

REVISÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS NAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

NOVAS ESTRATÉGIAS

Filipe Gonçalo Leitão Marques Vilão

Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes

Hospital Fernando da Fonseca, EPE

Novembro 2012

ÍNDICE

I - INTRODUÇÃO	3
II - OBJECTIVOS.....	4
III - METODOLOGIA	5
IV - ORGANIZAÇÃO.....	6
V - ANTIBIÓTICOS – VISÃO GERAL	7
1 - FACTORES A TER EM CONTA NA SELECÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS.....	7
2 – DOSAGEM.....	8
3 - TERAPÊUTICA EMPÍRICA	10
4- ARMADILHAS NA PRESCRIÇÃO DE ANTBIÓTICOS	11
VI - CLASSIFICAÇÃO DAS BACTÉRIAS	12
VII – UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS E O USO DE ANTIBIÓTICOS	14
VIII - CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS MAIS COMUMMENTE USADOS NOS CUIDADOS INTENSIVOS	16
IX - ESTRATÉGIAS GERAIS DE OPTIMIZAÇÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS.....	22
X - TERAPÊUTICA EMPÍRICA DE ANTIBIÓTICOS NOS CUIDADOS INTENSIVOS	23
1 - SÉPSIS – VISÃO GERAL	23
2 - CONHECER OS MICRORGANISMOS QUE NOS RODEIAM	24
3.1 - NOVAS ESTRATÉGIAS NO USO DA VANCOMICINA	26
3.2 - NOVOS FÁRMACOS PARA GRAM-POSITIVOS	26
XI - ESQUEMAS ROTATIVOS DE ANTIBIÓTICOS	30
XII - ALGORITMO DA PROCALCITONINA.....	31
XIII - TERAPÊUTICA DIRIGIDA DE ANTIBIÓTICOS NAS UCI	34
XIV - CONCLUSÕES	35
XV - BIBLIOGRAFIA	37

I - INTRODUÇÃO

Os antibióticos são uma arma importante no tratamento dos doentes críticos internados nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). O seu uso correcto influencia directamente o desenlace do internamento. A sua utilização na prática médica está associada a custos e à criação de resistências individuais, intra-unidades, intra-hospitalares e na comunidade.

II - OBJECTIVOS

No âmbito do trabalho final do estágio de Cuidados Intensivos Polivalentes integrado no plano da formação específica em Medicina Interna, apresento esta monografia com intuito de reflectir sobre pontos fulcrais do uso de antibióticos nas UCI. Pretendo levantar questões e apresentar novas estratégias que eventualmente poderão servir como guia orientador na prescrição dos mesmos.

Por se tratar de um tema vasto, focalizei-me em pormenores que considero serem mais importantes para a prática clínica do dia-a-dia nas UCI.

III - METODOLOGIA

Este trabalho foi baseado em pesquisas de artigos através de *sites* médicos como Pubmed/MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), UpToDateInc. (www.uptodate.com) e Biblioteca Electrónica da Biblioteca Central dos Hospitais da Universidade de Coimbra – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, EPE, através das palavras-chave “antibiotics”, “Intensive Care Units”, “treatment guidelines” e “review”, tendo feito uma posterior revisão dos inúmeros artigos sobre esta temática, usando preferencialmente os mais recentes e os de Centros considerados pela maioria dos clínicos como referência para a prática clínica.

IV - ORGANIZAÇÃO

Esta monografia encontra-se organizada de forma a abordar a temática dos antibióticos de uma forma geral e, posteriormente, particularizando para temáticas mais importantes no âmbito do seu uso nos Cuidados Intensivos.

V - ANTIBIÓTICOS – VISÃO GERAL

Apesar da capacidade dos antibióticos controlarem/prevenirem a infecção, os erros de prescrição são muito comuns. Estes incluem o tratamento de colonização, a terapêutica empírica sub-ótima, as combinações terapêuticas inapropriadas, os erros de duração e dosagem e a má gestão da aparente falência terapêutica.

A consideração inadequada do potencial de criação de resistências, a penetração tecidual, as interações medicamentosas e os efeitos secundários limitam a efectividade da terapêutica antimicrobiana.

1 - FACTORES A TER EM CONTA NA SELECÇÃO DOS ANTIBIÓTICOSⁱ

Espectro: Importante para a terapêutica empírica. Devemos saber quais os microorganismos que um determinado antibiótico vai cobrir quando o pretendemos prescrever.

Tipo de actuação: Concentração-dependente (por exemplo Quinolonas e Aminoglicosídeos - quanto mais elevada a sua concentração acima do MIC [concentração inibitória mínima] maior a sua eficácia) ou tempo dependente (por exemplo os Beta-lactâmicos).

Penetração tecidual: Um antibiótico pode ser eficaz *in vitro* contra um determinado gérmen mas se for incapaz de atingir o local da infecção tem pouco ou nenhum interesse terapêutico. A penetração depende das propriedades do antibiótico (hidro ou liposolubilidade, tamanho molecular), irrigação sanguínea do local da infecção, presença de inflamação, etc. A presença de material estranho infectado habitualmente necessita de remoção para cura.

Resistência aos antibióticos: Podem ser divididas em natural/intrínseca ou adquirida e relativa ou absoluta.

Os microorganismos não cobertos pelo espectro de um determinado antibiótico são designados naturalmente resistentes (por exemplo 25% dos *S. pneumoniae* são resistentes aos macrólidos).

A resistência adquirida refere-se a um microorganismo anteriormente sensível a um antibiótico e que posteriormente perdeu essa sensibilidade (*H. influenzae* resistente à Ampicilina).

Os microorganismos com um nível intermédio de resistência (ou relativo) manifestam-se com aumento do MIC mas mantêm-se susceptíveis a esse antibiótico dependendo da concentração que os atinja (por exemplo *S. pneumoniae* resistente a Penicilina). Os que apresentam nível absoluto (ou alto nível de resistência) manifestam-se por aumento súbito do MIC durante a terapêutica e não podem ser controlados com doses altas de antibiótico usual (por exemplo *P. aeruginosa* resistente à Gentamicina).

Os antibióticos têm diferentes potenciais de causar resistências. Estes potenciais estão bem documentados e devem ser conhecidos (por exemplo Cefotaxima causa aumento da prevalência de *Staphylococcus aureus* Meticilino-resistente [MRSA]; uso da Vancomicina aumenta prevalência de *enterococci* resistente à Vancomicina [VRE]).

Perfil de Segurança: Sempre que possível devem evitar-se antibióticos com frequentes/graves efeitos secundários.

Custo: Devem usar-se antibióticos mais baratos, alterar precocemente a terapêutica endovenosa para oral, escolher antibióticos com semi-vida longa, preferir monoterapia a combinações de antibióticos, preferir um antibiótico com menor risco de efeitos secundários, sempre que possível, para reduzir custos.

2 – DOSAGEM

Dependendo da eliminação do antibiótico prescrito, a insuficiência renal ou hepática podem obrigar a uma redução da dose (ver tabela 1).

Insuficiência renal: O ajuste é particularmente importante para os antibióticos cujo rácio tóxico-terapêutico seja estreito e para doentes que estejam a receber outra terapêutica nefrotóxica ou que tenham doença renal preexistente.

Em alternativa poderá optar-se pela troca por um antibiótico com metabolização hepática na sua dose normal.

- a. **Dose inicial e dose de manutenção:** A dose inicial deve ser a normal e a dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com a *clearance* da creatinina.
- b. **Dose dos Aminoglicosídeos:** Deve fazer-se uma dose de carga normal e, posteriormente, a dose diária deve ser ajustada à função renal para reduzir o potencial de nefrotoxicidade. Este ajuste é recomendado para todos os doentes incluindo o doente crítico (excepto na endocardite a *enterococi* onde a toma de Gentamicina de 8/8H parece ser preferencial). A disfunção tubular renal induzida pelos Aminoglicosídeos pode ser monitorizada pela presença de cilindros na urina e reflecte mais fielmente a nefrotoxicidade que a creatinina sérica.

Insuficiência hepática: Deve diminuir-se em 50% a dose dos antibióticos metabolizados pela via hepática na presença de doença hepática severa.

Como alternativa, devem usar-se antibióticos com eliminação/inactivação renal na sua dose total.

Insuficiência renal e hepática: Não existem *guidelines* precisas para ajuste da terapêutica na insuficiência hepatorenal.

Excreção do antibiótico e toxicidade: A eliminação não predispõe, por si, a toxicidade do órgão que o excreta (por exemplo a Nafcilina tem eliminação hepática e não é hepatotóxico).

Tabela 1 - VIAS DE METABOLIZAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS

Hepatobiliar	Renal
Cloranfenicol	Maioria dos Beta-lactâmicos
Doxiciclina	Aminoglicosídeos
Minociclina	Trimetoprim-sufametoxazol
Telitromicina	Monobactams
Moxifloxacina	Carbapenemos
Macrólidos	Polimixina B
Clindamicina	Colistina
Metronidazol	Ciprofloxacina
Tigeciclina	Levofloxacina
Quinupristina/dalfopristina	Gatifloxacina
Nafcilina	Gemifloxacina
Linezolid	Flucitosina
Pirazinamida	Vancomicina
Isoniazida /Rifampicina/Etambutol	Tetraciclina
	Nitrofurantoína
	Fosfomicina
	Daptomicina
	Ceftarolina fosamil

3 - TERAPÊUTICA EMPÍRICA

Os dados microbiológicos de susceptibilidade não estão habitualmente disponíveis antes do início da terapêutica com antibióticos. A terapêutica empírica é direccionada a uma cobertura contra os microorganismos mais prováveis e tem em consideração a história de alergias prévias, as funções hepática e renal, os possíveis efeitos secundários, o potencial de resistência, a antibioterapia prévia, a gravidade/condição clínica do doente e o seu custo. Existem regimes específicos para cada tipo de infecção.

Devem ser obtidas culturas antes do início da terapêutica empírica.

4- ARMADILHAS NA PRESCRIÇÃO DE ANTIBIÓTICOS

- a. Uso de antibióticos para tratar **condições não-infecciosas/doenças que não respondem a antibióticos** ou **colonizações**.
- b. **Uso excessivo de terapêuticas combinadas:** A monoterapia é sempre preferível a não ser que haja necessidade de sinergismo ou alargamento do espectro.
- c. **Uso de antibióticos em febre persistente:** Os doentes com febre persistente devem ser reavaliados em vez de adicionado antibiótico. As causas de febre prolongada incluem focos sépticos não drenados, patologias não-infecciosas e febre medicamentosa. As causas não diagnosticadas de febre baixa ou leucocitose não devem ser tratadas com cursos de antibióticos prolongados.
- d. **Terapêutica cirúrgica inadequada:** Infecções de material protésico ou coleções infectadas (por exemplo abscessos) que necessitem de drenagem.
- e. **Terapêutica endovenosa em ambulatório:** Cada vez menos necessária dada a vastidão de antibióticos orais que dispomos.

VI - CLASSIFICAÇÃO DAS BACTÉRIASⁱⁱ

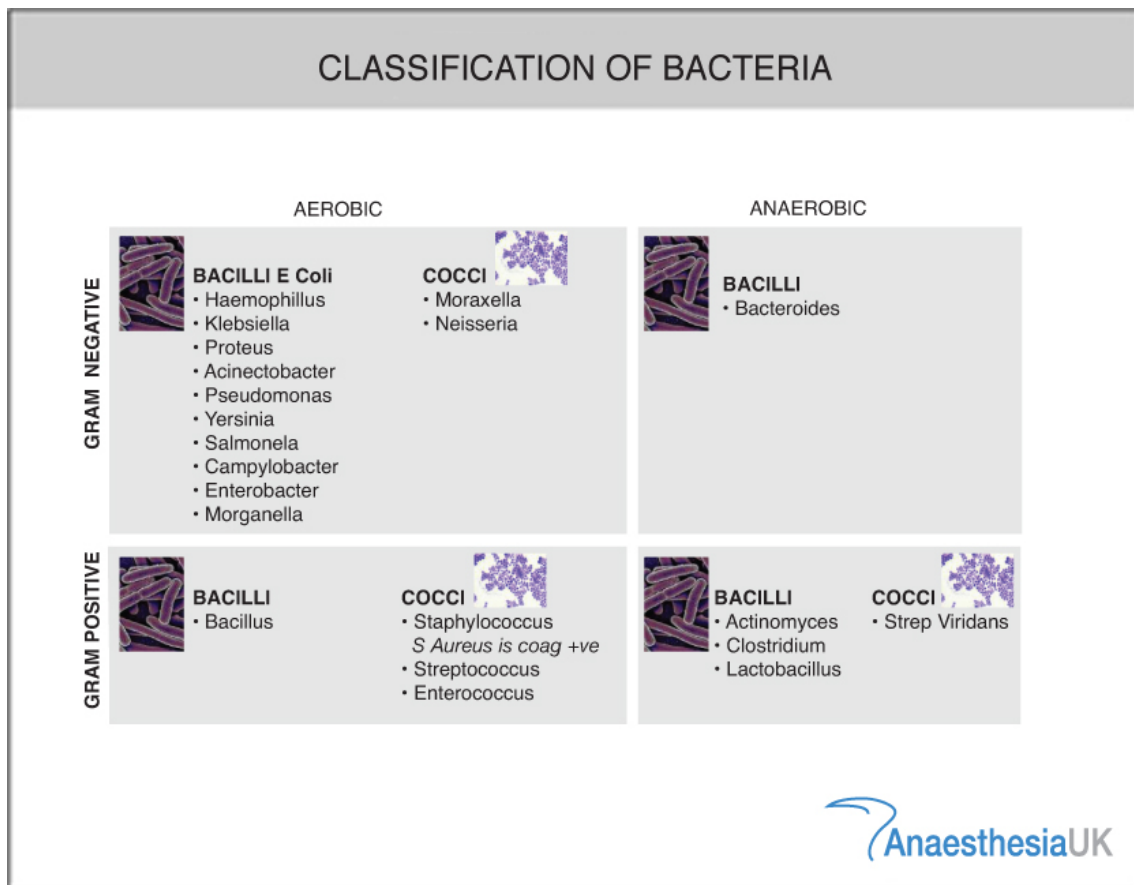


Fig. 1 Classificação das bactérias patogénicas

Group	Species	Main diseases
Aerobic Gram-positive cocci	<i>Enterococcus faecalis</i> and <i>E. faecium</i>	Urinary and biliary infections, sepsis, abdominal abscesses, endocarditis, infections of the soft tissue
	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> and <i>S. saprophyticus</i>	Folliculitis, abscesses, impetigo, hidradenitis, phlebitis, osteomyelitis, sepsis, endocarditis
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Skin and urinary infections, puerperal and neonatal sepsis, meningitis, chorioamnionitis, septic abortion
	<i>Streptococcus mitis</i> and <i>S. milleri</i>	Opportunistic infections, slow endocarditis
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> and <i>Streptococcus pyogenes</i>	Pneumonia, otitis, sepsis, meningitis, arthritis, peritonitis Skin infections, pharyngeal tonsillitis, endocarditis, sepsis
Anaerobic Gram-positive cocci	<i>Peptococcus niger</i>	Abscesses
	<i>Peptococcus anaerobius</i>	Abscesses, oral infections
Aerobic Gram-negative cocci	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Pneumonia, otitis, sinusitis, bronchitis, meningitis
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Urethritis, cervicitis, salpingitis, arthritis, sepsis, conjunctivitis, pharyngitis
Anaerobic Gram-negative cocci	<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningitis, sepsis
	<i>Veillonella parvula</i>	Tonsillar abscesses, sinusitis, otitis media, mastoiditis
Aerobic sporogenic Gram-negative bacilli	<i>Bacillus subtilis</i>	Respiratory and eye infections
	<i>Bacillus anthracis</i>	Carbuncle
	<i>Bacillus cereus</i>	Food poisoning
Anaerobic sporogenic Gram-negative bacilli	<i>Clostridium botulinum</i>	Botulism
	<i>Clostridium difficile</i>	Pseudomembranous colitis
	<i>Clostridium perfringens</i>	Gas gangrene, food poisoning
	<i>C. septicum</i> and <i>C. histolyticum</i>	
	<i>Clostridium tetani</i>	Tetanus
Aerobic sporogenic Gram-negative bacilli	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Diphtheria
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriosis, sepsis, meningitis, endocarditis, arthritis
	<i>Propionibacterium acnes</i>	Acne
	<i>Citrobacter diversus</i> and <i>C. freundii</i>	Urinary and biliary infections, otitis media, meningitis
	<i>Edwardsiella tarda</i>	Gastroenteritis, sepsis
Anaerobic sporogenic Gram-negative bacilli	<i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>E. agglomerans</i> and <i>E. cloacae</i>	Urinary and wound infections, septicemia
	<i>Escherichia coli</i>	Urinary and biliary duct infections, gastroenteritis, pneumonia, meningitis, sepsis
Fermenting aerobic Gram-negative bacilli	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia
	<i>Gardnerella vaginalis</i>	Vaginosis
	<i>Haemophilus influenzae</i> and <i>H. parainfluenzae</i>	Bronchitis, pneumonia, otitis, epiglottitis, sinusitis, meningitis, arthritis
	<i>Hafnia alvei</i>	Urinary infections
	<i>Klebsiella ozaenae</i>	Chronic rhinitis (ozena)

Tabela 2ⁱⁱⁱ – Lista das principais bactérias patogênicas e patologias associadas

VII – UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS E O USO DE ANTIBIÓTICOS

O uso de antibióticos tem muitas consequências a nível económico, assim como com a selecção da flora microbiana sobre a qual está a exercer pressão.

Nas UCI, essas consequências podem ser mais alarmantes, pelas particularidades dos doentes. A gravidade clínica dos doentes obriga ao uso de antibioterapia empírica, de espectro mais alargado, mais dispendiosa e por vezes com mais efeitos secundários. Os próprios microorganismos multirresistentes existentes nas UCI condicionam o uso de novos antibióticos e o aumento dos custos que daí advêm.

À grande maioria dos doentes admitidos nas UCI é administrada antibióticos, pelo que a conduta da prescrição destes fármacos vai ter repercussões imediatas e a longo prazo na própria unidade, no hospital e na comunidade onde se insere. Neste contexto, prevenir as resistências e reduzir os custos são os principais objectivos. Idealmente dever-se-ia tratar qualquer doente com o antibiótico mais eficaz, menos tóxico e mais barato pelo tempo óptimo^{iv}.

A maioria dos agentes de largo-espectro (Cefalosporinas, combinações de Penicilinas e inibidores de Beta-lactamases, Carbapenemos e Fluroquinolonas) ficou disponível entre os anos 70 e 90^v e nas últimas duas décadas o aparecimento de novos antibióticos no mercado tem diminuído substancialmente. “A necessidade aguça o engenho”, contudo este atraso científico e a banalização do uso de antibióticos está a deixar um lapso entre o isolamento de microorganismos cada vez mais resistentes e as opções terapêuticas efectivas. De facto, muitas companhias farmacêuticas têm-se focado no desenvolvimento de antibióticos de largo espectro e tendo como alvo as bactérias Gram-positivas multirresistentes (por exemplo *Staphylococcus aureus* Meticilino-resistentes, *Streptococcus pneumoniae* resistentes à Penicilina e *Enterococcus faecium* resistentes à Vancomicina). Assim,

foram exercidas pressões sobre o ambiente com o conseqüente aparecimento de bactérias Gram-negativas multirresistentes (*Enterobacteriaceae* produtoras de Beta-lactamases de largo espectro, *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos Carbapenemos, *Acinetobacter baumannii*, etc.) que têm emergido e disseminado mundialmente. Tem-se verificado o aparecimento de algumas moléculas contra estes microorganismos mas as opções ainda são escassas, principalmente quando comparados com as contra Gram-positivos. Actualmente estão a ser comercializados fármacos (Sitafloxacina^{vi} e Temocilina^{vii}) e outros estão ainda em desenvolvimento (por exemplo Ceftobiprole, a Ceftarolina, a Dalbavacina, a Oritavancina, o Iclaprim ou a Ramoplanina) que provavelmente terão um papel preponderante contra os microorganismos emergentes.

VIII - CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS MAIS COMUMMENTE USADOS NOS CUIDADOS INTENSIVOS^{viii}

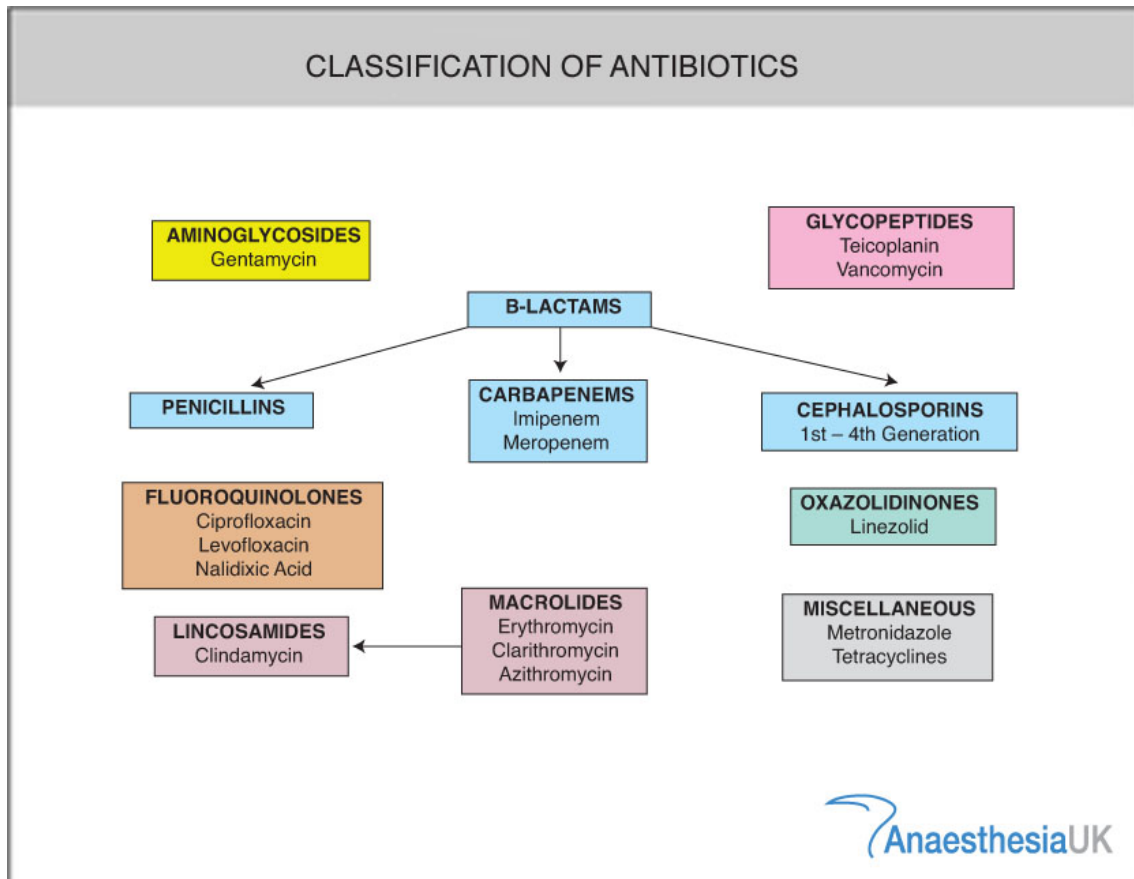


Fig. 2 Classificação dos antibióticos

AMINOGLICOSÍDEOS

Mecanismo: Danifica os ribossomas das bactérias causando erros de leitura do mRNA. Inibe a síntese proteica bacteriana.

Espectro: Coliformes, *Pseudomonas* e *Staphylococcus*.

Toxicidade: Ototoxicidade e nefrotoxicidade.

Fármacos: Gentamicina, Amicacina, Tobramicina, Neomicina, Netilmicina.

BETA-LACTÂMICOS - PENICILINAS

Mecanismo: Inibe a síntese da parede danificando as transpeptidases. Actividade depende do anel Beta-lactâmico intacto. Resistência para bactérias produtoras de Beta-lactamase.

Espectro: Bactérias Gram + (especialmente *Streptococcus*, *Pneumococcus* e alguns *Staphylococcus*).

Fármacos: Penicilina G, Ampicilina (*Streptococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, coliformes), Amoxicilina (*Streptococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, coliformes), Flucloxacilina (*Staphylococcus B-lactamase*).

BETA-LACTÂMICOS – CARBAPENEMOS

Mecanismo: Como a Penicilina, mas mais estável contra Beta-lactâmicos. Inibidor Beta-lactamase.

Espectro: Muito amplo. Gram + e Gram -. Útil na terapêutica empírica, especialmente se causa infecção for multiorganismos.

Fármacos: Imipenem (rapidamente metabolizado pelo rim [dihidropetidase 1] pelo que é administrado com um inibidor da enzimático – Cilastatina), Meropenem, Ertapenem.

BETA-LACTÂMICOS - MONOBACTAM

Utilizados em doentes com alergia à Penicilina e que não toleram aminoglicosídeos.

Mecanismo: Danifica a parede da bactéria como as Penicilinas.

Espectro: Estreito. Apenas contra Gram – incluindo *Pseudomonas*.

Fármacos: Aztreonam (pode ser dado inalado contra *Pseudomonas* na fibrose quística)

BETA-LACTÂMICOS - CEFALOSPORINAS

Mecanismo: Danifica a parede da bactéria como as Penicilinas. As posteriores gerações de Cefalosporinas são mais estáveis contra Beta-lactâmicos mas menor actividade contra *Staphylococcus* (menos capacidade de ligação).

Espectro: Grande espectro de Gram + e Gram –. Cefalosporinas de 3ª geração têm actividade anti-*Pseudomonas* (especialmente a Cefotazidima).

Fármacos: Cefuroxima (segunda geração, razoável actividade para Gram + e Gram -), Ceftriaxone (terceira geração, melhor cobertura para Gram – mas pior cobertura para Gram +), Cefotaxime (terceira geração, melhor cobertura para Gram – mas pior cobertura para Gram +), Cefepime (quarta geração, grande cobertura para Gram +, Gram – e *Pseudomonas*), Ceftarolina fosamil (quinta geração, grande cobertura para Gram - e Gram +, incluindo MRSA).

BETA-LACTÂMICOS – COMBINAÇÕES DE PENICILINAS

Mecanismo: Variado.

Espectro: O segundo componente previne a resistência das bactérias ao primeiro componente.

Fármacos: Amoxicilina/Ácido-clavulânico, Ampicilina/Sulbactam, Piperacilina/Tazobactam, Ticarcilina/Ácido clavulânico.

ESTREPTOGRAMINAS

Mecanismo: Duplo mecanismo sinérgico (na associação) de inibição da síntese proteica por inibição de translocação e por inibição da peptidiltransferase.

Espectro: Largo espectro contra Gram +.

Fármacos: Quinopristina/Dalfopristina.

FLUOROQUINOLONAS

Mecanismo: Desenvolvidas a partir do ácido nalidixico. Inibem DNAGirase e interferem com a replicação de DNA.

Espectro: Largo. Actividade contra aeróbios Gram -, incluindo *Pseudomonas* e *Staphylococcus*. Em geral pior cobertura para *Streptococcus* e anaeróbios.

Reduzem o metabolismo das teofilinas e da varfarina e baixam o limiar convulsivo.

Fármacos: Ciprofloxacina, Levofloxacina, Gatifloxacina, Moxifloxacina, Ácido Nalidíxico, Norfloxacina, Ofloxacina.

GLICOPEPTÍDEOS

Mecanismo: Inibe a síntese da parede e do RNA.

Espectro: Apenas Gram + especialmente *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus*

Fármacos: Teicoplanina (substituto menos tóxico da Vancomicina. Indicado para infecções graves, especialmente para resistentes às Penicilinas), Vancomicina (espectro similar ao da Teicoplanina, mas mais nefro e hepatotóxico. Pode ser dado em bólus ou perfusão contínua. Necessita de monitorização dos níveis plasmáticos).

GLICILCICLINAS (ver secção 'Terapêutica Empírica a Gram Positivos')

(Derivado das Tetraciclina)

Mecanismo: Bacteriostático por inibição da síntese proteica bacteriana.

Espectro: Gram -, Gram + (incluindo multi-resistentes), Anaeróbios. Sem actividade anti-Pseudomonas.

Fármacos: Tigeciclina.

LINCOSAMIDAS

Mecanismo: Bacteriostático por interferir na síntese proteica bacteriana. São antagonistas dos macrólidos, cloranfenicol, quinupristina-dalfopristina e linezolid.

Espectro: Estreito. Actividade anti-anaeróbios e maioria de cocos Gram +. Resistência a Gram -

Fármacos: Clindamicina, Lincomicina.

LIPOPÉPTIDOS (ver secção 'Terapêutica Empírica a Gram Positivos')

Mecanismo: Bacteriostático por ruptura da membrana celular bacteriana.

Espectro: Apenas Gram + (Enterococos mesmo os resistentes aos Glicopeptídeos, Estafilococos incluindo MRSA, Estreptococos e Corinebacterias)

Fármacos: Daptomicina.

MACRÓLIDOS

Mecanismo: Inibem síntese proteica.

Espectro: Similar ao das Penicilinas pelo que são úteis nas alergias à Penicilina. Cobertura de *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Bacteroides*, *Campylobacter*, *Legionella*, *Mycoplasma*.

Fármacos: Eritromicina (importante efeito procinético), Claritromicina (espectro de acção semelhante ao da eritromicina mas melhor penetração nos tecidos), Azitromicina.

METRONIDAZOLE

Mecanismo: É convertido pelas bactérias anaeróbias numa enzima que inibe a síntese de DNA da própria bactéria.

Espectro: Bactérias anaeróbias e protozoários.

OXAZOLIDINONAS (ver secção 'Terapêutica Empírica a Gram Positivos')

Mecanismo: Inibe síntese proteica bacteriana.

Espectro: Gram + multi-resistentes.

Fármacos: Linezolid.

TETRACICLINAS

Mecanismo: Inibe síntese proteica impedindo a ligação dos aminoácidos aos ribossomas.

Espectro: Largo espectro para Gram + e Gram -. Boa actividade contra *Mycoplasma*, *Brucella*, *Coxiella*, *Chlamydiae*. Normalmente *Pneumococci* e *Haemophilus* são resistentes.

Fármacos: Tetraciclina, Doxiciclina.

ANTI-MICOBACTÉRIAS

Antilepromatosos: Dapsona, Clofazimina.

Antituberculosos: Rifampicina, Insoniazida, Pirazinamida, Etambutol, Etionamida.

OUTROS

Ácido fusídico, Cloranfenicol, Nitrofurans (Nitrofurantoína), Polipéptidos (Bacitracina, Colistina, Polimixina B), Rifaximina, Sulfonamidas (Trimetoprim-sulfametoxazol).

IX - ESTRATÉGIAS GERAIS DE OPTIMIZAÇÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS^{ix}

É consensual a ideia que as resistências de cada hospital influenciam o resultado do internamento e o seu gasto associado^x.

Cada vez que um antibiótico é prescrito numa UCI deve-se:

- Promover o tratamento inicial adequado para infecções graves (sépsis, pneumonias, etc).
- Não atrasar a prescrição da antibioterapia^{xi,xii}.
- Ter consciência dos microorganismos predominantes como causa da infecção.
- Utilizar protocolos de antibióticos actualizados e específicos de cada UCI^{xiii}.
- Drenar abscessos, empiemas ou outras colecções líquidas infectadas.
- Quando apropriado, monitorizar as concentrações séricas dos antibióticos para alcançar níveis terapêuticos.
- Minimizar as pressões antibióticas promotoras de resistências.
- Evitar cursos prolongados de terapêutica antibiótica empírica.
- Considerar “descalonação” de antibióticos baseando nos exames microbiológicos e curso clínico.
- Usar antibióticos de espectro estreito se suportado pela situação clínica e exames microbiológicos.
- Estabelecer limites apropriados para a prescrição de antibióticos.
- Pré-determinar critérios para descontinuação da terapêutica antimicrobiana.

X - TERAPÊUTICA EMPÍRICA DE ANTIBIÓTICOS NOS CUIDADOS INTENSIVOS

O uso banalizado de antibióticos contribui para a espiral de empirismo com uso predominante de antibióticos de largo espectro como terapêutica de base do doente dos cuidados intensivos. Este uso indiscriminado tem contribuído para o grande aumento das resistências para além da sua finalidade principal que é o tratamento das infecções. Contudo compreende-se que o doente crítico dos cuidados intensivos necessite de terapêuticas mais agressivas enquanto aguarda os resultados que possibilitem dirigir a terapêutica. Como objectivo final temos o tratamento adequado do doente, minimizando as pressões de resistência sobre os microorganismos. Como tal, deve-se evitar o uso de antibióticos desnecessários e, quando necessários, a prescrição empírica deve ter em conta os aspectos referidos neste sector, fazendo com que estes nunca colidam com as regras acima citadas na secção 'Estratégias Gerais de Optimização do Uso de Antibióticos'.

Quando bactérias são isoladas de um determinado local do corpo, o significado clínico deste organismo deve ser determinado antes de se decidir no potencial tratamento antibiótico. Deve ser tido em conta de onde foi feito o isolamento (líquido cefalorraquidiano, sangue, expectoração, urina, fezes, feridas, etc.) e devem ser listados como patógenos – a tratar com antibióticos – não patógenos, colonizadores e contaminantes da pele – habitualmente a não tratar.

Deve ser iniciada uma antibioterapia efectiva enquanto se aguardam os resultados dos exames microbiológicos.

1 - SÉPSIS – VISÃO GERAL

As defesas do hospedeiro existem para prevenir a sépsis. Portanto, para que esta ocorra, a inoculação tem de romper e superar estas defesas.

A sépsis a Gram-positivos é comumente causada por estafilococos e enterococos e a sépsis a Gram-negativos é causada por bacilos Gram-negativos anaeróbios. Os cocos Gram-positivos têm habitualmente origem na pele ao passo que os enterococos e Gram-negativos anaeróbios são provenientes do tracto gastrointestinal ou genitourinário.

2 - CONHECER OS MICRORGANISMOS QUE NOS RODEIAM

Deve ser conhecida a flora prevalente dentro do próprio hospital e qual o seu perfil de resistência e traçados planos conjuntos entre os especialistas de Microbiologia, Infecçologia e Controlo da Infecção Hospitalar sobre qual a antibioterapia a ser usada em primeira linha, funcionando como *guidelines* internas tendo em conta o provável foco infeccioso a controlar e fazer estudos periódicos sobre a eficácia destas com vista a manter ou a trocar essa prescrição.

As *guidelines* devem ser acessíveis a todos os prescritores de antibióticos do hospital, incluindo a sua UCI que também deve seguir estas mesmas orientações.

Deve ser definido o *cutoff* para o qual se considera seguro manter essas *guidelines* ou devem ser trocadas. Esta alteração deve ser feita mediante parecer da Farmácia Hospitalar, a qual se deve basear na relação custo-benefício da nova terapêutica empírica.

3 - TERAPÊUTICA EMPÍRICA NA SÉPSIS A GRAM POSITIVOS^{xiv}

Nas UCI as infecções nosocomiais tornaram-se uma causa importante de morbidade e mortalidade sendo que as bactérias Gram positivas são uma prevalente causa de resistência dentro destas infecções, particularmente *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* coagulase-negativos e *Enterococcus*.

Cerca de 50% dos *S. aureus* isolados na Europa são meticilino-resistentes (MRSA).

Apesar da Vancomicina se ter tornado o antibiótico de eleição e de ainda ser vastamente usado para este fim, vários estudos sugerem que a concentração inibitória mínima (MIC) se encontra em valores pouco confortáveis para manter esta terapêutica como primeira linha, aumentando a pressão positiva sobre esta estirpe e agravando a prognóstico dos doentes com estas infecções.

O antibiótico ideal deve ser agente bactericida com actividade rápida, boa penetração no biofilme, fácil modo de administração, bom perfil de segurança e similar actividade contra as diversas estirpes MSSA (*Staphylococcus aureus* Meticilino-sensíveis), MRSA, hVISA (*Heteroresistant Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus*) e VRE (*Enterococi* resistentes à Vancomicina) (ver tabela I). As características dos antibióticos disponíveis para terapêutica dos Gram positivos conferem diferentes indicações (tabela II).

TABLE I.—*Characteristics of new drugs used for empiric therapy in Gram-positive sepsis.*

Characteristics	Linezolid	Tigecycline	Daptomycin
Bactericidal activity against Gram +	No	No	Yes
Biofilm activity	No	No	Yes
Proven efficacy for primary Gram + bacteraemia	Yes	No	Yes
Optimal dosage	Yes	Yes	Yes
Mode of administration	Oral and IV	IV	IV
Good safety profile	Yes, rarely causes thrombocytopenia and myelosuppression	Yes, some gastro-intestinal effects	Yes
Resistance described	Yes, but uncommon	Yes	Yes

IV: intravenous.

TABLE II.—*Empirical therapy for S. aureus infections.*

Antibiotic	SSTI	Pneumonia	CR-BSI	BSI
Vancomycin	++	++	++	++
Teicoplanin	++	++	++	++
Daptomycin	+++	-	+++	+++
Linezolid	+++	+++	+	+
Tigecycline	+++	+	+	+

SSTI: skin and soft tissue infections; CR-BSI: catheter-related bloodstream infections; BSI: bloodstream infections; -: do not use; +: use only as alternative; ++: good drug for this indication; +++: very good drug for this indication.

3.1 - NOVAS ESTRATÉGIAS NO USO DA VANCOMICINA^{xv}

Na grande maioria das vezes que é instituída terapêutica com Vancomicina, na fase inicial, os níveis mantêm-se subterapêuticos com as desvantagens que daí advêm para o doente crítico dos Cuidados Intensivos.

A Vancomicina tem actividade predominantemente tempo-dependente com pouca ou ausente actividade pós-antibioterapia. Assim o melhor parâmetro para monitorizar a sua eficácia deveria ser a razão entre ‘área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo’ e ‘concentração de inibição mínima’ (AUC/MIC) contudo, na prática clínica, não é possível obter múltiplas concentrações de Vancomicina no intervalo de uma única dose. Assim, o vale torna-se o melhor marcador para ‘área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo’, tendo como objectivo um vale cujo valor seja superior à ‘concentração de inibição mínima’ aumentado a probabilidade de uma AUC/MIC elevado.

O estado hiperdinâmico do doente crítico faz com que o volume de distribuição da Vancomicina aumente, pelo que a dose habitual de 15mg/Kg de 12/12H se revele inadequada para obter concentrações terapêuticas. Novos estudos referem que esta situação pode ser ultrapassada através de uma dose de carga de 2g a administrar em 4 horas, sendo que a posterior dose de manutenção deve ser ajustada a cada doente, tendo em conta que doentes mais novos, mais saudáveis e com melhor função renal, são mais susceptíveis a apresentarem doses subterapêuticas pelo que precisam sempre de doses mais elevadas.

3.2 - NOVOS FÁRMACOS PARA GRAM-POSITIVOS

Descrevem-se as características microbiológicas, farmacológicas e clínicas de 3 dos novos antibióticos – Linezolid, Tigeciclina e Daptomicina.

LINEZOLIDE

Tem bom perfil contra MSSA, MRSA, hVISA e VRE mas o seu papel é limitado por ser apenas bacteriostático.

Mesmo assim, apesar do seu mecanismo bacteriostático, existem relatos de eficácia microbiológica nas bacteriémias a MRSA e endocardites^{xvi,xvii,xviii}. Um estudo recente sugere que o Linezolid não deve ser dado como terapêutica empírica a doentes com bacteriémias relacionadas com cateteres antes do isolamento e identificação do organismo patogénico.

Após isolamento e identificação do Gram positivo, o Linezolid pode ser usado se clinicamente se justificar.

Uma metanálise de 144 doentes com MRSA em 5 estudos comparando a taxa de cura entre Linezolid e Vancomicina, não demonstrou diferenças estatisticamente significativas^{xix}.

O Linezolid permite terminar o ciclo terapêutico em ambulatório através da sua formulação oral.

Na Pneumonia por MRSA, este antimicrobiano parece mostrar grande penetração no líquido de revestimento epitelial brônquico.

Infelizmente existem alguns relatos de estirpes de *S. Aureus* e *S. epidermidis* que são resistentes ao Linezolid. Este fenómeno de resistência tem mesmo sido observado no *E. faecium*, especialmente em doentes com dispositivos protésicos que estão sob antibioterapia de longa duração^{xx}.

TIGECICLINA

É uma Gliciclina semelhante à Minociclina, de largo espectro com actividade contra Gram-positivos multiresistentes (incluindo MRSA e VRE), anaeróbios e muitos Gram-negativos excluindo *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis*.

Tem um espectro muito alargado, mas tal como o Linezolid é bacteriostático.

Foi aprovado pela FDA para tratamento de infecções complicadas da pele, tecidos moles e infecções intra-abdominais.

Tem a grande vantagem do seu perfil de segurança e de não necessitar de ajuste em doentes com insuficiência renal ou hemodiálise.

Num estudo multicêntrico, a Tigeciclina demonstrou igual eficácia à Vancomicina e ao Linezolid para infecções graves a MRSA e VRE.

Existem relatos de resistência da Tigeciclina a estirpes de *Providencia spp* e de *Morganella morganii* pelo mecanismo de bomba de efluxo.

DAPTOMICINA

Pertence ao grupo de antibióticos chamado Lipopéptidos que têm um novo mecanismo de acção: ligação à membrana da célula bacteriana por um processo cálcio-dependente, despolarizando-a com rápida morte celular.

Foi aprovado em 2006 pela FDA para tratamento da bacteriemia a MRSA e endocardite direita.

O espectro da Daptomicina inclui a maioria das Gram-positivas: Estafilococos (MSSA, MRSA, hVISA, VISA, VRSA – *Staphylococcus aureus* resistentes à Vancomicina, CoNS – Estafilococos coagulase negativos), Enterococos (incluindo VRE), Estreptococos grupo A e B, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium jeikeium* e *Peptostreptococcus spp*.

In vitro tem uma potente actividade bactericida incluindo contra estirpes produtoras de biofilm^{xxi}.

As doses para as quais foi aprovado variam entre 4mg/Kg para o tratamento de infecções complicadas da pele e de tecidos moles e 6mg/Kg para bacteriemias a *S. aureus* incluindo tratamento para endocardites

direitas. As doses ótimas ainda não se encontram completamente estabelecidas. Há relatos de falência terapêutica com estas dosagens, pelo que têm sido propostas doses mais elevadas neste tipo de infecções.

Dados de farmacocinética de voluntários saudáveis indicam que a dose de 12mg/Kg alcançam níveis de vale de 20mcg/mL, o que sugere que este regime é suficientemente elevado para organismos com MICs elevados^{xxii}. Há poucos estudos com dosagens >6mg/Kg/dia, mas os dados apresentados sugerem que a Daptomicina é segura e bem tolerada mesmo em doses mais elevadas^{xxiii}.

Portanto, baseando nos mais recentes trabalhos, doses mais elevadas (>8mg/Kg/dia) parecem seguros e mais eficazes que as doses standard.

A limitação mais importante deste antibiótico é a fraca penetração no parênquima pulmonar pela sua inactivação pelo surfactante.

Nos últimos anos verificou-se o aparecimento de estirpes de *S. aureus* e *Enterococcus spp.* que mostraram redução da susceptibilidade à Daptomicina^{xxiv}. Estas bactérias foram reportadas em doentes com infecções severas que tinham sido pré-tratados com outros antibióticos ou durante o ciclo de tratamento com Daptomicina em dose sub-terapêutica, pelo que estes casos se consideram de pouca relevância.

XI - ESQUEMAS ROTATIVOS DE ANTIBIÓTICOS

Vários estudos^{xxv} indicam que os esquemas rotativos de antibióticos obtêm melhores resultados na redução da incidência da Pneumonia do Ventilador causada por microorganismos multiresistentes (principalmente Gram -) do que a manutenção de esquemas fixos por longos períodos.

Compreende-se que a pressão exercida pelo antibiótico sobre os microrganismos de uma determinada população aumente a resistência a este, pelo que ao longo do tempo a resposta vai declinando. Esta situação parece ser contornada com a rotação de antibióticos a cada 6 meses^{xxvi}. Esta teoria, apresentada em vários estudos, não foi aqui aprofundada uma vez que estudos^{xxvii,xxviii} posteriores referiram que modelos matemáticos não conseguem comprovar, pelo que não apoiam esta ideia e não deve, por isso, ser implementada rotineiramente com o objectivo de limitar as resistências.

Estratégias com múltiplas intervenções tais como heterogeneidade antibiótica, cursos curtos de tratamento, estreitamento de espectro ou descalonação de antibióticos baseando nas culturas, parecem ser as que obtêm maior sucesso.

XII - ALGORITMO DA PROCALCITONINA

Uma das estratégias mais em foco actualmente nas UCI é o algoritmo da procalcitonina, sendo que se têm obtido excelentes resultados^{xxxix}. Vários estudos apontam possibilidades de redução de antibioterapia em cerca de 6 dias, por exemplo na Pneumonia do Ventilador^{xxx,xxxix}, usando um algoritmo que apresento seguidamente.

A procalcitonina também parece promissora como predictor da positividade de culturas em doentes críticos quando os valores forem superiores a 2mcg/L^{xxxix}.

Alguns autores defendem que um antibiótico deve ser mantido ou iniciado caso os valores de procalcitonina sejam superiores a 0.5mcg/L, caso os valores estejam entre 0.1 e 0.5mcg/L o uso de antibióticos deve ser ponderado e, caso o valor seja inferior a 0.1mcg/L, a antibioterapia deve ser suspensa ou não iniciada (fig.3).

Começar ou continuar terapêutica antibiótica?

Procalcitonina:

- * <0.1mcg/L **NÃO**
- * >0.1 <0.25mcg/L não
- * >0.25 <0.5mcg/L sim
- * >0.5mcg/L **SIM**

Fig.3 – Qual a atitude perante valor da Procalcitonina

Esses mesmos autores sugerem que o início e a suspensão da terapêutica devem ser feitos segundo um esquema predefinido (fig.4): quando perante um doente com sépsis grave ou choque séptico, deve colher-se culturas, ser avaliado o valor da procalcitonina (PCT D1) e iniciar-se imediatamente antibioterapia empírica segundo o esquema adoptado pela UCI para o foco de origem. Ao quinto dia de antibioterapia deve ser mensurado novamente o valor da procalcitonina (PCT D5) e, caso tenha havido uma descida superior a 90% em relação ao valor inicial e o doente se apresentar estável, suspender o antibiótico. Se esta descida tiver sido inferior a 90% devem fazer-se doseamentos diários da procalcitonina e suspender o antibiótico no dia em que for atingido esse valor se o doente se apresentar estável.

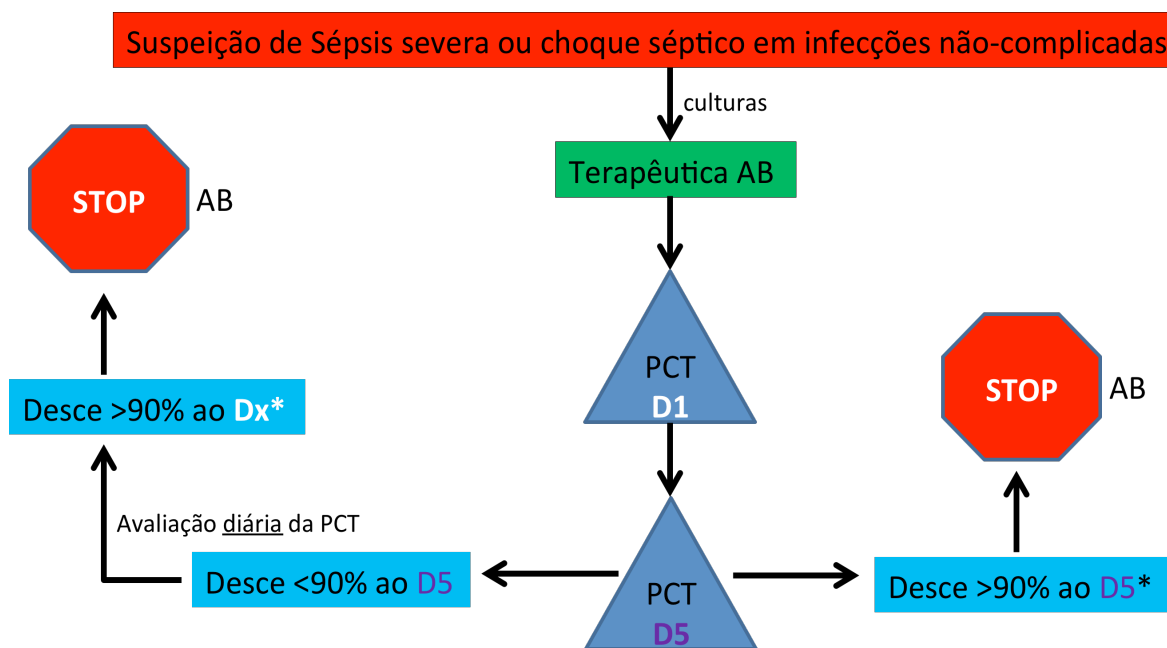


Fig.4 – Esquema da regra de suspensão da antibioterapia.

* e doente estável

Portanto, uma vez que na sépsis a procalcitonina se tem revelado ser muito superior pela sua especificidade para infecções bacterianas relativamente a outros marcadores, vários autores têm proposto protocolos de actuação, e que parecem promissores, tanto para ajudar na

decisão de quando iniciar antibiótico empiricamente, como orientar na duração da antibioterapia (empírica ou dirigida) e também ser utilizada como indicador de severidade e risco de morte.

Contudo, como se trata de um biomarcador recente, deve ser sempre usado conjuntamente com os clássicos (febre, leucocitose, elevação da proteína C reactiva, lactatos, etc.) e sempre que usados, deve ter-se em conta que os biomarcadores não passam de auxílios ao exercício e ao juízo da prática clínica.

Apesar de vários estudos observacionais sob orientação terapêutica pela procalcitonina apresentarem resultados primários promissores, são necessários mais estudos para que o uso na prática clínica de rotina seja recomendado.

XIII - TERAPÊUTICA DIRIGIDA DE ANTIBIÓTICOS NAS UCI

A terapêutica antibiótica empírica no doente crítico é obrigatória tal como discutido na secção 'Estratégias Gerais de Optimização do Uso de Antibióticos'. Contudo, esta deve ser unicamente para fazer a ponte entre o doente que se encontra sem antibioterapia (ou para aquele em que a terapêutica falhou) e a terapêutica dirigida.

Assim que um gérmen e o seu antibiograma são conhecidos, torna-se possível a alteração para um antibiótico com espectro mais estreito. Esta substituição de antibióticos é mandatória para uma boa prática clínica. Portanto, sabendo a causa da infecção e o antibiograma, a escolha recairá na terapêutica específica que tenha maiores hipóteses de sucesso, com o menor espectro de actividade e os mínimos efeitos secundários, reduzindo a pressão selectiva e poupando gastos desnecessários.

XIV - CONCLUSÕES

No final deste trabalho posso tirar diversas conclusões referentes à antibioterapia nas UCI tendo em conta a investigação dos mais recentes trabalhos publicados nesta área.

A resistência a antibióticos a nível hospitalar, e particularmente nas UCI, vai inevitavelmente continuar a aumentar. As medidas gerais de controlo de infecção (vigilância da propagação, lavagem das mãos, isolamentos de doentes, etc.) mantêm-se como extremamente importantes, mas são insuficientes.

Esperamos que estejam no mercado os novos antibióticos, principalmente aqueles contra Gram-negativos, para colmatar o actual lapso terapêutico. Contudo, estes fármacos não vão prevenir a propagação mas quase seguramente criarão novos problemas e novas resistências, como sempre tem acontecido na história dos antibióticos.

Não podemos ver o problema das resistências isoladamente uma vez que a prescrição de antibióticos tem outros factores associados (sendo talvez o custo e a relação custo-benefício os mais importantes a ter em conta no actual contexto socioeconómico português) e portanto várias medidas devem ser tomadas para o tratamento dos doentes. Deve haver uma colaboração entre a epidemiologia clínica e modelos teóricos matemáticos para se obterem estimativas da dinâmica de propagação das bactérias e obtermos as melhores medidas individuais para controlo da infecção.

Vários trabalhos defendem a implementação de uma política uniformizada para o uso de antibióticos, tanto para uso hospitalar como para uso em ambulatório e outras unidades de saúde. Já existem intervenções por parte da União Europeia^{xxxiii} neste sentido com imposição aos seus estados-membro a curto prazo. Portanto, em Portugal, uma vez que já se encontra legislado^{xxxiv}, provavelmente teremos normas protocoladas pela Direcção Geral de Saúde com vista a uma melhor relação custo-benefício e a “poupar” os novos antibióticos, sendo

regularmente actualizadas. Até que essas medidas sejam implementadas, esta uniformização deve ocorrer dentro de cada unidade hospitalar (através de Comissões de Infecção e de Farmácia hospitalar activas) elaborando orientações terapêuticas. Deve ocorrer a sensibilização do pessoal das unidades para o correcto uso destas armas terapêuticas, aprofundando conhecimentos sobre as novas estratégias terapêuticas e revendo os protocolos de cada unidade para que se possa minimizar os danos causados pela utilização destes fármacos. Outras estratégias consistem na criação de comissões de controlo de antibióticos que fazem a vigilância do uso destes, obtêm o *feedback* dos perfis de resistência e que aprovam a utilização de determinado agente antimicrobiano.

Devem ser feitos estudos farmacoeconómicos tendo em conta, por exemplo, a duração do internamento, necessidade de monitorização de efeitos secundários/número de complicações e dias de ventilação com vista a avaliar o efeito individual do uso de cada antibiótico e delinear estratégias para redução de custos dentro das UCI^{xxxv}.

XV - BIBLIOGRAFIA

-
- ⁱ Burke A. Cunha, MD, *Antibiotic Essentials*, 11th Edition, 2012
- ii Classification of Bacteria, AnaesthesiaUK, 2007, <http://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100944>
- iii Drugs of today, Amoxicillin-sulbactam: A clinical and therapeutic review, Acuna, C., Rabasseda, X., http://journals.prous.com/journals/servlet/xmlsl/pk_journals.xml_summary_pr?p_JournalId=4&p_RefId=614856&p_IsPs=N
- iv Economics of Antibiotic Resistance: How to Improve Antibiotic Usage, Oguz Resat Sipahi, *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(4):523-539. © 2008 Expert Reviews Ltd.
- v *Med Mal Infect.* 2010 Mar;40(3):135-54. Epub 2009 Dec 2, [Update on antimicrobial chemotherapy]
- vi Anderson, DL. (Jul 2008). "Sitafloxacin hydrate for bacterial infections.". *Drugs Today (Barc)* 44 (7): 489–501. doi:10.1358/dot.2008.44.7.1219561. PMID 18806900
- vii Livermore DM, Tulkens PM (February 2009). "Temocillin revived". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 63 (2): 243–5. doi:10.1093/jac/dkn511. PMID 19095679
- viii Classification of Antibiotics, AnaesthesiaUK, 2007, www.frca.co.uk/SectionContents.aspx?sectionid=229
- ix Marin H Kollef, Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting, *Review. Critical Care* 2001, 5:189-195.
- x Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP, Schlosser J, Martone WJ, Strategies to Prevent and Control the Emergence and Spread of Antimicrobial-Resistant Microorganisms in Hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996 Jan 17;275(3):234-40.
- xi Fran Lowry, Early Antibiotics Reduce Mortality in Septic Patients. Society of Critical Care Medicine (SCCM) 40th Critical Care Congress. *Medscape Medical News*
- xii Khatib R, Saeed S, Sharma M, Riederer K, Fakhri MG, Johnson LB. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:181-5.
- xiii Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gasselin J., Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs., *Intensive Care Med.* 2003 Jan;29(1):49-54. Epub 2002 Dec 10.
- xiv Bassetti M, Ginocchio F, Giacobbe DR, New approaches for empiric therapy in Gram-positive sepsis. *Minerva Anestesiol.* 2011 Aug;77(8):821-7.
- xv Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. TRUONG, J.; LEVKOVICH, B.J.; PADIGLIONE, A.A. Fecha: 27-02-2012
- xvi Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2002;34:1481-90.
- xvii Ben Mansour EH, Jacob E, Monchi M, Ledoux D, Canivet JL, De Mol P et al. Occurrence of MRSA endocarditis during linezolid treatment. *EUR J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:372-3.
- xviii Wilcox MH, Tac KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Iizerman MM et al. Complicated skin and skin structure infections and catheter related bloodstream infections; noninferiority of Linezolid in a phase 3 study. *CLin Infect Dis* 2009;48:203-12.
- xix Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteremia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:923-9
- xx Bassetti M, Farrel PA, Callan DA, Topal JE, Demby LM. Emergence of linezolid-resistant *Enterococcus faecium* during treatment of enterococcal infections. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:593-4.
- xxi Smith K, Perez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:374-8
- xxii Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3245-9.

-
- xxiii Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Vardianos B, Melchert A, Fana C et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis* 2009;49:177-80
- xxiv Francisco M. Marty , Emergence of a Clinical Daptomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolate during Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Osteomyelitis *J Clin Microbiol.* 2006 February; 44(2): 595–597. doi: 10.1128/JCM.44.2.595-597.2006
- xxv *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2010) 29:1015–1024, Rotation of antimicrobial therapy in the intensive care unit: impact on incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria, E. Raineri & L. Crema & S. Dal Zoppo & A. Acquarolo & A. Pan & G. Carnevale & F. Albertario & A. Candiani
- xxvi Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bui N, Pereyre S, Bebear C, Bebear CM, Gbikpi-Benissan G. *Crit Care Med.* 2003 Jul;31(7):1908-14. Strategy of antibiotic rotation: long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia.
- xxvii *Clin Infect Dis.* (2006) 43 (Supplement 2): S82-S88. doi: 10.1086/504484, Is Antibiotic Cycling the Answer to Preventing the Emergence of Bacterial Resistance in the Intensive Care Unit?, Marin H. Kollef
- xxviii *J. Antimicrob. Chemother.* (January 2005) 55 (1): 6-9. doi: 10.1093/jac/dkh482, Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy
- xxix Jolivet P, Christen G, Seematter G, Que YA, Eggimann P, [Usefulness of biomarkers of sepsis in the ICU]., *Rev Med Suisse.* 2011 Dec 14;7(321):2430-4.
- xxx *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Mar 1;177(5):498-505. Epub 2007 Dec 20. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J.
- xxxi *Crit Care Med.* 2010 Nov;38(11):2229-41. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A.
- xxxii Predictors of positive blood cultures in critically ill patients: a retrospective evaluation. Previsdomini, M.; Gini, M.; Cerutti, B.; Dolina, M.; Perren, A. Vol. 53 Nro. 1 Página: 30 - 9 Data da publicação: 15-02-2012
- xxxiii http://soapimg.icecube.snowfall.se/strama/EU_council_doc.pdf
- xxxiv http://www.arsalgarve.min-saude.pt/site/images/centrodocs/Comissoes_Antimicrob.pdf
- xxxv Pharmacoeconomic evaluation of antibiotic therapy strategies in DRG-based healthcare systems - a new approach, MH Wilke and R Grube, *European Journal of Medical Research* 2010, 15:564