

## **Grupo 1 – Medicamentos anti-infecciosos**

### **1.1 - Antibacterianos**

O número crescente de antibióticos disponíveis, com diferentes espectros de acção, efeitos secundários e interacções medicamentosas, por um lado, e os novos perfis de resistência aos antimicrobianos em conjunto com a patogenicidade de "novos" agentes etiológicos até então considerados inofensivos, por outro, aconselham a actualização periódica de conceitos no domínio da antibioterapia, por parte de todos os que se confrontam no seu quotidiano com a necessidade de tratar doentes com patologia infecciosa. Torna-se assim particularmente relevante visitar alguns conceitos úteis, repetidamente descritos na vasta literatura médica disponível.

A decisão de utilizar, ou não, os antibióticos deve resultar da análise criteriosa dum conjunto de factores entre os quais se destacam: Identificação do microorganismo que se pretende tratar (confirmada ou estatisticamente presumida); susceptibilidade dos mesmos face aos antibióticos que se pretendem utilizar (particular atenção aos "super-bugs"); factores relacionados com o hospedeiro (idade, gravidez, anomalias metabólicas e genéticas, localização do local de infecção, falência de órgão); preço e comodidade posológica.

Sempre que confrontados com a possibilidade do início de terapêutica antibiótica, questionar sempre a necessidade/utilidade dos mesmos, sem esquecer que os antibióticos são úteis apenas para tratar infecções bacterianas, que nem todas as febres são de etiologia infecciosa e que nem todas as infecções são de causa bacteriana (não existe evidência que os antibióticos previnam a infecção bacteriana secundária em infecções víricas)

A quimioterapia das infecções bacterianas deve ser, sempre que possível, iniciada após realização de colheitas de material adequado para identificação dos gérmes em causa (sangue, urina, pus, expectoração, etc.), e determinação da sua sensibilidade aos antibióticos disponíveis. Só deste modo é possível o uso racional dos antibióticos, com espectro de acção dirigido ao agente etiológico causal, evitando custos exagerados, toxicidade acrescida e desequilíbrios das floras bacterianas comensais, que normalmente resultam da redundância de espectro de acção dos antibióticos utilizados, e têm vindo a conduzir aos graves problemas de multi-resistência aos antimicrobianos e elevadas taxas de infecção relacionadas aos cuidados de saúde, com os quais nos deparamos actualmente.

Os antibióticos bactericidas devem ser sempre a primeira opção no tratamento de todas as infecções complicadas ou que, pela sua gravidade, ponham em risco a vida do doente: Endocardite e meningite bacterianas, sépsis e infecções

em hospedeiro imunocomprometido. Fora deste contexto, a escolha dum antibiótico bactericida ou bacteriostático deve levar em linha de conta outros factores (comodidade posológica, baixo custo e inocuidade).

Relativamente ao comportamento farmacodinâmico dos diferentes antibióticos é possível a sua divisão em 3 grupos: o primeiro, dos antibióticos concentração-dependente (aminoglicosídeos, daptomicina, colistina, quinolonas fluoradas, metronidazol e telitromicina) nos quais a actividade bactericida aumenta na razão directa da sua concentração máxima, sendo o valor do pico de concentração máxima ( $C_{max}$ )/CIM e a área debaixo da curva de concentração-tempo nas 24 horas (24 h- AUC)/CIM, as variáveis que mais influenciam a eficácia bactericida. Acresce neste grupo a existência dum efeito pós-antibiótico prolongado, pelo que o intervalo entre administrações pode ser aumentado, sem que daí advenha perda de eficácia anti-bacteriana.

O segundo grupo, dos antibióticos tempo-dependente, são os que possuem actividade bactericida na dependência do tempo (T) em que as suas concentrações séricas se encontram acima da concentração inibitória mínima (CIM), sendo o  $T > CIM$  o parâmetro que melhor se correlaciona com a eficácia. Incluem-se neste grupo as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenemosea eritromicina. Se atendermos a que este grupo de fármacos exhibe efeito pós-antibiótico de curta duração, fácil se torna perceber da necessidade da sua administração a curtos intervalos de tempo ou mesmo em infusão contínua.

Finalmente um terceiro grupo, dos antibióticos predominantemente bacteriostáticos, com características de antibióticos concentração-dependente, constituído pela azitromicina, clindamicina, tetraciclina, estreptogramina e oxazolidinonas, outrora classificados como antibióticos tempo-dependente, possuidores de efeito pós-antibiótico moderado a prolongado, nos quais a relação 24h- AUC/CIM constitui a variável de melhor valor preditivo para a sua eficácia anti-bacteriana.

A vancomicina continua a ser considerada um antibiótico bactericida lento, com efeito pós-antibiótico prolongado, tempo-dependente, não obstante a variável farmacodinâmica utilizada para aferir da sua eficácia ser a 24 h- AUC/CIM (e não a  $T > CIM$ ).

A maior parte das infecções bacterianas em hospedeiro imunocompetente podem ser tratadas com recurso à monoterapia. Existem contudo situações para as quais a associação de antibióticos se encontra indicada: Prevenção da emergência de resistências (exemplo clássico - tuberculose), infecções polimicrobianas, início de terapêutica antibiótica empírica em doentes neutropénicos e sempre que se pretenda, ou a diminuição da toxicidade, ou a obtenção de efeito sinérgico (ex.

endocardite enterocócica). Importa contudo ponderar entre os benefícios pretendidos, e as desvantagens decorrentes da associação de antibióticos (antagonismo, custo elevado, toxicidade), e só depois decidir pela sua utilização.

Não obstante as múltiplas descrições na literatura médica dando conta de casos de antagonismo "in vitro" entre várias associações de antibióticos, "in vivo" os casos de antagonismo têm sido bem mais difíceis de demonstrar, salientando-se contudo, neste último caso, o exemplo clássico da associação de penicilina com tetraciclina no tratamento da meningite pneumocócica.

Uma vez decidida a necessidade de utilização de um ou mais antibióticos, impõe-se proceder à escolha adequada da sua via de administração. O tratamento de infecções bacterianas sistémicas de gravidade moderada em doente ambulatorio, pode ser feito recorrendo um antibiótico por via oral, caso esteja disponível, já que nem todos são eficazes quando administrados por esta via (ex. aminoglicosídeos, vancomicina). A administração parentérica de antibióticos deverá ficar reservada ao tratamento de infecções sistémicas graves ou potencialmente letais, infecções em doentes incapazes de cumprir com a medicação instituída, sempre que haja indisponibilidade de antibióticos com absorção por via gastrointestinal ou via oral indisponível.

### **1.1.1 - PENICILINAS**

Dependendo da sua resistência à acidez gástrica e às beta lactamases, bem como o seu espectro de acção, é tradicional dividir as penicilinas em 5 grupos: benzilpenicilinas e fenoximetilpenicilina, aminopenicilinas, isoxazolilpenicilinas, carboxipenicilinas e ureidopenicilinas (penicilinas aintipseudomonas), e amidinopenicilinas. Todos têm em comum a existência dum anel beta lactâmico, actuam por bloqueio da actividade transpeptidase das proteínas fixadoras de penicilina com diminuição da síntese de peptidoglicano, interferindo assim na síntese da parede celular condicionando lise bacteriana por efeito osmótico. São bactericidas com perfil farmacodinâmico tempo-dependente, activos só em fase de crescimento bacteriano. Possuem boa penetração nos tecidos e fluidos orgânicos, à excepção do líquido céfalo-raquidiano, dependendo neste caso para a sua penetração, da existência de meninges inflamadas. A sua excreção é renal, e dentro dos efeitos secundários mais frequentes sobressaem as reacções de hipersensibilidade (8-10%, globalmente). As reacções de anafilaxia, as mais temíveis, são contudo bem mais raras, podendo surgir em até 0.05% dos doentes tratados com penicilina.

#### **1.1.1.1 - BENZILPENICILINA E FENOXIMETILPENICILINA**

A benzilpenicilina (penicilina G) é inactivada pela acidez gástrica pelo que a sua administração deverá ser efectuada por via parentérica. Não obstante a sua inactivação pelas betalactamases bacterianas a penicilina G mantém a sua actividade contra a maioria das infecções provocadas por espiroquetas e cocos (com excepção dos estafilococos), apesar do isolamento, nos últimos tempos, de estirpes de meningococos, pneumococos e gonococos com sensibilidade reduzida à penicilina G. As formas de acção prolongada (benzatínica e procaínica) pelas baixas concentrações séricas que atingem após a sua administração intramuscular, devem ser reservadas para o tratamento de infecções por bactérias muito sensíveis (sífilis recente e lactente) e em regimes profiláticos.

A fenoximetilpenicilina (penicilina V) resiste à acidez gástrica permitindo a sua administração oral. Tem um espectro de acção semelhante ao da penicilina G, embora menos activa contra o gonococo. A irregularidade dos níveis séricos obtidos por absorção irregular do tracto gastrointestinal tem vindo a condicionar a sua utilização.

#### **1.1.1.2 - AMINOPENICILINAS**

São penicilinas resistentes à acidez gástrica com espectro de acção sobreponível ao da benzilpenicilina, perdendo actividade sobre os anaeróbios mas reforçando a sua actividade para bactérias de Gram-negativo (*H. influenzae*, *E.coli*, *P.mirabilis*). São inactivadas pelas beta lactamases produzidas pelos estafilococos, na sua quase totalidade, por cerca de 60% das estirpes de *E. coli* e por cerca de 20% de *H. influenzae*. Estas aminopenicilinas diferem entre si apenas pela biodisponibilidade por via oral, sendo a ampicilina absorvida em menos de metade da dose administrada. Deste modo sempre que se opte por esta via a escolha deverá recair sobre a amoxicilina.

A associação da amoxicilina com o inibidor das betalactamases ácido clavulânico torna esta associação activa contra as estirpes atrás referidas, produtoras de beta lactamases (*S. aureus*, *E.coli* e *H. influenzae*), mas também contra muitas estirpes de *Bacteroides* e *Klebsiella*.

#### **1.1.1.3 - ISOXAZOLILPENICILINAS**

São penicilinas resistentes às penicilinases (ex: flucloxacilina) e portanto indicadas para tratamento de infecções provocadas por estafilococos resistentes à penicilina. Dada a sua resistência à acidez gástrica e a sua boa absorção gastrointestinal, permitem a sua administração por via oral.

#### **1.1.1.4 - PENICILINAS ANTIPSEUDOMONAS**

As carboxipenicilinas (ticarcilina e carbenicilina) e ureidopenicilinas (piperacilina, azlocilina e mezlocilina) são muitas vezes descritas como penicilinas antipseudomonas. A piperacilina associada ao inibidor das beta lactamases (tazobactam) e a Ticarcilina associada a outro dos inibidores das betalactamases (ácido clavulânico), possuem amplo espectro de acção onde se incluem bactérias de gram-negativo, de gram-positivo e anaeróbias, sendo contudo inactivas contra *S. aureus* meticilino-resistente. A piperacilina com o tazobactam possui maior actividade antipseudomonas, sendo uma associação de utilização hospitalar, em infecções graves.

#### **1.1.1.5 - AMIDINOPENICILINAS**

Pivmecillinam possui actividade contra bacilos de Gram-negativo, sendo utilizada no tratamento das infecções urinárias, não complicadas.

#### **1.1.2 - CEFALOSPORINAS**

São vários antibióticos pertencentes a este grupo, a maioria deles derivados semi-sintéticos da cefalosporina C, distribuídos por várias gerações, progressivamente, (1ª à 5ª geração) consoante os diferentes espectros de acção e as datas em que foram sendo aprovadas. São antibióticos de largo espectro de acção com características farmacológicas semelhantes às penicilinas, com as quais partilham a estrutura do anel beta lactâmico, os principais efeitos secundários, a farmacodinamia e o mecanismo de acção. As cefalosporinas de 1ª geração (cefalexina, cefalotina, cefadroxil e cefazolina) são eficazes contra bactérias de Gram-positivo, com espectro de acção semelhante ao das aminopenicilinas. As cefalosporinas de 2ª geração (cefuroxima, cefoxitina e cefaclor, entre outras), mantendo alguma actividade sobre bactérias de Gram-positivo, ampliam contudo o espectro de acção sobre bacilos de Gram-negativo. As cefamicinas estão incluídas neste sub-grupo e são conhecidas pela sua actividade sobre bactérias anaeróbias de Gram-negativo como *Bacteroides Spp.* Nas cefalosporinas de 3ª geração (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima e cefixima, entre outras) amplia-se o espectro de acção sobre bacilos de Gram-negativo mas com redução da sua actividade sobre cocos de Gram-positivo. As cefalosporinas de 4ª geração incluem a cefpima e a cefpiroma, possuem o espectro de acção mais amplo de todas as cefalosporinas, englobando a maioria dos bacilos de Gram-negativo, *P. aeruginosa* incluída, mantendo a sua actividade sobre os cocos de Gram-positivo entretanto perdida com as cefalosporinas de 2ª e 3ª geração. As cefalosporinas de 5ª geração, ceftarolina e ceftobiprole, têm como característica principal a sua actividade contra

*S. aureus* meticilino-resistentes, *S. pneumoniae* e *E. faecalis*. A ceftobiprole possui actividade antipseudomonas.

### **1.1.3 - MONOBACTAMOS**

O Aztreonam é um betalactâmico cíclico. Único antibiótico neste grupo, tem um espectro de acção curto, limitado apenas a bactérias aeróbias de Gram-negativo incluindo *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* e *N. gonorrhoeae*. Os seus efeitos secundários são semelhantes aos dos restantes antibióticos beta lactâmicos. Não possui absorção gastro-intestinal devendo por isso ser administrado por via parentérica. Pode também ser utilizado por via inalatória para tratamento da infecção crónica por *P. aeruginosa* na fibrose quística.

### **1.1.4 - CARBAPENEMOS**

São dentro do grupo dos beta lactâmicos, aqueles que maior espectro de acção possuem: Bactérias de Gram-positivo e Gram-negativo, anaeróbios. O meropenem, o imipenem e o doripenem são activos contra *P. aeruginosa*, sendo o doripenem o mais activo de todos. O ertapenem não possui actividade antipseudomonas. Não actuam contra *S. aureus* meticilino-resistentes nem *E. faecium*. Nenhum deles possui actividade sobre riquetsias, legionelas, clamídias, *S. maltophilia* ou *B. cepacia*.

Os efeitos secundários deste grupo de antibióticos são semelhantes aos dos restantes antibióticos betalactâmicos. A neurotoxicidade é mais frequente em doentes com insuficiência renal, com patologia prévia do sistema nervoso central ou com a utilização de doses elevadas destes antibióticos. O ertapenem tem sido pouco relacionado com este tipo de toxicidade. O imipenem é de todos o mais epileptogénico e o meropenem, pelo seu baixo potencial epileptogénico, poderá ser utilizado no tratamento das infecções do sistema nervoso central, sempre que haja lugar à utilização dum carbapenem. O ertapenem, dotado duma maior semivida, permite administrações parentéricas diárias em regime de hospital de dia, pelo que tem sido opção para tratamento ambulatorio de infecções por agentes bacterianos sensíveis, poupando assim o doente ao regime de internamento hospitalar. Os restantes carbapenemos devem ser reservados para tratamento de doentes com infecções graves, polimicrobianas, de aquisição hospitalar, e só após esgotada a possibilidade de utilização de outros antibióticos igualmente eficazes

### **1.1.5 - ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM INIBIDORES DAS BETA LACTAMASES**

Ver subgrupo das penicilinas antipseudomonas

### 1.1.6 - CLORANFENICOL E TETRACICLINAS

O cloranfenicol é um antibiótico bacteriostático, actuando por inibição da síntese proteica bacteriana, com boa penetração tecidual e largo espectro de acção. Tem vindo a ser cada vez menos utilizado em virtude da sua elevada toxicidade e das suas complexas interacções medicamentosas, bem como do aparecimento de outras alternativas terapêuticas, menos tóxicas e com menos interacções medicamentosas. Entre nós, as suas indicações, no presente, são residuais e confinadas à terapêutica em doentes com infecções graves por germens multi-resistentes, após esgotadas as restantes alternativas terapêuticas disponíveis.

As tetraciclina são uma classe de antibióticos de largo espectro de acção, no qual se incluem as bactérias de Gram-positivo e de Gram-negativo, riquetsias, clamídias, micoplasmas e protozoários. São antibióticos bacteriostáticos, actuando por inibição da síntese proteica através da sua ligação à subunidade ribosómica 30S. Podem ser classificadas quanto à sua duração de acção e à data do seu aparecimento em três grupos: o primeiro inclui a tetraciclina e a oxitetraciclina, de curta duração de acção e as mais obsoletas. O segundo grupo comporta a doxiciclina e a minociclina, com longa duração de acção, e finalmente a mais recente, a tigeciclina, uma gliciclina de longa duração de acção, de largo espectro antimicrobiano, onde se incluem *S. aureus* meticilino-resistentes e enterococos, mas ao qual escapam a *P. aeruginosa* e *Proteus spp.* As tetraciclina de 1ª geração, e mais raramente as de 2ª geração apresentam como principais efeitos secundários a alteração da coloração do esmalte dentário, as reacções de fotossensibilidade e a toxicidade hepática. Todas partilham entre si o mecanismo de acção, a toxicidade e o espectro de acção, com excepção da tigeciclina que possui maior espectro de acção e menor toxicidade.

### 1.1.7 - AMINOGLICOSÍDEOS

São antibióticos bactericidas, concentração-dependente, activos contra alguns cocos de Gram-positivo, bacilos aeróbios de Gram-negativo e alguns deles (amicacina, tobramicina e gentamicina) com actividade antipseudomonas. Outros possuem actividade anti-tuberculosa (estreptomina, amicacina e canamicina). Aparomomicina tem sido utilizada no tratamento de infecções por alguns protozoários gastro-intestinais, e a espectinomicina no tratamento da gonorreia. A tobramicina poderá também ser administrada por via inalatória, para tratamento da infecção crónica por *P. aeruginosa* na fibrose quística.

Actuam por inibição da síntese proteica bacteriana através da sua ligação à subunidade ribosómica 30S. São conhecidos pela sua actividade aditiva ou sinérgica quando associados aos betalactâmicos no tratamento de infecções por bactérias susceptíveis, bem como pela sua toxicidade, principalmente nefrotoxicidade, ototoxicidade e mais raramente bloqueio neuro-muscular. Têm fraca absorção gastro-intestinal, mínima ligação às proteínas plasmáticas e má penetração no líquido céfalo-raquideano (mesmo com meninges infamadas), nas secreções brônquicas, no humor vítreo, bÍlis e próstata. Actuam mal em locais com pH reduzido ou tecidos hipóxicos (tecidos purulentos ou com bactérias anaeróbias). São excretados pelo rim e todos eles são dialisáveis. A monitorização dos níveis séricos deverá ser efectuada em doentes submetidos a terapêutica parentérica com aminoglicosídeos, particularmente nos casos de de doentes idosos, submetidos a doses elevadas, doentes obesos, doentes com fibrose quística ou com alterações da função renal. Esta monitorização permitirá prevenir a toxicidade decorrente da exposição dos doentes a concentrações elevadas, bem como falências terapêuticas e emergência de resistência aos antibióticos, provocadaspor exposição a níveis sub-terapêuticos. O seu perfil fármaco-dinâmico (antibióticos concentração-dependente , com longo período de efeito pós-antibiótico) permite a sua utilização em toma única diária, exceptuando os casos de endocardite por bactérias de Gram-positivo, queimados com superfície corporal queimada > a 20% e doentes com clearance de creatinina < 20 mL/minuto. Não existe evidência suficiente que permita a recomendação do regime de toma única diária na mulher grávida.

#### **1.1.8 - MACRÓLIDOS**

Os macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) e o cetólido (telitromicina) são antibióticos bacteriostáticos, tempo-dependente que actuam por inibição da síntese proteica através da sua ligação à sub-unidade ribosómica 50S. O seu espectro de acção é semelhante ao da penicilina sendo por isso uma boa alternativa à sua utilização nos casos de alergia à penicilina. A claritromicina e a eritromicina denotam melhor actividade do que a azitromicina no tratamento de infecções por bactérias de Gram-positivo (*S. aureus* meticilino-sensível, *S.pneumoniae* penicilino-sensível, *S. pyogenes* e *S. viridans*, *Bacillus* e *Corynebacterium* spp.), por sua vez a azitromicina é mais activa nas bactérias de Gram-negativo (*M. catarrhalis*, *H. influenzae* e *Neisseria* spp.), embora sem actividade em enterobacteriáceas. Dentro do espectro de acção dos macrólidos cabem ainda os agentes da pneumonia atípica (*Legionellapneumophila*, *Chlamydiaspp.* e *Mycoplasmaspp.*), para além dum conjunto de outros agentes

bacterianos como: *Mycobacterium avium complex*, *Treponema pallidum*, *Campylobacter*, *Borrelia*, *Bordetella*, *Brucella* e *Pasteurella* spp.

A eritromicina é o único macrólido natural, derivado de uma estirpe de *Saccharopolyspora erythraea*. Os restantes macrólidos são derivados semi-sintéticos da eritromicina, possuindo em relação a ela melhor absorção oral, semi-vida mais longa, menor incidência de efeitos secundários gastro-intestinais e melhor espectro de acção.

### **1.1.9 - SULFONAMIDAS E SUAS ASSOCIAÇÕES**

As sulfonamidas têm vindo a perder importância no panorama da terapêutica antimicrobiana como resultado da crescente resistência bacteriana e do aparecimento de outras alternativas terapêuticas, mais eficazes e com menor toxicidade. Trata-se dum grupo de antibióticos bacteriostáticos cujo mecanismo de acção consiste na inibição da síntese do ácido fólico. O sulfametoxazol em associação com o trimetoprim constitui uma combinação sinérgica de grande utilidade na profilaxia e no tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* no doente com infecção pelo VIH, indicada também na nocardiose, toxoplasmose do sistema nervoso central no doente com SIDA, infecção por *S. maltophilia* e por *Burkholderia cepacia*, esta última na fibrose quística. Não obstante a sua toxicidade (síndrome de Stevens-Johnson, depressão medular e agranulocitose), particularmente em doentes idosos, continuam a demonstrar, isoladas ou em associação, papel importante no tratamento de infecções urinárias, respiratórias e prostáticas.

### **1.1.10 - QUINOLONAS**

As quinolonas são antibióticos concentração-dependente, com boa biodisponibilidade e fraca penetração a nível do sistema nervoso central, que actuam por inibição enzimática da girase e da topoisomerase IV do ADN bacteriano, interferindo assim com a síntese do ADN. Detentoras duma excelente actividade sobre bacilos aeróbios de Gram-negativo (particularmente membros da família das enterobacteriáceas e *H. influenzae*), e sobre os agentes da pneumonia atípica, têm contudo fraca actividade contra bactérias anaeróbias e *S. aureus* meticilino-resistentes. A ciprofloxacina é de todas as quinolonas fluoradas a que melhor actividade antipseudomonas possui, não devendo contudo ser utilizada de forma isolada no tratamento da pneumonia bacteriana de comunidade, pela sua fraca actividade contra o pneumococo. Algumas delas (ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina) possuem actividade contra micobactérias. Encontram-se contra-indicadas na mulher grávida e podem ser utilizadas na criança em fase de

crescimento ósseo, por curtos períodos de tempo e apenas em situações bem seleccionadas. São utilizadas no tratamento de infecções do tracto urinário, prostatites, doenças de transmissão sexual, infecções osteoarticulares, da pele e dos tecidos moles, provocadas por bactérias sensíveis, e finalmente numa série de situações particulares como sejam a tuberculose, infecções por micobactérias não tuberculosas, antraz, febre escaro-nodular e febre Q, nestas duas últimas como alternativa de segunda linha à doxiciclina.

#### **1.1.11 - OUTROS ANTIBACTERIANOS**

Nesta classe tão heterogénea estão incluídos múltiplos agentes antimicrobianos com diferentes mecanismos de acção, estrutura química, espectro de acção e características farmacodinâmicas, mas que partilham entre si uma característica em comum que é a sua importância na prática clínica actual.

##### **1.1.11.1 - ÁCIDO FUSÍDICO**

Trata-se dum agente bacteriostático, embora em doses elevadas possa ser bactericida, que actua por inibição da síntese proteica bacteriana. Activo contra *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, incluindo estirpes meticilino-resistentes, é utilizado por via sistémica (endovenosa e oral) ou tópica (oftálmica e preparações cutâneas), no tratamento de infecções estafilocócicas.

##### **1.1.11.2 - METRONIDAZOL E TINIDAZOL**

Activos contra uma grande variedade de bactérias anaeróbias, anaeróbias facultativas e alguns protozoários. O metronidazol é um agente bactericida, concentração-dependente, com boa penetração tecidual e do sistema nervoso central. É utilizado por via sistémica (endovenosa e oral) ou tópica (preparações cutâneas e vaginais), no tratamento de infecções por bactérias anaeróbias, *Clostridium difficile*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *T. vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* e *H. pylori*. O tinidazol é semelhante ao metronidazol possuindo contudo uma maior duração de acção. Devido à sua actividade anaeróbica, o metronidazol tem sido utilizado, isolado ou em associação, em profilaxia cirúrgica, na cirurgia electiva do cólon, cirurgia esofágica e ginecológica e em apendicetomia de urgência.

##### **1.1.11.3 - CLINDAMICINA E LINCOSAMIDAS**

Embora com estrutura química diferente, partilham algumas características em comum com os macrólidos, como sejam o seu mecanismo de acção, mecanismos de resistência e actividade antimicrobiana. Não obstante a existência

em conjunto da lincomicina e da clindamicina, a primeira não apresenta qualquer vantagem terapêutica sobre a segunda, razão pela qual apenas se abordará a clindamicina nesta classe de antibióticos. Tal como os macrólidos e o cloranfenicol, a clindamicina actua por inibição da síntese proteica através da sua ligação à sub-unidade ribosómica 50S. Em virtude da sua associação com a colite pseudo-membranosa e da taxa de resistência crescente que se tem vindo a verificar por parte de algumas bactérias anaeróbias (*B. fragilis*), a clindamicina tem visto a sua utilização diminuir no decorrer dos últimos tempos. É activa sobre microrganismos de Gram-positivo e bactérias anaeróbias. Associada com a pirimetamina poderá ser uma alternativa no tratamento da toxoplasmose do sistema nervoso central, e em combinação com a primaquina constitui um esquema alternativo para tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, ambas em doentes com SIDA.

#### **1.1.11.4 - COLISTIMETATO DE SÓDIO**

As polimixinas são constituídas por um anel peptídico policatiónico e actuam através da sua actividade "detergente" a nível da membrana citoplasmática bacteriana, levando à perda da sua integridade funcional e à inibição dos efeitos biológicos da endotoxina. O colistimetato de sódio possui efeito bactericida rápido, concentração-dependente. Actua exclusivamente sobre bacilos aeróbios de Gram-negativo, particularmente *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*. Tem fraca actividade sobre *Providencia*, *Serratia*, *Burkholderia*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Vibrio*, *Brucella*, *Aeromonas*, *Morganella* e *Edwardsiella*. Praticamente todas as espécies de *Proteus* escapam à sua actividade antimicrobiana. Não possui absorção oral e a sua principal toxicidade, neurotoxicidade e nefrotoxicidade, é dose-dependente. Tem fraca penetração a nível do pulmão e do sistema nervoso central, pelo que sempre que se pretendam concentrações eficazes nestas localizações poderá haver necessidade da sua administração complementar por via intratecal ou intraventricular e por via inalatória. A excreção é renal na sua quase totalidade, necessitando por isso de ajuste de dose em caso de insuficiência renal. A dose de colistina base a utilizar varia entre 2 a 5 mg/Kg/dia em 2 a 4 tomas diárias, e em casos de maior gravidade deverá iniciar-se com dose de carga de 5 a 7.5 mg/Kg. Um milhão de unidades de colistimetato de sódio corresponde aproximadamente a 80 mg de colistimetato de sódio e a 33.3 mg de colistina base. A sua utilização deverá ficar reservada para tratamento de infecções multirresistentes, nomeadamente infecções por *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*.

#### **1.1.11.5 - FOSFOMICINA**

Antibiótico bactericida derivado do ácido fosfónico, a sua actividade antibacteriana é devida à inibição da síntese da parede bacteriana. Possui amplo espectro de acção, onde se incluem bactérias de Gram-positivo (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.*, incluindo os meticilino-resistentes, *Streptococcus pyogenes*) e de Gram-negativo (*Enterobacteriaceas*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, e *Yersinia enterocolitica*), dotado de boa penetração tecidual, incluindo osso e mucosas inflamadas. Disponível em formulação oral, na forma de trometamol e cálcica, para profilaxia e tratamento das infecções agudas não complicadas das vias urinárias baixas produzidas por germens sensíveis. Em alguns países encontra-se disponível na formulação parentérica (endovenosa e intra-muscular) na forma de sal dissódico, para tratamento de infecções por germens multirresistentes, após esgotadas as alternativas disponíveis.

#### **1.1.11.6 - FIDAXOMICINA**

A fidaxomicina é um fármaco bactericida pertencente à classe dos antibacterianos macrocíclicos, com espectro de acção curto, ao qual escapam os microorganismos de Gram-negativo por lhe serem intrinsecamente resistentes. Actua por inibição da síntese de ARN pela ARN-polimerase bacteriana. Encontra-se disponível em formulação oral para tratamento da diarreia associada ao *Clostridium difficile*. Partilha alguns efeitos secundários com os macrólidos pelo que não deverá ser administrada em casos de alergia grave conhecida àqueles antibióticos.

#### **1.1.11.7 - TIGECICLINA**

Ver grupo do cloranfenicol e tetraciclina

#### **1.1.11.8 - RIFAXIMINA**

Pertence à classe das rifamicinas e tem fraca absorção intestinal, não devendo por isso ser utilizada para tratamento de infecções sistémicas. Actua por inibição da síntese de ARN bacteriano e inclui no seu espectro de acção germens de Gram-positivo como estafilococos, estreptococos e enterococos, bem como a maioria dos microorganismos enteropatogénicos de Gram-negativo. Entre nós tem indicação na redução da recorrência de episódios de encefalopatia hepática franca em doentes com idade  $\geq$  a 18 anos, e no tratamento da diarreia infecciosa aguda não complicada (sem febre ou sangue nas fezes), acima dos 12 anos de idade. Pode para além disso ser utilizada em "off-label", na profilaxia da diarreia do

viajante. Não possui indicação para o tratamento de infecções gastro-intestinais provocadas por germens enteroinvasivos como *Campylobacter* e *Shigella*.

#### **1.1.11.9 - LINEZOLIDA**

Pertencente à classe das oxazolidinonas, actua por inibição da síntese proteica bacteriana através da sua ligação à sub-unidade ribosómica 50S. É um agente bacteriostático, tempo-dependente, com boa biodisponibilidade (cerca de 100%) e fraca ligação às proteínas plasmáticas (31%). Não necessita de ajuste de dose em casos de insuficiência renal ou hepática e é activa contra a maioria dos cocos de Gram-positivo como *S. aureus* (incluindo meticilino-resistentes), estafilococos coagulase-negativo, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* (incluindo vancomicina-resistentes), e estreptococos (incluindo *S. pneumoniae* penicilino-resistente). A falta de espectro sobre germens de Gram-negativo aconselha cuidados acrescidos na sua utilização em monoterapia (exclusão de infecção por germens de Gram-negativo, ou etiologia mista). As suas principais indicações são a pneumonia bacteriana e a infecção da pele e tecidos moles, quando se suspeite de microorganismos sensíveis, e depois de esgotadas outras opções terapêuticas existentes. A existência de formulação oral permite a sua utilização em regime de ambulatório, mas a sua introdução deverá ocorrer em regime de internamento. A linezolida é um inibidor reversível, não selectivo da monoamino-oxidase e quando associada a outros fármacos serotoninérgicos pode originar quadro clínico de febre, agitação, alterações do estado de consciência e tremores. Alguns dos efeitos secundários mais graves como a mielossupressão e a nevrite óptica ocorrem com mais frequência após tempos de tratamento prolongados, pelo que se desaconselha a sua utilização para além das 4 semanas.

#### **1.1.11.10 - VANCOMICINA e TEICOPLANINA**

Integram ambas a classe dos glicopeptídeos, partilhando entre si muitas das características desta classe. São activos contra germens de Gram-positivo, aeróbios e anaeróbios, na maioria dos *S. faecalis* e numa percentagem variável de *S. faecium*, bactericidas para todos eles com excepção dos enterococos, sobre os quais têm apenas actividade bacteriostática. Todos os pneumococos lhes são sensíveis, e há descrição de diminuição da sensibilidade por parte de alguns estafilococos. Relatos de resistência por parte dos estafilococos também existem, embora mais raramente. Não têm actividade sobre bactérias de Gram-negativo, com excepção de algumas *neisseriaspp.* não gonocócicas, e possuem boa actividade contra a maioria dos *clostridium spp.*, incluindo *C. difficile*. A vancomicina parece possuir melhor actividade do que a teicoplanina sobre alguns estafilococos coagulase

negativa e *S. aureus*, pelo contrário parece possuir menor actividade sobre *Enterococcuspp.*, *S. pneumoniae*, *S. bovis* e *S. viridans*. Actuam a nível da parede celular bacteriana inibindo a síntese do peptidoglicano, para além de, complementarmente inibirem também a síntese de ARN e alterarem a permeabilidade da membrana citoplasmática bacteriana. São antibióticos tempo-dependente com efeito pós-antibiótico prolongado. Ambos têm fraca absorção gastro-intestinal, têm excreção predominantemente renal e não são removidas por diálise. Ambas possuem longa duração de acção permitindo administrações a cada 12 horas no caso da vancomicina e a cada 24 horas no caso da teicoplanina. A vancomicina apresenta toxicidade renal (incidência variável de 0 a 12%), ototoxicidade (em até 12 % dos casos), toxicidade hematológica (1 a 2%) e reacção anafilactóide em 3 a 11.2% (síndrome do "Red-neck man"). Mais raramente, existem algumas descrições de reacções mais graves como sejam o eritema mutiforme, o síndrome de Stevens Johnson e a epidermólise tóxica. A teicoplanina é habitualmente mais bem tolerada sendo os seus efeitos secundários mais frequentes a erupção cutânea eritematosa ou máculo-papular e a febre medicamentosa. A monitorização dos níveis séricos de vancomicina é aconselhada em doentes obesos, doentes em diálise ou com agravamento súbito da função renal. Também doentes com infecções graves do sistema nervoso central, endocárdio, pulmão e osso, deverão ser submetidos a monitorização dos níveis séricos de vancomicina, parecendo haver algum consenso à cerca da utilidade dos níveis obtidos em vale, nas circunstâncias atrás mencionadas, bem como da quase absoluta inutilidade da obtenção de níveis em pico. A monitorização dos níveis séricos, em vale, de teicoplanina, apenas pontualmente se encontra indicada: toxicodependentes com endocardite, utilização de dose diárias superiores a 12 mg/kg e doentes com agravamento súbito da função renal. Encontram-se ambas indicadas para o tratamento de infecções por germens que lhes sejam sensíveis. Em profilaxia cirúrgica poderão ser utilizadas em casos de alergia aos outros antibióticos frequentemente utilizados para esse fim, e em casos de prevalência elevada de metilino-resistência, nas unidades em que a cirurgia é praticada. Ambas podem ser utilizadas para tratamento da diarreia associada ao *C. difficile*.

#### **1.1.11.11 - TELAVANCINA**

A telavancina é um lipoglicopeptídeo derivado semi-sintético da vancomicina. Possui actividade bactericida concentração-dependente, e tem efeito pós-antibiótico prolongado (4 a 6 horas). Partilha o mecanismo de acção com a vancomicina ao inibir a polimerização do peptidoglicano, para além disso liga-se também à membrana bacteriana provocando a despolarização do potencial da membrana e

um aumento da sua permeabilidade, o que resulta na inibição da síntese de proteínas, ARN e lípidos. Possui espectro de acção semelhante ao da vancomicina e tal como ela não tem actividade sobre bactérias de Gram-negativo. Não possui absorção oral, sendo por isso administrada por infusão endovenosa, na dose diária de 10 mg/kg, durante 1 hora. Tem forte ligação às proteínas séricas e é excretada fundamentalmente pelo rim, sendo necessário o ajuste de dose em doentes com depuração da creatinina <50 ml/min. Não carece de ajuste de dose na doença hepática ligeira a moderada (Child-Pugh A e B), e não está estudada na afecção hepática grave (Classe C de Child-Pugh). Partilha com a vancomicina a nefrotoxicidade e a ototoxicidade, bem como as reacções de hipersensibilidade, e a síndrome do homem vermelho, resultante da sua infusão rápida. Provoca aumento do intervalo QT pelo que é necessária precaução quando for prescrita telavancina a doentes medicados com outros fármacos conhecidos por prologarem o intervalo QT. A telavancina tem indicação para o tratamento de adultos com pneumonia nosocomial, incluindo a pneumonia associada ao ventilador, confirmada ou suspeita de ser provocada por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes, devendo ser utilizada apenas em situações em que se saiba ou se suspeite que outras alternativas terapêuticas não sejam adequadas.

#### **1.1.11.12 - DAPTOMICINA**

É o primeiromembro da nova classe dos lipopeptídeos cíclicos e o seu mecanismo de acção envolve a ligação (na presença de iões de cálcio) às membranas bacterianas dos microorganismos de Gram-positivo, tanto de células em fase de crescimento como de células em fase estacionária, causando despolarização e induzindo a inibição rápida da síntese de proteínas, do DNA e do RNA, com morte celular bacteriana rápida. É um antibiótico concentração dependente, com efeito pós antibiótico prolongado, sendo a C<sub>max</sub>/CIM o parâmetro farmacodinâmico com maior valor preditivo da sua eficácia. Possui espectro de acção sobreponível ao dos glipopeptídeos, ao qual acrescenta actividade sobre enterococos vancomicina-resistentes. Uma das vantagens que lhe é apontada, a somar à sua comodidade posológica, ao seu baixo perfil de resistências e à sua actividade bactericida rápida, é a sua capacidade para inibição da síntese do biofilme por staphylococci. A daptomicina é excretada principalmente pelos rins, não é removida por diálise e carece de ajuste de dose na insuficiência renal. Tem fraca penetração no sistema nervoso central e no osso, e é inactivada pelo surfatante pulmonar. Entre os principais efeitos secundários decorrentes da utilização da daptomicina contam-se a sua toxicidade sobre a musculatura esquelética, os quais podem oscilar entre o aumento assintomático da CPK e a rabdomiólise (raramente),

passando pela mialgia, fraqueza muscular e miosite. Aconselha-se assim a monitorização do referido enzima muscular (uma vez por semana) sempre que se usem doses de daptomicina superiores a 4 mg/kg/dia. Mais raramente podem surgir parestesias, disestesias e neuropatia periférica. As suas principais indicações são as infecções complicadas da pele e tecidos moles, a bacteriémia e a endocardite do coração direito por germens que lhe sejam sensíveis. A daptomicina não possui actividade sobre bactérias de Gram-negativo, razão pela qual se deverá utilizar cobertura antibiótica suplementar sempre que se suspeite de infecções por germens de Gram-negativo e por alguns anaeróbios, ou de etiologia mista.

### **1.1.12 - ANTITUBERCULOSOS**

O tratamento da tuberculose multi-sensível é feito sempre com a associação de vários antituberculosos, e comporta duas fases distintas. A fase inicial, de ataque, utilizando 4 antituberculosos, tem por objectivo provocar de forma tão rápida quanto possível, a "clearance" bacteriana e a prevenção da emergência de estirpes resistentes. Esta fase inicial deverá ter a duração de, no mínimo, 2 meses, e nela os antituberculosos a utilizar (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol) deverão preferencialmente ser administrados em co-formulação, existindo todos eles de forma isolada e alguns em co-formulação (isoniazida com rifampicina e isoniazida com rifampicina e com pirazinamida). A estreptomina poderá ser utilizada neste esquema quádruplo inicial em alternativa ao etambutol, no caso de intolerância, ou adicionalmente aos 4 antituberculosos, no caso de resistência conhecida à isoniazida à data do início da terapêutica. Estes 5 fármacos até agora mencionados constituem os antituberculosos de primeira linha. A rifabutina é uma alternativa à rifampicina nos co-infectados pelo VIH submetidos a terapêutica antivírica com inibidores da protease.

A fase de manutenção com isoniazida e rifampicina (preferencialmente co-formuladas) deverá seguir-se à fase inicial por mais 4 meses, ou por períodos mais prolongados nas formas meníngeas, medulares e ósseas, ou sempre que haja resistências aos antituberculosos de primeira linha. Neste último caso (resistência conhecida, seja multi-resistência ou resistência extensiva aos antituberculosos) há necessidade de recorrer a outros antituberculosos incluídos no grupo dos antituberculosos de segunda linha, menos eficazes e menos bem tolerados: amicacina, capreomicina, canamicina, cicloserina, etionamida e ácido para-aminosalicílico (PAS), podendo mesmo, nos casos de resistência mais problemáticos, haver necessidade de recurso a um conjunto de muitos outros antimicrobianos distribuídos pelas classes dos macrólidos, quinolonas fluoradas,

beta lactâmicos, tetraciclina e oxazolidinonas, todos eles indicados como alternativas no tratamento das infecções por micobactérias não tuberculosas.

As doses dos antituberculosos variam, entre outras causas, com o peso do doente e com o regime de prescrição instituído, isto é, dose contínua, diária, em regimes sem toma vigiada, e dose intermitente, 2 a 3 vezes por semana, em regimes supervisionados, com toma vigiada portanto.

#### **1.1.12.1 - ISONIAZIDA**

Bactericida contra bacilos em fase replicativa e extracelulares, bacteriostática sobre bacilos quiescentes ou com localização intracelular. Actua por inibição do ácido micólico e possui boa absorção por via oral. Entre os mais importantes efeitos secundários salientam-se a neuropatia periférica, a psicose e a hepatite tóxica, a aconselhar monitorização das provas de função hepática e administração concomitante de piridoxina em doentes submetidos a terapêutica com isoniazida. Encontra-se indicada em todas as formas clínicas de tuberculose, incluindo tuberculose latente.

#### **1.1.12.2 - RIFAMPICINA**

As rifamicinas são inibidoras da polimerase do ARN, com actividade bactericida concentração-dependente. Activas em fase de replicação bacteriana, em meio intracelular, bem como na fase estacionária dos germens presentes em focos necróticos. Possui boa absorção oral e ampla difusão tecidual, incluindo sistema nervoso central, com meninges inflamadas. Não deve ser utilizada em monoterapia pelo risco de emergência de resistências, e tal como a isoniazida encontra indicação para tratamento de todas as formas clínicas de tuberculose. No tratamento da tuberculose latente, associada com a pirazinamida, constitui alternativa à isoniazida, sempre que esta não possa ser utilizada. Sempre em associação, pode ainda ser utilizada no tratamento da brucelose humana, da lepra e das legioneloses, bem como na optimização de esquemas de antimicrobianos dirigidos a germens multiresistentes (*A. baumannii* e *S. aureus* metilino-resistente), responsáveis por infecções em locais de difícil acesso aos antibióticos (sistema nervoso central, endocárdio). Finalmente tem indicação na erradicação do meningococo da nasofaringe dos portadores assintomáticos bem como na profilaxia das infecções por *haemophilus influenzae* (tipo b). A hepatite tóxica e as reacções de hipersensibilidade, onde se incluem a nefrite intersticial aguda, a eosinofilia e a hemólise, constituem alguns dos seus mais importantes efeitos secundários. Trata-se dum indutor do sistema microsomal do citocromo P-450, com as consequentes interacções medicamentosas daí decorrentes.

### **1.1.12.3 - RIFABUTINA**

Esta rifamicina é utilizada no tratamento das infecções por *Micobacterium avium-intracellulare* e *Micobacterium kansasii*, mas tem também actividade contra *Micobacterium tuberculosis*, encontrando-se indicada no tratamento da tuberculose multi-sensível, em doentes com infecção pelo VIH submetidos a terapêutica antirretrovírica com inibidores da protease, os quais, pelas suas interacções medicamentosas contraídicam a utilização da rifampicina.

### **1.1.12.4 - PIRAZINAMIDA**

Possui actividade bactericida sobre estirpes *M. tuberculosis* em fase de crescimento lento e em pH ácido, tal como acontece em lesões cavitadas, mas apenas nas fases iniciais (2 a 3 meses iniciais de terapêutica). Não possui actividade contra *Micobacterium bovis* e, à semelhança do que acontece com a rifampicina, não deve ser utilizado em monoterapia pelo risco de emergência de resistências. Possui boa absorção oral e ampla difusão corporal, e devido à sua boa penetração através das meninges inflamadas, mostra-se de particular utilidade no tratamento da meningite tuberculosa. Tem metabolização hepática e excreção renal, necessitando por isso de ajuste de dose em insuficientes renais. É removida por diálise. A sua semi-vida longa permite administrações diárias, ou até mais espaçadas (2 a 3 vezes por semana), tal como acontece nos esquemas supervisionados, de toma vigiada. A toxicidade hepática, particularmente quando usado em associação com a rifampicina, e a hiperuricémia não sintomática presente em até 50% dos doentes submetidos a terapêutica, contam-se entre os seus principais efeitos secundários. Encontra-se indicada nas fases iniciais do tratamento das formas de tuberculose que lhe são sensíveis, e associada com a rifampicina constitui alternativa à isoniazida, sempre que esta não possa ser utilizada no tratamento da tuberculose latente. A hiperuricémia sintomática pode ocorrer em até 1% dos casos, mais frequentemente em doentes com antecedentes de gota. Outros efeitos secundários possíveis são: reacção de fotossensibilidade, anemia sideroblástica e porfíria aguda.

### **1.1.12.5 - ETAMBUTOL**

Actua impedindo a incorporação de ácido micólico na parede celular bacteriana. Eficaz contra *M. tuberculosis*, *M. bovis* e *M. africanum*. Boa actividade "in vivo" contra *M. avium-intracellulare* e muitas outras micobactérias não tuberculosas de crescimento lento. Bacteriostático, com boa biodisponibilidade oral (80%), penetra mal através das meninges não inflamadas e possui eliminação

renal, carecendo por isso de ajuste de dose na insuficiência renal. A sua principal toxicidade é a nevrite óptica retro-bulbar, dependendo a sua frequência e gravidade, da dose utilizada e da duração do tratamento.

#### **1.1.12.6 - CAPREOMICINA, AMICACINA E CANAMICINA**

Estes antituberculosos partilham entre si algumas semelhanças, pelo que costumam ser descritas em conjunto. São antituberculosos de segunda linha, indicados principalmente para tratamento da tuberculose multi-resistente. A capreomicina é um polipeptídeo, com eliminação renal (50-60%), que carece de ajuste de dose na insuficiência renal. Pode provocar perda de audição e insuficiência renal, efeitos estes potenciados pela sua associação com aminoglicosídeos. Não apresenta resistência cruzada com a estreptomicina. A canamicina é um aminoglicosídeo, tal como a amicacina, eficazes no tratamento da tuberculose resistente à estreptomicina. A primeira é mais tóxica e menos dispendiosa que a amicacina.

#### **1.1.12.7 - CICLOSERINA**

Actua por inibição da síntese da parede celular bacteriana. Possui boa absorção oral (70-90%), fraca ligação às proteínas plasmáticas (<20%) e ampla distribuição corporal, incluindo ao sistema nervoso central. A sua eliminação faz-se por via renal e na forma não modificada em 60 a 70%. A dose utilizada pode oscilar entre os 500 e os 1000 mg, repartidos por duas tomas diárias, iniciando-se habitualmente com 250 mg cada 12 horas durante as 2 semanas iniciais e, dependendo das concentrações séricas e da resposta, aumentar para os 500 mg cada 12 horas. A monitorização das concentrações séricas encontra-se indicada nos casos de insuficiência renal, se houver suspeita de toxicidade ou se a dose diária ultrapassar os 500 mg. A concentração sérica de cicloserina não deverá ultrapassar os 30 mg/litro. A sua principal toxicidade é neurológica: cefaleias, vertigens, tremores, convulsões, confusão mental, psicose e depressão, entre outros. Encontra-se contra-indicada nos casos de epilepsia, depressão, estados psicóticos e na porfíria aguda.

#### **1.1.12.8 - ETIONAMIDA**

Derivado do ácido isonicotínico, é um antibiótico bactericida que actua por inibição da síntese do ácido micólico, de forma semelhante à isoniazida. De grande utilidade no tratamento das formas multi-resistentes de tuberculose, partilha resistência cruzada com a tiacetazona. Usada na dose de 250 a 500 mg cada 12 horas, possui boa absorção oral e ampla difusão, incluindo boa penetração ao

sistema nervoso central, com meninges normais ou inflamadas. Tem metabolização hepática, interferindo com a acetilação da isoniazida. A sua toxicidade é predominantemente gastro-intestinal: náuseas, vômitos, dores abdominais, sabor metálico e hepatite tóxica. Mais raramente podem surgir neuropatia óptica e periférica, distúrbios psiquiátricos e bócio, este último mais frequente quando se associa a etionamida com o ácido para-aminosalicílico (PAS).

#### **1.1.12.9 - ÁCIDO PARA-AMINOSALICÍLICO**

É um inibidor da síntese dos folatos, bacteriostático e activo contra bacilos em fase de crescimento extra-celular. Tem absorção oral incompleta, necessitando por isso de doses de 9 a 12 gr/dia (200 mg/kg/dia), fraccionadas em três tomas. Cerca de 85% do PAS absorvido é eliminado pela urina. A intolerância gastro-intestinal é o seu principal efeito secundário, a qual, em conjunto com a taxa elevada de resistência primária, tem vindo a condicionar a utilização deste antituberculoso.

#### **1.1.13 - ANTILEPRÓTICOS**

Com o objectivo de tratar a doença, prevenir a resistência e interromper a transmissão do *Micobacterium leprae*, aconselha-se hoje a associação de antilepróticos, em detrimento da monoterapia outrora efectuada. Os antimicrobianos recomendados são a dapsona, a rifampicina e a clofazimina. Outros existem como a ofloxacina, a claritromicina, a tiacetazona, a rifabutina, a rifapentina, a sulfoxona e a minociclina, que embora dotados de actividade antileprótica, devem apenas ser utilizados como fármacos de segunda linha no tratamento da lepra. Nas formas de lepra multibacilares a associação de rifampicina, clofazimina e dapsona durante pelo menos 2 anos é o esquema aconselhado. Nas formas paucibacilares preconiza-se a associação de rifampicina e dapsona durante 6 meses.

##### **1.1.13.1 - DAPSONA**

É uma sulfona semi-sintética com actividade antileprótica, conhecida desde 1941. Inibe a síntese de ácido fólico bacteriano por um mecanismo de acção semelhante ao das sulfonamidas. É um bactericida com boa absorção oral e difusão tecidual. Entre os principais efeitos secundários contam-se a anemia hemolítica dose-dependente, que pode ser particularmente grave em doentes portadores de défice de glicose-6-fosfato desidrogenase, a metahemogloninémia e a neuropatia. Anorexia, náusea e vômitos, hematúria, rash cutâneo e leucopenia, são também efeitos secundários possíveis, decorrentes da utilização da dapsona. Para além da

sua indicação no tratamento da lepra, a dapsona poderá também ser usada, como alternativa, no tratamento de manutenção e quimioprofilaxia primária da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e na profilaxia primária da toxoplasmose cerebral, ambas em doentes com infecção pelo VIH. Finalmente a dapsona tem também indicação terapêutica na dermatite herpetiforme.

#### **1.1.13.2 - CLOFAZIMINA**

É um antileprótico de mecanismo de acção impreciso, bactericida débil sobre *M. leprae*, com absorção oral irregular e boa difusão através do sistema reticulo-endotelial. Os seus principais efeitos secundários são gastrointestinais (anorexia, dores abdominais, perda de peso e obstrução intestinal), pigmentação da pele, suor e lágrimas por acumulação do fármaco, reacções de fotossensibilidade, secura das mucosas e diminuição da produção de suor por efeito anticolinérgico. A sua principal indicação, em associação com outros antilepróticos, é o tratamento das formas multibacilares da doença, podendo para além disso ser também utilizada nos casos de resistência ou intolerância às sulfonas.

### **1.2 - Antifúngicos**

As micoses, outrora ocasionais, são hoje infecções nosocomiais com muita importância. O seu aumento pode ser atribuído, em parte, ao número cada vez maior de hospedeiros imunocomprometidos como resultado da transplantação de órgãos, da quimioterapia antineoplásica e da epidemia de VIH/SIDA. São classificadas de acordo com o órgão ou tecido afectados e superficiais, cutâneas, subcutâneas e sistémicas ou profundas. As micoses designadas por oportunistas são causadas por fungos que convivem pacificamente com o hospedeiro, mas que ao encontrarem condições favoráveis, tornam-se patogénicos.

Os antifúngicos são fármacos pouco selectivos e com elevada toxicidade dadas as semelhanças entre as células fúngicas e as humanas (por serem ambas eucarióticas). Temos disponíveis várias classes diferentes para acção sistémica, polienos (anfotericinas), derivados azólicos (imidazóis e triazóis), equinocandinas (caspofungina, anidulafungina e a micafungina) e outros (griseoflúvina, fluocitosina e terbinafina).

A **anfoterina B** é o antifúngico de referência nas micoses sistémicas, dada a sua elevada eficácia, associada a um espectro de acção que abrange os mais relevantes agentes implicados nestas infecções, nomeadamente *Candida*, *Cryptococcus* e *Aspergillus*, além de efeito antiparasitário contra *Leishmania*. Na prática clínica a taxa de resistência observada a é baixa, atribuída, essencialmente, às alterações

quantitativas e qualitativas de ergosterol presente nas membranas celulares. Tem uma importante toxicidade renal, podendo ainda originar hipocaliémia, cefaleias, náuseas, vômitos, febre, mialgias e cólicas abdominais. É assim importante que a sua administração se processe de acordo com as estritas recomendações do seu uso (dose, hidratação do doente, tempo de perfusão) com monitorização renal, hematológica e hidroelectrolítica. Atribui-se às formulações lipídicas, menor toxicidade e igual eficácia. No entanto, não está bem demonstrada qual a equivalência, peso a peso, da eficácia antifúngica, estando sempre recomendadas doses 3 a 5 vezes superiores às da anfotericina "desoxicolada" (anfotericina "clássica"). Assim, uma vez que os cuidados a ter na sua utilização são fundamentalmente os mesmos, e dado o elevado custo, não se justifica a generalização do seu uso.

Na década de 70 do século passado foi descoberta a classe das equinocandinas. O desenvolvimento da primeira equinocandina, a cilofungina, foi interrompido em função da toxicidade relacionada com o veículo polietilenoglicol contido na preparação para injeção intravenosa. Surgem mais tarde caspofungina, micafungina e anidulafungina, com mecanismo de acção idêntico mas com algumas propriedades farmacológicas diferentes. Possuem sensibilidade para algumas espécies de *Candida* e *Aspergillus*.

A *flucitosina* foi utilizada por via parentérica e oral no tratamento das micoses sistémicas por *Candida* ou *Criptococo*, muitas vezes em associação com a **anfotericina B**. A sua elevada toxicidade sobre a medula óssea, bem como o crescente aparecimento de resistências têm progressivamente reduzido a sua utilização. O ***cetoconazol*** foi utilizado por via oral ou tópica no tratamento de micoses devidas a uma grande variedade de espécies, entre as quais os dermatófitos e as *Cândidas*. A sua absorção oral irregular, a toxicidade hepática e a supressão hormonal que provoca, vieram a ditar o afastamento sua utilização por via sistémica, ficando apenas reservada para aplicação tópica. Os derivados triazólicos, de que são exemplo o ***fluconazol***, ***oitraconazol***, ***o voriconazole*** e ***o posaconazol*** são um grupo importante na terapêutica das infecções fúngicas sistémicas, nomeadamente por *Candida*. O ***fluconazol*** tem uma boa penetração tecidual, incluindo no sistema nervoso central.

### 1.3 - Antivíricos

A maioria das infecções víricas no hospedeiro imunocompetente resolvem espontaneamente, pelo que a utilização de agentes antivíricos fica assim destinada, principalmente, ao tratamento das infecções em doentes imunocomprometidos. Os antivíricos mostram algumas diferenças quando

comparados com os antibióticos: reduzido espectro de acção, a maioria deles inibe a replicação sendo que a eliminação dos vírus depende do sistema imune do hospedeiro, muitos deles necessitam de activação enzimática para poderem exercer o seu efeito e não eliminam vírus latentes ou não replicativos. Os agentes quimioterapêuticos utilizados no tratamento das infecções víricas distribuem-se por 3 grupos principais, quanto ao seu mecanismo de acção: Os virucidas, que actuam directamente nos vírus intactos, provocando a sua inactivação (solventes orgânicos, detergentes, luz ultra violeta), os antivíricos, que impedem a replicação vírica a nível celular, e os imunomoduladores que actuam por modificação da resposta imune do hospedeiro à infecção. A maior parte dos antivíricos (análogos dos nucleosídeos e dos nucleotídeos, e o foscarneto) actuam por inibição da síntese de ADN vírico. A amantadina impede a internalização do vírus, e o oseltamivir e o zanamivir são inibidores selectivos da neuraminidase dos vírus da influenza A e B. Tal como acontece nas infecções bacterianas, a combinação de antivíricos com diferentes mecanismos de acção tem vindo a ser cada vez mais utilizada sendo hoje uma regra no tratamento da infecção pelo VIH e da hepatite crónica pelo vírus da hepatite C.

### **1.3.1 - Anti-retrovirais**

### **1.3.2 - Outros antivíricos**

#### **1.3.2.1 - Infecções por vírus herpes**

##### **1.3.2.1.1 - Infecções por vírus Herpes simplex e Varicella-zoster**

As infecções herpéticas dos olhos, da boca e dos lábios são geralmente provocadas por vírus Herpes simplex do tipo 1 (VHS-1) enquanto as infecções genitais estão mais associadas ao VHS-2. As infecções moderadas da boca, lábios e olhos em indivíduos imunocompetentes são habitualmente tratadas com antivíricos por aplicação tópica, enquanto as infecções graves, em indivíduos imunocomprometidos e as infecções genitais têm indicação para antivíricos por via sistémica, os quais deverão ser iniciados o mais precocemente possível, até ao 5º dia de erupção.

Todos os doentes com varicela, independentemente da função do sistema imune, deverão ser tratados com antivíricos sistémicos no primeiro ano de vida e após os 12 anos de idade. As grávidas com varicela no terceiro trimestre de gravidez ou com pneumonite por varicela em qualquer fase da gravidez, bem como os doentes imunocomprometidos, deverão também ser tratados. O tratamento

deverá ser iniciado nas primeiras 24 horas após o início da erupção cutânea. Nos doentes com herpes zoster o tratamento sistémico deverá iniciar-se nos primeiros 3 dias após o início da erupção.

#### **1.3.2.1.1.1 –Aciclovir e Valaciclovir**

O aciclovir é um análogo da desoxiguanosina que actua por inibição da ADN polimerase do vírus, após activação pela timidina-quinase vírica e celular, até à sua forma trifosfatada. Tem fraca biodisponibilidade oral (15-21%), ampla difusão corporal e eliminação renal, necessitando por isso de ajuste de dose na insuficiência renal. O valaciclovir é um pró-fármaco do aciclovir, que após absorção oral é rapidamente convertido em aciclovir, com melhor biodisponibilidade oral (50-70). Entre os principais efeitos secundários contam-se as náuseas e os vómitos, diarreia e as dores abdominais. As citopenias e a cristalúria podem ocorrer. O extravasamento no local de injeção do aciclovir pode provocar flebite grave. Ambos existem na formulação oral, o aciclovir existe também na forma de pó para administração parentérica, após diluição. Encontram-se indicados para o tratamento das infecções por VHS-1 e 2 e vírus Varicella-zoster(VVZ). O valaciclovir pode também ser utilizado na prevenção da doença citomegálica em transplantação de órgãos sólidos, só nos casos em que o ganciclovir ou o valganciclovir não possam ser usados.

#### **1.3.2.1.1.2 – Brivudina**

Indicada no tratamento do herpes zoster agudo em doentes adultos imunocompetentes. Trata-se dum análogo dos nucleosídeos com actividade sobre VHS-1 e VVZ (sem actividade em VHS-2). Inibe a replicação vírica por inibição da ADN polimerase. Possui rápida absorção oral com biodisponibilidade de cerca de 30%, rápida difusão corporal, e não necessita de ajuste de dose na insuficiência renal nem hepática. Habitualmente bem tolerada, sendo contra-indicado o seu uso concomitante com 5-fluorouracilo.

#### **1.3.2.1.2 - Infecções pelo citomegalovírus**

Em indivíduos imunocompetentes, o citomegalovírus (CMV) mantém-se em estado de latência, praticamente durante toda a vida, após a ocorrência de infecção primária, podendo contudo tornar partido de situações de quebra dos mecanismos de defesa que ocorrem em indivíduos imunocomprometidos, particularmente quando este imunocompromisso se verificar na imunidade de mediação celular, originando quadros graves de doença citomegálica (retinopatia, pneumonite, meningo-encefalite, polineuropatia). Assim pode acontecer nos

doentes infectados pelo VIH com depleção severa dos linfócitos TCD4, nos transplantados de medula óssea ou de órgãos sólidos, bem como naqueles submetidos a terapêuticas com agentes imunossuppressores. Para prevenção e tratamento da doença por CMV existem disponíveis vários antivíricos para administração sistémica (ganciclovir e valganciclovir, foscarneto e cidofovir) e um para aplicação intra-vítreo (fomivirsen). Como atrás mencionado O valaciclovir pode também ser utilizado, em circunstâncias bem delimitadas, na prevenção da doença por CMV em transplantação de órgãos sólidos.

#### **1.3.2.1.2.1 – Ganciclovir e Valganciclovir**

O ganciclovir é, tal como o aciclovir, um análogo da desoxiguanosina, do qual apenas difere pela introdução dum grupo hidroximetil na sua cadeia lateral e, tal como este, carece de activação à forma de composto activo de ganciclovir trifosfato, estando o primeiro passo deste processo de activação, dependente da presença da timidina-quinase codificada pelo vírus, no caso dos VHS, e por uma proteína vírica homóloga da quinase, codificada pelo gene UL97, na infecção por CMV. O trifosfato de ganciclovir actua como um inibidor e substrato da polimerase do ADN vírico. Está indicado no tratamento de indução e de manutenção de retinite causada pelo CMV, em doentes adultos com SIDA e na prevenção da doença causada por CMV, em adultos e crianças (desde o nascimento até aos 18 anos) CMV-negativo submetidos a transplante de órgão sólido proveniente de dador CMV-positivo. Tem fraca biodisponibilidade por via oral (5% em jejum, 6 a 9% após uma refeição) sendo por isso preferencialmente guardado para administração endovenosa, na dose de 5 mg/kg cada 12 horas. Existe também na forma de implante intra-vítro. A sua eliminação é renal na sua quase totalidade e necessita de ajuste de dose na insuficiência renal. Os seus principais efeitos secundários são a mielossupressão, a neurotoxicidade e a nefrotoxicidade. O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir, rápida e extensamente metabolizado em ganciclovir, após administração oral, vindo assim colmatar o problema da fraca biodisponibilidade oral do ganciclovir. Uma dose de 900 mg de valganciclovir oral, administrado duasvezes por dia, é equivalente em termos terapêuticos a 5 mg/kg de ganciclovir endovenoso, administrado duas vezes por dia. O valganciclovir está associado a um maior risco de diarreia, quando comparado ao ganciclovir endovenoso, e de neutropenia e leucopenia quando comparado ao ganciclovir oral.

#### **1.3.2.1.2.2 – Foscarneto**

O foscarneto, ou fosfonofomatotrisódicohexa-hidratado, é um antivírico de largo espectro de acção, nele envolvendo VHS-1 e 2, vírus do herpes humano

tipo 6 e 8, VVZ, vírus de Epstein-Barr (EBV), CMV, bem como alguns retrovírus, neles se incluindo o vírus da imunodeficiência humana. Actua por inibição directa da ADN polimerase e da transcriptase inversa. Não requer activação (fosforilação) prévia pela timidina-quinase, sendo por isso activo "in vitro" contra os mutantes deficientes em timidina-quinase, e portanto resistentes aos antivíricos atrás mencionados, que carecem de prévia fosforilação. Está indicado na terapêutica de indução e manutenção na infecção por CMV em doentes com SIDA, estando também indicado para o tratamento de infecções por CMV no tracto gastrointestinal superior e inferior associados à SIDA, como alternativa de segunda linha, relativamente ao ganciclovir e valganciclovir. Finalmente ofoscarneto está também indicado para o tratamento de infecções provocadas pelos HSV resistentes ao aciclovir, em doentes imunocomprometidos. É administrado por via endovenosa, na dose de 90 mg/kg/cada 12 horas, durante 2 semanas, seguido de, pelo menos, mais duas semanas, na dose de 120 mg/kg/por dia. Tem eliminação essencialmente renal, carecendo por isso de ajuste de dose na insuficiência renal. Os doentes submetidos a terapêutica com foscarneto devem ter uma boa hidratação por forma a evitar a insuficiência renal decorrente do uso deste antivírico. Outros efeitos secundários possíveis são: hipocalcemia, hipofosfatemia, hipocaliemia, anemia, cefaleias, tremores, convulsões. Deve evitar-se, na medida do possível, a sua associação com outros medicamentos que prolongam o QT.

#### **1.3.2.1.2.3 – Cidofovir**

É um nucleotídeo, análogo da citosina. Activo contra vírus do herpes humano tipo 6 e 8, VVZ, EVB, CMV, para além dos vírus do papiloma, vírus do políoma e adenovírus. Inibe a síntese de ADN vírico, precisando para isso de sofrer activação prévia à sua forma difosfatada, através da dupla fosforilação, não dependente da timidina-quinase, mas apenas de enzimas celulares. Por este motivo, mantém actividade "in vitro" contra os mutantes deficientes em timidina-quinase vírica. Possui toxicidade renal e ocular e é eliminado por via renal, essencialmente. É administrado por via endovenosa na dose de 5 mg/Kg/por semana, nas duas primeiras semanas, e posteriormente na mesma dose de 5 mg/Kg/cada 2 semanas. Do protocolo terapêutico do cidofovir constam ainda a prévia hidratação por via endovenosa com cloreto de sódio a 0.9% (1 litro durante 1 hora imediatamente antes do cidofovir), e a utilização de probenecide por via oral, na dose total de 4 gramas (2 gramas 3 horas antes do cidofovir, 1 grama às 2 e às 8 horas depois do cidofovir). Está indicado para o tratamento da retinite por CMV em adultos com SIDA, sem alteração da função renal, e só deve ser usado quando outros agentes terapêuticos são considerados inadequados.

### **1.3.2.2 - Infecções pelos vírus da influenza A e B**

Ao contrário da maioria dos vírus, que são antigenicamente estáveis, os vírus da influenza A e B sofrem alterações antigénicas constantes, a nível das hemaglutininas (H) e neuraminidasas (N), pelo que a vacinação anual conta a gripe sazonal é fortemente recomendada acima dos 6 meses de idade, nos chamados grupos de risco (diabéticos, doentes com doença crónica renal, hepática, cardíaca ou neurológica, doentes imunocomprometidos, quer por doença, quer pelo uso de agentes imunossupressores e doentes infectados pelo VIH). A vacina da gripe sazonal é ainda recomendada em grávidas, pessoas acima dos 65 anos, residentes em unidades de cuidados continuados e lares de terceira idade, bem nos prestadores de cuidados de saúde nestas mesmas unidades, nos hospitais e em centros de saúde. Existem disponíveis 5 antiviricos para quimioprofilaxia e tratamento da gripe (amantadina, rimantadina, oseltamivir, zanamivir e peramivir). Em caso algum a quimioprofilaxia deve ser considerada como um substituto da vacinação. O tratamento com antiviricos, quando iniciado nas primeiras 24 a 48 horas, reduz a incidência das complicações bem como o número de internamentos hospitalares. O uso de antiviricos para o tratamento e prevenção da gripe deve ter em consideração as recomendações oficiais, a variabilidade epidemiológica e o impacto da doença nas diferentes áreas geográficas e nas diferentes populações de doentes.

#### **1.3.2.2.1 – Inibidores da proteína M2**

A rimantadina não está disponível entre nós, e a amantadina, tal como a rimantadina, é eficaz apenas sobre o vírus da influenza A. A amantadina e a rimantadina actuam por inibição da proteína M2 e têm visto o aumento das resistências, a par da sua toxicidade, contribuírem para a diminuição da sua importância no tratamento da gripe, em detrimento dos dois inibidores da neuraminidase, oseltamivir e zanamivir. Não obstante a aprovação da amantadina para profilaxia e tratamento da gripe por vírus da influenza A, ela já não se encontra recomendada nestas indicações, mas apenas para o tratamento sintomático de todas as formas da síndrome de parkinson.

#### **1.3.2.2.2 – Inibidores da neuraminidase**

Os inibidores da neuraminidase existentes entre nós (oseltamivir e zanamivir) levam vantagem sobre os antiviricos de 1ª geração (inibidores da proteína M2) por causarem menos efeitos adversos ao nível do sistema nervoso central e induzirem menor emergência de estirpes resistentes.

#### **1.3.2.2.1 – Oseltamivir**

O fosfato de oseltamivir é um pró-fármaco do metabolito ativo (carboxilato de oseltamivir), que actua por inibição da neuraminidase dos vírus influenza A e B. É administrado por via oral, com boa biodisponibilidade, sendo que pelo menos 75 % de uma dose oral alcança a circulação sistémica sob a forma do seu metabolito activo. Possui fraca ligação às proteínas plasmáticas (3%), tem metabolização hepática e eliminação renal, necessitando por isso de ajuste de dose na insuficiência renal. Encontra-se indicado para o tratamento da gripe em crianças com idade superior a 1 ano, no caso da gripe sazonal, ou abaixo dessa idade na gripe pandémica. Tem também indicação na profilaxia pós exposição, ou em casos excepcionais em que a vacina administrada não possua cobertura da estirpe circulante. Náuseas, vómitos, insónias e vertigens são os efeitos secundários mais frequentes. Mais raramente pode ocorrer eritema polimorfo, hepatite tóxica e arritmia.

#### **1.3.2.2.2 – Zanamivir**

O zanamivir actua, tal como o oseltamivir, por inibição da neuraminidase dos vírus da influenza A e B. Apresenta-se na forma de pó para inalação e tem indicação para o tratamento da infecção pelo vírus influenza tipo A e B em adultos e crianças ( $\geq 5$  anos), que apresentem sintomas típicos da infecção, quando se verificarem casos de gripe na comunidade. O zanamivir está também indicado na profilaxia pós-exposição ao vírus influenza tipo A e B em adultos e crianças ( $\geq 5$  anos), após contacto com um caso clínico diagnosticado no seio familiar. Finalmente poderá ser considerado na profilaxia sazonal do vírus influenza tipo A e B durante um surto de gripe na comunidade (por ex. quando não existe compatibilidade entre a estirpe do vírus circulante e o da vacina, ou em caso de pandemia). Destina-se a administração no tracto respiratório, apenas por inalação oral, através de dispositivo Diskhaler. A dose recomendada de zanamivir para o tratamento da gripe em adultos e crianças com mais de 5 anos de idade, é de duas inalações (2 x 5 mg) duas vezes por dia, durante cinco dias, correspondendo a uma dose inalada total de 20 mg por dia. Broncospasmo, dispneia, sensação de opressão na garganta, angioedema, urticária e erupção cutânea são os principais efeitos secundários. Deve administrar-se com cautela em doentes asmáticos ou com doença pulmonar crónica.

#### **1.3.2.3 - Infecções por vírus sincicial respiratório**

O vírus sincicial respiratório (VSR) tem distribuição mundial, e nas regiões de clima temperado, onde nos incluímos, a circulação de VSR tem um padrão sazonal, ocorrendo o picos meses do Outono e Inverno. A primeira infecção ocorre quase sempre antes dos dois anos de idade, com pico de incidência entre os 2 e os 6 meses. Calcula-se que até 40% dos lactentes infectados venham a desenvolver pneumonia ou bronquiolite. A bronquiolite ocorre predominantemente em lactentes saudáveis, nascidos de termo, e nestes casos, é maioritariamente uma doença de gravidade ligeira, autolimitada e de tratamento ambulatorio. As consequências da infecção por VSR são bem mais graves em crianças com cardiopatia, prematuridade com ou sem displasia broncopulmonar, na asma e na doença pulmonar crónica, bem como na patologia cirúrgica neonatal, nas doenças neuromusculares e nas imunodeficiências, sejam elas congénitas ou adquiridas. Nestes casos a infecção por VSR pode evoluir com mais frequência para quadros clínicos de bronquiolite grave, com broncospasmo associado, onde a hipoxia moderada a grave e a hipercapnia podem ocorrer. A ribavirina por via inalatória tem indicação para a sua utilização no tratamento da bronquiolite grave por VSR na criança, particularmente quando associada com outras co-morbilidades, mas a falta de evidência da sua utilidade clínica tem limitado a sua utilização. Entre nós ela não se encontra aprovada com esta indicação.

#### **1.3.2.3.1 - Palivizumab**

Palivizumab é um anticorpo monoclonal dirigido contra a proteína F do VSR. Possui uma potente actividade neutralizante e inibitória de fusão contra o subtipo A e estirpes B do VRS, e costuma incluir-se no grupo dos fármacos sem actividade antimicrobiana mas com utilidade na profilaxia ou no tratamento de doenças infecciosas. Os estudos de maior dimensão e qualidade encontram uma relação custo-efectividade favorável na sua utilização em alguns subgrupos de risco acrescido, como as cardiopatias, a displasia broncopulmonar e a prematuridade. Entre nós tem indicação aprovada para a prevenção de infecções graves do trato respiratório inferior requerendo hospitalização, causadas pelo VSR, em crianças com risco elevado de doença grave por VSR: 1) - Crianças que nasceram com 35 semanas de gestação ou menos e com menos de 6 meses de idade no início da época do VSR; 2) - Crianças com menos de 2 anos de idade e requerendo tratamento da displasia broncopulmonar nos últimos 6 meses; 3) - Crianças com menos de 2 anos de idade e com doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa. As condições de utilização do palivizumab encontram-se regulamentadas pela Norma nº 012/2013 de 30/07/2013 da DGS, actualizada a 08/10/2014, para a qual se remete.

## 1.4 – Antiparasitários

### 1.4.1 - Anti-helmínticos

Há no mundo milhões de pessoas infestadas com parasitas helmínticos, muitas delas por mais de um agente. Nas infestações por *Ascarislumbricoides*, *Necatoramericanus*, *Ancylostomaduodenale*, *Trichuristrichiuræ* *Enterobiusvermicularis*, os fármacos de escolha são o **albendazole** o **mebendazol**. Nas infestações por *Enterobiusvermicularis* continua também a ser útil o **pirantel**. Nas infestações por *Taeniasaginata*, *Taeniasolium*, *Diphyllobothriumlatum* ou *Hymenolepis nana*, o fármaco preferido é o **praziquantel**. No quisto hidático, hidatidose (*Echinococcusgranulosu*) em que o Homem não é o hospedeiro definitivo, o **albendazol** é eficazmente utilizado como complemento da cirurgia. Na cisticercose, nomeadamente na neurocisticercose activa, o **albendazol** ou o **praziquantel** podem ser utilizados. Esta terapêutica deve revestir-se das adequadas precauções (dado o risco cerebral, por inflamação relacionada com a destruição do quisto) pelo que se recomenda geralmente o uso prévio de **dexametasona**. Nas esquistosomíases o **praziquantel** é o fármaco de primeira escolha.

### 1.4.2 –Antimaláricos

O paludismo é a doença infecciosa com maior mortalidade a nível mundial, sendo o seu principal responsável o *Plasmodiumfalciparum*. Devido à sua rapidez de acção, segurança e eficácia, sobre todas as espécies de Plasmódio, em conjunto com as baixas taxas de resistência actualmente conhecidas, os derivados da artemisina são os fármacos de escolha para tratamento da Malária, em associação com a lumefantrina ou com a piperaquina, nas formas em que não haja identificação da espécie enaquelas de etiologia mista, tal como acontece com o tratamento da Malária provocada por *Plasmodiumfalciparum*. As alternativas disponíveis são a associação do proguanilo com a atovaquona e a quinina em associação com um dos seguintes: doxiciclina, pirimetamina com sulfadoxina e clindamicina. Alguns destes fármacos (com excepção da quinina e da clindamicina, são utilizados também em quimioprofilaxia antipalúdica, com esquemas diferentes, conforme os padrões de resistência nas várias regiões do globo. A Mefloquina, devido à sua baixa tolerabilidade quando usada em dose terapêutica, tem vindo a ser utilizada quase exclusivamente na quimioprofilaxia antipalúdica. O tratamento das formasbenignas de malária (Malária por *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*), é feito com recurso à

**cloroquina**, não obstante relatos de formas com cloroquino-resistência conhecidas na Indonésia e na Nova Guiné. A **primaquina**, hipnozoitocida e profilático causal, pelo facto de ser activo sobre os hipnozoítos do *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale*, poderá ser utilizada na prevenção das recidivas que poderão ocorrer nestes casos, actuando assim como profilático terminal, ou terapêutica anti-recidiva de presunção. Em "off-label" tem sido utilizada em profilaxia primária por impedir a formação dos esquizontes hepáticos de *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. falciparum*.

#### 1.4.3 – Outros antiparasitários

A **pentamidina**, conhecida há muito tempo no tratamento da doença do sono e das leishmanioses, foi durante algum tempo utilizada no tratamento e na profilaxia das infecções por *Pneumocystis carinii*, acabando por perder importância nestas indicações, em virtude da sua elevada toxicidade, em detrimento da associação de **sulfametoxazol** com **trimetoprim**, da **dapsona** com a **pirimetamina**, da **primaquina** com a **clindamicina** e da **atovaquona**. Os antimoniais pentavalentes, representados no Formulário pelo **antimoniato de meglumina**, tiveram outrora, indicação no tratamento das leishmanioses, tendo vindo a perder a sua utilidade em detrimento doutros fármacos como **anfotericina lipossómica**, **amiltefosina**, ou até mesmo o **fluconazol** associado ao **alopurinol**. A **pirimetamina** associada com **asulfadoxina**, usada durante muito tempo na profilaxia da malária, pode ser usada, associada à **sulfadiazina**, no tratamento da toxoplasmose cerebral em doentes com SIDA. A **ivermectina** é um antiparasitário de amplo espectro de acção, podendo ser utilizada no tratamento da estrogiloidíase, em alternativa ao albendazol, nas filarioses por *Onchocerca volvulus* e *Wuchereria bancrofti*, na escabiose e na pediculose, entre outras. O **metronidazol** é o fármaco de escolha no tratamento da disenteria amebiana aguda, podendo alternativamente ser utilizados, quer o **tinidazol**, quer o **secnidazol**. Nas formas crónicas, assintomáticas, com eliminação de quistos nas fezes, a **paromomicina**, ou alternativamente, o **iodoquinol** ou o **furoato de diloxanido** devem ser utilizados. Nas formas graves de amebíase ou na amebíase extraintestinal (abcesso hepático) a **paromomicina** ou o **iodoquinol**, durante 7 e 20 dias, respectivamente, devem seguir-se após a terapêutica com **metronidazol** ou **tinidazol**. A **nitazoxanida** tem indicação para tratamento da criptosporidiose em imunocompetentes, não infectados pelo VIH, já que nestes, a terapêutica antirretrovírica parece ser a escolha adequada.