Implementation of guidelines for sequential therapy with fluoroquinolones in a Belgian hospital. Pharm World Sci. Jun 2010;32(3):404-10.
- Halm EA, Switzer GE, Mittman BS, et al. What factors influence physicians' decisions to switch from intravenous to oral antibiotics for community-acquired pneumonia?. J Gen Intern Med. Sep 2001;16(9):599-605.
- Darley ES, Bannister GC, Blom AW, Macgowan AP, Jacobson SK, Alfouzan W. Role of early intravenous to oral antibiotic switch therapy in the management of prosthetic hip infection treated with one- or two-stage replacement. J Antimicrob Chemother. Jul 2011.
- Noah S Scheinfeld, MD, JD, FAAD; Chief Editor: Burke A Cunha, MD, et al. Intravenous-to-Oral Switch Therapy. Medscape reference. Updated: Aug 25, 2011.
- Norma nº 006/2014 da DGS, atualizada em 08/05/2015: Duração de Terapêutica Antibiótica.

Aprovado pela CNFT a 21 de setembro de 2018.