



## **DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA TERAPIA ANTIMICROBIANA PARENTERAL AMBULATORIAL (*OUTPATIENT PARENTERAL ANTIMICROBIAL THERAPY - OPAT*)**

### **AUTORES**

**Ana Lúcia Lei Munhoz Lima<sup>1</sup>** (Coordenadora científica)

**Priscila Rosalba Domingos de Oliveira<sup>2</sup>** (Coordenadora científica)

**Vladimir Cordeiro de Carvalho<sup>3</sup>** (Coordenador científico)

**Sergio Cimerman<sup>4</sup>**

**Ana Cristina Gales<sup>5</sup>**

**Bil Randerson Bassetti<sup>6</sup>**

**Carla Sakuma de Oliveira<sup>7</sup>**

**Cassia da Silva Felix<sup>8</sup>**

**César Leite<sup>9</sup>**

**Eitan Naaman Berezin<sup>10</sup>**

**Eliana Lima Bicudo dos Santos<sup>11</sup>**

**Guillermo S. Pinheiro de Lemos<sup>12</sup>**

**Ivan Silva Marinho<sup>13</sup>**

**Mariangela Ribeiro Resende<sup>14</sup>**

**Marcos Cyrillo<sup>15</sup>**

**Sylvia Maria de Lemos Hinrichsen<sup>16</sup>**

**Tania Mara Varejão Strabelli<sup>17</sup>**

### **AUTOR CONVIDADO:**

**Mário Sérgio Lei Munhoz<sup>18</sup>** (Otorrinolaringologia)



<sup>1</sup>Médica Infectologista. Professora Livre-docente do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. Chefe do Serviço de Infecção do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. Coordenadora do Comitê de Infecções Osteoarticulares da Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI. São Paulo, SP, Brasil. Coordenadora do Comitê de Infecções Ortopédicas da Associação Panamericana de Infectologia.

<sup>2</sup>Médica Infectologista. Assistente do Serviço de Infecção do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. Membro do Comitê de Infecções Osteoarticulares da Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Médico Infectologista. Assistente do Serviço de Infecção do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup>Médico Infectologista. Presidente da Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>5</sup>Médica Infectologista. Professora Adjunta da Disciplina de Infectologia do Departamento de Medicina. Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil. Coordenadora Geral do Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos (BrCAST). Coordenadora do Comitê de Resistência Antimicrobiana da Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>6</sup>Médico Infectologista. Coordenador do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Central Estadual de Vitória. Professor de Clínica Cirúrgica da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Vitória, ES, Brasil.

<sup>7</sup>Médica Infectologista. Docente do Curso de medicina da UNIOESTE, presidente da Sociedade Paranaense de Infectologia e Coordenadora do Comitê de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde da Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI. Cascavel, PR, Brasil.

<sup>8</sup>Enfermeira. Serviço de Infecção do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>9</sup>Enfermeiro. Assessor da Diretoria da Divisão de Enfermagem do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>10</sup>Médico Pediatra. Prof. Titular de Pediatria e Infectologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Membro do Comitê de Infectologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>11</sup>Médica Infectologista. Diretora Técnica da CLIDIP- Hospital Dia, Coordenadora de Infectologia da SES-DF. Chefe do Serviço de CIH do Hospital Ortopédico (HOME). Membro do Comitê de Infecções Osteoarticulares da Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI. Brasília, DF, Brasil.

<sup>12</sup>Médico Infectologista. Chefe do SClrAS do Hospital de Urgências de Goiânia (HUGO). Responsável pelo Serviço de Infectologia do (HUGO), Ambulatório de Osteomielite (HUGO). Coordenador da Residência de Clínica médica do Hospital de Urgências Governador Otavio Lage (HUGOL). Chefe do SClrAS do (HUGO). Goiânia, GO, Brasil.

<sup>13</sup>Médico Infectologista. Membro do Comitê de Infecções Osteoarticulares da Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>14</sup>Médica Infectologista. Professora Associada de Infectologia - DCM-FCM-Unicamp. Coordenadora da Seção de Epidemiologia Hospitalar HC-Unicamp. Vice-coordenadora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde HC-Unicamp

<sup>15</sup> Médico Infectologista. Comissão de Farmácia - Assistência Farmacêutica de Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Membro do Comitê de Resistência Bacteriana da Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>16</sup>Médica Infectologista. Professora Titular do Departamento de Medicina Tropical- Universidade Federal de Pernambuco( UFPE). Consultora em Segurança do Paciente e Controle de Infecções- Stewardship. Recife, PE, Brasil.

<sup>17</sup>Médica Infectologista. Chefe da Unidade de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. São Paulo, SP, Brasil.



*Sociedade Brasileira de Infectologia*

Filiada à Associação Médica Brasileira



<sup>18</sup>Médico Otorrinolaringologista. Professor Associado Livre Docente do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Universidade Federal de São Paulo. UNIFESP. São Paulo, SP, Brasil.



## INTRODUÇÃO

O uso da terapia parenteral ambulatorial (*Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy – OPAT*) como estratégia de tratamento que visa a desospitalização de pacientes vem crescendo desde seu início na década de 1970 <sup>(1)</sup>. Tornou-se modalidade considerada segura e padronizada para pacientes com infecções diversas, que necessitem de terapia antimicrobiana parenteral a longo prazo. Os consensos internacionais determinam que a OPAT pode ser realizada em consultórios médicos, clínicas, centros de infusão especializados ou na própria residência do paciente <sup>(2-3)</sup>.

Os pacientes devem ser selecionados para essa modalidade de tratamento por médicos familiarizados com os quadros infecciosos a serem tratados, devendo também ser avaliados por enfermeiros com experiência na indicação e manejo de acessos venosos de longa permanência e assistentes sociais que decidirão se o paciente tem condições sociais, econômicas e culturais que o permitam ser tratado com segurança dessa forma. Se essa avaliação e seleção dos pacientes forem realizadas de forma adequada, a OPAT é reconhecidamente segura, eficaz, prática e rentável.

São grandes os impactos sob o ponto de vista econômico e da ocupação dos leitos em hospitais, além dos inegáveis benefícios para a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares. Ao diminuir a necessidade e o tempo de internação dos pacientes, a OPAT também tem demonstrado impacto na redução dos índices de infecção associada à assistência à saúde <sup>(4-7)</sup>.

Esta publicação teve origem na necessidade da uniformização das condutas brasileiras para OPAT e suas recomendações surgiram da discussão entre especialistas membros da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e outros profissionais com reconhecida experiência no tema. Deste modo, foi constituída uma equipe multidisciplinar, com prévia seleção de referências bibliográficas e definição do programa a ser seguido. Os temas foram apresentados e discutidos pelos participantes em reunião presencial, realizada em setembro de 2016, em São Paulo.

A metodologia aplicada aos trabalhos seguiu as orientações do Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina, fundamentadas nos Centros de Medicina Baseada em Evidências, de modo a apresentar referências bibliográficas com grau de recomendação correspondente à força de evidência científica do trabalho.

O encontro promoveu a troca de conhecimentos gerais e específicos entre os participantes, identificando as necessidades dos profissionais de saúde, sob a ótica multidisciplinar e multiprofissional e a importância em uniformizar as condutas de diagnóstico e tratamento. Foram realizados debates e ampla discussão, de modo a obter-se consenso sobre os temas, resultado obtido na totalidade dos temas abordados.



## ORGANIZAÇÃO DOS PROGRAMAS DE OPAT

A organização adequada dos programas de OPAT é muito importante para a segurança dos pacientes tratados fora do ambiente hospitalar. Essa organização deve ser hierarquizada, com o paciente sendo avaliado em um centro de referência em OPAT antes de ser encaminhado para a unidade de saúde onde irá realizar a terapia, seja em regime de hospital dia ou de tratamento domiciliar (*homecare*). Da mesma forma, todo serviço que receber pacientes para a realização de OPAT deve contar com um centro de referência para o qual encaminhar o paciente com agilidade em casos de eventos adversos ao tratamento, inclusive contemplando a logística de transporte para esse encaminhamento, em especial quando necessário o uso de ambulâncias. Além dessa organização de referência e contra-referência, a estruturação dos programas de OPAT deve sempre prever os seguintes aspectos:

- Equipes multidisciplinares capacitadas para avaliação da elegibilidade dos pacientes para OPAT e seu acompanhamento nesse tipo de terapia. Essas equipes devem ser lideradas por médico, preferencialmente infectologista, com experiência em uso parenteral prolongado de antimicrobianos. Também deve fazer parte de cada equipe, obrigatoriamente, um enfermeiro com experiência na manipulação de acessos venosos centrais, sendo necessário conhecimento específico em relação à manutenção desses dispositivos em crianças nos serviços de OPAT capacitados a receber pacientes pediátricos. Da mesma forma, a presença de assistente social é obrigatória para cada equipe. O farmacêutico clínico, embora ainda seja um profissional pouco disponível na maioria dos serviços brasileiros, também pode compor as equipes quando possível. As funções de cada um desses profissionais são descritas no fluxograma da Figura 1. Outros profissionais também podem ser incluídos nas equipes, conforme o perfil dos pacientes e a disponibilidade do serviço prestador de OPAT<sup>(1)</sup>.
- Protocolos atualizados de uso racional de antimicrobianos e manipulação de acessos venosos. As orientações para elaboração desses protocolos são descritas nesta diretriz em seções específicas.
- Programas de educação continuada para capacitação contínua dos profissionais envolvidos nos cuidados dos pacientes em OPAT.

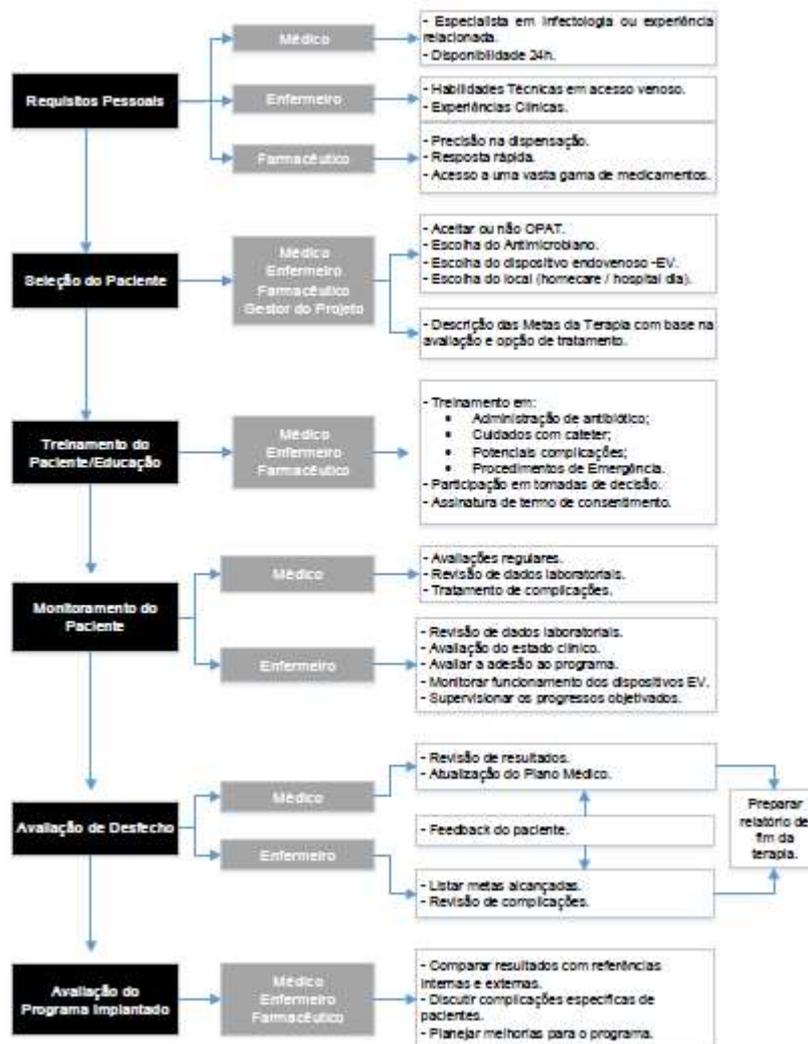


Figura 1 - Profissionais necessários ao funcionamento de um programa de OPAT e suas atribuições

Adaptado de:

Paladino JA, Poretz D. *Outpatient parenteral antimicrobial therapy today*. (Fig. 2). Clin Infect Dis. 2010 Sep 15;51 Suppl 2:S198-208 <sup>(1)</sup>

A estrutura física do local onde será realizada a infusão dos antimicrobianos também deve ser avaliada. No caso da utilização de serviços de saúde no regime de hospital-dia, o local contemplado deve obedecer às normas da RDC 50 da ANVISA<sup>(8)</sup>. No caso de pacientes serão atendidos em domicílio é necessário que, antes do início da terapia, sua residência seja avaliada por profissionais da equipe de OPAT para a verificação das condições sanitárias para a execução da terapia com segurança. Essa equipe de avaliação deve contar com a presença de enfermeiro



capacitado em OPAT e conhecedor das normas para realização dos procedimentos de infusão intravenosa com segurança.

Os antibióticos a serem utilizados podem ser armazenados no serviço de saúde onde ocorrerá a OPAT ou pelo próprio paciente em sua residência. Neste caso, é necessária a orientação ao paciente sobre a forma adequada de armazenamento da medicação, em especial nos casos daqueles que necessitem ser mantidos sob refrigeração.

## **AVALIAÇÃO DOS PACIENTES E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA OPAT**

### **ASPECTOS CLÍNICOS**

O principal critério para elegibilidade dos pacientes para programas de OPAT é a necessidade de tratamento antimicrobiano parenteral prolongado, baseado preferencialmente em resultados de culturas e antibiogramas. Nos casos em que houver a possibilidade de tratamento antimicrobiano comprovadamente eficaz por via oral, este será o preferido. Também só deverão ser encaminhados para OPAT os pacientes que estiverem estáveis clinicamente, com a infecção e possíveis comorbidades controladas.

### **ASPECTOS SOCIOCULTURAIS E FAMILIARES**

Os pacientes encaminhados para OPAT devem ter o suporte social e/ou familiar necessário para as particularidades dessa terapia, pois precisam assumir a corresponsabilidade pelo tratamento, especialmente pela adesão à terapia e pelos cuidados com o acesso venoso. Nos casos de pacientes com necessidade de locomoção até o local de infusão do antimicrobiano, a equipe responsável precisa assegurar-se de que esse deslocamento seja possível antes do encaminhamento, o que inclui a avaliação social da capacidade do paciente de arcar com os custos do transporte. Nos casos em que for possível a infusão da medicação na residência do paciente (*homecare*), é preciso também que se certifique que o local possui as condições necessárias à realização de infusão venosa com segurança.

A incapacidade de compreensão do programa de OPAT pelo paciente e seus cuidadores, incluindo os cuidados com os cateteres e as dificuldades de locomoção, deve ser considerada como critério de não elegibilidade para OPAT. Não é recomendado que pacientes com histórico de alcoolismo ou drogadição ativa sejam candidatos a essa modalidade de terapia, em especial pelo risco de manipulação indevida do cateter. A Tabela 1 mostra as principais características dos pacientes a serem avaliadas para averiguar elegibilidade dos pacientes para OPAT.



**Tabela 1 – Principais características a serem avaliadas para elegibilidade dos pacientes para OPAT**

<b>ASPECTOS CLÍNICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Necessidade de tratamento antimicrobiano parenteral prolongado;</li><li>• Estabilidade clínica;</li><li>• Sem histórico de alcoolismo ou drogadição ativos.</li></ul>
<b>ASPECTOS SOCIOCULTURAIS E FAMILIARES</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Compreensão do tratamento em OPAT e capacidade de colaborar;</li><li>• Capacidade de transporte até o centro de infusão, nos casos de tratamento em regime de hospital-dia;</li><li>• Condições sanitárias de infusão da medicação na moradia; nos casos de tratamento domiciliar.</li></ul>

## DIAGNÓSTICOS ELEGÍVEIS PARA TRATAMENTO EM OPAT

Foram considerados como elegíveis para tratamento em regime de OPAT os pacientes com os diagnósticos infecciosos descritos abaixo. O **Apêndice 1** contempla detalhes sobre o diagnóstico e o tratamento de cada um desses quadros:

- Infecções complicadas das vias aéreas superiores, incluindo otite externa maligna, otite externa necrotizante e rinosinusite <sup>(9-12)</sup>.
- Infecções respiratórias, incluindo pneumonias complicadas, empiemas, abscessos pulmonares, fibrose cística, exacerbações de quadros de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquiectasia infectada, pneumonias comunitárias, nosocomiais e abscessos pulmonares <sup>(13)</sup>;
- Endocardite **microbiologicamente comprovada** por *Streptococcus viridans* <sup>(14-15)</sup> em pacientes que não apresentem sinais de complicações possíveis da endocardite infecciosa e preditores de mau prognóstico. Pacientes com quadros relacionados a outros agentes ou sem comprovação microbiológica não são considerados elegíveis para OPAT no Brasil;
- Infecções complicadas do trato urinário <sup>(16-17)</sup>;
- Infecções intra-abdominais, incluindo peritonite secundária, abscesso, sepse, colecistites com perfuração ou abscesso, abscesso intra-abdominal, apendicite com perfuração ou abscesso, perfuração de estômago ou intestino, peritonite, diverticulite com perfuração, peritonite ou abscesso <sup>(18-19)</sup>. Os pacientes são considerados elegíveis para OPAT quando estabilizados e sem necessidade de novas intervenções cirúrgicas;



- Infecções de pele e partes moles, incluindo celulite, abscessos de grande porte, infecções de feridas cirúrgicas, queimaduras infectadas, úlceras infectadas, mordeduras infectadas, piomiosites <sup>(20-21)</sup>. Os pacientes são considerados elegíveis para OPAT quando estabilizados e sem necessidade de intervenções cirúrgicas;
- Infecções osteoarticulares, incluindo pioartrites, osteomielites agudas e crônicas e infecções relacionadas a implantes ortopédicos <sup>(5, 22)</sup>. Os pacientes são considerados elegíveis para OPAT quando estabilizados e sem necessidade de intervenções cirúrgicas.

## DISPOSITIVOS PARA ACESSOS VENOSOS E INFUSÃO DE ANTIMICROBIANOS

Os acessos venosos permitidos para OPAT devem considerar o tipo de medicamento, o tempo de duração da terapia, a frequência de administração dos antimicrobianos e a condição da rede venosa do paciente, podendo ser dispositivos periféricos ou centrais. Os cateteres centrais são indicados em casos de tratamento antimicrobiano parenteral com duração prevista superior a 14 dias e quando o antibiótico a ser utilizado apresentar pH inferior a cinco ou superior a nove.

O cateter do tipo PICC (*peripherally inserted central cateter*, ou cateter central de inserção periférica) valvulado deve ser o dispositivo de escolha para a realização de OPAT. Os cateteres semi-implantáveis (tipo Hickman®, Broviac® ou Leonard®) ou totalmente implantáveis (*port-a-cath*) são passíveis de utilização, especialmente se o paciente já estiver em uso de um desses dispositivos. É vedado o uso de cateteres venosos centrais de curta permanência (duplo ou mono lúmen) para OPAT.

A utilização de acesso venoso periférico para OPAT é possível, porém requer a certificação de que o paciente tenha uma rede venosa periférica de boa qualidade <sup>(23)</sup>. A Tabela 2 mostra os tipos de cateteres centrais indicados para OPAT no Brasil e suas indicações, tempo de duração, vantagens e desvantagens.

**Tabela 2 – Tipos de cateteres centrais indicados para OPAT no Brasil**

TIPO DE CATETER CENTRAL	INDICAÇÃO	DURAÇÃO	CARACTERÍSTICAS
<b>CATETER CENTRAL INSERÇÃO PERIFÉRICA VALVULADO (PICC VALVULADO)</b>	Tratamento antimicrobiano com previsão de duração superior a 14 dias	Até 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Custo-eficácia</li> <li>- Facilidade de inserção</li> <li>- Menor incidência de infecção</li> <li>- Menor risco de embolia gasosa e refluxo</li> <li>- Maior segurança para uso em terapia domiciliar</li> </ul>
<b>CATETER CENTRAL SEMI-IMPLANTADO TUNELIZADO</b> (Hickman®, Broviac®, Leonard®)	Tratamento antimicrobiano com previsão de duração superior a 14 dias	Até 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Implantação cirúrgica</li> <li>- Extremidade aberta</li> <li>- Necessita bloqueio com solução de heparina</li> <li>- Baixo risco de infecção</li> <li>- 2ª escolha de tratamento, quando passagem do PICC não é possível</li> </ul>
<b>CATETER CENTRAL TOTALMENTE IMPLANTADO (Port-a-cath)</b>	Tratamento antimicrobiano com previsão de duração superior a 14 dias	Até 5 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Custo elevado</li> <li>- Implantação cirúrgica</li> <li>- Necessita bloqueio com solução de heparina</li> <li>- Acesso por agulha de Huber, substituída a cada sete dias</li> <li>- Risco elevado de infecção com manipulação diária (geralmente indicado para quimioterapia contra câncer, que demanda menor manipulação)</li> <li>- Indicação apenas para OPAT deve ser evitada.</li> </ul>

O protocolo de infusão dos antimicrobianos deve estar previsto no plano de encaminhamento do paciente para OPAT, devendo obrigatoriamente contemplar orientações para diluição e tempo de infusão das drogas a serem utilizadas. Condições clínicas e comorbidades do paciente podem requerer maior ou menor volume de diluição e, nestes casos, é importante a participação do médico, do enfermeiro e do farmacêutico clínico na prescrição e orientação de diluição dos medicamentos. A Tabela 3 mostra, juntamente com as doses e



posologias de cada droga contemplada, as orientações gerais para reconstituição, diluição e infusão dos antimicrobianos utilizados em OPAT, podendo essa recomendação ser modificada conforme o quadro clínico do paciente. A administração de antimicrobianos em *bolus* não é recomendada<sup>(2)</sup>. A infusão do antimicrobiano deve, preferencialmente, ser realizada sob a supervisão de enfermeiro com experiência em manipulação de cateteres centrais, de acordo com as recomendações listadas a seguir <sup>(5)</sup>:

- Preparar previamente todo o material a ser utilizado para a infusão do antimicrobiano;
- Higienizar as mãos antes e após manipular o cateter, utilizar luvas de procedimento;
- Antes da infusão do antimicrobiano, sempre realizar *flush* com seringas de 10 ml de solução fisiológica a 0,9% (jamais utilizar seringas de menor ou maior volume devido a diferença de pressão e ao risco de rompimento do cateter) – nos casos de pacientes com cateteres semi-implantados (tipo Hickman, Broviac ou Leonard) ou totalmente implantados (*port-a-cath*), aspirar 5 mL de sangue antes de realizar o *flush* para remoção da solução de heparina infundida previamente;
- Durante o preparo para infusão do antimicrobiano, seguir atentamente as orientações de reconstituição, diluição e tempo de administração do antibiótico;
- Ao final da infusão, realizar novo *flush* com seringa de 10 mL de soro fisiológico 0,9%;
- Para os pacientes com cateteres semi-implantados (tipo Hickman, Broviac ou Leonard) ou totalmente implantados (*port-a-cath*) fazer também um selo com 3 a 5mL de solução de heparina (100 UI/mL) após o último *flush* de solução fisiológica – verificar recomendação do fabricante do cateter;
- Trocar o curativo e o estabilizador do cateter, quando houver, a cada sete dias – usar película transparente para observação do sítio de inserção;
- É importante considerar a comunicação do paciente com o enfermeiro de sua referência nos casos de possíveis acidentes como perfuração do cateter, obstrução e exsudação na área da inserção, sinais de bacteremia, flebite ou trombose;
- Não utilizar o cateter caso ocorram sinais de infecção em sua inserção (hiperemia ou exsudação na pele ao redor do cateter) ou de bacteremia – encaminhar o paciente imediatamente para equipe que realizou a inserção ou designada em caso de intercorrências;
- No caso de obstrução, não tentar fazer a desobstrução do cateter; neste caso, realizar punção venosa periférica e entrar em contato com equipe que realizou a inserção ou designada em caso de intercorrências para programar nova passagem do cateter;
- Em caso de PICC com calibre menor que 3,8 Fr não coletar sangue e não transfundir hemoderivados.

## PROCOLOS DE USO DE ANTIMICROBIANOS E MONITORIZAÇÃO



## **USO DE ANTIMICROBIANOS EM REGIME DE OPAT**

O encaminhamento de pacientes para OPAT requer o uso de protocolos de antimicrobianos adaptados a essa realidade, especialmente com relação à posologia da droga, que deve ser administrada uma ou duas vezes ao dia. A escolha do antimicrobiano deve ser baseada em resultados de cultura e antibiograma, se possível, e considerar as comorbidades dos pacientes e possíveis interações medicamentosas (5, 2, 24-27).

No Brasil, os seguintes antimicrobianos são considerados para uso em OPAT: amicacina, gentamicina, ceftriaxona, cefepima, ceftazidima, ceftarolina, ertapenem, meropenem, linezolida (quando não disponível a formulação para uso oral), tigeciclina, daptomicina, teicoplanina, vancomicina, anfotericina B (formulações lipídicas), caspofungina, anidulafungina, micafungina, voriconazol (quando não disponível a formulação para uso oral).

Não foram considerados para esta Diretriz os antimicrobianos disponíveis em apresentação oral ou que obrigatoriamente têm posologia que prevê mais de duas aplicações ao dia. A Tabela 3 contempla as orientações de doses e posologias para uso de antimicrobianos em OPAT no Brasil para pacientes com função renal normal, além das orientações para reconstituição, diluição e infusão dessas drogas. A Tabela 4 mostra as orientações de doses e posologias para crianças fora do período neonatal sendo que, nesses casos, os cuidados com reconstituição, diluição e tempo de infusão devem ser particularizados de acordo com as instruções do médico responsável.

Para os antimicrobianos que necessitam de doses iniciais maiores (doses de ataque), é sugerido que essas sejam feitas sob observação, com o paciente posteriormente completando o tratamento em regime de OPAT. Com relação à ceftazidima, cefepima e meropenem, os especialistas participantes destas Diretrizes consideraram que é viável a continuidade desses tratamentos em OPAT com posologias adaptadas para duas aplicações diárias.



**Tabela 3 – Recomendações posológicas e instruções para reconstituição, diluição e infusão para os antimicrobianos a serem utilizados em regime de OPAT**

<b>ANTIMICROBIANO</b>	<b>Dose e posologia para função renal e hepática normais</b>	<b>Reconstituição</b>	<b>Diluição</b>	<b>Tempo de infusão</b>
<b>AMICACINA</b>	15mg/kg uma vez ao dia	Não requer	100 a 200 mL de SF0,9%, SG5% ou ringer lactato	30 a 60 minutos
<b>GENTAMICINA</b>	5mg/kg uma vez ao dia	Não requer	50 a 200 mL de SG5%	30 a 120 minutos
<b>CEFEPIMA</b>	2g duas vezes ao dia	10 mL de água destilada estéril	50 a 100 mL de SF0,9%, SG5% ou ringer lactato	30 minutos
<b>CEFTAROLINA</b>	600mg duas vezes ao dia	20 mL de água destilada estéril	50 a 250 mL de SF0,9%, SG5% ou ringer lactato	30 minutos
<b>CEFTAZIDIMA</b>	2g duas vezes ao dia	5 a 10 mL de água destilada estéril	50 a 100 mL de SF0,9%, SG5% ou ringer lactato	30 a 60 minutos
<b>CEFTRIAXONA</b>	2g uma vez ao dia	10 mL de água destilada estéril	50 a 100 mL de SF0,9%, SG5% ou ringer lactato	15 a 30 minutos
<b>ERTAPENEM</b>	1g uma vez ao dia	10 mL de água destilada estéril	50 mL de SF 0,9%	30 minutos
<b>MEROPENEM</b>	2g duas vezes ao dia	20 mL de água destilada estéril	250 mL de SF 0,9% ou SG5%	60 minutos
<b>VANCOMICINA</b>	15mg/kg duas vezes ao dia	10 mL de água destilada estéril	200 mL de SF 0,9% ou SG5%	60 minutos
<b>TEICOPLANINA</b>	6mg/kg uma vez ao dia	10 mL de água destilada estéril	50 a 100 mL de SF0,9%, SG5% ou ringer lactato	60 minutos



<b>DAPTOMICINA</b>	4 a 6 mg/kg uma vez ao dia	10 mL de SF0,9%	50 mL de SF0,9%	30 minutos
<b>LINEZOLIDA</b>	600mg duas vezes ao dia	Não requer	50 a 100 mL de SF0,9%, SG5% ou ringer lactato	30 a 120 minutos
<b>TIGECICLINA</b>	50mg duas vezes ao dia	Não requer	50 mL de SG5%	30 a 60 minutos
<b>ANIDULAFUNGINA</b>	100mg uma vez ao dia	30 mL de diluente próprio	100 mL de SF0,9% ou SG5%	90 minutos
<b>CASPOFUNGINA</b>	50 mg uma vez ao dia	10 mL de água destilada estéril	100 mL de SF0,9%	60 minutos
<b>MICAFUNGINA</b>	100mg uma vez ao dia	5mL de SF0,9%	50mL de SF0,9% ou SG5%	60 minutos
<b>VORICONAZOL</b>	3 a 4 mg/kg duas vezes ao dia	19mL de água destilada estéril	200 a 250 mL de SF0,9%, SG5% ou ringer lactato	60 a 120 minutos
<b>ANFOTERICINA B COMPLEXO LIPÍDICO</b>	5mg/kg uma vez ao dia	20 mL de água destilada estéril	200 a 500 mL de SG5%	120 minutos
<b>ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL</b>	3 a 5 mg/kg uma vez ao dia	10 mL de água destilada estéril	200 a 500 mL de SG5%	120 minutos

SF0,9% - solução fisiológica a 0,9%

SG5% - solução glicosada a 5%

Adaptado de:

Oliveira PR, Felix C da S, Carvalho VC, Giovani AM, Reis RS, Beraldo M, Albuquerque EP, Ferreira WC Junior, Silva Jdos S, Lima AL. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for orthopedic infections - a successful public healthcare experience in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016 May-Jun;20(3):272-5.<sup>(5)</sup>

Levin ASS (coord) *et al*. Guia de Utilização de Anti-Infeciosos e Recomendações para a prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde. São Paulo, 2015-2017.<sup>(28)</sup>



**Tabela 4 – Recomendações posológicas de antimicrobianos para pacientes pediátricos em regime de OPAT (fora do período neonatal)**

ANTIMICROBIANO	DOSE E POSOLOGIA PARA FUNÇÃO RENAL E HEPÁTICA NORMAIS
AMICACINA	15 mg/kg uma vez ao dia
GENTAMICINA	7 mg/kg uma vez ao dia
CEFEPIMA	50 mg/kg/dose duas vezes ao dia
CEFTAROLINA	35-45mg/kg em 3 doses Dose máxima 1200 mg/ dia
CEFTAZIDIMA	50 mg/kg/dose duas vezes ao dia
CEFTRIAXONA	50 mg/kg uma vez ao dia Para Meningite 50 mg/kg/dose duas vezes ao dia
ERTAPENEM	15 mg/kg/dose duas vezes ao dia
MEROPENEM	40 mg/kg/dose duas vezes ao dia
VANCOMICINA	15 mg/kg/dose duas vezes ao dia
TEICoplanina	6mg/kg uma vez ao dia
DAPTOMICINA	NÃO HÁ PADRONIZAÇÃO
LINEZOLIDA	10 mg/kg/dose duas vezes ao dia
TIGECICLINA	NÃO HÁ PADRONIZAÇÃO
ANIDULAFUNGINA	NÃO HÁ PADRONIZAÇÃO
CASPOFUNGINA	50 mg/m <sup>2</sup> uma vez ao dia
MICAFUNGINA	NÃO HÁ PADRONIZAÇÃO
VORICONAZOL	4 mg/kg/dose duas vezes ao dia
ANFOTERICINA B COMPLEXO LIPÍDICO	5mg/kg uma vez ao dia
ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL	3 a 5 mg/kg uma vez ao dia

Adaptado de:

Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy 2009. J. Bradley & J. Nelson, eds. American Academy of Pediatrics, 2009. Eighteenth Edition 2010-2011. ISBN: 978-1-58110-429-5. Disponível em: [www.scribd.com/doc/234571774/Nelsons-pocket-book-of-pediatric-antimicrobial-therapy](http://www.scribd.com/doc/234571774/Nelsons-pocket-book-of-pediatric-antimicrobial-therapy).<sup>(29)</sup>

Sanford JP (1928-1996), Gilbert DN, Moellering Jr. RC, Eliopoulos GM, Chambers (Chip) HF, Saag MS (Editors). The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010. 40<sup>th</sup> Edition. Published by Antimicrobial Therapy, Inc. Pocked Edition (English). ISBN 978-1-930808-59-1. Disponível em: [www.sanfordguide.com](http://www.sanfordguide.com).

<http://www.asp.mednet.ucla.edu/files/view/PediatricVAntibioticDosingCard.pdf>. Sanford Guide 2010.<sup>(30)</sup>

## MONITORIZAÇÃO



Os pacientes em OPAT devem ser estritamente monitorados dos pontos de vista clínico e laboratorial. Eventos adversos incluem problemas relacionados ao cateter e à infusão da droga (infecção do sítio de inserção do cateter, bacteremia e infecção da corrente sanguínea, embolia gasosa) e efeitos colaterais relacionados ao antimicrobiano utilizado. Toda a equipe multidisciplinar deve estar atenta à ocorrência desses eventos e treinada para as condutas necessárias. A equipe também precisa estar orientada a detectar eventuais reações de hipersensibilidade (alergias) aos antimicrobianos que podem surgir a qualquer momento durante o tratamento.

A monitorização dos parâmetros laboratoriais deve ser, no mínimo, quinzenal para a maioria das drogas utilizadas. Pela maior ocorrência relatada de eventos colaterais renais conhecidos, pacientes em uso de amicacina, gentamicina, vancomicina e anfotericina B (formulações lipídicas) devem ter dosagens semanais de uréia e creatinina<sup>(5, 2)</sup>. Quando necessário, o monitoramento do nível sérico de vancomicina também pode ser feito semanalmente<sup>(2)</sup>. A Tabela 5 relaciona as orientações de monitorização para os pacientes em OPAT de acordo com os antimicrobianos utilizados. Essas recomendações podem ser adaptadas em função de comorbidades ou situações particulares de cada paciente.



Tabela 5 - Recomendações para rotina de monitorização dos pacientes em OPAT

ANTIMICROBIANO	FREQUÊNCIA MÍNIMA DOS EXAMES A SEREM REALIZADOS					OBSERVAÇÕES
	HEMOGRAMA COMPLETO	AVALIAÇÃO RENAL (URÉIA E CREATININA)	AVALIAÇÃO HEPÁTICA (ALT, AST, FOSFATASE ALCALINA, GAMA GT)	POTÁSSIO	CPK	
AMICACINA	a cada 14 dias	a cada 7 dias	a cada 14 dias	a cada 7 dias	-	Ototoxicidade pode ocorrer – monitorizar função auditiva e vestibular
GENTAMICINA	a cada 14 dias	a cada 7 dias	a cada 14 dias	a cada 7 dias	-	Ototoxicidade pode ocorrer – monitorizar função auditiva e vestibular
CEFEPIMA	a cada 14 dias	a cada 14 dias	a cada 14 dias	-	-	
CEFTAROLINA	a cada 14 dias	a cada 14 dias	a cada 14 dias	-	-	
CEFTAZIDIMA	a cada 14 dias	a cada 14 dias	a cada 14 dias	-	-	
CEFTRIAXONA	a cada 14 dias	a cada 14 dias	a cada 7 dias	-	-	
ERTAPENEM	a cada 14 dias	a cada 14 dias	a cada 14 dias	-	-	Pode ocorrer diminuição do limiar convulsivo
MEROPENEM	a cada 14 dias	a cada 14 dias	a cada 14 dias	-	-	Pode ocorrer diminuição do limiar convulsivo
VANCOMICINA	a cada 7 dias	a cada 7 dias	a cada 7 dias	a cada 7 dias	-	Controle de nível sérico (vancocinemia) pode ser realizada a cada 7 dias
TEICOPLANINA	a cada 14 dias	a cada 14 dias	a cada 14 dias	-	-	
DAPTOMICINA	a cada 14 dias	a cada 14 dias	a cada 14 dias	-	a cada 7 dias	



<b>LINEZOLIDA</b>	a cada 7 dias	a cada 14 dias	a cada 14 dias	-	-	Neuropatia óptica pode ocorrer – monitorizar acuidade visual
<b>TIGECICLINA</b>	a cada 14 dias	a cada 14 dias	a cada 7 dias	-	-	Náuseas podem ocorrer mesmo na ausência de alteração de enzimas hepáticas – considerar administração concomitante de antieméticos
<b>ANIDULAFUNGINA</b>	a cada 14 dias	a cada 14 dias	a cada 14 dias	-	-	
<b>CASPOFUNGINA</b>	a cada 14 dias	a cada 14 dias	a cada 14 dias	-	-	
<b>MICAFUNGINA</b>	a cada 14 dias	a cada 14 dias	a cada 14 dias	-	-	
<b>VORICONAZOL</b>	a cada 14 dias	a cada 14 dias	a cada 14 dias	-	-	
<b>ANFOTERICINA B COMPLEXO LIPÍDICO</b>	a cada 7 dias	a cada 3 dias	a cada 7 dias	a cada 3 dias	-	Dosagem semanal de magnésio pode ser necessária
<b>ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL</b>	a cada 7 dias	a cada 3 dias	a cada 7 dias	a cada 3 dias	-	Dosagem semanal de magnésio pode ser necessária

Adaptado de:

Oliveira PR, Felix C da S, Carvalho VC, Giovani AM, Reis RS, Beraldo M, Albuquerque EP, Ferreira WC Junior, Silva Jdos S, Lima AL. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for orthopedic infections - a successful public healthcare experience in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016 May-Jun;20(3):272-5. <sup>(5)</sup>.

Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, Gainer RB, Kunkel MJ, Yancey RW, Williams DN; IDSA. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *IDSA guidelines*. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun 15;38(12):1651-72 <sup>(2)</sup>.

## INTERCAMBIALIDADE ENTRE MEDICAMENTOS REFERÊNCIA E GENÉRICOS

Por definição, medicamento de referência é o produto inovador, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente por ocasião do registro. É geralmente o primeiro medicamento que surgiu para curar determinada doença e sua marca é bem conhecida. Medicamentos genéricos, por sua vez, são cópias de medicamentos referência que perderam a



patente, fazendo uso de resultados dos ensaios clínicos de eficácia e segurança do produto original por meio de comprovação de equivalência farmacêutica (*in vitro*) e bioequivalência (*in vivo*). Já os medicamentos similares são cópias existentes antes da entrada em vigor da Lei do Genérico (1999); atualmente, por força de lei, eles devem se assemelhar aos genéricos mediante a apresentação dos mesmos testes, no momento da sua renovação de registro. Para serem equivalentes devem conter o mesmo princípio ativo, apresentar a mesma concentração, fórmula farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, entretanto, com as metodologias atuais não é possível garantir todos estes parâmetros com segurança. Sendo assim, não podem substituir os medicamentos de marca na receita pois, apesar de terem sua qualidade assegurada pelo Ministério da Saúde, não foram submetidos a estudos clínicos ou análises de farmacocinética e farmacodinâmica <sup>(31)</sup>.

A bioequivalência consiste na demonstração da equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio ativo e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental <sup>(32)</sup>.

Como recomendação nesta Diretriz, considera-se que os medicamentos de referência são as drogas de escolha a serem utilizadas, pelo rigor existente no seu processo de liberação e continuidade dos estudos clínicos e farmacológicos. Por tratar-se de uma Diretriz nacional e uma vez que há uma legislação para medicamentos genéricos (e similares), há possibilidade de intercambialidade, sendo que o antimicrobiano em questão deve estar na lista dos intercambiáveis segundo a RDC 58 da ANVISA, não devendo constar na lista de medicamentos suspensos por essa agência <sup>(33)</sup>. Ainda, recomenda-se aos profissionais de saúde e dirigentes de serviços de saúde que adotem a prática permanente de notificar a Vigilância Sanitária sobre todas as reações adversas, falhas terapêuticas e/ ou ocorrências envolvendo produtos de saúde. Especificamente sobre a prescrição médica em regime de OPAT, orienta-se <sup>(34)</sup>:

- No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), as prescrições pelo profissional responsável adotarão, obrigatoriamente, a Denominação Comum Brasileira (DCB), ou, na sua falta, a Denominação Comum Internacional (DCI);
- Nos serviços privados de saúde, a prescrição ficará a critério do profissional responsável, podendo ser realizada sob nome genérico ou comercial, que deverá ressaltar, quando necessário, as restrições à intercambialidade;
- Caso tenha alguma restrição à substituição do medicamento de marca pelo genérico correspondente, o médico deverá manifestar objetivamente a decisão, de forma clara, legível e inequívoca, de próprio punho, incluindo no receituário uma expressão como “não autorizo a substituição”. Não são permitidas quaisquer formas de impressão, colagem de etiquetas, carimbos ou outras formas automáticas para essa manifestação.



## **CUSTO-EFETIVIDADE**

Tem sido demonstrado que a implantação de um sistema de OPAT, impacta no número e na duração das internações hospitalares dos pacientes com infecções que requerem tratamento parenteral prolongado além de assegurar favoráveis desfechos clínicos e de qualidade de vida. Além do benefício individual, a modalidade se implementada como política de saúde pública apresenta potencialidade de otimização de recursos econômicos com elevada custo-efetividade, pois permitiria a melhor alocação de leitos e recursos hospitalares. A disseminação do OPAT deve prever a discussão da gestão dos custos relacionados bem como a viabilização de financiamento diferenciado quando comparada ao tratamento ambulatorial ou hospitalar.

Estudos realizados em outros países mostram que o custo do paciente tratado em regime de OPAT é de 40 a 75% menor que aquele do paciente tratado em regime hospitalar, podendo a economia de recursos chegar a 40.000 dólares por paciente <sup>(35-38)</sup>. Em nosso meio, por sua vez, foi demonstrado que a implantação de um programa de OPAT em um hospital público de ortopedia e traumatologia possibilitou a realocação de mais de 11.000 leitos de internação para pacientes com necessidade de permanência hospitalar <sup>(5)</sup>. A grande maioria dos estudos de análise econômica de OPAT refere-se à análise exclusiva de custos ou de custo-consequência sendo, portanto necessário o desenvolvimento de estudos de custo-efetividade adaptados à realidade brasileira <sup>(39)</sup>.

Dessa forma, pode-se concluir que a implantação de estratégias de OPAT no Brasil, além de suas outras muitas vantagens, pode levar a melhor alocação de recursos de saúde, tanto no Sistema Único de Saúde quanto no Sistema Suplementar em nosso país.



## APÊNDICE 1

### DIAGNÓSTICOS ELEGÍVEIS PARA TRATAMENTO EM OPAT NO BRASIL

#### INFECÇÕES COMPLICADAS DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES

##### OTITE EXTERNA MALIGNA

Doença determinada por osteomielite do osso temporal e dos ossos da base do crânio. Também conhecida como Otite Externa Necrotizante. Acomete principalmente idosos, diabéticos descompensados e indivíduos com o sistema imunológico comprometido<sup>(12)</sup>.

O quadro clínico se caracteriza por:

- Otolgia persistente, profunda e prolongada;
- Otorreia purulenta com presença de tecido de granulação por várias semanas;
- Envolvimento de pares cranianos. O VIIº par é o mais frequentemente acometido, porém pode haver lesão do Xº e do XIIº.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com: carcinoma da orelha externa, glômus jugular, colesteatoma, carcinoma da rinofaringe, doença de Hans-Schüller-Christian, granuloma eosinofílico, granulomatose de Wegener e cordoma do clívis.

A cultura quase sempre revela a presença de *Pseudomonas* spp. e/ou *Pseudomonas aeruginosa*, porém pode ser encontrado *Proteus mirabilis*, *Aspergillus fumigatus*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. e *Staphylococcus* spp.<sup>(40)</sup>.

O exame otoscópico mostra tecido de granulação, geralmente na parte inferior do meato acústico externo, eritema da pele do meato, que também pode estar endurecida e por vezes macerada. É comum a secreção purulenta. A membrana timpânica apresenta aspecto enegrecido e perfurações de dimensão e localização variáveis<sup>(40, 12)</sup>.

A tomografia computadorizada auxilia no diagnóstico pois mostra erosão da parte anterior do meato acústico externo, quase sempre com envolvimento da articulação temporomandibular, da parte posterior do anel timpânico e eventualmente das estruturas da base do crânio. A ressonância magnética com emprego do contraste *gadolinium* auxilia na identificação do acometimento das estruturas da base do crânio, seios durais e vasos do crânio e pescoço, por meio da angiografia e venografia.

A cintilografia com Tecnécio 99 (Tc-99m) e com Gálio 67 (Ga-67m) são úteis no diagnóstico e principalmente na avaliação do tratamento da doença. O Tc-99m promove excelente informação sobre a função óssea, porém não revela detalhes da estrutura óssea. Se mostra positiva nas fases agudas e crônicas das infecções ósseas, mas também é positiva em



caso de reparação óssea, como ocorre no trauma. O Ga-67m incorpora-se às proteínas e células polimorfonucleares tornando-se positiva durante o processo infeccioso e volta à normalidade no seguimento do tratamento. A cintilografia planar com o emprego do Indium-111 (In-WBC) tem se mostrado mais eficiente que as cintilografias com Tc-99m ou com Ga-67m para a detecção de osteomielite. Deve ocupar o lugar dos outros métodos proxicamente <sup>(12, 41)</sup>.

O tratamento é baseado em antimicrobianos voltados para *Pseudomonas spp*, especialmente *P. aeruginosa*, e deve ser sempre baseado nos resultados de culturas colhidas das secreções e tecidos. A via endovenosa deve ser preferida, principalmente em pacientes diabéticos, pois estes possuem a microcirculação comprometida. A duração do tratamento é prolongada, pelo menos seis semanas. O desbridamento cirúrgico com remoção dos tecidos infectados e/ou necróticos deve ser realizado. Não é obrigatório que seja feito em ambiente hospitalar, porém deve ser diário <sup>(42, 10)</sup>.

O sinal precoce do sucesso do tratamento é redução da otalgia. Equipe multidisciplinar envolvendo otologista, infectologista, endocrinologista, imunologista e nutricionista é altamente recomendável.

Evidências mostram que o emprego de câmara hiperbárica não se mostrou mais eficiente que o tratamento medicamentoso e cirúrgico da doença, isoladamente <sup>(43)</sup>.

As cirurgias mais extensas, como descompressão do nervo facial, remoção de cartilagem e estruturas ósseas são indicadas quando, a despeito das medidas já enumeradas, a dor permanece intensa <sup>(42, 10)</sup>. A tabela 6 demonstra a rotina do tratamento.

Apesar de toda a evolução da terapêutica e dos métodos diagnósticos, as complicações e a mortalidade continuam a serem significantes, especialmente nos pacientes imunocomprometidos <sup>(42, 10, 9)</sup>. A tabela 7 mostra as possíveis evolução do quadro clínico.

**Tabela 6: Esquema do tratamento empregado na otite externa necrotizante**

<b>Clínico</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Admissão hospitalar – no início do tratamento</li><li>• Antibioticoterapia intravenosa</li><li>• Desbridamento diário</li></ul>
<b>Cirúrgico</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Quando, apesar do tratamento instituído, a dor permanecer intensa</li><li>• Exérese das granulações</li><li>• Exploração da orelha média</li><li>• Mastoidectomia</li><li>• Descompressão do nervo facial</li><li>• Ressecção do osso temporal se não houver resposta</li></ul>

**Tabela 7: Possíveis evoluções com complicações da otite externa maligna**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Envolvimento de pares cranianos (VII, X e XI)</li><li>• Apesar de tratamento intensivo progressão para mastoide, parótida, base do crânio, seios venosos na dura-máter e cérebro</li><li>• Meningite</li><li>• Abscesso cerebral</li><li>• Morte</li></ul>
--

## **RINOSSINUSITES E COMPLICAÇÕES**

Rinossinusite é o termo empregado atualmente, pois rinite e sinusite são doenças em continuidade. A rinite pode existir isoladamente, porém a sinusite sem rinite é de ocorrência rara.

As rinossinusites podem ser classificadas em relação à sua duração, em <sup>(44)</sup>:

- Aguda – duração menor que quatro semanas.
- Subaguda – de quatro semanas a três meses.
- Crônica – maior que três meses. Sintomas persistentes como: tosse, rinorréia e obstrução nasal.
- Aguda recorrente – duração de 30 dias e remissão completa nos intervalos de no mínimo 10 dias. Ocorrem três episódios em seis meses ou quatro em 12 meses.



- Crônica agudizada – sintomas respiratórios residuais que se juntam a novos sintomas agudos. Após tratamento com antibiótico, os sintomas recentes são eliminados permanecendo os residuais.

Os sinais e sintomas preditivos maiores nos quadros agudos, são: tosse, febre, dor à pressão facial, obstrução e/ou congestão nasal, secreção nasal e/ou retro nasal, purulenta e hiposmia. Os sinais preditivos menores incluem: cefaleia, halitose, dor na arcada dentária e otalgia ou sensação de pressão nos ouvidos. Nos quadros crônicos encontra-se rinorréia e períodos de obstrução nasal leve. Sinais e sintomas sistêmicos são raros e pouco evidentes. Pode haver queixa de pressão na face. Tosse e irritação na garganta são queixas relativamente frequentes.

A tomografia computadorizada é o exame de escolha para o diagnóstico. Quando houver densidade de “metal” no interior dos seios a etiologia fúngica deve ser sempre lembrada. Além de ser valiosa para o diagnóstico, muitas vezes esta técnica revela deformidades anatômicas da parede lateral nasal (complexo óstio-meatal) e do septo nasal, que são as causas frequentes dos quadros crônicos e recorrentes <sup>(45)</sup>.

Cerca de 70% dos quadros agudos é causado por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. *Moraxella catarrhalis* responde por cerca de 5% das infecções. O *Staphylococcus aureus* é um agente incomum, salvo no acometimento do seio esfenoidal onde está presente em cerca de 30% dos casos. Em crianças a microbiota é praticamente a mesma, porém o *Streptococcus pneumoniae* é responsável por 30% dos casos, o *Haemophilus influenzae* por 20% das infecções e a *Moraxella catarrhalis*, por outros 20%. Nos pacientes em regime de internação hospitalar e nos quadros crônicos prevalecem os bacilos Gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis* e *Escherichia coli*. Nestes casos de longa duração os anaeróbios têm papel relevante, bem como associações entre anaeróbios e aeróbios. A associação entre anaeróbios e *Staphylococcus aureus* é a mais frequente <sup>(46)</sup>.

Nos quadros agudos, que não exibem resposta adequada ao tratamento, nos casos crônicos e naqueles nosocomiais, é sempre aconselhável que seja realizada a cultura de secreção e o tratamento seja guiado pelo antibiograma.

## RINOSSINUSITES FÚNGICAS

São classificadas em invasivas e não invasivas conforme a tabela 8. Esta divisão leva em conta o estado imunológico do paciente. Portanto, é importante para definir o tratamento e o prognóstico da doença.

**Tabela 8 – Classificação das rinossinusites fúngicas**

Rinossinusite Fúngica	Imunidade
<b>Invasivas</b>	
Aguda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imunodepressão</li> <li>• Invasão vascular</li> <li>• Necrose tecidual</li> <li>• Menos de quatro semanas de evolução</li> </ul>
Crônica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pouca ou nenhuma imunodepressão</li> <li>• Pouca ou nenhuma invasão vascular</li> </ul>
<b>Não invasivas</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bola fúngica</li> <li>• Infestação saprófita</li> <li>• Alérgica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não comprometida</li> <li>• Não comprometida</li> <li>• Atopia</li> </ul>

A forma aguda invasiva é comum em pacientes imunodeprimidos com contagem de CD4 baixa, diabéticos tipo I de difícil controle, hemocromatose, aplasia de medula, imunodepressão iatrogênica ou neoplasia hematológica. Os fungos do gênero *Aspergillus* são os agentes mais comuns, porém qualquer outro pode estar presente. A mucormicose rinocerebral é uma forma especialmente agressiva da rinossinusite fúngica invasiva <sup>(47)</sup>.

O sintoma mais comum é a febre. A perda de sensibilidade nasal é um sinal precoce da invasão. Comprometimento ocular é o passo seguinte. Além do quadro clínico, o diagnóstico é feito por meio de endoscopia da via aérea superior (nasovideofibroscopia). Caso este exame se revele negativo, a biópsia da concha média é indicada. A tomografia computadorizada pode mostrar erosão óssea e invasão orbitária e/ou intracraniana. Nestas situações a ressonância magnética com emprego de *gadolinium* é útil. O tratamento é feito por meio da ressecção cirúrgica e terapia antifúngica prolongada. Os melhores resultados são obtidos, quando além dos procedimentos descritos, se consegue reverter ou melhorar a imunodepressão<sup>(47,11,48)</sup>.

## COMPLICAÇÕES DA RINOSSINUSITES

As complicações são geralmente loco regionais, relacionando-se com o seio paranasal acometido. Podem ser divididas em orbitárias, ósseas e intracranianas. As orbitárias são as mais frequentes e estão quase sempre associadas a infecção dos seios maxilares e etmoidais. Os sintomas envolvem edema e hiperemia palpebral, dor ocular, proptose do globo ocular, ptose



palpebral, oftalmoplegia e diminuição temporária da acuidade visual. A tomografia computadorizada revela a infiltração difusa da região periorbitária, o deslocamento da órbita ou o abscesso orbitário <sup>(49)</sup>.

O tratamento é feito por meio de antibióticos administrados por via endovenosa, capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, por duas a 6 semanas conforme a gravidade do caso. A cirurgia endoscópica endonasal deve ser realizada, com intuito de drenar as secreções e possibilitar a aeração dos seios paranasais acometidos <sup>(49-50)</sup>.

A osteomielite frontal é complicação decorrente de quadros agudos e crônicos nasossinusais. Ocorre isquemia e necrose óssea levando a formação do abscesso ósseo. A osteomielite do osso maxilar é incomum. As complicações intracranianas ocorrem em apenas 5% dos casos e quase sempre são decorrentes de acometimento orbitário. Quando é secundária à sinusite, o acometimento do seio frontal é a principal causa. Pode haver meningite, trombose do seio cavernoso, abscessos epidurais, subdurais e intracerebrais <sup>(50-51)</sup>

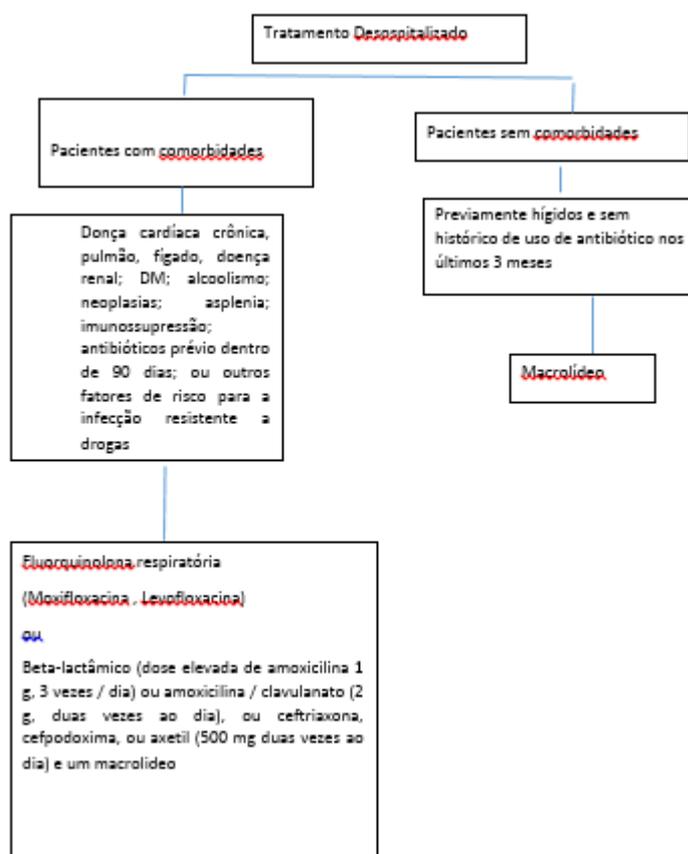
## INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

A melhor aplicação de OPAT em infecções respiratórias dá-se em pneumonias comunitárias e nosocomiais complicadas, empiemas, abscessos pulmonares, fibrose cística, nas exacerbações de DPOC, a bronquiectasia infectada e nos abscessos pulmonares<sup>(13)</sup>.

### PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE (PAC)

A Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma das doenças infecciosas mais comuns, especialmente em pacientes idosos e imunodeprimidos, e importante causa de mortalidade e morbidade. São consideradas complicadas as que apresentam abscessos pulmonares. O *Streptococcus pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* e a *Moraxella catarrhalis* são patógenos bacterianos típicos causadores da PAC. As novas tecnologias de diagnóstico têm identificado as infecções virais do trato respiratório - *influenza* e *rhinovirus* humano - como etiologias comuns. O tratamento deve ser direcionado tanto para os agentes etiológicos típicos quanto para os atípicos, estes em maior evidência por conta do avanço científico que permite o seu diagnóstico.

São indicados para tratamento ambulatorial da PAC, para os pacientes sem comorbidades e sem fatores de risco, os macrolídeos (azitromicina, claritromicina ou eritromicina) e a doxiciclina. Para pacientes com comorbidades, indica-se o disposto na figura 2:



**Figura 2 – Antibioticoterapia sugerida para as pneumonias<sup>(52)</sup>**

Adaptado de:

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.<sup>(52)</sup>

Pacientes que apresentem:

- PAC de leve a moderada gravidade:
  - Podem ser tratados exclusivamente por via oral, em regime de internação ou em ambulatório;
  - A duração da terapia para a PAC não complicada é normalmente de cinco a sete dias;
  - O paciente deve estar afebril durante 48-72 horas e não ter sinais de instabilidade antes da terapia antibiótica oral;
  - A duração da terapia pode ser aumentada, se a terapia empírica inicial não demonstrar atividade contra o patógeno específico.
- PAC grave ou sepse:



- Os antibióticos devem ser administrados dentro da primeira hora de hipotensão, reduzindo a mortalidade;
- As culturas de amostras respiratórias, sangue e líquido pleural, PCR de amostras respiratórias ou testes de antígenos devem ser utilizados para direcionar a terapia sempre que possível;
- A terapia de PAC em regime de internamento geralmente consiste de antibióticos intravenosos seguidos de transição para um curso oral.
- Em casos selecionados com PAC classes PSI II e III, quando tratados com levofloxacina e na ausência de insuficiência respiratória, derrame pleural e problemas sociais, o regime sequencial da OPAT é seguro e custo efetivo, além de proporcionar satisfação ao paciente<sup>(53)</sup>.

## PREVENÇÃO

- Vacinas pneumocócicas: eficácia na prevenção da pneumonia pneumocócica, bacteremia e doença invasiva. São duas:
  - 13-valente vacina de polissacarídeo conjugada (PCV13; Prevenar 13)
  - 23-valente vacina pneumocócica (PPSV23; Pneumovax 23)
- Vacinação contra a influenza anual: diminui pneumonia e hospitalização. A vacinação anual da gripe é recomendada para todos com idade superior a seis meses. As opções para a vacinação incluem a trivalente e a quadrivalente:
  - Pessoas com 18 anos ou mais, com alergia a ovo são elegíveis para a vacina recombinante, que deve ser administrada por um médico com experiência no tratamento de condições alérgicas.
  - Pessoas com alergia grave à vacina da gripe não devem recebê-la.
  - Pessoas com história de síndrome de Guillain-Barré devem consultar seu médico antes de serem vacinadas.

## ENDOCARDITE

A OPAT é uma possibilidade para pacientes que necessitam de tratamento longo por via venosa, portadores de endocardites infecciosas, infecções em próteses endovasculares, tromboflebitas quando complicadas e pericardites bacterianas. Para a flebite, infecção tratada rapidamente, o serviço de OPAT é dispensável.

O tratamento ambulatorial da endocardite pode ser adequado, já que se estende por 28 a 42 dias, chegando a oito ou 12 semanas. No entanto, trata-se de doença habitualmente grave, com incidência de 18 a 23% de complicações importantes, sejam renais, eventos isquêmicos ou trombóticos. No caso de *Staphylococcus aureus*, agente tratado por seis semanas, conta-se com letalidade de até 50% quando envolvida prótese valvar. Referendando a possibilidade de



desospitalização, o *International Collaboration on Endocarditis-Prospective* (ICE-PCS), grupo internacional de estudos de endocardite o qual o Instituto do Coração integra desde 2010, demonstrou 4,82 complicações por 1000 pacientes/dia na primeira semana de tratamento. Na segunda, 1,7. Até o final do tratamento 3,1% de complicações por 1000 pacientes/dia<sup>(54)</sup>.

É consenso que o paciente com valva nativa, sem complicações embólica, cardíaca ou neurológica, cujo agente etiológico é *Streptococcus viridans* e após receber a primeira dose de antibiótico evolui afebril, com boas condições clínicas é candidato a completar as duas últimas semanas de tratamento fora do ambiente hospitalar. Deve necessariamente ser avaliado a cada semana, com exames laboratoriais e de imagem<sup>(14)</sup>. A Sociedade Europeia de Cardiologia tem critérios para a eleição de pacientes acometidos por endocardite infecciosa para terapia fora de hospital e não faz recomendação para as duas primeiras semanas, consideradas “fase crítica”. Nos casos de pacientes com infecções comprovadas por *Streptococcus* spp. é definida como possível a desospitalização a partir da terceira semana de tratamento em pacientes estáveis e sem os preditores de mau prognóstico. A preferência nestes casos é para o regime de hospital dia, não de tratamento domiciliar<sup>(15)</sup>.

#### COMPLICAÇÕES POSSÍVEIS DA ENDOCARDITE INFECCIOSA

- Ototoxicidade ou nefrotoxicidade induzidas pelo tratamento. Mesmo na infecção por *Streptococcus viridans*, a de mais fácil tratamento, o uso de aminoglicosídeo, particularmente em associação com vancomicina, leva a nefrotoxicidade e ototoxicidade;
- Bacteremia relacionada a cateter;
- Mediastinite no período pós-operatório de troca valvar, complicação pós-cirúrgica que complicação pós-cirúrgica que deve ser tratada por quatro a seis semanas;
- Trombose venosa associada a cateter;
- Febre relacionada a droga decorrente de tratamento de longa duração;
- Reações alérgicas ou idiossincrásicas aos antimicrobianos;
- Sangramento devido a distúrbios de coagulação causados pelo anticoagulante.

#### PREDITORES DE MAU PROGNÓSTICO

Preditores de mau prognóstico em pacientes tratados por endocardite foram enumerados no guia europeu, revisado em 2015:

- **Relacionados ao paciente:**
  - Idade avançada;
  - Endocardite em prótese valvar;
  - Imunossuprimido;



- Nefropatia;
- Doença pulmonar;
- Hipertensão arterial sistêmica;
- Paciente que apresenta alterações ecocardiográficas;
- Neuropatia;
- Diabetes mellitus.
- **Complicações clínicas:**
  - Insuficiência cardíaca;
  - Insuficiência renal;
  - Alterações com isquemia cerebral;
  - Hemorragia cerebral;
  - Choque séptico a partir do foco vascular.
- **Tipos de microrganismos:**
  - Pacientes portadores de *Staphylococcus aureus* pelo alto risco de mortalidade;
  - Portadores de bacilos Gram-negativos não HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* spp. e *Kingella* spp.), devido à indicação de uso de mais de uma droga, o que dificulta o tratamento fora do ambiente hospitalar;
  - Portadores de endocardite por fungo, dependendo do pós-operatório e da ausência de complicações isquêmicas neurológicas, cujo tratamento por via venosa se dá por pelo menos oito semanas e tende a se estender até por um ano.

Importante salientar que, devido a todos os preditores de mau prognóstico e à gravidade da endocardite, a maioria dos pacientes não é elegível para desospitalização.

## ANTIBIOTICOTERAPIA

Como proposta de antibioticoterapia venosa a melhor opção é a penicilina cristalina. Quando não disponível, a alternativa é ceftriaxona. Além de menos eficaz, a administração de doses a cada 12 horas pode dificultar a OPAT.

## RECOMENDAÇÕES

- O tratamento da endocardite infecciosa em OPAT requer local com estrutura adequada para não colocar em risco a vida do paciente, por se tratar de uma doença habitualmente grave, com complicações frequentes, quer sejam renais, eventos isquêmicos ou trombóticos.
- A desospitalização somente deverá ser indicada na ausência das complicações possíveis da endocardite infecciosa, dos preditores de mau prognóstico, conforme citados neste texto.



- A depender do tipo de micro-organismos como: *Staphylococcus aureus*, bacilos Gram-negativos não HACEK e fungos, o paciente não é elegível para tratamento em OPAT.
- A maioria dos pacientes com endocardite não é elegível para desospitalização devido à gravidade da infecção e riscos de complicações.

## INFECÇÃO COMPLICADA DO TRATO URINÁRIO

As infecções urinárias têm sido das principais indicações para tratamento em OPAT, especialmente aquelas que mesmo baixas, acabam por se complicar, gerando redução da possibilidade de terapia oral. O tratamento por via endovenosa é indicado para as adquiridas em ambiente hospitalar, para as adquiridas na comunidade na presença de pielonefrite e para as cistites complicadas, que ocorrem na presença de alteração anatômica ou fisiológica. Na maioria dos casos, essas infecções são associadas a *Escherichia coli*, variando o perfil de sensibilidade de acordo com o modo de aquisição da infecção e o perfil do paciente.

### PIELONEFRITE

Para mulheres com pielonefrite que requerem hospitalização são recomendados regimes antimicrobianos por via intravenosa com as seguintes drogas:

- Fluoroquinolona;
- Aminoglicosídeo, com ou sem ampicilina;
- Penicilina ou cefaloporinas de espectro estendido, com ou sem um aminoglicosídeo;
- Carbapenêmico,

A escolha deve ser baseada em dados de resistência e o regime ser adaptado em função dos resultados do antibiograma. A recomendação da sociedade americana cita a taxa de resistência na comunidade como forma de guiar a terapia empírica, recomendando o uso da ciprofloxacina por via oral para os pacientes que não apresentem náuseas e vômitos e não tenham sinal de sepse, com dose endovenosa antes do início do regime oral. Caso a taxa de resistência à quinolona seja superior a 10%, é aconselhado administrar ceftriaxona ou uma dose de aminoglicosídeo. Se for instituída terapia com beta-lactâmicos, o tratamento para pielonefrite deve se estender por dez a 14 dias<sup>(16)</sup>.

### Orientações:

- Ciprofloxacina por via oral 500 mg duas vezes por dia, durante sete dias, com ou sem dose inicial de 400 mg de ciprofloxacina por via intravenosa em pacientes que não requerem hospitalização, onde a prevalência de resistência da comunidade uropatógenos a fluoroquinolonas é <10%.



- 1 g de ceftriaxona ou uma dose de um aminoglicosídeo (24 horas) poderia ser utilizada ao invés de uma fluoroquinolona intravenosa.
- Se a prevalência da resistência às fluoroquinolonas for superior a 10%, poderia ser utilizada 1 g de ceftriaxona ou uma dose de um aminoglicosídeo (24 horas).
- Terapia com beta-lactâmicos – 10 a 14 dias.

Se houver resistência comprovada ou presumida à ciprofloxacina, deve-se avaliar se há a presença de agente produtor de beta-lactamase espectro ampliado – ESBL (*Extended Spectrum-beta-lactamase*). Nesse caso, o tratamento deve ser feito com ertapenem, amicacina ou fosfomicina (evitar a amicacina se paciente gestante). Não havendo a presença de ESBL podem ser ministrados ceftriaxona e também amicacina, fosfomicina ou sulfametoxazol-trimetoprim.

## INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS

As infecções abdominais seguramente são as mais heterogêneas e complicadas das patologias para OPAT, já que são possíveis vários diagnósticos e grande diversidade de complicações e comorbidades associadas: peritonite secundária, abscesso, sepse, colecistites com perfuração ou abscesso, abscesso intra-abdominal, apendicite com perfuração ou abscesso, perfuração de estômago ou intestino, peritonite, diverticulite com perfuração, peritonite ou abscesso.

## CLASSIFICAÇÃO

As infecções intra-abdominais são classificadas em complicadas e não complicadas. A necessidade da classificação diz respeito às grandes diferenças entre uma infecção abdominal comunitária e uma relacionada a saúde ou nosocomial. As não complicadas envolvem um único órgão, sem comprometimento peritoneal extenso. O manejo cirúrgico, quando indicado, dispensa uso prolongado de antibiótico, sendo que tratamentos minimamente invasivos devem ser preferidos. Já nas complicadas o comprometimento se estende a mais de um órgão e/ou apresentam peritonite difusa e/ou sepse, necessitam de tratamento cirúrgico e antibioticoterapia. Os procedimentos minimamente invasivos também devem ter preferência nestes casos. A duração do tratamento depende da adequação do controle do foco pela cirurgia.

## FATORES PREDITORES DE FALHA NO CONTROLE DE FOCO EM INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS

São eles:

- Demora para intervenção inicial (>24 h)
- Gravidade (APACHE II score 15)
- Idade Avançada



- Comorbidades ou presença de disfunções orgânicas
- Hipoalbuminemia
- Desnutrição
- Peritonite difusa
- Impossibilidade de drenagem ou desbridamento adequado
- Presença de malignidade

## TIPOS DE MICRORGANISMOS

Infecções envolvendo Vias Biliares:

- Enterobactérias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp e *Enterobacter* spp), *Candida* spp, *Streptococcus* spp e *Peptostreptococcus* spp.

Infecções envolvendo Intestino Delgado, Estômago, Duodeno e Jejunó:

- Enterobactérias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp, e *Enterobacter* spp), *Candida* spp, *Streptococcus* spp e *Peptostreptococcus* spp.

Infecções envolvendo Íleo:

- *Streptococcus* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Bacteroides* spp, *Clostridium* spp, *Candida* spp

Infecções envolvendo Cólon:

- Enterobactérias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp e *Enterobacter* spp), *Streptococcus* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Enterococcus* spp, Anaeróbios (*Bacteroides* spp), *Candida* spp.

## ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

### Colecistite:

- Até 65% das colecistites estão associadas a infecções bacterianas, portanto quase 1/3 dos casos podem prescindir de antibiótico;
- Abscessos e fistulas exigem tratamento prolongado por > 10-14 dias;
- Tratamento cirúrgico é a abordagem de escolha para colecistites;
  - Em pacientes menos graves poderá ser postergada até melhora clínica com uso de antibiótico;
- Em colecistite não complicada usar estratégias curtas de antibiótico.

### Apendicite:

- Tratamento cirúrgico é abordagem de escolha para apendicite;



- Apendicites não complicadas operadas com menos de 24 horas, devem ser tratadas com estratégias curtas de antibiótico;
- Estudos pequenos sugerem possibilidade de não usar antibiótico em apendicites não complicadas, quando cirurgia realizada em menos de 24 horas;
- Vários estudos demonstram possibilidade de tratamento não cirúrgico de apendicites não complicadas, mas são necessários esquemas de mais de 14 dias de antibiótico e os estudos não analisaram o impacto na resistência.

#### **Diverticulite:**

- Tratamento cirúrgico reservado para diverticulite complicada por abscesso ou perfuração;
- Regimes antimicrobianos de curta duração podem ser tão efetivos quanto os regimes prolongados;
- Tratamento prolongado ainda é aceito em casos de peritonite difusa não submetidos a cirurgia e bacteremia persistente.

#### **ANTIBIÓTICOS ELEGÍVEIS PARA OPAT**

Principais drogas elegíveis (verificar doses e posologias sugeridas na Tabela 3):

- Ertapenem
- Moxifloxacino
- Teicoplanina
- Ceftriaxona

Outras:

- Tigeciclina
- Ceftarolina
- Amicacina

#### **MENSURAÇÃO DE DESFECHO**

O acompanhamento do doente fora do hospital é de suma importância para avaliar efeitos colaterais, efeitos tóxicos, resultados, falhas terapêuticas, status clínico, status microbiológico, conclusão da terapia, uso do antibiótico, acesso vascular, medidas adicionais.

#### **RECOMENDAÇÕES<sup>(18)</sup>:**



- O diagnóstico precoce e o rápido controle de infecção associado ao uso de antibiótico adequado reduz mortalidade, complicações e tempo de tratamento/internação;
- Coleções bem delimitadas em pacientes sem comprometimento sistêmico podem ser abordadas por punção guiada por imagem associada a uso de antibiótico;
- Coleta de cultura de secreção deve ser realizada sempre que possível para direcionamento do esquema de antibiótico;
- Cobertura antifúngica empírica é recomendada em infecções associadas com perfuração de intestino delgado ou cólon;
- Cobertura para enterococos habitualmente são desnecessárias para infecções de vias biliares;
- Cobertura empírica para MRSA é recomendada em infecções nosocomiais e infecções de sítio cirúrgico.

## INFECÇÕES DE PELE E PARTES MOLES

As Infecções de Pele e Partes Moles (IPPM) representam um ou 2% dos atendimentos hospitalares de emergência, sendo responsáveis por 30% do total de quadros infecciosos que demandam atendimento médico. Nos Estados Unidos, as IPPM estão dentre as infecções bacterianas mais comuns que demandam terapia antimicrobiana parenteral e são os diagnósticos mais frequentemente encaminhados para OPAT<sup>(20)</sup>.

O grupo de pacientes que geralmente necessita de terapia endovenosa inclui idosos, portadores de grandes abscessos, celulite grave e recorrente, pacientes com doença venosa periférica, obesos, celulite grave em ferida resultante de trauma e infecção de ferida cirúrgica, além de pacientes moradores em casas de repouso. Quando comparados os desfechos desses pacientes tratados internados no hospital ou em regime de OPAT, não se observou diferença<sup>(55)</sup>.

## TRATAMENTO

A terapêutica empírica dos pacientes com fatores de risco e que necessitam início de tratamento endovenoso devem sempre contemplar a cobertura de *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp., sendo o perfil de resistência avaliado de acordo com a realidade local, bem como a necessidade da cobertura de bacilos Gram-negativos (BGN). As drogas com maior recomendação nesses quadros para uso em OPAT são a vancomicina, a teicoplanina, a ceftarolina, a linezolid e a daptomicina. A ceftriaxona pode ser uma opção inicial quando houver a necessidade de cobertura de BGN<sup>(25)</sup>.

A boa prática recomenda que o paciente com IPPM seja revisto todos os dias, já que a resposta ao tratamento intravenoso pode ser rápida. Os antibióticos da atualidade têm capacidade maior de penetração tecidual, com resposta precoce às celulites.



## INFECÇÕES OSTEOARTICULARES

Devido às particularidades na irrigação sanguínea e na ação local dos mecanismos imunes de combate à infecção, as infecções ortopédicas geralmente necessitam de terapia antimicrobiana prolongada, variando de 14 dias a seis meses nos casos de osteomielites crônicas, principalmente nas relacionadas a próteses articulares e osteossínteses<sup>(56, 57, 58, 59)</sup>. Este cenário de tratamento prolongado e de crescente resistência antimicrobiana faz que muitos pacientes precisem completar todo o tratamento antimicrobiano por via parenteral. Para estes pacientes, a antibioticoterapia parenteral ambulatorial (*outpatient parenteral antimicrobial therapy* – OPAT) é descrita como modalidade de tratamento que permite a desospitalização<sup>(60)</sup>.

As Diretrizes de tratamento para as osteomielites da Sociedade Brasileira de Infectologia recomendam, com relação ao tratamento antimicrobiano inicial das osteomielites agudas, as orientações contidas na Tabela 9. Cabe ressaltar que esse tratamento deve sempre ser revisto após resultados de culturas. Em relação às osteomielites crônicas, o tratamento deve ser baseado em resultados de culturas e antibiograma<sup>(55)</sup>.



**Tabela 9. Recomendações da Sociedade Brasileira de Infectologia para tratamento inicial das osteomielites agudas**

Situação clínica		Antimicrobiano inicial	Possíveis regimes orais
Comunitária	Aguda (criança < 4 meses ou NB)	Oxacilina, cefazolina ou clindamicina* + Ceftazidima ou cefepima	Não é recomendado iniciar o tratamento oral nesta situação. Depois de se obter os resultados de cultura, o regime é ajustado
	Aguda (criança > 4 meses)	Oxacilina ou cefazolina*	Não é recomendado iniciar o tratamento oral nesta situação. Depois de se obter os resultados de cultura, o regime é ajustado
	Aguda em adultos	Oxacilina ou cefazolina	Não é recomendado iniciar o tratamento oral nesta situação. Depois de obter os resultados de cultura, o regime é ajustado
Associada a cuidados de saúde	Crianças e adultos (por exemplo, infecção após a fixação da fratura)	Glicopeptídeo + Ceftazidima, cefepima, piperacilina/tazobactan ou carbapenem**	Não é recomendado iniciar o tratamento oral nesta situação. Depois de obter os resultados de cultura, o regime é ajustado
Hemoglobinopatia	<i>Salmonella</i> spp. e outros bacilos Gram-negativos deverão ser considerados	Ceftriaxona ou fluoroquinolona	Fluoroquinolona

\* Levar em consideração a prevalência de CA-MRSA; \*\* Levar em consideração o perfil de resistência local

Adaptado de:

Oliveira PR, Felix C da S, Carvalho VC, Giovani AM, Reis RS, Beraldo M, Albuquerque EP, Ferreira WC Junior, Silva Jdos S, Lima AL. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for orthopedic infections - a successful public healthcare experience in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016 May-Jun;20(3):272-5. <sup>(5)</sup>

Lima AL, Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, Savio E.; Diretrizes Panamericanas para el Tratamiento de las Osteomielitis e Infecciones de Tejidos Blandos Group. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:526-34. <sup>(6)</sup>



## **AGRADECIMENTO**

Os autores agradecem a colaboração de Floracy Gomes Ribeiro, Luiza Dal Ben e Angélica Makio dos Anjos como participantes ouvintes na reunião que possibilitou a preparação dessas Diretrizes.



## REFERENCIAS

1. Paladino JA, Poretz D. Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. *Clin Infect Dis*. 2010 Sep 15;51 Suppl 2:S198-208. doi: 10.1086/653520.
2. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, Gainer RB, Kunkel MJ, Yancey RW, Williams DN; IDSA. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *IDSA guidelines. Clin Infect Dis*. 2004 Jun 15;38(12):1651-72. Epub 2004 May 26. Disponível em: Downloaded from cid.oxfordjournals.org at IDSA on August 12, 2011.
3. Chapman AL. Outpatient parenteral antimicrobial therapy. *BMJ*. 2013 Mar 26;346:f1585. doi: 10.1136/bmj.f1585.
4. MacKenzie M, Rae N, Nathwani D. Outcomes from global adult outpatient parenteral antimicrobial therapy programmes: a review of the last decade. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Jan;43(1):7-16. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.006. Epub 2013 Oct 14.
5. Oliveira PR, Felix C da S, Carvalho VC, Giovani AM, Reis RS, Beraldo M, Albuquerque EP, Ferreira WC Junior, Silva Jdos S, Lima AL. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for orthopedic infections - a successful public healthcare experience in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016 May-Jun;20(3):272-5. doi: 10.1016/j.bjid.2016.03.005. Epub 2016 Apr 18.
6. Fisher DA, Kurup A, Lye D, Tambyah PA, Sulaiman Z, Poon EY, Lee W, Kaur V, Lim PL. Outpatient parenteral antibiotic therapy in Singapore. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Dec;28(6):545-50. Epub 2006 Nov 13.
7. Patel S, Abrahamson E, Goldring S, Green H, Wickens H, Laundry M. Good practice recommendations for paediatric outpatient parenteral antibiotic therapy (p-OPAT) in the UK: a consensus statement. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Feb;70(2):360-73. doi: 10.1093/jac/dku401. Epub 2014 Oct 19.
8. ANVISA. RDC nº 50 de 2002. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
9. Chen CN<sup>1</sup>, Chen YS, Yeh TH, Hsu CJ, Tseng FY. Outcomes of malignant external otitis: survival vs mortality. *Acta Otolaryngol*. 2010;130(1):89-94. doi: 10.3109/00016480902971247.
10. Soudry E, Hamzany Y, Preis M, Joshua B, Hadar T, Nageris BI. Malignant external otitis: analysis of severe cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 May;144(5):758-62. doi: 10.1177/0194599810396132.
11. McCoul ED, Tabaei A. A Practical Approach to Refractory Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2017 Feb;50(1):183-198. doi: 10.1016/j.otc.2016.08.014.
12. Handzel O; Halperin D. Necrotizing (malignant) external otitis. *Am Fam Physician*. 2003 Jul 15;68(2):309-12.



13. Candel FJ, Julián-Jiménez A, González-Del Castillo J. Current status in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a practical view. *Rev Esp Quimioter*. 2016 Apr;29(2):55-68. Epub 2016 Mar 25.
14. Bashore TM, Cabell C, Fowler V Jr. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol*. 2006 Apr;31(4):274-352.
15. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; Task Force per il Trattamento dell'Endocardite Infettiva della Società Europea di Cardiologia (ESC). [2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016 Apr;17(4):277-319. doi: 10.1714/2214.23904.
16. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, Moran GJ, Nicolle LE, Raz R, Schaeffer AJ, Soper DE; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 1;52(5):e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257.
17. Shakil J, Piracha N, Prasad N, Kopacz J, Tarasuk A, Farrell R, Urban C, Mariano N, Wang G, Segal-Maurer S. Use of outpatient parenteral antimicrobial therapy for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy prophylaxis in the setting of community-associated multidrug-resistant *Escherichia coli* rectal colonization. *Urology*. 2014 Apr;83(4):710-3. doi: 10.1016/j.urology.2013.12.039.
18. Sartelli M, Viale P, Koike K, Pea F, Tumietto F, van Goor H, Guercioni G, Nespoli A, Tranà C, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Biffi W, Moore FA, Poggetti R, Pinna AD, Moore EE. WSES consensus conference: Guidelines for first-line management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2011 Jan 13;6:2. doi: 10.1186/1749-7922-6-2.
19. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, Cook CH, O'Neill PJ, Mazuski JE, Askari R, Wilson MA, Napolitano LM, Namias N, Miller PR, Dellinger EP, Watson CM, Coimbra R, Dent DL, Lowry SF, Cocanour CS, West MA, Banton KL, Cheadle WG, Lipsett PA, Guidry CA, Popovsky K. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):1996-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1411162.
20. Seetoh T, Lye DC, Cook AR, Archuleta S, Chan M, Sulaiman Z, Zhong L, Llorin RM, Balm M, Fisher D. An outcomes analysis of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in a large Asian cohort. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Jun;41(6):569-73. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.01.015. Epub 2013 Feb 28.



21. Talan DA, Salhi BA, Moran GJ, Mower WR, Hsieh YH, Krishnadasan A, Rothman RE. Factors associated with decision to hospitalize emergency department patients with skin and soft tissue infection. *West J Emerg Med.* 2015 Jan;16(1):89-97. doi: 10.5811/westjem.2014.11.24133. Epub 2014 Dec 10.
22. Marculescu CE, Berbari EF, Cantey JR, Osmon DR. Practical considerations in the use of outpatient antimicrobial therapy for musculoskeletal infections. *Mayo Clin Proc.* January 2012;87(1):98-105. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.11.005.
23. Infusion Nurses Society (INS). *Infusion Therapy Standards of Practice, 2016.* Infusion Nurses Society > Home. Disponível em: <https://www.ins1.org>.
24. Chapman AL, Seaton RA, Cooper MA, Hedderwick S, Goodall V, Reed C, Sanderson F, Nathwani D; BSAC/BIA OPAT Project Good Practice Recommendations Working Group. Antimicrob Chemother. Good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults in the UK: a consensus statement. 2012. *J Antimicrob Chemother.* 2012 May;67(5):1053-62. doi: 10.1093/jac/dks003. Epub 2012 Jan 31.
25. Seaton RA, Barr DA. Outpatient parenteral antibiotic therapy: principles and practice. *Eur J Intern Med.* 2013 Oct;24(7):617-23. doi: 10.1016/j.ejim.2013.03.014. Epub 2013 Apr 18.
26. Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antimicrobial stewardship: challenges and checklists. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Apr;70(4):965-70. doi: 10.1093/jac/dku517. Epub 2014 Dec 23.
27. Shah PJ, Bergman SJ, Graham DR, Glenn S. Monitoring of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy and Implementation of Clinical Pharmacy Services at a Community Hospital Infusion Unit. *J Pharm Pract.* 2015 Oct;28(5):462-8. doi: 10.1177/0897190014544786. Epub 2014 Aug 8.
28. Levin ASS (coordenador) et al. *Guia de Utilização de Anti-Infeciosos e Recomendações para a prevenção de infecções relacionados à assistência à saúde.* Elaboração: Grupo e Subcomissões de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas, FMUSP. Manual aprovado em reunião da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. São Paulo, 2015-2017. 6ª. Edição. ISBN 978-85-62664-02-1. Disponível em: [www.sbp.com.br/pdfs/Anti-Infeciosos\\_Infec\\_Hospitalar.pdf](http://www.sbp.com.br/pdfs/Anti-Infeciosos_Infec_Hospitalar.pdf).
29. *Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy 2009.* J. Bradley & J. Nelson, eds. American Academy of Pediatrics, 2009. Eighteenth Edition 2010-2011. ISBN: 978-1-58110-429-5. Disponível em: [www.scribd.com/doc/234571774/Nelsons-pocket-book-of-pediatric-antimicrobial-therapy](http://www.scribd.com/doc/234571774/Nelsons-pocket-book-of-pediatric-antimicrobial-therapy).
30. Sanford JP (1928-1996), Gilbert DN, Moellering Jr. RC, Eliopoulos GM, Chambers (Chip) HF, Saag MS (Editors). *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010.* 40<sup>th</sup> Edition. Published by Antimicrobial Therapy, Inc. Pocked Edition (English). ISBN 978-1-930808-59-1. Disponível em: [www.sanfordguide.com](http://www.sanfordguide.com).



- <http://www.asp.mednet.ucla.edu/files/view/PediatricIVAntibioticDosingCard.pdf>. Sanford Guide 2010.
31. Rumel D, Nishioka Sde A, Santos AA. [Drug interchangeability: clinical approach and consumer's point of view]. *Rev Saude Publica*. 2006 Oct;40(5):921-7. [Article in Portuguese].
  32. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Genéricos. Pró-genéricos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/genericos> (acessado em 29 de janeiro de 2017).
  33. Araújo LU, Albuquerque KT, Kato KC, Silveira GS, Maciel NR, Spósito PÁ, Barcellos NM, Souza Jd, Bueno M, Storpirtis S. [Generic drugs in Brazil: historical overview and legislation]. [Article in Portuguese]. *Rev Panam Salud Publica*. 2010 Dec;28(6):480-92.
  34. CREMESP. Manual do Genérico, livros do CRM. Disponível em: <http://www.cremesp.org.br>.
  35. Chapman AL, Dixon S, Andrews D, Lillie PJ, Bazaz R, Patchett JD. Clinical efficacy and cost-effectiveness of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a UK perspective. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(6):1316-1324.
  36. Peña A, Zambrano A, Alvarado M, Cerda J, Vergara R. [Evaluation of the effectiveness, safety and costs of outpatient intravenous antimicrobial treatment (OPAT) vs hospitalized in urinary infection in pediatrics]. *Rev Chilena Infectol*. 2013;30(4):426-434.
  37. Lacroix A, Revest M, Patrat-Delon S, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis: a cost-effective strategy. *Med Mal Infect*. 2014;44(7):327-330.
  38. Bernard L, El-Hajj, Pron B, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for the treatment of osteomyelitis: evaluation of efficacy, tolerance and cost. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(6):445-451.
  39. Psaltikidis EM, Silva E, Bustorff-Silva JM, Moretti ML, Resende MR. Economic Analysis of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (Opat): A Systematic Review. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A582-3. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.1950. Epub 2015 Oct 20.
  40. Bovo R; Benatti A; Ciorba A; Libanore M; Borrelli M; Martini A. Pseudomonas and Aspergillus interaction in malignant external otitis: risk of treatment failure. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012 Dec;32(6):416-9.
  41. Galletti F, Cammaroto G; Galletti B; Quartuccio N; Di Mauro F; Baldari S. Technetium-99m (<sup>99m</sup>Tc)-labelled sulesomab in the management of malignant external otitis: is there any role? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Jun;272(6):1377-82. doi: 10.1007/s00405-014-2938-1. Epub 2014 Feb 18.
  42. Stern Shavit S, Soudry E, Hamzany Y, Nageris B. Malignant external otitis: Factors predicting patient outcomes. *Am J Otolaryngol*. 2016 Sep-Oct;37(5):425-30. doi: 10.1016/j.amjoto.2016.04.005. Epub 2016 May 6.
  43. Phillips JS; Jones SEM. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for malignant otites externa. *Cochrane ENT Group*, may 2013.
  44. Bailey, B. *Head & Neck Surgery*. Otolaryngology. 336-388. 1993. First Edition. J.B.Lippincott.



45. Cummings, C. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 929-964. 1993. Second Edition. Morby Year Book.
46. Angulo-Pérez G, Vivar-Acevedo E, Vargas-Aguayo A, López-Rocha E. Prevalence, location and tomographic severity of chronic rhinosinusitis in adult patients with common variable immunodeficiency].- *Rev Alerg Mex.* 2015 Jan-Mar;62(1):15-21. Spanish.
47. Angulo-Pérez G, Vivar-Acevedo E, Herrera-Sánchez DA. [Identification of microorganisms related to chronic rhinosinusitis in adult patients with variable common immunodeficiency - *Rev Alerg Mex.* 2016 Jan-Mar;63(1):26-31.
48. Plowes Hernández O, Prado Calleros HM, Soberón Marmissolle Daguerre GS, Sadek González A. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis. Management strategies to avoid or limit intracranial affection and improve survival. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015 Nov-Dec;66(6):348-52. doi: 10.1016/j.otorri.2015.01.007.
49. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The Pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope.* 1970 Sep;80(9):1414-28.
50. Hull BP, Chandra RK. Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017 Feb;50(1):61-81. doi: 10.1016/j.otc.2016.08.006.
51. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Punt J. The intracranial complications of rhinosinusitis: Can They be prevented? *Laryngoscope.* 2002 Jan;112(1):59-63.
52. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.
53. Carratalà J, Fernández-Sabé N, Ortega L, Castellsagué X, Rosón B, Dorca J, Fernández-Agüera A, Verdaguer R, Martínez J, Manresa F, Gudiol F. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med.* 2005 Feb 1;142(3):165-72.
54. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, Bouza E, Cecchi E, Moreno A, Doco-Lecompte T, Eisen DP, Fortes CQ, Fowler VG Jr, Lerakis S, Miro JM, Pappas P, Peterson GE, Rubinstein E, Sexton DJ, Suter F, Tornos P, Verhagen DW, Cabell CH; ICE Investigators. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J.* 2007 Dec;154(6):1086-94. Epub 2007 Sep 12.
55. Corwin P, Toop L, McGeoch G, Than M, Wynn-Thomas S, Wells JE, Dawson R, Abernethy P, Pithie A, Chambers S, Fletcher L, Richards D. Randomised controlled trial of intravenous



- antibiotic treatment for cellulitis at home compared with hospital. *BMJ*. 2005 Jan 15;330(7483):129. Epub 2004 Dec 16.
56. Lima AL, Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, Savio E. Directrices Panamericanas para el Tratamiento de las Osteomielitis e Infecciones de Tejidos Blandos Group. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis*. 2014;18:526-34. doi: 10.1016/j.bjid.2013.12.005.
  57. Minassian AM, Osmon DR, Berendt AR. Clinical guidelines in the management of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69 Suppl 1:i29-35. doi: 10.1093/jac/dku253.
  58. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;56:e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
  59. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59:e10-52. doi: 10.1093/cid/ciu444.
  60. Laupland KB, Valiquette L. Outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2013;24(1):9-11.