

ORIENTAÇÃO

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE



NÚMERO: 029/2011
DATA: 05/08/2011
ATUALIZAÇÃO 24/08/2011

ASSUNTO: Princípios gerais de antibioterapia
PALAVRAS-CHAVE: Antibióticos
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea c) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de maio, na redação dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de dezembro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta do Departamento da Qualidade na Saúde, emite a seguinte

I – ORIENTAÇÃO

1. A prescrição antibiótica deve ser, sempre, considerada um ato médico de terapêutica com riscos associados e cuidadosamente ponderada em termos de relação risco - benefício:
 - a) doenças frequentes do trato respiratório como “constipações”, quadro gripal, bronquiolites e a grande maioria das infeções traqueobrônquicas agudas são virais, não necessitando de antibioterapia;
 - b) a presença de febre, leucocitose ou o aumento da concentração sérica de proteínas de fase aguda como a proteína C reativa (PCR) não traduzem, isoladamente, síndrome infeccioso de natureza bacteriana, pelo que não são, por si só, indicação para o início de antibioterapia;
 - c) o emprego de antibióticos deve ser restringido a doentes que tenham elevada probabilidade de estar infetados por microrganismos patogénicos sensíveis ao antibiótico prescrito.
2. Embora, idealmente, o diagnóstico etiológico seja estabelecido com exames microbiológicos, com frequência os agentes bacterianos mais prováveis podem ser inferidos da apresentação clínica, local de aquisição da infeção, foco da infeção e características do hospedeiro:
 - a) a anamnese e o exame objetivo, em conjunto com os exames complementares, permitem caracterizar o hospedeiro/doente, o quadro clínico e avaliar a gravidade da situação clínica;
 - b) na anamnese dever-se-á incluir a pesquisa de alergia ou intolerância a antibióticos, bem como a exposição a antimicrobianos nos últimos três meses para evitar a prescrição da mesma classe de fármacos.
3. A antibioterapia inicial deve ser escolhida em função de:
 - a) características do hospedeiro infetado;
 - b) microrganismos prováveis;
 - c) particularidades dos antibióticos.
4. O início da antibioterapia deve ser condicionado pela urgência imposta pela doença.
5. Constituem situações que exigem antibioterapia emergente, na primeira hora após diagnóstico:

- a) meningococemia;
 - b) meningite;
 - c) sépsis grave e choque séptico;
 - d) infeção em doente neutropénico;
 - e) sépsis em doente esplenectomizado.
6. São fundamentais as medidas de controlo do foco infeccioso como, por exemplo, drenagem de abscesso, remoção de dispositivos e colheita de produtos para exame microbiológico.
7. Um antibiótico deve ser escolhido em função do espectro de ação e das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, nomeadamente da penetração no local infetado e da potencial toxicidade:
- a) a dosagem e o intervalo de administração devem ser ajustados às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas;
 - b) antibióticos administrados por via intravenosa têm, geralmente, uma biodisponibilidade mais rápida e completa, determinante no tratamento inicial de infeções graves;
 - c) antibióticos com elevada biodisponibilidade por via entérica, como seja o caso das fluoroquinolonas, do metronidazol e do linezolida, podem ser administrados por via oral/entérica a doentes clinicamente estáveis e com essa via de administração disponível;
 - d) os antibióticos que são tempo-dependente, como por exemplo os β -lactâmicos, devem ser administrados com intervalos curtos ou em perfusão prolongada;
 - e) inversamente, os antibióticos concentração-dependente, como sejam as quinolonas e os aminoglicosídeos, devem ser administrados em doses altas e intervalos prolongados, de forma a serem obtidos elevados picos de concentração; a sua eficácia bactericida persiste, mesmo após a sua concentração ser subterapêutica, ou seja, têm efeito pós-antibiótico prolongado;
 - f) a presença de insuficiência hepática ou renal deve ser avaliada e a dose de antibiótico diminuída de acordo com a sua via de excreção, para evitar acumulação e toxicidade. Ainda assim, a primeira dose de antibiótico deve ser sempre máxima para serem atingidas precocemente concentrações bactericidas, fazendo-se o ajuste nas doses subsequentes;
 - g) as penicilinas, as cefalosporinas e os macrólidos (excetuando a claritromicina, cuja prescrição deverá ter em conta os benefícios e riscos da sua utilização) são considerados antibióticos seguros na mulher grávida ou em amamentação
8. A antibioterapia deve ser reavaliada com base na resposta clínica e nos dados microbiológicos laboratoriais, procedendo-se à sua suspensão caso não se confirme infeção, ou à alteração para antibiótico ativo de espectro mais reduzido ou, ainda, à redução da sua duração. Este procedimento, atualmente designado de “*descalação*”, é um componente crítico da antibioterapia, por permitir a redução dos efeitos adversos, da emergência da resistência antimicrobiana e dos custos.

9. Os antibióticos utilizados em profilaxia cirúrgica não devem ser usados com intenção terapêutica. A antibioterapia de profilaxia cirúrgica só muito raramente deve ter duração superior a 24 horas e, habitualmente, é apenas necessária uma única dose, administrada nos trinta minutos anteriores à incisão cirúrgica.
10. Em VI - Anexo à presente Orientação, enumeram-se dez princípios gerais de otimização da prescrição antibiótica e de preservação da sua utilidade e eficácia.

II – CRITÉRIOS

- a) O contexto epidemiológico da infeção, nomeadamente aquisição na comunidade, no hospital, nas unidades de cuidados continuados ou em lares ou, ainda, durante viagens, influencia o tipo de agentes envolvidos.
- b) A gravidade da infeção depende do estado clínico do hospedeiro, da virulência do microrganismo envolvido e do foco de infeção. No entanto, a gravidade do quadro clínico é independente da suscetibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos.
- c) São fatores de risco de infeção:
 - (i) idades extremas;
 - (ii) comorbilidades;
 - (iii) imunossupressão;
 - (iv) neutropenia;
 - (v) esplenectomia;
 - (vi) terapêuticas atuais e prévias, incluindo antibióticos;
 - (vii) cirurgias anteriores;
 - (viii) próteses.
- d) Os agentes microbianos diferem consoante o foco de infeção: aparelho respiratório, urinário, abdómen, sistema nervoso central, pele e tecidos moles, relacionada com cateteres ou com cirurgias com ou sem utilização de próteses. Em função do local da infeção, do contexto epidemiológico e dos fatores de risco do hospedeiro é possível prever quais os agentes patogénicos bacterianos mais frequentemente envolvidos:
 - (i) a pneumonia da comunidade é, habitualmente, causada por *Streptococcus pneumoniae*. Menos frequentemente o *H. influenzae*, sobretudo em fumadores e os microrganismos “atípicos” podem ser os microrganismos responsáveis; a gravidade da situação clínica pode indicar a presença de agentes menos comuns, como, por exemplo, bactérias do género *Legionella* spp.;
 - (ii) na peritonite secundária, dependendo do segmento do tubo digestivo envolvido, os agentes prováveis são *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* spp. e anaeróbios;
 - (iii) nas infeções urinárias, os agentes mais frequentes são *Enterobacteriaceae* e *Enterococcus* spp.;
 - (iv) na meningite da comunidade, os agentes mais comuns são *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*; a *Listeria monocytogenes* é sobretudo de considerar em idosos, alcoólicos, grávidas e imunodeprimidos;

- (v) as infeções da pele e tecidos moles são, habitualmente, causadas por *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* e, mais raramente, bactérias Gram negativo e anaeróbios.
- e) A eficácia terapêutica depende da atividade antimicrobiana no local da infeção:
 - (i) muitos antibióticos não penetram bem no sistema nervoso central, pelo que para tratar uma meningite são necessárias doses mais elevadas de penicilinas, cefalosporinas de 3ª geração ou vancomicina. As cefalosporinas de 1ª e 2ª geração e os macrólidos não atravessam a barreira hemato-encefálica;
 - (ii) no pulmão, a penetração da cefotaxima e da ciprofloxacina é elevada mas a da vancomicina e dos aminoglicosídeos é baixa.
- f) Uns antibióticos têm distribuição intracelular preferencial, por exemplo, os macrólidos e as tetraciclinas, enquanto outros têm distribuição predominantemente extracelular, como os β -lactâmicos e os aminoglicosídeos.
- g) O compromisso da vascularização do local infetado afeta adversamente a distribuição e eficácia do antibiótico, como, por exemplo, na infeção do pé diabético e nas úlceras de decúbito.
- h) Existem, ainda, infeções com abscessos ou com tecidos necrosados ou relacionadas com dispositivos invasivos, locais em que todos os antibióticos penetram mal. Nestes casos, as medidas de controlo do foco precocemente instituídas são determinantes para a cura da infeção, por exemplo a drenagem cirúrgica e a remoção dos dispositivos.
- i) Os alimentos ou/e alguns fármacos podem diminuir a absorção de alguns antibióticos, como as quinolonas e tetraciclinas.
- j) Os antibióticos interferem com funções ou estruturas essenciais à sobrevivência da bactéria, apresentando uma elevada seletividade para estes microrganismos. A sua eficácia depende do adequado diagnóstico da infeção e de criteriosa prescrição, de acordo com a suscetibilidade do agente responsável e o local da infeção. Só assim é possível maximizar o impacto clínico e minimizar a toxicidade e a emergência de resistências aos antimicrobianos.
- k) Os antibióticos têm a capacidade de serem prejudiciais por vários mecanismos:
 - (i) podem contribuir para a morte de bactérias da flora indígena ou comensais, com conseqüente desequilíbrio desta flora. Tal pode facilitar a proliferação de bactérias virulentas capazes de provocar infeção, o que pode ser particularmente grave durante internamento hospitalar;
 - (ii) podem ser tóxicos, interferindo com o funcionamento das células do hospedeiro;
 - (iii) podem desencadear respostas alérgicas;
 - (iv) podem interferir no metabolismo de outros fármacos - interações medicamentosas;

- (v) podem contribuir para a proliferação de bactérias resistentes, quer pela expansão de bactérias resistentes previamente existentes, quer pela seleção de mutantes espontâneos ou de bactérias que tenham adquirido genes que conferem resistência aos antibióticos;
 - (vi) podem condicionar riscos de efeitos adversos no feto, recém-nascido ou lactente, quando administrados a mulheres grávidas ou em amamentação.
- l) A resistência de uma bactéria a um antibiótico pode ser natural ou adquirida.
 - m) A resistência natural não constitui um risco para a terapêutica, pois é previsível, bastando conhecer-se o agente da infeção, as suas características e os mecanismos de ação dos fármacos disponíveis.
 - n) A resistência adquirida verifica-se quando bactérias de uma espécie normalmente sensível se tornam resistentes, como resultado de alterações estruturais e/ou bioquímicas da própria célula bacteriana.
 - o) Os agentes infecciosos apresentam frequentemente resistência adquirida aos antibióticos, pelo que a terapêutica inicial deve ser baseada no conhecimento do padrão de suscetibilidade local.

II – FUNDAMENTAÇÃO

Os antibióticos representam um dos maiores avanços na história de medicina, com um impacto significativo na diminuição da mortalidade prematura e no aumento da esperança de vida média das populações.

A antibioterapia é o tratamento da etiologia das infeções bacterianas pela utilização de antibióticos. Os antibióticos são apenas eficazes contra bactérias, não tendo utilidade nas infeções causadas por outros microrganismos, tais como vírus e fungos. De igual modo, não devem ser prescritos para tratar colonizações bacterianas.

O uso desnecessário ou prolongado de antibióticos é o principal fator responsável pela crescente emergência de microrganismos resistentes que, a prazo, poderá pôr em causa a sua eficácia e utilidade.

O seu uso racional está associado a benefícios para o doente individual e para a comunidade, nomeadamente melhoria dos resultados assistenciais, diminuição das resistências e controlo dos custos.

A utilização adequada dos antibióticos implica diagnóstico correto, determinação da necessidade e do momento de início da terapêutica, conhecimento da provável suscetibilidade dos agentes microbianos potencialmente implicados e domínio das características dos fármacos para otimização das doses e do regime terapêutico, que necessita de ser ajustado ao hospedeiro/doente. Deve-se privilegiar o espectro de ação mais estreito e a menor duração de terapêutica. Medidas não-farmacológicas, como o controlo do foco, por exemplo a drenagem de abscesso, podem ser tão ou mais importantes que os antibióticos, em certas situações.

IV - APOIO CIENTÍFICO

José Artur Paiva (coordenador), Armando Brito Sá, Filipe Froes, João Gonçalves Pereira, Luís Caldeira, Luís Marques Lito, Luísa Peixe, Mafalda Ribeirinho.

V – BIBLIOGRAFIA

- Baquero F, Baquero-Artigao G, Canton R, Garcia-Rey C: Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2002, 50 Suppl S2: 27-37.
- Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 ;52(suppl 1): 35S-43S.
- Bochud PY, Glauser MP, Calandra T: Antibiotics in sepsis. *Intensive care medicine* 2001, 27 Suppl 1: S33-48.
- Bradford PA: Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical microbiology reviews* 2001, 14(4): 933-951.
- Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(12): 1706-1715.
- Burgess DS: Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance. *Chest* 1999, 115(3 Suppl): 19S-23S.
- Chastre J, Luyt CE, Combes A, Trouillet JL: Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimens for patients with ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006, 43 Suppl 2: S75-81.
- Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009; 163(11): 978-985.
- Cunha BA: Ventilator-associated pneumonia: monotherapy is optimal if chosen wisely. *Critical Care (London, England)* 2006, 10(2): 141.
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(2): 159-177.
- Drusano GL. Human pharmacodynamics of beta-lactams, aminoglycosides and their combination. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1990; 74: 235-248.
- Drusano GL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin Infect Dis* 2007, 45 Suppl 1: S89-95.
- El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Van Delden C: Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001, 33(11): 1859-1864.
- Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Perez XL, Sirvent JM: Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009, 180(9): 861-866.
- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo-Pallas T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, Carbajal-Guerrero J, Garcia-Garmendia JL: Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008, 61(2): 436-441.
- Goncalves-Pereira J, Martins A, Povoia P: Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients: pilot study evaluating the first dose. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1258-63.
- Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(6): 757-762.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M: Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005, 365(9459): 579-587.
- Hamilton-Miller JM: Antibiotic resistance from two perspectives: man and microbe. *International journal of antimicrobial agents* 2004, 23(3): 209-212.

- Hujer AM, Bethel CR, Hujer KM, Bonomo RA: Antibiotic resistance in the institutionalized elderly. *Clinics in Laboratory Medicine* 2004, 24(2): 343-361.
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118(1): 146-155.
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115(2): 462-474.
- Kollef MH: Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Critical Care (London, England)* 2001, 5(4): 189-195.
- Kumar A: Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Critical care clinics* 2009, 25(4): 733-751, viii.
- Leekha S, Terrel C, Edson R. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(2): 156-167.
- Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin North Am.* 2004; 18(3): 451-465, vii.
- Lipman J: Towards better ICU antibiotic dosing. *Crit Care Resusc* 2000, 2(4): 282-289.
- Lynch AS, Robertson GT. Bacterial and fungal biofilm infections. *Annu Rev Med.* 2008; 59: 415-428.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(suppl 2):S27-S72.
- Marshall JC, al Naqbi A: Principles of source control in the management of sepsis. *Critical care clinics* 2009, 25(4): 753-768, viii-ix.
- Paterson DL, Rice LB: Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? *Clin Infect Dis* 2003, 36(8): 1006-1012.
- Pillai SK, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr. Section E: Anti-infective therapy: principles of anti-infective therapy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Vol 1. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
- Povoa P: Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Current opinion in infectious diseases* 2008, 21(2): 157-162.
- Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin? an evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA.* 2001; 285(19): 2498-2505.
- Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(6): 735-743.
- Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Recomendações de abordagem diagnóstica e terapêutica da pneumonia da comunidade em adultos imunocompetentes. *Rev Port Pneumologia* 2003; 5: 435-461.
- Sociedade Portuguesa de Pneumologia e Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos. Documento de Consenso sobre Pneumonia Nosocomial. *Rev Port Med Intens* 2007; 13: 7-30.
- Thompson RL, Wright AJ. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc.* 1998; 73(10): 995-1006.
- Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 2004; 38(12): 1651-1672.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(9): 1267-1284.

VI - ANEXO

DEZ PRINCÍPIOS PARA UMA PRESCRIÇÃO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS	
1.	A antibioterapia é inútil e potencialmente prejudicial no tratamento de infeções virais ou de colonizações bacterianas. O isolamento duma bactéria, ainda que habitualmente virulenta, num órgão não infetado (por exemplo, em secreções brônquicas em doente sem pneumonia) não deve ser encarado como infeção e não deve levar a prescrição antibiótica.
2.	Os antibióticos só devem ser tomados por indicação médica e nunca por autoiniciativa, devendo a posologia e a duração prescritas ser escrupulosamente cumpridas.
3.	Febre ou parâmetros inflamatórios elevados não é sinónimo de infeção. O uso de antibióticos para o tratamento de febre persistente sem a identificação da causa é prejudicial. Deve, nomeadamente, ser ponderada a eventual existência de focos abcedados não drenados, febre medicamentosa ou doença inflamatória sistémica.
4.	O antibiótico deve ser ajustado aos agentes prováveis de infeção, ao padrão de suscetibilidade local, ao risco associado e à antibioterapia prévia. O uso sistemático de antibióticos de espectro alargado contribui para a emergência de resistências, com efeitos nocivos para doente e comunidade.
5.	A antibioterapia prévia é a principal responsável pelo aparecimento de organismos resistentes, devendo-se evitar a prescrição de classes de antibióticos recentemente usadas.
6.	A primeira dose de antibiótico deve ser máxima, independentemente de falências orgânicas que existam. Todas as doses subsequentes devem ser ajustadas ao metabolismo, nomeadamente à função renal e hepática.
7.	Deve ser preferida a monoterapia às combinações de antibióticos, exceto nos casos em que esta esteja especificamente recomendada. A combinação de antibióticos só tem vantagens quando exista, e seja necessário, sinergismo de ação e em terapêutica empírica de infeções com risco elevado de organismos patogénicos multirresistentes, devendo esta ser “descalada” * logo que possível.
8.	A terapêutica antibiótica é habitualmente insuficiente no tratamento de infeções que exijam controlo de foco, nomeadamente infeções que envolvam próteses ou coleções abcedadas. As infeções com envolvimento ósseo ou em que haja tecidos necrosados necessitam de abordagem cirúrgica para a sua resolução.
9.	O regime antibiótico deve ser ajustado com base nos resultados microbiológicos, mesmo que o doente esteja com evolução favorável e, na maioria das situações, não deve ultrapassar 7 a 10 dias de duração. Estes valores médios dependem da evolução clínica, do agente e do local infetado. A duração prolongada de antibioterapia favorece a emergência de agentes multirresistentes.
10.	Os antibióticos utilizados em profilaxia cirúrgica não devem ser usados com intenção terapêutica. A antibioterapia de profilaxia cirúrgica só muito raramente deve ter duração superior a 24 horas e, habitualmente, é apenas necessária uma única dose nos trinta minutos anteriores à incisão cirúrgica.

* “descalada” = com significado de redução do número de antibióticos ou do seu espectro de ação ou da duração da terapêutica.

Francisco George
Diretor-Geral da Saúde