cim
BOLETIM
OUTUBRO-DEZEMBRO 2021
ISSN: 2184-9072
CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO
WWW.ORDEMFARMACEUTICOS.PT

PRINCIPAIS INFEÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS E RESPETIVO TRATAMENTO – PARTE 1

ABORDAGEM DAS INFEÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS (IFI)

As infeções fúngicas invasivas (IFI) representam, muito frequentemente, infeções complicadas em doentes complexos, constituindo-se como uma causa crescente de mortalidade em doentes com diabetes, cancro, em contexto de imunossupressão ou com sépsis.[1] A alta mortalidade associada a estas IFI está parcialmente correlacionada com a dificuldade de efetuar um diagnóstico precoce devido às características clínicas inespecíficas e à baixa sensibilidade da microscopia, do exame histológico, da radiologia convencional e da cultura de amostras obtidas de doentes em risco.[2] A melhoria da sobrevida pode ser obtida através do início precoce da terapia antifúngica. O período entre o início biológico de uma infeção fúngica e o aparecimento de sinais e sintomas clínicos representa uma janela de oportunidade que, se identificada, pode permitir uma intervenção terapêutica preventiva. Foi, inclusive, demonstrada relação entre o atraso no início do tratamento e o resultado clínico e a mortalidade intra-hospitalar.[3,4]

Têm sido descritas diferentes estratégias terapêuticas com base no estádio diagnóstico, procurando escolher a melhor para cada situação clínica: profilaxia, preventiva, empírica e terapia direcionada. O tratamento profilático refere-se à administração preventiva de um agente antifúngico a pacientes em risco de IFI sem sinais e sintomas atribuíveis. O tratamento antifúngico de antecipação é definido como o tratamento administrado a doentes que apresentam diversos fatores de risco e caraterísticas clínicas para IFI, quando a documentação microbiológica, a identificação de espécies ou dados de suscetibilidade ainda não estão disponíveis. A terapia empírica é aplicada quando a decisão do tratamento é baseada em teste diagnóstico precoce. Finalmente, a terapia dirigida precisa de uma identificação cultural, histológica e/ou deteção molecular direta para ser definida.

No momento de estabelecer a terapêutica há vários fatores que devem ser considerados: 1) a epidemiologia da área hospitalar; 2) os dados anteriores de suscetibilidade de espécies isoladas na área do hospital; 3) os estudos de vigilância multicêntricos, de forma a prever padrões de suscetibilidade dos isolamentos; 4) o risco potencial de surgimento de resistência ao fluconazol ou aparecimento de espécies de *Candida* resistentes ao fluconazol nos doentes que efetuam profilaxia com este fármaco; 5) a presença de neutropenia; 6) as condições subjacentes do doente que podem afetar o metabolismo do medicamento; 7) a toxicidade do agente antifúngico; e 8) a experiência anterior de tratamento antifúngico.[5]

Considerando as várias estratégias terapêuticas disponíveis, o arsenal terapêutico existente neste contexto é relativamente curto, existindo apenas quatro classes de fármacos disponíveis para tratamento destas infeções, conforme detalhado na tabela 1. Além das dificuldades inerentes a esta questão, é de referir o crescente problema da resistência aos antifúngicos, em alguns casos, como no dos azóis, inclusivamente potenciado pelo uso deste tipo de fármacos na agricultura intensiva, já associada à emergência de estirpes de *Aspergillus fumigatus* resistentes aos azóis.[6]

De extrema importância na tomada de decisão terapêutica é também o perfil de ação e segurança destes fármacos, que, no contexto de doentes complexos, condicionam muitas vezes as opções terapêuticas, quer por questões clínicas específicas de cada doente, quer por possíveis interações com outros tratamentos. Elencam-se assim, na tabela 2, as principais características dos fármacos que compõem o arsenal terapêutico disponível.

TABELA 1 – MECANISMOS DE AÇÃO DAS CLASSES DE ANTIFÚNGICOS E INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DOS FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS.[7,8,9,10]

Classes	Mecanismo de ação	Fármaco	Indicações terapêuticas
POLIENOS	São produtos naturais de *Streptomyces nodosus*, um Actinomiceta do solo. Atuam de duas formas: - interagindo com o ergosterol e assim aumentando a permeabilidade iónica da membrana; - provocando dano oxidativo direto e inibindo a ATPase da membrana celular.	Anfotericina B desoxicolato	Tratamento de infeções fúngicas sistémicas graves: meningite e endoftalmite por *Candida*, febre do doente neutropénico (AMB-LPs), aspergilose invasiva, Mucorales (AMB-LPs), Micoses endémicas graves (histoplasmose, coccidioidomicose, blastomicose, esporotricose (AMB-LPs). Tratamento empírico de micoses em doentes com febre e neutropenia grave, em resultado de patologias hematológicas malignas ou devido à administração de fármacos citotóxicos ou imunossupressores. Terapêutica primária da leishmaníase visceral em doentes imunocompetentes, quer sejam crianças ou adultos.
		Anfotericina B complexo lipossómico AMB-LPs	
		Anfotericina B complexo lipídico AMB-LP	Infeções fúngicas graves: tratamento de infeções sistémicas por *Candida* em doentes que não tenham obtido resposta ou que apresentem intolerância ou à Anfotericina B convencional ou a outros antifúngicos sistémicos, sempre que a toxicidade ou a insuficiência renal excluam a utilização da anfotericina B convencional em doses eficazes. Tratamento de infeções sistémicas por *Candida*, em doentes neutropénicos e não neutropénicos. Tratamento da meningite criptococica (AMB-LP+5FC), da histoplasmose, micetoma crónico, pseudalescheríase, esporotricose e tricosporose.
ANÁLOGO NUCLEOSÍDEO	Análogo sintético da pirimidina. Hidrossolúvel, atua por inibição da síntese do ADN/ARN e de proteinas da parede fúngica, assim produz um efeito tanto fungostático como fungicida.	Flucitocina 5FC	A monoterapia com flucitosina apenas pode ser uma opção para o tratamento da cistite por *Candida*, dadas as altas concentrações urinárias de flucitosina e o curso relativamente curto da terapia. Noutras situações nunca deve ser usada em monoterapia, mas apenas em associação a polienos.
AZÓIS	Atuam por inibição da síntese da membrana fúngica e inibição mitocondrial. Interferência com citocromo P450, inibição da c-14 desmetilaçao do lanosterol, condicionando depleção do ergosterol e consequente acumulação de esteróis tóxicos na membrana. Tudo isso acarreta a alteração da membrana celular do fungo tanto estrutural quanto funcionalmente, o que provoca um efeito fungostático, já que o ritmo de multiplicação celular vai diminuindo significativamente.	Fluconazol	Criptococose, incluindo a meningite criptocócica e infeções noutros locais. Podem ser tratados hospedeiros comuns, doentes com sida, transplantados de órgãos ou com outras causas de imunossupressão. Tratamento da candidíase sistémica, incluindo candidemia, candidíase disseminada e outras formas de candidíase invasiva. Estas formas incluem infeções peritoneais, endocárdicas, oculares, pulmonares e do trato urinário. Candidíase das mucosas. Salienta-se a candidíase orofaríngea, esofágica, infeções bronco-pulmonares não invasivas, candidúria e a candidíase oral crónica atrófica e mucocutânea. Candidíase genital. Candidíase vaginal, aguda ou recorrente. Profilaxia da candidíase vaginal recorrente. Balanite provocada por *Candida*. Prevenção de infeções fúngicas nos doentes oncológicos com predisposição para tais infeções como resultado de quimioterapia citotóxica ou de radioterapia. Dermatomicoses incluindo *tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris*, pitiríase versicolor, *tinea unguium* e candidíase dérmica. Micose endémica de localização profunda em doentes imunocompetentes, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose, esporotricose e histoplasmose.
		Itraconazol	Infeções por *Aspergillus* (2.ª linha). Candidíase orofaríngea e vulvovaginal. Micoses endémicas. Aspergilose pulmonar crónica, aspergilose bronco-pulmonar alérgica. Infeções devidas a *Dermatophytes*.
		Isavuconazol	Aspergilose invasiva, mucormicose quando AMB inadequada, *Fusarium* e *Scedosporium* spp. Micoses endémicas: paracoccidioidomicose, coccidioidomicose, histoplasmose e blastomicose.
		Posaconazol	Profilaxia da aspergilose invasiva no doente neutropénico e no transplante de medula óssea. Tratamento de IFI refratárias à anfotericina B ou a itraconazol ou em doentes com intolerância a estes medicamentos. Candidíase orofaríngea, coccidioidomicose, Mucorales (*off-label*) ou fusariose em doentes com doença refratária à anfotericina B ou em doentes com intolerância a anfotericina B. Cromoblastomicose e micetoma em doentes com doença refratária a itraconazol ou em doentes com intolerância a itraconazol.
		Voriconazol	1.ª linha na aspergilose invasiva. Febre do neutropénico (*off-label*). Tratamento da candidemia em doentes não neutropénicos. Infeções graves por *Fusarium* e *Scedosporium* spp. Infeções invasivas graves por *Candida* spp. (incluindo *C. glabrata* e *C. krusei*).
EQUINOCAN-DINAS	Lipopeptideos semi-sintéticos. Inibem a sintese do 3β-glucano o que provoca a diminuição de sintese de glucano e indiretamente de lanosterol e ergosterol, provocando assim a desestruturação da parede celular, inibindo o crescimento e originando uma fragilidade osmótica e consequentemente a morte celular.	Anidulafungina	Tratamento da candidíase invasiva em doentes adultos ou pediátricos (>1 mês). Candidemia. Esofagite por *Candida* ou *Aspergillus* (*off-label*).
		Caspofungina	Tratamento da candidíase invasiva em doentes adultos ou pediátricos. Tratamento da aspergilose invasiva em doentes adultos ou pediátricos refratários ou intolerantes à anfotericina B, formulações lipídicas de anfotericina B e/ou itraconazol. Terapêutica empírica de presumíveis infeções fúngicas (tais como *Candida* ou *Aspergillus*) em doentes adultos ou pediátricos neutropénicos e febris.
		Micafungina	Candidíase invasiva. Profilaxia no transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas. Esofagite por *Candida*.

TABELA 2 – FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS, DOSES, PERFIL FARMACOCINÉTICO E FARMACODINÂMICO, EFEITOS ADVERSOS E PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS [7,8,9,10,11,12]

	Dose			Farmacocinética e Farmacodinâmica						Efeitos adversos	Interações medicamentosas
Fármaco	Adulto	Dose IR	Dose IH	Biodisponibilidade oral	Ligação proteínas (%)	Semi-vida (h)	Níveis séricos (mg/L)	Metabolização	Excreção		
AMB	**IV** 0,7-1 mg kg/d	↓50% q 48h	s/ ajuste	-	95-99	15-27	-	-	Urinária s/ metabolização	Renais, gástricos, hepatotoxicidade, metabólicos, relacionados com a infusão	Fármacos hipotensivos
AMB-LP	**IV** 5 mg/kg/d	s/ajuste	s/ ajuste	-	95-99	173	-	-	Urinária s/ metabolização	Renais, gástricos, hepatotoxicidade, relacionados com a infusão	Fármacos hipotensivos
AMB-LPS	**IV** 3-6 mg/kg 1 id	s/ajuste	s/ ajuste	-	95-99	13-24	-	-	Urinária s/ metabolização	Renais, gástricos, hepatotoxicidade, relacionados com a infusão	Fármacos hipotensivos
5FC	**Oral** 25 -37,5 mg/kg 4 id	ClCr<50 mL/min↓ dose q 12-48 h	s/ajuste	78-89%	3-4	3-6	2 h após admin 30-80 e < 100	-	Urinária s/ metabolização	Gástricos, dermatológicos, cardiovasculares, hematológicos	Fármacos nefrotóxicos e mielotóxicos.
FLU	**IV** 12 mg/kg 1 dose, dp 6 mg/kg/d **Oral** 100-800 mg 1 id	ClCr<50 mL/min ↓ dose 50%	s/ajuste	> 90%	12	30	C_{min} 10-15	-	Urinária s/ metabolização	Gástricos, hepatotoxicidade, dermatológicos, fotossensibilidade, cardiovasculares (↑intervalo QT)	Substrato CYP3A4 Inibidor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19
ITR	**Oral** 200 mg 2 id	s/ ajuste usar precaução e ↓dose	s/ajuste usar precaução	Susp oral 149% > comp Susp oral -↓ comida Comp - ↑comida	99,8	30	C_{min} > 1 e <5	Hepática	Urinária e fezes	Gástricos, hepatotoxicidade, dermatológicos, fotossensibilidade, cardiovasculares (↑intervalo QT, cardiomiopatia)	Substrato CYP3A4 Inibidor CYP3A4
ISV	**IV e oral** 200 mg 3 id 6 doses, dp 200mg 1 id	s/ ajuste	Não adm	98%	> 99	80-120	ND	Hepática	Fezes	Gástricos, hepatotoxicidade, dermatológicos, fotossensibilidade, cardiovasculares (↓intervalo QT)	Substrato CYP3A4 Inibidor CYP3A4
POS	**IV e oral** comp 300 mg 2 id 2 doses, dp 300 mg 1 id **Susp oral** 800 mg 1 id (200 mg 3 id ou 400 mg 2 id)	ClCr<50 mL/min não adm IV	s/ ajuste	Susp oral -70-80% Comp- 54% ↑comida	> 98	Susp oral 29 Comp 35 IV 27	C_{min} > 1	Hepática	Fezes	Gástricos, hepatotoxicidade, dermatológicos, fotossensibilidade, cardiovasculares (↑intervalo QT)	Inibidor CYP3A4
VRC	**IV** 6 mg/Kg 2 id 2 doses, dp 4 mg/kg 2 id **Oral** 400 mg 2 id 2 doses, dp 200-300 mg 2 id	ClCr<50 mL/min não adm IV	↓ dose 50%	96% ↓ comida	58	~6	C_{min} 1-1.5 e 4-6	Hepática	Urinária	Gástricos, hepatotoxicidade, dermatológicos, fotossensibilidade, neurológicos, alucinações e efeitos visuais, cardiovasculares (↑intervalo QT)	Substrato CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 Inibidor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19
AND	**IV** 200 mg 1 id 1 dose, dp 100 mg 1 id	s/ ajuste	s/ajuste	-	99	40-50	C_{min}=1	-	Fezes	Gástricos, metabólicos, dermatológicos, fotossensibilidade, cardiovasculares	-
CSP	**IV** 70 mg 1 id 1 dose, dp 50 mg 1 id	s/ ajuste	dp 35 mg 1 id	-	97	8	C_{min}=1	Hepática	Urinária e fezes	Gástricos, hepatotoxicidade, metabólicos, dermatológicos, fotossensibilidade, cardiovasculares, renais	Fármacos indutores da *clearance*
MCF	**IV** 100-150 mg 1 id	s/ ajuste	s/ ajuste	-	99	13-20	C_{min}=1	Hepática	Fezes	Gástricos, hepatotoxicidade, dermatológicos, fotossensibilidade, cardiovasculares, renais	-

Legenda: AMB – anfotericina B; AMB-LP - anfotericina B complexo lipídico; AMB-LPs - anfotericina B complexo lipossómico; 5FC – flucitosina; FLU – fluconazol; ITR – itraconazol; ISV – isavuconazol; POS – posaconazol; VRC – voriconazol; AND – anidulafungina, CSP – caspofungina; MCF – micafungina; dp – depois; Cmin – concentração sérica mínima.

Sendo que a incidência das doenças fúngicas é significativamente mais baixa do que a de outras patologias do foro infecioso, o desenvolvimento de novos fármacos e, em particular, a descoberta de novos mecanismos de ação, ao longo dos últimos anos, tem sido relativamente curta. Na última década toda a inovação que surgiu foi de desenvolvimento de novas moléculas dentro dos grupos farmacológicos já existentes. Felizmente, esse paradigma parece ter-se vindo a alterar, verificando-se à data vários agentes em fase avançada de teste e com resultados promissores no alargamento do portefólio, não só de novas moléculas como de novos mecanismos de ação, no combate a estas doenças. Refira-se, por exemplo, o caso das orotomidas, que atacam seletivamente a flavoenzima diidroorotato desidrogenase (DHODH) fúngica e com as quais cursam já ensaios clínicos de fase 2, ou o desenvolvimento de uma equinocandina de administração oral (o ibrexafungerp) inclusivamente já autorizado pela FDA.[13]

Ainda que se registe este sinal positivo, deverão sempre observar-se critérios rigorosos na seleção e uso destes agentes, por forma a salvaguardar a segurança e benefício para os nossos doentes, bem como para preservar e garantir a disponibilidade e eficácia deste grupo de fármacos no futuro.

ANA LUÍSA PEREIRA

INÊS RESENDE

PEDRO M. SOARES
Serviços Farmacêuticos do
Centro Hospitalar Universitário São João

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rayens E, Norris KA, Cordero JF. Mortality Trends in Risk Conditions and Invasive Mycotic Disease in the United States, 1999-2018. Clin Infect Dis. 2021 Apr 20:ciab336. doi: 10.1093/cid/ciab336

2. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. Lancet Infect Dis. 2005;5(10):609–22.

3. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(9):3640–5.

4. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. Clin Infect Dis. 2006;43(1):25–31.

5. Zaragoza R, Pemán J, Salavert M, Viudes Á, Solé A, Jarque I, *et al.* Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? Ther Clin Risk Manag. 2008;4(6):1261–80.

6. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. Lancet Infect Dis. 2017 Dec;17(12):e383-e392. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30316-X

7. Drew RH. Pharmacology of amphotericin B. UpToDate®. This topic last updated: Apr 22, 2021. Disponível em www.uptodate.com.

8. Drew R, Perfect J. Pharmacology of flucytosine (5-FC). UpToDate®. This topic last updated: Nov 18, 2020. Disponível em www.uptodate.com.

9. Azanza JR, García-Quetglas E, Sádaba B. Pharmacology of azoles. UpToDate®. This topic last updated: Jul 30, 2020. Disponível em www.uptodate.com.

10. Lewis RE. Pharmacology of echinocandins. UpToDate®. This topic last updated: Jul 20, 2021. Disponível em www.uptodate.com

11. Gómez-López A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation. Clin Microbiol Infect. 2020;26(11):1481–7.

12. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. Infection. 2017;45(6):737–79.

13. McCarty TP, Pappas PG. Antifungal Pipeline. Front Cell Infect Microbiol. 2021 Sep 6;11:732223. doi: 10.3389/fcimb.2021.732223

DURAÇÃO RECOMENDADA PARA O TRATAMENTO ANTIBACTERIANO EM INFEÇÕES CORRENTES NO AMBULATÓRIO

INTRODUÇÃO

A terapêutica antibacteriana interfere com o microbioma do indivíduo, podendo facilitar a proliferação de microrganismos mais virulentos que se encontram habitualmente inibidos. Por outro lado, promove a disseminação de genes responsáveis pela resistência aos antimicrobianos e confere vantagem adaptativa a espécies menos suscetíveis. Está demonstrado *in vivo* que o prolongamento do tempo da terapêutica antibacteriana promove a diminuição progressiva da suscetibilidade dos organismos aos antibacterianos e promove a proliferação de espécies virulentas naturalmente resistentes. A exposição prolongada aos antibacterianos aumenta igualmente o número total de infeções e a mortalidade.[1] Com este artigo pretende-se fazer uma revisão das durações recomendadas dos tratamentos antibacterianos nas infeções mais frequentes no doente ambulatório. Embora, de uma forma geral, estas durações sejam aplicáveis a crianças, jovens e adultos com infeções bacterianas, salvaguarda-se, desde já, que podem existir especificidades relativas à população pediátrica.

DURAÇÃO RECOMENDADA DOS TRATAMENTOS ANTIBACTERIANOS

A duração da terapêutica antibacteriana em infeções não complicadas deve ser reduzida a não mais de sete dias, devendo ser promovidas doses de antibacteriano que facilitem a sua ação bactericida e evitadas exposições prolongadas. Os tratamentos de curta duração permitem reduzir o tempo de exposição ao antibacteriano, limitando a propagação de bactérias resistentes, diminuindo os efeitos adversos e os custos associados e melhorando a adesão à terapêutica. A terapêutica antibacteriana deve ser prolongada apenas em situações em que haja, ou se presuma haver, incapacidade de promover concentrações eficazes do antibacteriano no tecido infetado, em doentes imunocomprometidos, no tratamento de infeções graves por bactérias multirresistentes e na presença de abcessos ou corpos estranhos.[1,2,3]

CISTITE

A cistite aguda não complicada é uma das causas mais frequentes de prescrição de antibacterianos e é o tipo mais frequente de infeção do trato urinário. A eficácia de tratamentos de curta duração encontra-se bem estabelecida em mulheres, sendo recomendados tratamentos de um a cinco dias, dependendo do fármaco utilizado. Como tratamento de primeira linha da mulher não grávida, recomenda-se a toma de fosfomicina 3 g em dose única ou de nitrofurantoína 100 mg de 6/6 horas, por via oral, durante cinco dias. No entanto, na presença de fatores que condicionem a resolução da infeção (imunossupressão, gravidez, infeção em homens, alterações urológicas, evolução lenta) recomendam-se tratamentos mais prolongados, de pelo menos sete dias.[2,3,4,5]

PIELONEFRITE

Vários estudos demonstraram que na pielonefrite os tratamentos curtos têm uma eficácia clínica e microbiológica equivalente a tratamentos com duração superior a sete dias, mesmo em doentes com bacteriemia. Recomenda-se assim que o tratamento antibacteriano da pielonefrite tenha uma duração de cinco a dez dias, dependendo do fármaco utilizado; contudo, pode haver necessidade de prolongar o tratamento até aos 14 dias se a evolução clínica não for favorável.[2,5,6] O tratamento recomendado para casos ligeiros a moderados, em adultos, é a administração intramuscular ou intravenosa de ceftriaxona 1 g (uma toma) seguido de cefuroxima 500 mg, de 12/12 horas, por via oral, durante 7-14 dias. Em doentes intolerantes aos beta-lactâmicos, aconselha-se a toma diária de 750 mg de levofloxacina durante cinco dias.[4]

PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

Relativamente ao tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, os tratamentos antibacterianos de curta duração não apresentam resultados clínicos inferiores quando comparados com tratamentos mais prolongados. Um ensaio clínico demonstrou que, mesmo em pneumonias graves, a administração intravenosa de amoxicilina durante três dias era tão eficaz como o tratamento de oito dias.[2,3,5,6] Habitualmente é recomendado um mínimo de cinco dias de terapêutica antibacteriana, dependendo dos fármacos usados e da velocidade de resolução dos sintomas, devendo manter-se a terapêutica antibacteriana pelo menos 48 horas depois da resolução destes. A febre é um dos sinais da pneumonia que habitualmente desaparece após três dias de tratamento pelo que, quando isto acontece, o tratamento pode ser terminado ao quinto dia.[1,3,7,8] Como primeira linha, em adultos, recomenda-se a toma de amoxicilina 500 mg, de oito em oito horas, por via oral.[9,10]

FARINGOAMIGDALITE AGUDA

Os tratamentos de curta duração (cinco a sete dias) demonstraram taxas de eficácia equivalentes ao tratamento de dez dias, contudo a erradicação bacteriológica é inferior, sendo também desconhecido se os tratamentos curtos reduzem o risco de complicações (como glomerulonefrite ou febre reumática) pelo que continuam a ser recomendados tratamentos antibacterianos durante dez dias de modo a prevenir estas complicações, especialmente em populações de alto risco.[2,3,5,12] A amigdalite bacteriana tem como tratamento recomendado uma administração única de penicilina benzatínica 1 200 000 UI (600 000 UI na criança com ≤ 27 Kg), por via intramuscular profunda, sendo que, em alternativa, poderá ser usada terapêutica com dez dias de amoxicilina 500 mg (50 mg/Kg/dia na criança), de 8/8 horas, por via oral.[1,11]

OTITE MÉDIA AGUDA

Estudos realizados em crianças demonstraram que a terapêutica de curta duração (inferior a sete dias) não apresenta uma eficácia clínica inferior face aos tratamentos de longa duração. Além disso, os efeitos adversos gastrointestinais são menos frequentes nos tratamentos curtos.[6,12] O antibacteriano de primeira linha para tratamento da otite média aguda (OMA) é a amoxicilina 80-90 mg/Kg/dia (máximo 3 g/dia), de 12/12 horas, por via oral, devido à sua eficácia, à boa suscetibilidade da maioria das bactérias causadoras de OMA, ao espetro microbiológico, ao perfil de segurança e ao baixo custo.[13] A duração do tratamento deve ser de sete dias em crianças com idade inferior a dois anos ou com OMA recorrente e de cinco dias em crianças com mais de dois anos de idade, sem OMA recorrente e sem falência do tratamento inicial. O tratamento pode ser prolongado até dez dias em crianças com história de OMA recorrente nas quais a resolução do quadro poderá ser mais tardia.[2,10,13]

SINUSITE AGUDA

Recomenda-se uma terapêutica antibacteriana com a duração de cinco a sete dias no tratamento da sinusite em adultos. Estudos revelaram que não existem diferenças na taxa de resposta, eficácia microbiológica e recaídas entre um tratamento curto (de três a sete dias) e longo (de seis a dez dias). Além disso, a taxa de efeitos adversos foi inferior nos tratamentos de cinco dias quando comparados com os tratamentos de dez dias.[3,6] O tratamento da sinusite é feito com amoxicilina em doses elevadas, 875 mg por via oral a cada 12 horas (25 mg/Kg por via oral a cada 12 horas em crianças), associada ou não ao ácido clavulânico.[2,10,14]

EXACERBAÇÃO DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA

O tratamento antibacteriano da exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) não

está recomendado em todos os doentes, já que a sua etiologia nem sempre está relacionada com uma infeção bacteriana. No entanto, quando as exacerbações da DPOC cursam com aumento da dispneia, aumento do volume e purulência da expetoração, ou necessidade de ventilação mecânica, torna-se necessário instaurar uma antibioterapia.[2,10,15] Foram comparados os tratamentos curtos (cinco dias) e longos (sete ou dez dias) dos mesmos antibacterianos (nas mesmas doses e via de administração) tendo-se concluído que os tratamentos de curta duração eram tão eficazes como os tratamentos mais prolongados, sendo mais seguros.[2,3] Sendo assim, nas exacerbações agudas da DPOC recomenda-se terapêutica antibacteriana entre cinco e sete dias com a associação fixa de amoxicilina e ácido clavulânico (875 mg + 125 mg por via oral a cada 12 horas ou 500 mg + 125 mg por via oral a cada oito horas, em adultos).[2,16] Em caso de reação alérgica aos beta-lactâmicos, aconselha-se o tratamento com um macrólido ou doxiciclina.[10,15] Ressalva-se que em caso de infeção por *Pseudomonas aeruginosa* o tratamento pode ser prolongado até 10 a 14 dias.[2]

INFEÇÃO INTRA-ADBOMINAL

A duração da terapêutica antibacteriana em infeções intra-abdominais está profundamente relacionada com a eficácia do controlo do foco infecioso (em particular remoção de material exógeno infetado, desbridamento de tecidos necrosados e drenagem de abcessos), o qual deve ser realizado sempre que possível. Na presença de controlo adequado do foco são suficientes quatro a sete dias de terapêutica.[1,5,8] Um estudo realizado em doentes com infeção intra-abdominal com controlo do foco infecioso demonstrou que o tratamento antibacteriano com uma duração de quatro dias tem os mesmos resultados que uma terapêutica realizada durante oito dias. Quando não é possível atuar sobre o foco, o tratamento tem de ser prolongado para lá da resolução clínica e radiológica da infeção.[5]

INFEÇÃO DA PELE E TECIDOS MOLES

O tratamento de eleição nos casos leves de abcessos e furúnculos é a incisão e desbridamento, sem terapêutica antibacteriana. Nos casos múltiplos ou recorrentes ou na presença de sinais de infeção sistémica recomenda-se tratamento com antibacteriano durante cinco a dez dias.[2,3,5,7] Já o tratamento em caso de celulite não complicada deve manter-se durante cinco dias. Em casos graves ou extensos a duração da terapêutica pode prolongar-se até aos 14-21 dias.[2,5,17]

TABELA 1: DURAÇÃO RECOMENDADA DOS TRATAMENTOS DAS INFEÇÕES MAIS COMUNS EM AMBULATÓRIO

Infeção	Duração recomendada
Cistite não complicada	1-5 dias
Pielonefrite	5-10 dias
Pneumonia adquirida na comunidade	5-7 dias
Faringoamigdalite aguda	10 dias
Otite média aguda	5-7 dias
Sinusite aguda	5-7 dias
Exacerbação de DPOC	5-7 dias
Infeção intra-abdominal	4-7 dias
Infeção da pele e tecidos moles	5-10 dias

CONCLUSÃO

Os tratamentos antibacterianos de curta duração podem limitar a propagação de bactérias resistentes, reduzir os custos e os efeitos adversos associados ao tratamento e melhorar a adesão à terapêutica. Quanto maior a duração da terapêutica antibacteriana, maior a probabilidade de induzir resistências aos antimicrobianos. Os tratamentos curtos estão indicados na maioria das infeções não complicadas tratadas em ambulatório, no entanto existem certas situações clínicas em que a terapêutica antibacteriana deve ser prologada, nomeadamente em situações em que haja, ou se presuma haver, incapacidade de promover concentrações eficazes do antibacteriano no tecido infetado, em doentes imunocomprometidos, no tratamento de infeções graves por bactérias multirresistentes e na presença de abcessos ou de corpos estranhos.

MARIANA ANTUNES

SANDRA MORGADO

MARIA OLÍMPIA FONSECA

MANUEL MORGADO
Farmacêuticos Hospitalares
Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Direção-Geral da Saúde. Norma da Direção-Geral da Saúde n.º 006/2014 – Duração de Terapêutica Antibiótica. De 08/05/2014, atualizada a 08/05/2015. [Acedido a: 01/09/2021] Disponível em: https://nocs.pt/duracao-terapeutica-antibiotica/
2. Álvarez Martins M, Giménez Pérez M, Reynaga E, Carabias Ané L, Mòdol Deltell JM. Novedades en la duración recomendada de los tratamientos antibióticos. Terapéutica en APS. 2020; 27(5): 247-253.
3. Duración de la antibioterapia: desmontando mitos. Infac. 2019; 27(2): 10-16.
4. Direção-Geral da Saúde. Norma da Direção-Geral da Saúde n.º 015/2011 - Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). 30/08/2011. [Acedido a: 05/09/2021] Disponível em: https://nocs.pt/tratamento-itu-comunidade-adultos/
5. Mòdol Deltell JM, Álvarez Martins M, Giménez Pérez M. Duración del tratamiento antibiótico: se puede acortar con seguridad. Butlletí d'informació terapèutica. 2018; 29(6): 37-43.
6. Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC, *et al.* Short-course versus long course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. Fam Pract. 2017;34:511-9.
7. Pasquau J, Matesanz M. La duración del tratamiento antibiótico. Rev Esp Quimioter. 2015; 28 (Suppl. 1): 30-33.
8. Calabozo B. Duración individualizada de antibióticos: "Quanto menos tiempo, mejor". El ojo de Markov. 8/11/2016.
9. Direção-Geral da Saúde. Norma da Direção-Geral da Saúde n.º 045/2011 – Antibioterapia na pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes. 26/12/2011. [Acedido a: 07/09/2021] Disponível em: https://nocs.pt/pneumonia-adquirida-comunidade-adultos/
10. Summary of antimicrobial prescribing guidance-managing common infections. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). March 2021.
11. Mourão P, Palma RM. Amigdalofaringite aguda – proposta de abordagem baseada na evidência. Rev Port Clin Geral. 2002;18:385-98.
12. Wilson HL, Daveson K, Del Mar CB. Optimal antimicrobial duration for common bacterial infections. Aust Prescr. 2019; 42(1): 5-9.
13. Direção-Geral da Saúde. Norma da Direção-Geral da Saúde n.º 007/2012 - Diagnóstico e Tratamento da Otite Média Aguda na Idade Pediátrica. De 16/12/2012, atualizada a 28/10/2014. [Acedido a 08/09/2021] Disponível em: https://nocs.pt/diagnostico-tratamento-otite-media-aguda-idade-pediatrica/
14. Merck Sharp & Dohme Corp. Sinusite. Manual MSD Versão para profissionais de saúde. 2021. [Acedido a: 05/10/2021]. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-do-ouvido,-nariz-e-garganta/dist%C3%BArbios-de-nariz-e-seios-paranasais/sinusite
15. Direção-Geral da Saúde. Norma Clínica 005/2019 - Diagnóstico e Tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica no Adulto. 2019. [Acedido a 10/09/2021 Disponível em: https://normas.dgs.min-saude.pt/2019/08/26/diagnostico-e-tratamento-da-doenca-pulmonar-obstrutiva-cronica-no-adulto/
16. Evensen AE. Management of COPD exacerbations. Am Fam Physician. 2010 Mar 1;81(5):607-13. Erratum in: Am Fam Physician. 2010 Aug 1;82(3):230. PMID: 20187597.
17. Lee RA, Centor RM, Humphrey LL, Jokela JA, Andrews R, Qaseem A. Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections: Best Practice Advice From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2021 Jun;174(6):822-827.

FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretora: Ana Paula Martins. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Ana Cabral; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; M.ª Eugénia Araújo Pereira e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.
Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 – 1169-075 Lisboa – WWW.ORDEMFARMACEUTICOS.PT. ISSN: 2184-9072