

3ª EDIÇÃO
DIA MUNDIAL DA SEPSE

GUIA PRÁTICO DE TERAPIA ANTIMICROBIANA NA SEPSE

2
0
2
4

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Guia prático de terapia antimicrobiana na sepse
[livro eletrônico]. -- 3. ed. -- São Paulo :
Instituto Latino Americano de Sepse, 2024.
PDF

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-65-992258-3-3

1. Antibióticos - Manuais, guias, etc.
2. Antibióticos - Uso terapêutico
3. Sepse - Tratamento.

CDD-616.944

24-218352

NLM-WC-240

Índices para catálogo sistemático:

1. Sepse : Medicina 616.944

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

GUIA PRÁTICO DE TERAPIA ANTIMICROBIANA NA SEPSE

3ª EDIÇÃO – DIA MUNDIAL DA SEPSE

©2024 pelo Instituto Latino Americano da Sepse.

Todos os direitos reservados. Entretanto, a reprodução e a difusão desta brochura de qualquer forma, impressa ou eletrônica, são livres.
3ª edição

Revisão 2024

Bianca Silva Svicero
Diogo Boldim Ferreira
Rodrigo Spinelí Macedo

Responsáveis

Camila Canuto Campioni
Daniela Carla de Souza
Flavia Ribeiro Machado
Josiane Francisca Ferreira
Juliana Lubarino D. Souza
Lívia Maria Gonçalves Barbosa
Maria Raquel Vitorino de Lima
Reinaldo Salomão
Rafael Barberena Moraes
Thiago Lisboa

Elaboração:

Instituto Latino Americano da Sepse (ILAS)
www.ilas.org.br
secretaria@ilas.org.br

O uso racional de antimicrobianos é uma das metas definidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o século XXI. O conhecimento dos princípios gerais que norteiam o uso de antimicrobianos, assim como suas propriedades e características básicas, é essencial para uma escolha terapêutica adequada.

Na sepse, as alterações na função orgânica, decorrentes da desregulação da resposta inflamatória sistêmica derivada de um insulto infeccioso, levam a alterações da homeostase que requerem maior cuidado na adoção de uma terapia antimicrobiana adequada. A abordagem inicial da sepse baseia-se em reconhecimento precoce e tratamento adequado, incluindo ressuscitação hemodinâmica em pacientes com sinais de hipoperfusão e reavaliação contínua do paciente. O conhecimento desses passos é fundamental para melhorar desfechos. A terapia antimicrobiana deve ser considerada prioridade pela equipe assistencial, uma vez que diversos estudos demonstram a associação entre um tratamento antimicrobiano inapropriado e desfechos desfavoráveis.¹ Ademais, os antimicrobianos não afetam somente os pacientes que os utilizam, mas também interferem de forma significativa no ambiente hospitalar por alteração da ecologia microbiana, favorecendo o surgimento de microrganismos resistentes. Tais condições são frequentemente subvalorizadas quando instituímos tratamento em nossos pacientes.²

O Instituto Latino Americano de Sepse, ILAS, preconiza a criação de um guia de terapia antimicrobiana empírica em todas as instituições que visem a implementação de protocolos para atendimento aos pacientes com sepse, baseado nos dados microbiológicos da instituição, fundamental para a escolha do melhor esquema antimicrobiano³. Este guia, indicando qual medicamento administrar, de acordo com o foco infeccioso e tipo de infecção (comunitária ou associada a assistência a saúde), auxilia o médico assistente na tomada rápida de decisão. **Muitas vezes, os guias não contemplam outros tópicos relevantes à terapia antimicrobiana que fazem a diferença no sucesso do tratamento, tais como diluição, posologia, via de administração, terapia conjunta, tempo de infusão,**

entre outros.

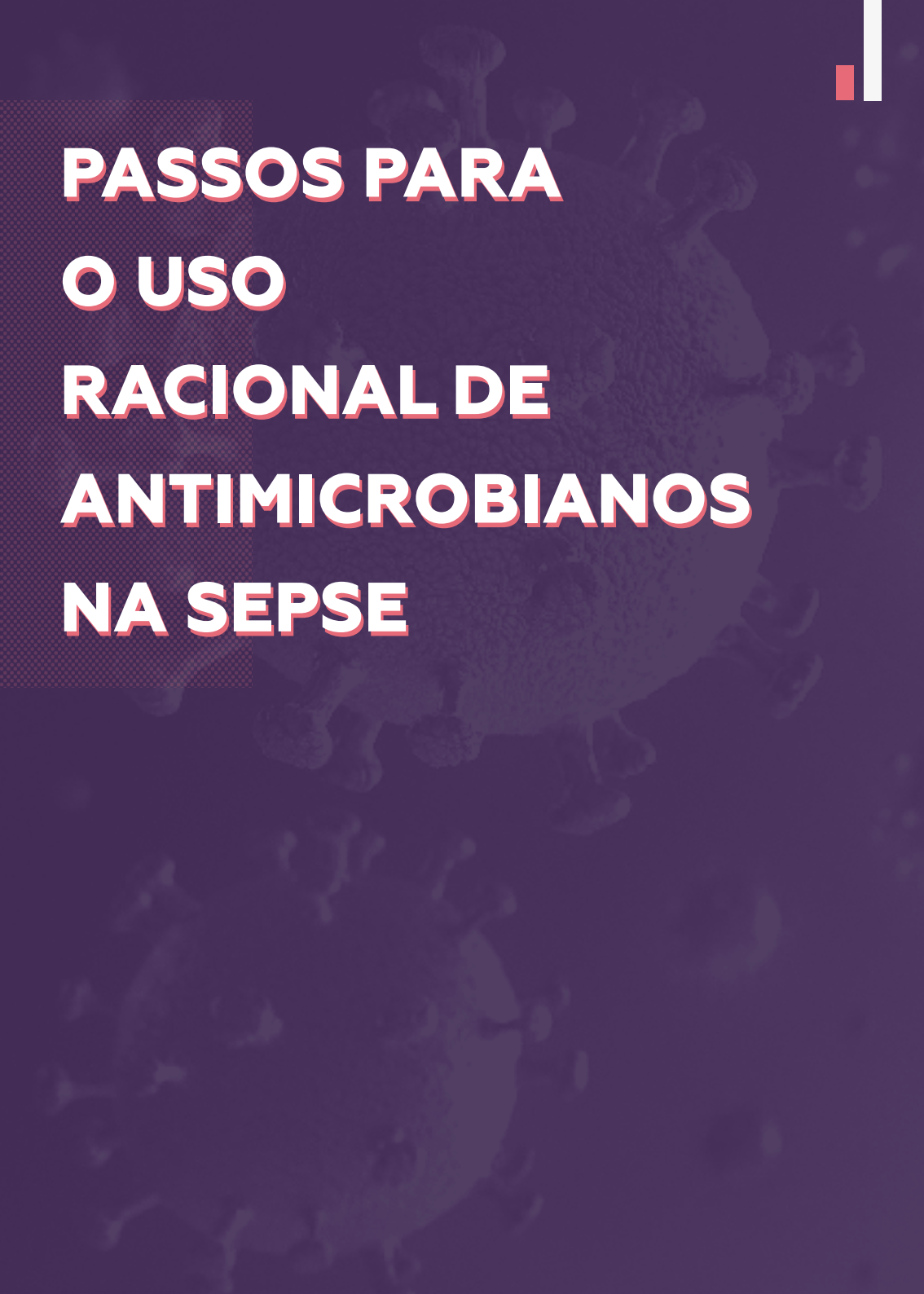
Sabendo que a melhora nos resultados clínicos, bem como a minimização dos riscos e da emergência de resistência bacteriana, virá, fundamentalmente, de estratégias de uso mais adequado dos antimicrobianos atualmente disponíveis², elaboramos este guia de utilização dos antimicrobianos, incorporando os conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica na otimização da terapia antimicrobiana no paciente séptico. Neste guia, temos uma primeira parte com orientações pontuais sobre terapia antimicrobiana com base nas recomendações das diretrizes da Campanha de Sobrevivência à Sepse (do inglês, *Surviving Sepsis Campaign*) e uma segunda parte composta por tabelas com indicação de doses, diluições e posologias para cada antimicrobiano.

A sepse afeta cerca de 50 milhões de pessoas todos os anos no mundo, das quais pelo menos 11 milhões morrem. Estima-se que 20% de todas as mortes no mundo estão associadas à sepse, sendo estas, muitas vezes, mortes evitáveis⁴. O Brasil tem uma das maiores taxas de letalidade por sepse no mundo, calculada em 55,7%, de acordo com dados do estudo SPREAD, realizado em 2014. Os principais problemas estão relacionados ao reconhecimento tardio e tratamento inadequado⁵.

O Dia Mundial da Sepse, celebrado no dia 13 de setembro, foi proposto pela Aliança Global para Sepse (do inglês, Global Sepsis Alliance) em 2013. Em 2024, completam-se 11 anos em que eventos são realizados aumentando a conscientização sobre sepse em todas as partes do mundo. No Brasil, o ILAS coordena ações voltadas tanto para profissionais da saúde quanto para o público leigo neste dia, levando conhecimento para a população.

Com o intuito de difundir os conhecimentos científicos e com a missão de promover ações que reduzam o impacto da sepse, o ILAS lançou este guia de utilização dos antimicrobianos, a fim de aprimorar o conhecimento dos profissionais de saúde e consequentemente, o tratamento da sepse. O guia vem sendo continuamente atualizado.

Para saber mais sobre a campanha, acesse o site **diamundialdasepse.com.br**.




**PASSOS PARA
O USO
RACIONAL DE
ANTIMICROBIANOS
NA SEPSE**



1º Passo: início rápido e com espectro adequado

As diretrizes preconizam o diagnóstico precoce e tratamento adequado da sepse com a administração de antimicrobianos de largo espectro para a situação clínica em questão, por via endovenosa, o mais rapidamente possível, dentro da 1ª hora após o diagnóstico e, preferencialmente, após obtenção das culturas pertinentes. Na versão de 2021 das diretrizes da Campanha de Sobrevivência a Sepse, a antibioticoterapia endovenosa, de amplo espectro e dentro da primeira hora manteve-se como recomendação forte para pacientes com choque ou sepse provável. Entretanto, naqueles pacientes onde a sepse é considerada apenas possível, sugeriu-se uma rápida investigação de causas infecciosas e não infecciosas. Caso a hipótese de causa infecciosa persista, sugeriu-se a administração de antimicrobianos, num período de até 3 horas da apresentação inicial. Sugere-se também que pacientes com baixa probabilidade de ter sepse não recebam antimicrobianos. Entretanto, o discernimento entre sepse provável e possível pode ser desafiador. Entendemos que pacientes com disfunção orgânica e foco suspeito têm sepse provável e, portanto, devem receber antimicrobianos na primeira hora. Da mesma forma, pacientes apenas nos critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e foco infeccioso suspeito e com fatores de risco para sepse também tem maior probabilidade de sepse. Já pacientes com SIRS, mas sem fatores de risco para sepse, eventualmente podem se beneficiar de uma avaliação mais detalhada para verificar se há ou não infecção. Estas recomendações têm como objetivo promover a redução da carga do patógeno, fundamental para o controle da resposta inflamatória^{6,7}.

A escolha da terapia antimicrobiana inicial deve ser baseada na situação clínica do paciente, considerando foco primário da infecção, histórico de infecções prévias, uso recente de eventuais antimicrobianos e a presença de imunodeficiências, assim como nos fatores de risco para patógenos potencialmente resistentes (infecção nosocomial ou associada à assistência à saúde) e na microbiologia local. São considerados fatores de risco para multirresistência a exposição prévia a antibióticos, internação hospitalar recente, presença de dispositivos invasivos e a própria microbiota local. A adoção de



guias locais, baseadas nos dados da instituição, representa a melhor alternativa para aumentar a probabilidade de tratamento apropriado, enquanto os resultados das culturas não estão disponíveis. Para isso, a consulta ao guia de terapia empírica é imprescindível⁷. O ILAS dispõe de um modelo (acessível no site www.ilas.org.br > materiais > adulto) que pode ser usado como base para elaboração de um guia institucional próprio, lembrando que os antimicrobianos indicados podem variar de uma instituição para outra.

Nas diretrizes de tratamento da sepse há outras recomendações pertinentes à terapia antimicrobiana, tanto para adultos quanto em pediatria, conforme disposto nos quadros 1 e 2.

Quadro 1 – Principais recomendações das diretrizes de 2021 sobre tratamento com antimicrobianos no manejo da sepse - adulto

- Para adultos com suspeita de sepse ou choque séptico, mas infecção não confirmada, recomendamos reavaliar continuamente e procurar diagnósticos alternativos e interromper os antimicrobianos empíricos se uma causa alternativa da doença for demonstrada ou fortemente suspeita.
- Para adultos com possível choque séptico ou alta probabilidade de sepse, recomendamos a administração de antimicrobianos imediatamente, de preferência dentro de uma hora após o reconhecimento.
- Para adultos com possível sepse sem choque, sugerimos um curso de investigação rápida por tempo limitado e, se a preocupação de infecção persistir, a administração de antimicrobianos dentro de 3 horas a partir do momento em que a sepse foi reconhecida pela primeira vez.
- Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos otimizar as estratégias de dosagem de antimicrobianos com base nos princípios farmacocinéticos/farmacodinâmicos (Pk/Pd) aceitos e nas propriedades específicas dos medicamentos.
- Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos a avaliação diária para descalonamento de antimicrobianos ao invés de utilizar duração fixa de terapia sem reavaliação diária para descalonamento.

Fonte: adaptação de Evans et al, 2021⁶

Quadro 2 – Principais recomendações das diretrizes sobre tratamento com antimicrobianos no manejo da sepse – pediatria

- Em crianças com choque séptico, recomenda-se o início da terapia antimicrobiana o mais rápido possível, dentro da primeira hora de reconhecimento do quadro (recomendação forte, qualidade de evidência muito baixa)
- Em crianças com disfunção orgânica associada à sepse, mas sem choque, sugere-se iniciar terapia antimicrobiana o mais rápido possível após avaliação apropriada, dentro das primeiras 3 horas após o reconhecimento (recomendação fraca qualidade de evidência muito baixa).

Fonte: adaptação de Weiss et al, 2020⁷

Nota: Na literatura, há evidências dos benefícios da administração rápida de antimicrobianos em pacientes mais graves, ou seja, pacientes com choque. Assim, as diretrizes de tratamento de sepse pediátrica preconizam a administração do antimicrobiano em até 1 hora na presença de choque séptico, destacando-a como “recomendação forte”. Embora diversos estudos observacionais mostrem benefício na administração em até 1 hora mesmo em pacientes sem choque, associando-se a melhores desfechos, não há dados que deem suporte para essa orientação em crianças com sepse associada à disfunção orgânica sem choque, de forma que as diretrizes de tratamento da sepse pediátrica consideram até 3 horas para administração de antimicrobianos nesses pacientes. A recomendação de 3h na ausência de choque também se baseou na necessidade de evitar a exposição aos antimicrobianos em crianças sem infecção. No entanto, políticas adequadas de *stewardship* e descalonamento agressivo, assim como suspensão nos casos onde a infecção é afastada, podem de modo eficaz controlarem o potencial uso excessivo de antimicrobianos. Há também evidência de benefício em adultos com infecção sem disfunção. Em vista disso, o ILAS preconiza a administração em até 1 hora para todos os pacientes, considerando esse um indicador de performance institucional, desde que medidas adequadas para suspensão e de-escalamento sejam adotadas pelas instituições.

Terapia antimicrobiana adequada

O atraso na administração da terapia apropriada pode ocorrer devido a atraso no reconhecimento da infecção ou na administração dos antibióticos. A administração de antibioticoterapia inicial adequada tem sido associada a menor mortalidade, tempo de internação hospitalar significativamente mais curto, com redução correspondente nos custos hospitalares, em pacientes com infecção bacteriana grave⁸.

Nas últimas duas décadas, diversas revisões sistemáticas e metanálises procuraram resumir as evidências existentes sobre a terapia antibiótica combinada empírica na sepse, contudo os resultados ainda são conflitantes por limitações metodológicas^{9,10}. Uma grande metanálise, incluindo 13 ensaios clínicos randomizados, não mostrou diferença na mortalidade ou outros resultados significativos entre monoterapia ou terapia combinada em pacientes adultos de UTI com sepse¹¹. Dessa forma, o uso de terapia combinada para tratamento da sepse deve ser reservado para situações em que dados da microbiota local ou da situação clínica sugiram maior probabilidade de infecção por microrganismos resistentes. Em pacientes sem fatores de risco o uso de monoterapia está indicado.

As pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) graves são associadas à elevada morbidade e mortalidade. Até 50% desenvolvem choque séptico, 40–80% necessitam de ventilação mecânica e as taxas de mortalidade geralmente se aproximam de 20–50%¹². Em meta-análise com quase 10000 pacientes com PAC grave, terapias contendo macrolídeos (associado a beta-lactâmicos na maioria das vezes) foram associadas à redução de mortalidade¹³. Portanto, para PAC grave, sem fatores de risco para *Pseudomonas* e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), ainda se mantém a recomendação de terapia empírica combinada contendo um betalactâmico e um macrolídeo¹⁴.

De acordo com diretriz publicada pela American Thoracic Society em 2019, a colonização de trato respiratório por *Pseudomonas aeruginosa* ou MRSA nos 12 meses prévios à infecção é o principal fator

de risco de pneumonia por esses agentes¹⁴. Contudo, em pacientes com PAC grave e antecedente de hospitalização recente e uso de antibióticos parenterais, a terapia empírica pode ser modificada com cobertura para *P. aeruginosa* e/ou MRSA, independentemente do colonização prévia, de acordo com fatores de risco locais e até o resultado das culturas¹⁴. Estudo que avaliou a distribuição de patógenos em PAC, de acordo com esses fatores de risco, encontrou taxa maior de identificação de *P. Aeruginosa* (18,6%) e MRSA (4,2%) em comparação a pacientes sem fatores de risco, 9,2% e 1,3%, respectivamente¹⁵.

Infecções complicadas da pele e partes moles são comuns e frequentemente requerem tratamento hospitalar. Estudo demonstrou que mais de 80% dessas lesões foram classificadas como celulite e abscessos e em torno de 10% evoluíram com disfunção orgânica ou choque séptico. Entre os patógenos, *S. aureus* (38%) e *Streptococcus* spp. (14%) são os mais comumente identificados¹⁶. Apesar do aumento de infecções por MRSA adquiridos na comunidade (CA-MRSA), em localidades com taxa de identificação <10%, não é necessária terapia antimicrobiana empírica com cobertura para o patógeno. Dessa forma, revisões recentes recomendam o uso de um betalactâmico com ação para *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA), associado à uma terapia antitoxina, como a clindamicina, em pacientes com sinais evidentes de toxinas^{16,17,18,19}.

O aumento progressivo da resistência de enterobactérias às quinolonas em infecções comunitárias tornaram o uso dessa classe de antibióticos desencorajado no tratamento empírico de infecções de trato urinário e infecções intra-abdominais, principalmente em centros com taxa de detecção de *Escherichia coli* com resistência >10% ao ciprofloxacino²⁰. Dessa forma, uma cefalosporina de 3ª geração, associada ao metronidazol nos casos de infecção intra-abdominal, é uma opção mais adequada para a maioria dos casos^{21,22}.

Entre as infecções relacionadas à assistência à saúde, a seleção da terapia antimicrobiana adequada pode ser mais desafiadora e envolve a compreensão do perfil microbiológico desses eventos em cada instituição. Além de ser observada taxa mais elevada de

mortalidade, espera-se frequência mais alta de microrganismos resistentes a múltiplos antimicrobianos, na maioria das vezes indicando a necessidade de terapia combinada de forma empírica²³.

Em diretriz europeia de 2017, é recomendado que em centros com taxa elevada de infecções por microrganismos multirresistentes deve ser iniciada terapia combinada com duas drogas ativas anti-Pseudomonas em pacientes com choque séptico e suspeita de pneumonia hospitalar. Em pacientes sem choque, pode ser optado por apenas uma droga, se essa droga apresentar cobertura >90% dos bacilos Gram-negativos (BGN), baseado no antibiograma local. De acordo com as diretrizes atuais, a cobertura empírica para *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), em geral feita com a associação de vancomicina, deve ser realizada se tiver 10-20% de isolados de *S. aureus* como MRSA^{24,25}.

No tratamento das infecções de corrente sanguínea associadas a cateter venoso central (ICS-CVC), a escolha inicial do antimicrobiano deve ser baseada na avaliação dos fatores de risco para infecção e nos prováveis patógenos associados ao dispositivo intravascular específico. Se houver suspeita de ICS-CVC, a terapia antimicrobiana deve ser iniciada o mais rápido possível com um agente bactericida ativo contra *S. aureus* e *Staphylococcus coagulase negativo*. Vancomicina é recomendada para terapia empírica. A incidência de bacilos Gram-negativos em literatura pode variar de 17-25% de todos os episódios de ICS-CVC, contudo pode ser maior em diferentes instituições ou cenários específicos, como lesões na medula espinhal, cateteres femorais, neutropenia e neoplasia hematológica, colonização gastrointestinal, permanência prolongada na UTI, pós-operatório ou diabetes²⁶. Pacientes com suspeita de ICS-CVC devem receber cobertura para BGN, adaptada à epidemiologia local, e deve incluir um agente antipseudomonas^{8,26}.

Contudo, para garantir uma cobertura de pelo menos 90% para o tratamento de PAV e ICS-CVC em pacientes com sepse e baseado no perfil microbiológico local, com frequência será necessário recomendar combinações de antibióticos tóxicos (por exemplo, aminoglicosídeo), reservados (por exemplo, carbapenêmicos) ou tóxicos e reservados

(por exemplo, polimixina B) para quase todos os pacientes, aumentando ainda mais a resistência aos antibióticos. Dessa forma, a decisão pela terapia antimicrobiana empírica para o tratamento de infecções por BGN podem incorporar fatores de risco para resistência (como dados demográficos, exposição hospitalar recente, uso recente de antibióticos, resultados de culturas microbiológicas anteriores). E também promover rápido descalonamento após resultados de culturas e evolução clínica⁸.

A terapia empírica para suspeita de candidemia relacionada ao cateter deve ser considerada em pacientes hemodinamicamente instáveis com uma ou mais das seguintes condições: nutrição parenteral total, uso prolongado de antibióticos de amplo espectro, malignidade, cateterismo femoral, colonização por *Candida spp.* em vários locais ou terapia antianaeróbica anterior²⁷.

As principais recomendações sobre terapia combinada na sepse para pacientes adultos estão disponíveis no quadro 3.

Quadro 3 – Principais recomendações das diretrizes sobre terapia combinada com antimicrobianos no manejo da sepse – adulto

- Para adultos com sepse ou choque séptico com alto risco de MRSA, recomendamos o uso de antimicrobianos empíricos com cobertura para MRSA ao invés de antimicrobianos sem cobertura para MRSA.
- Para adultos com sepse ou choque séptico com baixo risco de MRSA, sugerimos contra usar antimicrobianos empíricos com cobertura para MRSA, em comparação com o uso de antimicrobianos sem cobertura para MRSA.
- Para adultos com sepse ou choque séptico e alto risco de organismos resistentes a múltiplas medicações (MDR), sugerimos o uso de dois antimicrobianos com cobertura para Gram-negativos para tratamento empírico, ao invés de um agente para Gram-negativos.

- Para adultos com sepse ou choque séptico e baixo risco de organismos MDR, sugerimos contra usar dois antimicrobianos com cobertura para Gram-negativos para tratamento empírico, em comparação com um agente para Gram-negativos.
- Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos contra usar dois antimicrobianos com cobertura para Gram negativos uma vez que o patógeno causador e as susceptibilidades sejam conhecidas.
- Para adultos com sepse ou choque séptico com alto risco de infecção fúngica, sugerimos o uso de terapia antifúngica empírica ao invés de nenhuma terapia antifúngica.

Fonte: adaptação de Evans et al, 2021⁶

A sepse na pediatria é mais comumente causada por bactérias Gram-negativas ou Gram-positivas, embora a prevalência relativa desses patógenos varie de acordo com a idade, região geográfica, localização (comunidade versus hospital) do início da sepse e outros fatores do paciente. Para crianças previamente saudáveis, com sepse adquirida na comunidade, uma cefalosporina de terceira geração (por exemplo, ceftriaxona) pode ser suficiente⁷.

A PAC é a principal causa de mortalidade em crianças menores de 5 anos de idade em países de baixa e média renda. A terapia empírica com cefalosporina parenteral de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima) deve ser prescrita para bebês e crianças hospitalizados. A terapia combinada empírica com um macrolídeo (oral ou parenteral) deve ser prescrita para a criança hospitalizada para a qual *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* são considerações significativas²⁸. Os vírus respiratórios são importantes patógenos associados a quadro respiratórios graves em pediatria. Além disso, foi bem documentado que coinfeções bacteriano-virais ocorrem com o vírus influenza e *S. pneumoniae*, *S. aureus* (ambas cepas suscetíveis e resistentes à metilina) e estreptococos do grupo A. Para algumas crianças, a terapia empírica pode exigir agentes antimicrobianos e antivirais, como oseltamivir⁷.

Para pacientes com infecção intra-abdominal suspeita ou confirmada, a terapia deve incluir cobertura para patógenos gastrointestinais, incluindo bactérias anaeróbicas, com associação de metronidazol à cefalosporinas de terceira geração ou uma combinação de penicilina/inibidor de β -lactamase (como amoxicilina/ácido clavulânico ou piperazilina/tazobactam). Em casos de suspeita de síndrome do choque tóxico ou fascíte necrosante, o tratamento empírico deve incluir clindamicina para limitar a produção de toxinas e aumentar a depuração bacteriana⁷.

Crianças com doenças crônicas tratadas em ambientes hospitalares são propensas à sepse por bactérias resistentes, como MRSA e enterococos resistentes à vancomicina. Regimes antimicrobianos empíricos de amplo espectro podem exigir mais de um agente para cobrir esses potenciais patógenos. A terapia antimicrobiana deve começar com uma cefalosporina antipseudomonas de terceira ou quarta geração (por exemplo, cefatazidima ou cefepima, respectivamente), um carbapenêmico com atividade antipseudomonas (por exemplo, meropenem, imipenem/cilastatina) ou uma combinação de penicilina/inibidor de β -lactamase (por exemplo, piperacilina/tazobactam)⁷.

As principais recomendações sobre terapia combinada na sepse para pacientes pediátricos estão disponíveis no quadro 4.

Quadro 4 – Principais recomendações das diretrizes sobre tratamento com antimicrobianos no manejo da sepse – pediatria

- Em crianças sem comprometimento imunológico e sem alto risco de patógeno multirresistente, sugere-se contra o uso rotineiro de terapia antimicrobiana empírica múltipla direcionados contra o mesmo patógeno para fins de sinergia (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa).

OBS: Em algumas situações, como a sepse suspeita e/ou confirmada por streptococcus do tipo B, o uso de múltiplos antimicrobianos empírico direcionados contra o mesmo patógeno com o propósito de sinergia pode ser indicado.

- Em crianças com comprometimento imunológico e/ou com alto risco de patógeno multirresistente, sugere-se o uso de terapia empírica combinada quando houver presença de sepse associada à disfunção orgânica e/ou choque séptico (recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa).

- Recomenda-se o uso de antimicrobianos em doses estratégicas otimizadas baseadas em princípios de farmacocinética / farmacodinâmica e em consideração às propriedades específicas dos medicamentos (Boa prática clínica).

Fonte: Adaptação de Weiss et al, 2020⁷

2º Passo: prescrição ideal

A sepse pode alterar a farmacocinética e farmacodinâmica de antimicrobianos. Algumas alterações relacionadas à sua fisiopatologia, tais como padrão de choque hiperdinâmico, aumento da permeabilidade capilar e do volume de distribuição, alterações de vascularização renal e aumento da taxa de filtração glomerular, podem resultar em concentrações séricas insuficientes quando administradas doses usuais de alguns antibióticos.²

A depuração renal aumentada geralmente ocorre em pacientes mais jovens sem disfunção renal e necessita de dosagem diária superior a padrão para evitar concentrações subterapêuticas. Além disso, o ajuste das doses para evitar toxicidade pode, algumas vezes, limitar a efetividade e, potencialmente, interferir no desfecho do caso. Estudo prospectivo demonstrou aumento da taxa de sobrevivência em pacientes sépticos com correção da dose de β -lactâmico após 24 horas do início do tratamento. E nesse grupo observou-se que uma proporção maior de pacientes apresentou reversão completa da lesão renal aguda (LRA) em 48 horas (indicativo de LRA transitória)²⁹.

Os pacientes gravemente enfermos com frequência necessitam de intervenções que muitas vezes incluem apoio mecânico para órgãos em falência e que também podem afetar a farmacocinética dos antimicrobianos. Como exemplo, o uso de terapia renal substitutiva (TRS) pode ser responsável pelo aumento da depuração de medicamentos. Contudo, essa depuração pode ser altamente variável devido à modalidade da diálise, propriedades do próprio medicamento, como grau de ligação às proteínas, tipo de membrana, taxa de fluxo do dialisante e duração da diálise. A ventilação com pressão positiva pode aumentar a pressão intratorácica, o que por sua vez diminui o retorno venoso ao coração, resultando na diminuição do débito cardíaco e aumento do Vd. O uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) tem se tornado mais comum em pacientes com insuficiência respiratória e/ou cardíaca grave. O Vd pode estar aumentado na ECMO devido à hemodiluição ou sequestro de drogas. Os medicamentos hidrofílicos são mais afetados pelas alterações de fluidos e pela hemodiluição quando a ECMO é iniciada; isso pode resultar em diminuição das concentrações sistêmicas do medicamento e falha terapêutica³⁰.

Dessa forma, o uso de dispositivos de suporte mecânico pode alterar a farmacocinética dos antimicrobianos e também devem ser levados em consideração. Estes aspectos, com frequência, são pouco valorizados, mas podem ter dois impactos importantes:

- **As concentrações reduzidas levarão a penetração tecidual limitada³¹ e baixa concentração no sítio de infecção³² e, conseqüentemente, uma resposta clínica insatisfatória (falha na erradicação da infecção) ou subótima (prolongamento das disfunções orgânicas).**
- **A exposição de um patógeno a concentrações subletais de um antimicrobiano leva a expressão e emergência de resistência³³.**

Neste cenário, são fundamentais ajustes individualizados no esquema de administração e uma prescrição otimizada. De fato, a maioria dos dados da literatura baseia-se em voluntários sadios ou pacientes não graves, conseqüentemente as doses sugeridas para uso de antimicrobianos não foram testadas adequadamente em pacientes críticos. Com isso, o risco de concentrações inadequadamente reduzidas, dadas as alterações de volume de distribuição e de eliminação renal, presentes principalmente na fase inicial da sepse (48 a 72 horas) é elevado. Devemos, portanto, utilizar doses e regimes que permitam a capacidade bactericida máxima, com redução rápida da carga bacteriana.

Embora a terapia apropriada se refira ao uso de um agente antimicrobiano ao qual o patógeno etiológico é sensível, também é necessário administrar a dose certa, no momento ideal, que penetre no local da infecção. Assim, a prescrição ideal e uso adequado de antimicrobianos inclui, além da prescrição de antimicrobiano de espectro adequado, a indicação de dose, a via de administração, a diluição e a velocidade de administração corretas. Este guia conta com tabelas específicas contemplando os principais antimicrobianos, para uso adulto (Tabela 1) e para uso pediátrico (Tabela 2).

Neste contexto, algumas observações são relevantes:

- Em pacientes críticos e/ou sépticos com disfunção renal ou hepática aguda ou prévia, o ajuste de dose de antibióticos deve ser feito somente após as primeiras 24 horas, pois é necessário atingir rapidamente a concentração inibitória mínima. Além disso, dentro deste período pode haver melhora da função renal com possível falha terapêutica caso as doses sejam reduzidas. Devemos considerar alternativas para vancomicina e aminoglicosídeos, pois são nefrotóxicos, e é possível monitoramento por nível sérico^{34,35}.
- O ajuste para função renal é baseado no clareamento de creatinina estimado, que reflete a taxa de filtração glomerular. Existem diferentes tipos de equação, sendo a equação Cockcroft-Gault a mais indicada para a população adulta, principalmente porque os estudos que consideraram os ajustes utilizam este cálculo como referência^{34,35}:

$$[140 - \text{idade (anos)}] \times \text{Peso (Kg)} \times (0,85 \text{ mulheres e } 1 \text{ para homens}) \\ \text{Creatinina plasmática (mg/dL)} \times 72$$

Neste guia, para o cálculo do clareamento de creatinina para a pediatria, utilizamos Schwartz, conforme especificado abaixo, junto com a tabela de valor de referência^{36,37}:

$$\text{CrCL} = \frac{(K \times \text{Altura})}{\text{Cr}}$$

Referência	Valor da constante (k)
Valor para todas as faixas etárias	0,41

Nas tabelas 1 e 2 deste guia, há recomendações específicas para eventuais ajustes de dose para insuficiência renal. Ademais, incluímos neste guia duas tabelas com ajuste de terapia antimicrobiana para pacientes em uso de terapia substitutiva renal: a tabela 3 - voltada para adultos, e a tabela 4, para pacientes pediátricos. Lembramos que a dose não deve ser ajustada nas primeiras 24 horas^{34,35}.

Nota: Em alguns antimicrobianos, quando métodos intermitentes para terapia substitutiva renal são utilizados, deve-se atentar para o horário de administração da dose. Alguns requerem dose extra após a sessão, como forma de garantir níveis séricos adequados em pacientes graves, haja vista que grande parte dos antimicrobianos não é nefrotóxica. Atenção especial deve ser dada a medicamentos possivelmente nefrotóxicos. Outros antimicrobianos devem apenas ter sua dose usual administrada após a sessão. Do ponto de vista prático em muitas situações não é possível definir o momento em que se dará a terapia substitutiva renal, correndo-se o risco de perda de dose não administrada.

A diluição correta do medicamento é fundamental para preservação das propriedades físico-químicas dos medicamentos e para garantir compatibilidade com outros medicamentos administrados de forma concomitante. Há medicamentos que podem ser administrados em bolus com diluições mínimas, principalmente quando administradas em cateter venoso central. Também constitui aspecto importante a infusão correta, ou seja, a diluição permite reduzir as perdas com remanescentes nos equipos de infusão.

Nota: É possível para determinados medicamentos a diluição em volumes pequenos, desde que se use buretas para evitar perda de quantidade remanescente nos equipos de infusão. Caso não haja buretas disponíveis, sugere-se que a diluição mínima seja de 100 mL para evitar perdas significativas.

A velocidade de infusão está intimamente relacionada às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas (PK/PD) do antimicrobiano. Sabemos que estes classificam-se em dois tipos

principais. Os tempo-dependente tem sua atividade influenciada pelo tempo em que as concentrações plasmáticas são mantidas acima da concentração inibitória mínima bacteriana ($fT > CIM$). Os principais exemplos dessa categoria são os betalactâmicos. Já os antimicrobianos concentração-dependente tem sua atividade determinada pelo pico de concentração (concentração máxima, $C_{máx}/CIM$). Os principais exemplos são aminoglicosídeos. Há antimicrobianos com características mistas onde o determinante é a razão entre a área total sob a curva concentração.

Há estudos demonstrando que a penetração tecidual de betalactâmicos em infusão estendida é consistentemente mais elevada, em comparação com regimes de infusão em *bolus*³⁸. Todavia, de forma a atingir rapidamente a concentração inibitória mínima, deve-se priorizar a administração em *bolus* para a primeira dose para todos os antimicrobianos ao invés de infusão estendida. Metanálise de 2018 que comparou infusão prolongada versus infusão curta de β -lactâmicos antipseudomonas em pacientes com sepse observou que a infusão prolongada foi associada a um risco significativamente menor de mortalidade por todas as causas em comparação com a infusão curta. Além disso, a análise de subgrupo demonstrou que os estudos que utilizaram uma dose de ataque no braço de infusão prolongada tiveram uma redução significativa na taxa de mortalidade³⁹.

Em junho/2024, um importante estudo (BLING 3), conjuntamente com uma nova metanálise, a respeito do tema foram publicados. A revisão sistemática com metanálise, já incluindo os dados do estudo BLING3, avaliou se a administração de β -lactâmicos por infusão prolongada foi associada à redução da mortalidade por todas as causas em 90 dias e a outros desfechos relevantes em comparação com a infusão intermitente em pacientes adultos. Foram incluídos 18 ensaios. Meropenem foi estudado em 11, piperacilina-tazobactam em 8, cefepima em 3, ticarcilina/clavulanato em 2 e amoxicilina/clavulanato, ampicilina/ sulbactam, ceftriaxona e imipenem-cilastatina em 1 cada. A infusão prolongada foi definida como administração de antibiótico β -lactâmico por 2 horas ou mais durante um intervalo de dosagem) ou uma infusão contínua (administração intravenosa de antibiótico

β -lactâmico que pode ser administrada como uma infusão sequencial de 6, 8, 12 ou 24 horas). A infusão intermitente foi definida como β -lactâmico intravenoso administrado por menos de 2 horas durante um intervalo de dosagem⁴⁰.

Como resultado principal, o risco relativo (RR) estimado para mortalidade por todas as causas em 90 dias para infusões prolongadas de antibióticos β -lactâmicos em comparação com infusões intermitentes foi de 0,86 (IC 95%, 0,72-0,98). Também foi associada à redução do risco de mortalidade em unidade de terapia intensiva (UTI) (RR, 0,84; IC 95%, 0,70-0,97) e um aumento na cura clínica (RR, 1,16; IC 95%, 1,07-1,31), mas sem impacto na cura microbiológica (RR, 1,18; IC 95%, 0,96-1,48), tempo de permanência em UTI (diferença média, -0,42; IC 95%, -1,09 a 0,26) e eventos adversos (RR, 0,89; IC 95%, 0,51-1,57). Na conclusão do estudo, é descrito que a evidência atual apresenta um alto grau de certeza para os médicos considerarem infusões prolongadas como um padrão de tratamento de pacientes adultos com sepse ou choque séptico⁴⁰.

O estudo BLING 3 foi um ensaio clínico internacional, aberto e randomizado, realizado em 104 UTIs. Foram randomizados 7202 participantes adultos tratados com piperacilina/tazobactam ou meropenem para receber uma dose equivalente de 24 horas de um antibiótico β -lactâmico por infusão contínua ou intermitente (administração em 30 minutos). O principal foco primário de infecção foi pulmonar (59,1%). A taxa de mortalidade 90 dias após a randomização foi 24,9% para o grupo de infusão contínua e 26,8% para o grupo de infusão intermitente (diferença absoluta, -1,9%; IC 95%, -4,9% a 1,1%; OR, 0,91; IC 95%, 0,81 a 1,01). A análise ajustada mostrou redução significativa da mortalidade (diferença absoluta, -2,2% (IC95%, -5,5% a 1,1%; OR, 0,89 [IC95%, 0,79 a 0,99] com $p = .04$)⁴¹.

Em relação aos demais desfechos analisados, houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de cura clínica em 14 dias após a randomização em favor do grupo de infusão contínua. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas taxas de nova aquisição, colonização ou infecção por um microrganismo

multirresistente ou infecção por *Clostridioides difficile*, mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar. Também não houve diferenças estatísticas nos dias vivos e livres de internação em UTI, internação hospitalar, ventilação mecânica e terapia renal substitutiva⁴¹.

É concluído no estudo que apesar de não ter sido observada significância estatística na redução da mortalidade em 90 dias, o intervalo de confiança em torno da estimativa do efeito inclui um benefício clinicamente importante. E o significado clínico deste achado é ainda apoiado pelo aumento das taxas de cura clínica no grupo de infusão contínua⁴¹.

Os resultados desses estudos fazem com que o ILAS recomende que pacientes críticos com disfunção, independente da presença de choque, recebam dose estendida ou contínua para todos os betalactâmicos, exceto na primeira dose. Caso a instituição não tenha condições para tal procedimento, pode-se administrar o antimicrobiano em tempo normal. Os tempos de infusão recomendados estão disponíveis nas tabelas 1 (para uso adulto) e 2 (para uso pediátrico), especificando os tempos de cada droga.

3º Passo: Administração otimizada

A administração de terapia antimicrobiana endovenosa otimizada e precoce, dentro da 1ª hora do reconhecimento da sepse, é o recomendável^{6,7}. No entanto, outros aspectos são também relevantes e, muitas vezes, não priorizados.

Acesso adequado

Como mencionado anteriormente, a via endovenosa é a mais recomendada para administração em pacientes sépticos. Os antimicrobianos devem ser administrados como bolus ou em infusão rápida, de forma a atingir rapidamente os níveis terapêuticos para a dose inicial. Mesmo os beta-lactâmicos devem ser administrados, de forma segura, como *bolus* ou infusão rápida^{6,7}.

A administração por via intraóssea, passível de rápido estabelecimento, pode ser aplicável para a administração das doses iniciais de qualquer antimicrobiano, com as mesmas diluições e outras orientações aplicáveis ao acesso endovenoso. Embora seja uma via de acesso mais comumente aplicada na população pediátrica, esta também pode ser estabelecida em adultos^{6,7}. A administração por via intramuscular só deve ser considerada se o acesso venoso não for possível⁶.

Administração concomitante

Após devida avaliação de eventuais incompatibilidade físico-química entre antimicrobianos e outros fármacos (conforme tabela 5), na prescrição de terapia conjunta é comum a dúvida sobre qual medicamento administrar primeiro. A literatura carece de estudos sobre ordem de administração em terapia concomitante. Assim, a recomendação deste guia se resume em priorizar doses em bolus, devendo estas serem administradas primeiro. Se ambos antimicrobianos necessitam administração em infusão rápida, e não em bolus, o de maior espectro deve ser inicialmente administrado. Para avaliação de terapia concomitante, indicamos a consulta às tabelas 6 e 7 deste guia, que incluem informações referentes a incompatibilidade

físico-química entre antimicrobianos e outras medicações (Tabela 6) e incompatibilidade físico-química entre antimicrobianos (Tabela 7).

Outro ponto relevante é a administração de medicamentos através de equipos. Devemos considerar que cerca de 20% do volume infundido no paciente permanece no equipo, quando tratamos de uma diluição de 100mL. Assim, considerando a necessidade de otimização da terapia antimicrobiana, é fundamental garantir a infusão do volume do medicamento presente no equipo, garantindo a administração de dose plena ao paciente.

4º Passo: reavaliação diária da terapia para desescalamento e suspensão

Visando reduzir a crescente ameaça dos microrganismos multirresistentes, devemos otimizar a terapia antimicrobiana, não apenas referente a sua indicação, mas também a sua duração. Em revisão publicada em 2022, foi demonstrado que cada dia de terapia antimicrobiana foi associada a um aumento de 4% nas chances de ocorrer um evento adverso. Além disso, também foi observado que a probabilidade de um evento adverso grave foi 9% maior a cada dia adicional de exposição a antibióticos⁴².

As diretrizes recomendam para adultos com diagnóstico inicial de sepse ou choque séptico e controle adequado do foco, o uso de terapia antimicrobiana de duração mais curta⁶. Duração mais prolongada pode ser requerida em pacientes com resposta clínica protraída, com imunodeficiências, foco não controlado, bacteremia por *Staphylococcus aureus* e fúngicas. Em relação à suspensão do tratamento, uma abordagem mais racional inclui o uso de parâmetros de resposta clínica, como resolução da febre, leucocitose ou uso de biomarcadores que permitam avaliar a evolução do paciente grave. A avaliação destes parâmetros permite a racionalização do tempo de tratamento em função da resposta. Além disso, possibilita reconhecer precocemente situações clínicas em que a resposta está comprometida. Outra estratégia possível, é a duração fixa de tratamento, que demonstrou redução na duração da terapia entre 3 e 7 dias⁴³.

Uma vez que o patógeno seja identificado nas análises microbiológicas, é fundamental que haja a redução do espectro para cobrir de maneira específica o patógeno isolado e diminuir a exposição desnecessária a antimicrobianos de espectro mais amplo. Embora frequentemente considerada como uma medida voltada a minimizar os riscos de emergência de resistência, dados clínicos sugerem melhores desfechos em pacientes nos quais o desescalamento foi realizado quando possível⁴⁴.

As principais recomendações das diretrizes de tratamento da sepse sobre desescalamento e suspensão de antimicrobianos estão disponíveis nos quadros 5 e 6.

Quadro 5 – Principais recomendações sobre descalonamento e suspensão de antimicrobianos no manejo da sepse – adulto

- Para adultos com suspeita de sepse ou choque séptico, mas infecção não confirmada, recomendamos reavaliar continuamente e procurar diagnósticos alternativos e interromper os antimicrobianos empíricos se uma causa alternativa da doença for demonstrada ou fortemente suspeita.
- Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos a avaliação diária para descalonamento de antimicrobianos ao invés de utilizar duração fixa de terapia sem reavaliação diária para descalonamento.
- Para adultos com diagnóstico inicial de sepse ou choque séptico e controle adequado do foco, sugerimos o uso de terapia antimicrobiana de duração mais curta ao invés de mais longa.
- Para adultos com diagnóstico inicial de sepse ou choque séptico e controle do foco adequado onde a duração ideal da terapia não é clara, sugerimos o uso de procalcitonina e avaliação clínica para decidir quando descontinuar os antimicrobianos ao invés da avaliação clínica isolada.

Fonte: Adaptação de Evans et al, 2021⁶

Quadro 6 – Principais recomendações sobre descalonamento e suspensão de antimicrobianos no manejo da sepse – pediatria

- Uma vez que o(s) patógeno(s) e sua sensibilidade estejam disponíveis, recomenda-se a redução do espectro da cobertura da terapia antimicrobiana - Boa prática clínica.
- Se não houver identificação de patógeno, recomenda-se a redução do espectro ou a interrupção da terapia antimicrobiana empírica, de acordo com a apresentação clínica, sítio de infecção, fatores de risco do hospedeiro, e adequação da melhora clínica conforme discussão com profissional responsável por doenças infecciosas da Instituição.
- Em crianças com choque séptico ou sepse associada à disfunção orgânica que estejam em uso de terapia antimicrobiana, recomenda-se avaliação diária (ex: avaliação clínica, laboratorial) para descalonamento da terapia antimicrobiana - Boa prática clínica.

OBS: Esta avaliação deve incluir uma revisão da indicação em andamento para a terapia antimicrobiana após as primeiras 48h que é guiada pelos resultados microbiológicos e em resposta a melhora clínica e/ou evidência de resolução da infecção. Esta recomendação se aplica a pacientes sendo tratados com terapia empírica, alvo e combinada.

- Recomenda-se determinar a duração da terapia antimicrobiana de acordo com o sítio da infecção, etiologia microbiana, resposta ao tratamento e capacidade de obter controle do foco. - Boa prática clínica.

Fonte: Adaptação de Weiss et al, 2020⁷

Referências bibliográficas

1. Seymour, CW, Gesten F, Prescott, HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376:2235-2244.
2. Lisboa T & Nagel, F. Terapia antimicrobiana na Sepse. In: Azevedo, LCP & Machado FR. *Sepse*. 2ª ed – Rio de Janeiro: Atheneu 2019.
3. Instituto Latino Americano de Sepse. Roteiro de Implementação de protocolo assistencial gerenciado de sepse. Programa de melhoria de qualidade. 5 ed – São Paulo: 2019.
4. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM ET AL. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200-211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
5. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA ET AL. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Nov;17(11):1180-1189. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5.
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181-1247.
7. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Intensive Care Med*. 2020; 21(2):52-106.
8. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, Kollef MH, Lipman J, Nair GB. Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care*. 2021 Aug 26;25(1):307. doi: 10.1186/s13054-021-03736-w.
9. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328(7441): 668.
10. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a metaanalytic/meta-regression study. *Crit Care Med*. 2010; 38: 1651-

64.

11. Sjövall F, Perner A, Hylander Møller M. Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis - A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect.* 2017 Apr;74(4):331-344. doi: 10.1016/j.jinf.2016.11.013.

12. Torres A, Cilloniz C, Niederman M.S. et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers* 7, 25 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0>.

13. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014 Feb;42(2):420-32. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a66b9b.

14. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.

15. Hyun H, Song JY, Yoon JG, Seong H, Noh JY, Cheong HJ, Kim WJ. Risk factor-based analysis of community-acquired pneumonia, healthcare-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia: Microbiological distribution, antibiotic resistance, and clinical outcomes. *PLoS One.* 2022 Jun 29;17(6):e0270261. doi: 10.1371/journal.pone.0270261.

16. Garau J, Ostermann H, Medina J, Avila M, McBride K, Blasi F; REACH study group. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Sep;19(9):E377-85. doi: 10.1111/1469-0691.12235.

17. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AES, Ansaloni L, Adesunkanmi AK, Augustin G, Bala M, Baraket O, Biffi WL, Ceresoli M, Cerutti E, Chiara O, Cicuttin E, Chiarugi M, Coimbra R, Corsi D, Cortese F, Cui Y, Damaskos D, de Angelis N, Delibegovic S, Demetrashvili Z, De Simone B, de Jonge SW, Di Bella S, Di Saverio

S, Duane TM, Fugazzola P, Galante JM, Ghnam W, Gkiokas G, Gomes CA, Griffiths EA, Hardcastle TC, Hecker A, Herzog T, Karamarkovic A, Khokha V, Kim PK, Kim JI, Kirkpatrick AW, Kong V, Koshy RM, Inaba K, Isik A, Ivatury R, Labricciosa FM, Lee YY, Leppäniemi A, Litvin A, Luppi D, Maier RV, Marinis A, Marwah S, Mesina C, Moore EE, Moore FA, Negroi I, Olaoye I, Ordoñez CA, Ouadji M, Peitzman AB, Perrone G, Pintar T, Pipitone G, Podda M, Raşa K, Ribeiro J, Rodrigues G, Rubio-Perez I, Sall I, Sato N, Sawyer RG, Shelat VG, Sugrue M, Tarasconi A, Tolonen M, Viaggi B, Celotti A, Casella C, Pagani L, Dhingra S, Baiocchi GL, Catena F. WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg.* 2022 Jan 15;17(1):3. doi: 10.1186/s13017-022-00406-2.

18. Bouza E, Burillo A. Current international and national guidelines for managing skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2022 Apr 1;35(2):61-71. doi: 10.1097/QCO.0000000000000814.

19. Gillet Y, Lorrot M, Minodier P, Ouziel A, Haas H, Cohen R. Antimicrobial treatment of skin and soft tissue infections. *Infect Dis Now.* 2023 Nov;53(8S):104787. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104787.

20. Kaye KS, Gupta V, Mulgirigama A, Joshi AV, Scangarella-Oman NE, Yu K, Ye G, Mitrani-Gold FS. Antimicrobial Resistance Trends in Urine *Escherichia coli* Isolates From Adult and Adolescent Females in the United States From 2011 to 2019: Rising ESBL Strains and Impact on Patient Management. *Clin Infect Dis.* 2021 Dec 6;73(11):1992-1999. doi: 10.1093/cid/ciab560.

21. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.

22. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, Ansaloni L, Bala M, Balogh ZJ, Beltrán MA, Ben-Ishay O, Biffi WL, Birindelli A, Cainzos MA, Catalini G, Ceresoli M, Che Jusoh A, Chiara O, Coccolini F, Coimbra R, Cortese F, Demetrashvili Z, Di Saverio S, Diaz JJ, Egiev VN, Ferrada P, Fraga GP, Ghnam WM, Lee JG, Gomes CA, Hecker A, Herzog T, Kim JI, Inaba K, Isik A, Karamarkovic A, Kashuk J, Khokha V, Kirkpatrick AW, Kluger Y, Koike K, Kong VY, Leppäniemi A, Machain GM, Maier RV, Marwah S, McFarlane ME, Montori G, Moore EE, Negroi I, Olaoye I, Omari AH, Ordonez CA, Pereira BM, Pereira Júnior GA, Pupelis G, Reis T, Sakakhushev B, Sato

N, Segovia Lohse HA, Shelat VG, Søreide K, Uhl W, Ulrych J, Van Goor H, Velmahos GC, Yuan KC, Wani I, Weber DG, Zachariah SK, Catena F. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2017 Jul 10;12:29. doi: 10.1186/s13017-017-0141-6.

23. Muteeb G, Rehman MT, Shahwan M, Aatif M. Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Nov 15;16(11):1615. doi: 10.3390/ph16111615.

24. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, Kollef M, Li Bassi G, Luna CM, Martin-Loeches I, Paiva JA, Read RC, Rigau D, Timsit JF, Welte T, Wunderink R. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017 Sep 10;50(3):1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017.

25. Wu H, Harder C, Culley C. The 2016 Clinical Practice Guidelines for Management of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia. *Can J Hosp Pharm.* 2017 May-Jun;70(3):251-252. doi: 10.4212/cjhp.v70i3.1667.

26. Buetti N, Timsit JF. Management and Prevention of Central Venous Catheter-Related Infections in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019 Aug;40(4):508-523. doi: 10.1055/s-0039-1693705.

27. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG, Shoham S, Reboli A, Barron MA, Sims C, et al. Improvement of a clinical prediction rule for clinical trials on prophylaxis for invasive candidiasis in the intensive care unit. *Mycoses.* 2011;54(1):46-51.

28. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT; Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of

community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(7):e25-76. doi: 10.1093/cid/cir531.

29. Aldardeer NF, Alshreef MM, Alharbi EA, Aljabri AK, Aljawadi MH, Almangour TA, Alobaili S, Alarifi MI, Alomari A, Alhammad AM. Early Versus Late Antipseudomonal β -Lactam Antibiotic Dose Adjustment in Critically Ill Sepsis Patients With Acute Kidney Injury: A Prospective Observational Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2024 Feb 1;11(3):ofae059. doi: 10.1093/ofid/ofae059.

30. Phe K, Heil EL, Tam VH. Optimizing Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Management in Patients with Sepsis: A Review. *J Infect Dis*. 2020 Jul 21;222(Suppl 2):S132-S141. doi: 10.1093/infdis/jiaa118.

31. Roberts JA, Kruger P, Paterson D, et al. Antibiotic resistance what's dosing got to do with it? *Crit Care Med* 2008;36: 2433-40.

32. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14:R126.

33. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteremia? *Lancet Infect Dis*. 2004;4:519-527.

34. Crass RL, Rodvold KA, Mueller BA, et al. Renal dosing of antibiotics: are we jumping the gun? *Clin Infect Dis*. 2019;68:1596-1602.

35. Hoff BM, Maker JH, Dager WE, et al. Antibiotic dosing for critically ill adult patients receiving intermittent hemodialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy, and continuous renal replacement therapy: An update. *Ann Pharmacother*. 2020 Jan;54(1):43-55.

36. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-90.

37. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.

38. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64: 142-50.
39. Kiran P, Nadir Y, Gencer S. Clinical efficacy and safety of prolonged versus intermittent administration of antipseudomonal beta-lactam antibiotics in adults with severe acute infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother.* 2023 Sep;29(9):855-862. doi: 10.1016/j.jiac.2023.05.008.
40. Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, Di Tanna GL, Dulhunty JM, Elkady H, Eriksson L, Hasan MS, Khan AB, Lipman J, Liu X, Monti G, Myburgh J, Novy E, Omar S, Rajbhandari D, Roger C, Sjövall F, Zaghil, Zangrillo A, Delaney A, Roberts JA. Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults with Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA.* 2024 Jun 12:e249803. doi: 10.1001/jama.2024.9803.
41. Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, Rajbhandari D, Billot L, Cotta MO, Davis JS, Finfer S, Hammond NE, Knowles S, Liu X, McGuinness S, Mysore J, Paterson DL, Peake S, Rhodes A, Roberts JA, Roger C, Shirwadkar C, Starr T, Taylor C, Myburgh JA, Lipman J; BLING III Study Investigators. Continuous vs Intermittent β -Lactam Antibiotic Infusions in Critically Ill Patients with Sepsis: The BLING III Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2024 Jun 12:e249779. doi: 10.1001/jama.2024.9779.
42. Curran J, Lo J, Leung V, Brown K, Schwartz KL, Daneman N, Garber G, Wu JHC, Langford BJ. Estimating daily antibiotic harms: an umbrella review with individual study meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Apr;28(4):479-490. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.022.
43. Arulkumaran N, Khpal M, Tam K, Baheerathan A, Corredor C, Singer M. Effect of Antibiotic Discontinuation Strategies on Mortality and Infectious Complications in Critically Ill Septic Patients: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Crit Care Med.* 2020 May;48(5):757-764. doi: 10.1097/CCM.0000000000004267.
44. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. Deescalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32: 2183-90.

ANEXO



ATM – antimicrobianos

AUC_{0-24h} - área total sob a curva concentração-tempo ao longo de 24 horas.

AUC_{0-24h}/CIM - razão entre área total sob a curva concentração-tempo ao longo de 24 horas e a CIM da bactéria.

Clearance (Cl) - quantifica a eliminação irreversível do fármaco por metabolismo e/ou excreção.

C_{máx} - pico de concentração após uma dose única.

C_{máx}/CIM - razão entre a concentração de pico e a concentração inibitória mínima (CIM) da bactéria.

DC – débito cardíaco

ECMO – Oxigenação por membrana extracorpórea

Farmacocinética - estudo da dinâmica da absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos, ou seja, os fatores que influenciam sua concentração plasmática e tecidual.

Farmacodinâmica - o estudo da relação entre a concentração do fármaco e seu efeito farmacológico.

f_{T>MIC} - tempo entre um intervalo de doses em que a concentração plasmática excede a concentração inibitória mínima (CIM) da bactéria.

Infusão contínua – Administração de medicamento em intervalo de tempo superior a 60 minutos, sem interrupção.

Infusão em bolus - Administração de medicamento direto na veia em curto espaço de tempo, geralmente 1 – 3 minutos.

Infusão intermitente - Administração de medicamento em tempo superior a 60 minutos, porém não contínuo.

Infusão lenta - Administração de medicamento em intervalo de tempo de 30 a 60 minutos.

Infusão rápida - Administração de medicamento em intervalo de tempo de 1 a 30 minutos.

IRAS - infecção associada à assistência à saúde. Infecção associada a um procedimento ou dispositivo invasivo realizado durante a internação hospitalar ou relacionada a outros tipos de assistência à saúde como atendimento domiciliar ou ambulatorial (hemodiálise, quimioterapia).

Ligação protéica - medida da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas (principalmente albumina e α_1 glicoproteína). Dependem do equilíbrio entre a afinidade à proteína, concentração da droga e a concentração protéica.

Meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) - tempo necessário para que a concentração plasmática caia pela metade. A meia-vida é um parâmetro derivado do clearance e do volume de distribuição.

Sepse de origem comunitária - sepsis identificada no momento da internação hospitalar ou até as primeiras 72 horas da hospitalização, com exceção daquelas atribuídas a procedimentos invasivos executados nesse período (ex.: cirurgia, intubação orotraqueal).

Terapia empírica - uso inicial de antimicrobianos baseado nos agentes mais prováveis da infecção.

$t_{\text{máx}}$ - tempo após a administração até atingir a $C_{\text{máx}}$.

Volume de distribuição (Vd) - volume aparente de fluido que contém a dose total administrada na mesma concentração que a plasmática.

TABELAS



Tabela 1

Terapia antimicrobiana otimizada – adultos

Medicamento	dose de ataque	dose	Ajuste de dose para insuficiência renal ^A	ADULTO			Estabilidade após diluição	
				Diluição (mL)	Tempo de infusão (min)	Diluição (mL)		Tempo de infusão (min)
antibiótica B lipossomal		3-6mg/kg/dia	Não necessário ajuste de dose	SG 5% 250	120	Não recomendado	6 horas refrigerada (2 a 8 °C)	
amicacina ^B	15 mg/Kg/dia a cada 24 horas. Ajuste de dose de acordo com nível sérico		CrCl >50 mL/min: Não é necessário ajuste CrCl 10 - 50 mL/min: 7,5 mg a cada 12 horas CrCl <10 mL/min: 7,5 mg a cada 12 horas CrCl 30-40: 4 mg/kg a cada 24h CrCl 20-30: 7,5 mg/kg a cada 48h CrCl 10-20: 4 mg/kg a cada 48h CrCl <10: 3 mg/kg a cada 72h	SF 0,9% ou SG 5% 250	60	SF 0,9% ou SG 5% 100	24 horas em temperatura ambiente (25 °C)	
ampicilina	2g	1 - 2g a cada 4 - 6 horas	CrCl >50 mL/min: Não é necessário ajuste CrCl 10 - 50 mL/min: Administrar a cada 6 - 12 horas CrCl <10 mL/min: Administrar a cada 12 - 24 horas CrCl <30-90: 1-2 g a cada 4-6h CrCl 30-50: 1-2 g a cada 6-8h CrCl 10-30: 1-2 g a cada 8-12	infusão estendida * SF 0,9% ou SG 5% 100	240 (4h)*	SF 0,9% e SG 5% 50 (em bureta)	8 horas em temperatura ambiente (25 °C) em SF 0,9% 4 horas em temperatura ambiente (25 °C) em SG5%. Informações inconclusivas sobre estabilidade	
anidulafungina	200 mg primeiro dia	100 mg a cada 24 horas	Não necessário ajuste de dose	SF 0,9% 100 (100 mg) SF 0,9% 200 (200 mg)	90 180*	Não recomendado	24 horas refrigerada (2 a 8 °C)	
casopfungina	70 mg primeiro dia	50mg a cada 24 horas	Não é necessário ajuste de dose	SF 0,9% 250 (50 mg) SF 0,9% 250 (70 mg)	60	Não recomendado infusão rápida, mas dose 50mg pode ser diluído em 100mL quando necessário.	24 horas em temperatura ambiente (25 °C) 48 horas refrigerado (2 a 8 °C)	
cefepime	2g	2g a cada 8 a 12 horas	CrCl >60 mL/min: Não é necessário ajuste CrCl 30 - 60 mL/min: mesma dose a cada 12 horas CrCl 11 - 29 mL/min: metade da dose a cada 12 horas CrCl <10 mL/min: metade da dose a cada 24 horas	SF 0,9% e SG 5% 100	240 (4h)* Literatura ainda questiona eficácia clínica quando comparado a infusão em 30 para pacientes com fibrose cística	SF 0,9% e SG 5% 20 à 50 (em bureta)	24 horas em temperatura ambiente (25 °C) 7 dias refrigerado (2 a 8 °C)	
cefotaxima		2 g cada 6 - 8 horas	CrCl >50 mL/min: Não é necessário ajuste CrCl 10 - 50 mL/min: Administrar a cada 6 - 12 horas CrCl <10 mL/min: Administrar a cada 24 horas CrCl >50-90: 2 g a cada 8-12h CrCl 10-50: 2 g a cada 12-24h CrCl <10: 2 g a cada 24h	SF 0,9% e SG 5% 100	240 (4h)* Administração descrita em 30 min	SF 0,9% e SG 5% 20 à 50 (em bureta)	24 horas em temperatura ambiente (25 °C)	
ceftazidima	2g	2g a cada 8 horas	CrCl 31 - 50 mL/min: 1 g cada 12 horas CrCl 16 - 30 mL/min: 1 g cada 24 horas CrCl 6 - 15 mL/min: 500 mg cada 24 horas CrCl <5 mL/min: 500 mg cada 48 horas	SF 0,9% e SG 5% 100	240 (4h)*	SF 0,9% e SG 5% 20 à 50 (em bureta)	12 horas temperatura ambiente (25 °C) ou 7 dias sob refrigeração (2 a 8 °C)	

Tabela 1

Terapia antimicrobiana otimizada – adultos

cefazidim/avibactam - Atenção: 0,94g (0,75g cefazidima e 0,19g avibactam = 4,5mL do frasco reconstituído); 1,25g (1g cefazidima e 0,25g avibactam = 6mL do frasco reconstituído) e 2,5g (2g cefazidima e 0,5g avibactam = 12mL do frasco reconstituído)	2,5g a cada 8 horas	CrCl >50 mL/min: Não é necessário ajuste CrCl 30 - 50 mL/min: 750 a 1,5g (50%) cada 8 horas CrCl 16 - 30 mL/min: 375 a 750 (75 %) a cada 12 horas CrCl <15 mL/min: 0,94g a cada 48 horas CrCl >50-90: 2,5g a cada 8h CrCl 31-50: 1,25 g a cada 8h CrCl 16-30: 0,94 g a cada 12h CrCl 6-15 (± HD): 0,94 g a cada 24h CrCl ≤5 (± HD): 0,94 g a cada 48h	SF 0,9% e SG 5% 100	120	Não recomen- dado	12 horas temperatura ambiente (25 °C) ou 24h sob refrigeração (2 a 8 °C)
ceftriaxone/azobactam	1,5g a 3g a cada 8 horas	CrCl >50-90: 1,5 - 3 g a cada 8h CrCl 30-50: 750 mg - 1,5 g a cada 8h CrCl 15-29: 375 mg - 750 mg a cada 8h	SF 0,9%, e SG 5% 100	180 (3h)*	Não recomendado	24h temperatura ambiente (25 °C) 48 horas refrigerado (2 a 8 °C)
ceftriaxona	2g	Não é necessário ajuste de dose	SF 0,9%, e SG 5% 100	240 (4h)*	SF 0,9% e SG 5% 20 a 50 (em bureta)	6 horas em temperatura ambiente 24 horas refrigerado (2 a 8 °C)
clantromicina	500 mg a cada 12 horas	CrCl ≥30 mL/min: Não é necessário ajuste CrCl < 30 mL/min: reduzir dose em 50 %	SF 0,9%, e SG 5% 250	60	Não recomendado	6 horas em temperatura am- biente (25 °C) ou 48 horas refrigerado (2 a 8 °C)
clindamicina	1,2 a 2,7g a cada 6 a 8 horas	Não é necessário ajuste de dose	SF 0,9%, e SG 5% 100	60	A infusão não deve exceder 30mg/ min. Concentração máxima da solução 12mg/mL.	48 horas em temperatura ambiente
fluconazol	400- 800 mg	CrCl >50 mL/min: Não é necessário ajuste CrCl ≤ 50 mL/min: reduzir dose em 50 %	bolsa pronta	60	Não recomendado	
gentamicina ^a	5 a 7mg/ kg/dia a cada 24 horas	CrCl ≥60 mL/min: Não é necessário ajuste CrCl 40 - 59 mL/min: administrar a cada 36 horas CrCl 20 - 39 mL/min: administrar a cada 48 horas CrCl < 20 mL/min: Administrar a dose inteira e as doses subsequentes conforme as concentrações séricas CrCl 60-80: 4 mg/kg a cada 24h CrCl 40-60: 3,5 mg/kg a cada 24h CrCl 30-40: 2,5 mg/kg a cada 24h CrCl 20-30: 4 mg/kg a cada 48h CrCl 10-20: 3 mg/kg a cada 48h CrCl <10: 2 mg/kg a cada 72h	SF 0,9% e SG 5% 100	60	SF 0,9% e SG 5% 20 a 50 (em bureta)	2 horas em temperatura ambiente (25 °C) 24 horas em temperatura ambiente (25 °C)
imipenem	1g	Dose de 1g 8/8h: CrCl ≥60 mL/min a <90 mL/min: 500 mg cada 6 horas CrCl ≥30 a <60 mL/min: 500 mg cada 8 horas CrCl ≥20 to <30 mL/min: 500 mg 12 horas CrCl < 15 mL/min: não recomendado administração Dose de 1g 6/6h CrCl ≥60 mL/min a <90 mL/min: 750 mg cada 8 horas CrCl ≥30 a <60 mL/min: 500 mg cada 6 horas CrCl ≥20 to <30 mL/min: 500 mg 12 horas CrCl < 15 mL/min: não recomendado administração	SF 0,9% e SG 5% 100	180 (3h)* Atenção a estabilidade 4h	Não recomendado	4 horas em temperatura ambiente (25 °C) ou 24 horas sob refrigeração (2 a 8 °C)

Tabela 1

Terapia antimicrobiana otimizada – adultos

	500-750 mg	500-750mg, EV cada 24horas	Dose de 750mg/dia: CrCl 20-49mL/min: 750mg a cada 48 horas. CrCl 10-19mL/min: 750mg inicialmente, seguido 500mg a cada 48 horas. Dose de 500mg/dia: CrCl 20-49mL/min: 500mg dose inicial, seguido de 250mg a cada 24 horas. CrCl 10-19mL/min: 500mg dose inicial, seguido de 250mg a cada 48 horas.	bolsa pronta	500mg: 60/750mg:90	Não recomendado	3 dias em temperatura ambiente
levofloxacino	1 a 2 g	500mg a cada 12 horas 1 a 2 g cada 8 horas	CrCl >50 mL/min: Não necessário ajuste CrCl 26 -50 mL/min: mesma dose a cada 12 horas CrCl 10 - 25 mL/min: metade da dose a cada 12 horas CrCl <10 mL/min: metade da dose a cada 24 horas	bolsa pronta infusão estendida SF 0,9% e SG 5% 100*	30 à 120 180 (3h)*	Não recomendado Sem diluir - Puro concentração máxima 50mg/mL	3 horas em temperatura ambiente (25 °C) ou 24 horas sob refrigeração (2 a 8 °C)
linezolid	1 a 2 g	600mg a cada 12 horas	Não é necessário ajuste de dose	bolsa pronta	30 à 120	Não recomendado	3 horas em temperatura ambiente (25 °C)
meropenem	1 a 2 g	1 a 2 g cada 8 horas	CrCl >50 mL/min: Não necessário ajuste CrCl 26 -50 mL/min: mesma dose a cada 12 horas CrCl 10 - 25 mL/min: metade da dose a cada 12 horas CrCl <10 mL/min: metade da dose a cada 24 horas	infusão estendida SF 0,9% e SG 5% 100*	180 (3h)*	Sem diluir - Puro concentração máxima 50mg/mL	3 horas em temperatura ambiente (25 °C) ou 24 horas sob refrigeração (2 a 8 °C)
metronidazol	500mg	500mg a cada 6-8 horas	CrCl < 10mL/min (não em diálise): considerar redução de 50% da dose a cada 12 horas Não é necessário ajuste de dose	bolsa pronta	30	Não recomendado	24 horas em temperatura ambiente (25 °C)
miconizina	100mg a cada 24 horas*	100mg a cada 24 horas* *Se a resposta do paciente for inadequada, a dose pode ser aumentada para 200mg/dia em pacientes com peso > 40kg ou 4mg/kg/dia em pacientes com peso ≤ 40	Não é necessário ajuste de dose	SF 0,9% e SG 5% 100	60	Não recomendado	24 horas em temperatura ambiente (25 °C)
moxifloxacino	400mg	400mg a cada 24 horas	Não é necessário ajuste de dose	bolsa pronta	60	Não recomendado	24 horas em temperatura ambiente (25 °C)
oxacilina	1-2g	1-2g a cada 4-6 horas	Não é necessário ajuste de dose	SF 0,9% 100	240 (4h)*	SF 0,9% 50 (em bureta)	6 horas em temperatura ambiente (25 °C)
piperacilina/tazobactam	4,5g	4,5g a cada 6 a 8 horas	CrCl > 20 -<40 mL/min: 4,5 a cada 8 horas ou 3,375g a cada 6 horas CrCl <20 mL/min: 4,5 a cada 12 horas ou 2,25g a cada 6 horas	Infusão estendida SF 0,9% e SG 5% 100 *	240 (4h)*	SF 0,9% ou SG 5% 50 (em bureta)	24 horas em temperatura ambiente (25 °C) 48 horas refrigerado (2 a 8 °C)
polimixina B	25.000U/kg (2,5mg/kg)	15.000-25.000U/kg/dia a cada 12 horas	Não é necessário ajuste de dose	*SG 5% 300 para cada 500.000U*	120	Não recomendado	72h sob refrigeração (2 a 8 °C). Porém o medicamento deve ser utilizado em até 48h, devido à estabilidade microbiana (RDC 67/2007).
polimixina E (colistina)	300 mg de colistina base	após 8 a 12 horas de dose de ataque: 2,5-5mg/kg/dia de colistina base a cada 6 a 12 horas	CrCl > 80 mL/minuto: não é necessário ajuste. CrCl 50-79mL/minuto: 2,5 -3,6 mg/kg/dia a cada 12 horas; CrCl 30-49mL/minuto: 2,5 mg/kg/dia a cada 24 horas ou a cada 12 horas; CrCl 10-29mL/minuto: 1,5 mg/kg a cada 36 horas;	SF 0,9% e SG 5% 250	120	SF 0,9% 50 (em bureta)	24 horas em temperatura ambiente (25 °C)

Tabela 1

Terapia antimicrobiana otimizada – adultos

teicoplanina	3 doses de 400mg IV a cada 12 horas, seguida de uma dose de manutenção de 400mg EV ou IM 1 vez/dia - dose padrão de 400mg corresponde a aproximadamente 6mg/kg. Em pacientes com mais de 85kg, deve-se utilizar a dose de 6mg/kg	Após o quarto dia de tratamento: C/Cr < 40-60 mL/minuto: Administrar 50% da dose inicial a cada 24h ou 100% a cada dois dias; C/Cr < 40 mL/minuto: 1/3 da dose inicial ou 100% a cada três dias.	SF 0,9%, e SG 5%,100	30	SF 0,9%, 20 a 50 (em bureta)	5D	24 horas refrigerada (2 a 8 °C)
vancomicina ^a	25-30mg/kg, 15 a 20mg/kg/dose a cada 8 ou 12 horas; Dose ajustada de acordo com coleta de nível sérico	Dose de ataque de 25-30mg/kg, após 12 horas; C/cr 20-49mL/minuto: inicia com 15 a 20mg/kg/dose (usual); 750-1500mg) a cada 24 horas; C/cr < 20mL/minuto: intervalos mais longos, conforme concentração sérica.	SF 0,9%, 250	60	Não recomendado		24 horas em temperatura ambiente (25 °C)
<p>a: clearance de creatinina calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault b: ajuste de dose de acordo com nível sérico c: considerado infusão rápida tempos ≤ 30min d: Tempos de 5min podem ser administrados com seringa diretamente no acesso venoso * caso não for possível fazer infusão estendida, administrar pelo tempo habitualmente utilizado</p>							

Tabela 2

Terapia antimicrobiana otimizada – pediatria

Medicamento	Dose de ataque	Dose	Ajuste de dose para insuficiência renal	Pediatria			Estabilidade após diluição	
				Diluição (mL)	Tempo de infusão (min)	Tempo de diluição (mL)		
antibiótica B lipossomal		3mg/kg/dose	Não necessário ajuste renal	AVP SG 5% (Conc. 2mg/mL)	120	CVC SG 5% (Conc. 2mg/mL)	120	6 horas refrigerada (2 a 8 °C)
amitacina	10mg/Kg - neonato. Não realizar dose de ataque em lactente e crianças	7.5mg/kg/dose 12/12h 15 - 20mg/mg/kg/dia 8, 12h ou 24hC	Ajustes baseados nas doses de 5 - 7.5mg/kg/dose 8/8h CrCl 30 - 50mL/min 12 - 18h CrCl 10 - 29mL/min 18 - 24h CrCl < 10mL/min 48/72h	SF 0.9% ou SG 5% (Conc. 5mg/mL)	30 - 60 60-120 (lactente)	SF 0.9% ou SG 5% (Conc. 5mg/mL)	60	24h em temperatura ambiente
ampicilina		200mg/Kg/dia, cada 4 a 6 horas	CrCl 30- 50mL/min: 35-50mg/kg/dose 8/8h; CrCl 10 - 29mL/min: 35-50mg/kg/dose 12/12h; CrCl < 10mL/min: 35-50mg/kg/dose 1x	SF 0.9% (Conc. 30mg/mL)	15	SF 0.9% (Conc. 30mg/mL)	15	8 horas em temperatura ambiente (25 °C) em SF 0.9%. 4 horas em temperatura ambiente (25 °C) em SG5%
antidulafingina*		3mg/kg/dose ataque, seguida 1,5mg/kg/dose. Não exceder ataque 200mg e dose sequencial 100mg	Não necessário ajuste renal	SF 0.9% ou SG 5% (Conc. 0.8mg/mL)	Taxa de infusão: 1,4mL/min	SF 0.9% (Conc. 0.8mg/mL)	Taxa de infusão: 1,4mL/min	24 horas refrigerada (2 a 8 °C)
casofungina		< 3meses - 25mg/m ² /dose (dose máx. 50mg); > 3meses 70mg/m ² /dose ataque (dose máx. 70mg) e 50mg/m ² /dose (dose máx. 50mg)	Não necessário ajuste renal	SF 0.9% (Conc. 0,47mg/mL)	60	SF 0.9% (Conc. 0,47mg/mL)	60	24 horas em temperatura ambiente (25 °C) 48 horas refrigerado (2 a 8 °C)
cefepime		150 mg/kg/dia, 8/8h. Máx. 2g/dose	CrCl 30- 60mL/min: 50mg/kg/dose 12/12h; CrCl 11 - 29mL/min: 50mg/kg/dose 1x/dia; CrCl < 11mL/min: 50mg/kg/dose 1x/dia Máx. 1g/dose	SF 0.9% (Conc. 40mg/mL)	30	SF 0.9% (Conc. 40mg/mL)	30	24 horas em temperatura ambiente (25 °C) 7 dias refrigerado (2 a 8 °C)
cefotaxima		150 - 180mg/kg/dia, 8/8h. Máx. 8g/dia	CrCl 30- 50mL/min: 35-70mg/kg/dose 8-12h; CrCl 10 - 29mL/min: 35-70mg/kg/dose 12h; CrCl < 10mL/min: 35-70mg/kg/dose 1x/dia	SF 0.9% (Conc. 50mg/mL)	15	SF 0.9% (Conc. 50mg/mL)	15	24 horas em temperatura ambiente (25 °C) ou 7 dias sob refrigeração (2 a 8 °C)
cefazidima		200mg/kg/dose, 8/8h. Máx. 6g/dia.	CrCl 30 - 50mL/min: 30mg/kg/dose 12h; CrCl 10 - 29mL/min: 50mg/kg/dose 24h; CrCl < 10mL/min: 50mg/kg/dose 48h	SF 0.9% (Conc. 40mg/mL)	15	SF 0.9% (Conc. 40mg/mL)	15	12 horas temperatura ambiente (25 °C) ou 7 dias sob refrigeração (2 a 8 °C)
cefazidima/avibactam - Atenção: 0,94g (0,75g cefazidima e 0,19g avibactam = 4,5mL do frasco reconstituído); 1,25g (1g cefazidima e 0,25g avibactam = 6mL do frasco reconstituído) e 2,5g (2g cefazidima e 0,5g avibactam = 12mL do frasco reconstituído);		≥ 3 meses a < 6meses: 50mg/kg/dose 8/8h; ≥ 6 meses a < 18anos: 62,5mg/kg/dose 8/8h. Máx 2,5g*	Não dados em literatura para ajuste em ≥3meses e < 2anos. ≥2anos e <18anos => CrCl 31 - 50mL/min: 31,25mg/kg/dose 8h; máx 1,250g; CrCl 16 - 30mL/min: 23,75mg/kg/dose 12h; máx. 937,5mg; CrCl 6 - 15mL/min: 23,75mg/kg/dose 24h; máx. 937,5mg; CrCl ≤ 5mL/min: 23,75mg/kg/dose 48h; máx. 937,5mg	SF 0.9% ou SG 5% (Conc. de cefazidima 40mg/mL e avibactam 2mg/mL)	120	SF 0.9% ou SG 5% (Conc. de cefazidima 40mg/mL e avibactam 8mg/mL)	120	12 horas temperatura ambiente (25 °C) ou 24h sob refrigeração (2 a 8 °C)

Tabela 2

Terapia antimicrobiana otimizada – pediatria

ceftriaxone/azobactam	Não há indicação para público pediátrico na literatura até o momento	Não necessário ajuste renal - não dialisável	SF 0,9% (Conc. 20mg/mL)	30	SF 0,9% (Conc. 40mg/mL)	15	24h temperatura ambiente (25 °C) ou 48h sob refrigeração (2 a 8 °C)
ceftriaxona	100 mg/Kg/dia - 12/12h ou 24h. Máx 4g/dia	Não necessário ajuste renal - não dialisável	SF 0,9% (Conc. 2mg/mL)	60	SF 0,9% (Conc. 2mg/mL)	60	6 horas em temperatura ambiente 24 horas refrigerado (2 a 8 °C)
claritromicina*	15 mg/kg/dia, 12/12h	CrCl \geq 30mL/min: não ajusta; CrCl < 30mL/min: diminui p 50% dose	SF 0,9% (Conc. 18mg/mL)	15	SF 0,9% (Conc. 18mg/mL)	15	6 horas em temperatura ambiente 48 horas refrigerado (2 a 8 °C)
clindamicina	40 mg/kg/dia, 6/6h. Máx. 2700mg/dia	Não necessário ajuste renal - não dialisável	Bolsa pronta	60	bolsa pronta	60	48 horas em temperatura ambiente
fluconazol	12mg/kg/dose 1x. Máx 600mg/dose	CrCl 10 - 50mL/min: 50% dose; CrCl < 10 mL/min: 50% dose 48h; Neonatos pela creatinina \geq 1,3mg/dL, estender o intervalo 48 - 72h	SF 0,9% (Conc. 2mg/mL)	30	SF 0,9% (Conc. 2mg/mL)	30	2 horas em temperatura ambiente (25 °C)
gentamicina	5 - 7,5mg/kg/dia 1x ou 8/8h (há uma grande variabilidade com faixas e até recém nascido). Coleta de Nível sérico. 5-7 mg/kg/dia/2,5 mg/kg a cada 8h	CrCl 30 - 50mL/min: 12-18h; CrCl 10 - 29mL/min: 18 - 24h; CrCl < 10mL/min: 48-72h	SF 0,9% (Conc. 5mg/mL)	30	SF 0,9% (Conc. 5mg/mL)	30	4 horas em temperatura ambiente (25 °C) ou 24 horas sob refrigeração (2 a 8 °C)
impipenam	100mg/kg/dia 6/6h. Máx. 4g/dia <1 sem, peso \geq 1,5 kg; 25 mg/kg a cada 12h 1 sem to 4 sem, peso \geq 1,5 kg; 25 mg/kg a cada 8h 4 sem to 3 meses, peso \geq 1,5 kg; 25 mg/kg a cada 6h \geq 3 mmeses: 15-25 mg/kg a cada 6h	CrCl 30 - 50mL/min: 7-13mg/kg/dose 8/8h; CrCl 10 - 29mL/min: 7,5 - 12,5mg/kg/dose 12/12h; CrCl < 10mL/min: 7,5 - 12,5mg/kg/dose 1x/dia	bolsa pronta	60	bolsa pronta	60	
levofloxacino	20mg/Kg/dia 2x (6 meses - < 5 anos); 10mg/kg/dose 1x/dia (\geq 5 anos) dose máxima 750mg/dia	CrCl 10 - 29mL/min: 5-10mg/kg/dose 24h; CrCl < 10mL/min: 5-10mg/kg/dose 48h	bolsa pronta	60	bolsa pronta	60	
linezolid	1-11 anos: 10mg/kg/dose 8/8h. Máx 600mg/dose; \geq 12anos: 600mg 12/12h	Nenhum ajuste é recomendado. Há acúmulo de metabólitos no rim, analisar o risco desse acúmulo que é desconhecido.	bolsa pronta	30 - 120	bolsa pronta	30	
meropenem	40mg/kg/dose 8/8h 60 mg/kg/dia a cada 8h	CrCl 30 - 50mL/min: 40mg/kg/dose 12/12h; CrCl 10 - 29mL/min: 20mg/kg/dose 12/12h; CrCl < 10mL/min: 20mg/kg/dose 1x/dia	SF 0,9% (Conc. 40mg/mL)	15	Sem diluir - Puro	5	2 horas em temperatura ambiente (25 °C) ou 24 horas sob refrigeração (2 a 8 °C)
metronidazol	40 mg/kg/dia, 8/8h ou 6/6h. Máx 4g/dia	Não é necessário ajuste. Alentar se função renal muito diminuída, talvez necessário diálise para remoção de metabólitos.	bolsa pronta	30	bolsa pronta	30	
mizalungina	Neonato - 3meses: 4mg/kg/dose 1x; A partir de 4meses e < 30kg: 3 mg/kg, 1x/dia; >30kg: 2,5mg/kg/dose (máx. 150mg);	Não é necessário ajuste. Não dialisável	SF 0,9% (Conc. 1,5mg/mL)	60	SF 0,9% (Conc. 1,5mg/mL)	60	24 horas em temperatura ambiente (25 °C)
moxifloxacino	3meses - 2anos: 6mg/kg/dose 12/12h; 2-5anos: 5mg/kg/dose 12/12h; <45kg: 4mg/kg/dose. Máx. 200mg/dose	Não é necessário ajuste. Não dialisável	bolsa pronta	60	bolsa pronta	60	

Tabela 2

Terapia antimicrobiana otimizada – pediatria

oxacilina	200 mg/kg/dia, 6/6h; > 40 kg: 1 g, 6/6h	Não é necessário ajuste. Não dialisável	SF 0,9% (Conc. 20mg/mL)	60	SF 0,9% (Conc. 40mg/mL)	30	6 horas em temperatura ambiente (25 °C)
piperacilina /tazobactam	(112,5 mg/kg/dose piperacilina/tazobactam)	CrCl 30-50mL/min: 50mg/kg/dose piperacilina 6h; CrCl <30mL/min: 50mg/kg/dose 8h;	SF 0,9% (Conc. 60mg/mL)	30	SF 0,9% (Conc. 60mg/mL)	30	24 horas em temperatura ambiente (25 °C)
polimixina B	Neonato: 45.000U/kg/dia IM; >30dias -1anos: 40.000 U/kg/dia 12h; > 1anos: 25.000U/kg/dia 12h;	*CrCl 30-80mL/min: 15.000U/kg/dose 24h; <30mL/min: 15.000U/kg/dose 48-72h; Anúrico: 10.000U/kg 5-7dias *	SG 5% (Conc. 1667mg/mL)	60	SG 5% (Conc. 1667mg/mL)	60	72h sob refrigeração (2 a 8 °C) . Porém o medicamento deve ser utilizado em até 48h, devido à estabilidade microbiológica (RDC 67/2007).
polimixina E (colistina)	Dose de Colistina base 2,5-5mg/kg/dia + a cada 6 a 12 h Dose de Colistimato Sódico 75.000- 150.000 U/kg/dia + a cada 6 a 12 h	Não há dados para pediatria, seguimos baseado no ajuste em adultos: CrCl 30 - 79mL/min: 2,5 - 3,8mg/kg/dia 12/12h 30-49mL/min: 2,5mg/kg 1x/dia ou 12/12h 10 - 29mL/min: 1,5mg/kg 36h	SF 0,9% 50 (em bureta)	30	SF 0,9% 50 (em bureta)	5	24 horas em temperatura ambiente (25 °C)
teicoplanina	Neonatos - < 2 meses (dose de ataque): 16mg/kg, seguido de 8mg/kg 1x, ≥ 2 meses - ≤12anos: 10mg/kg 12h por 3 doses, subsequente 1 x, dia.	Baseado no adulto: CrCl 40-60mL/min: dose 48/48h ou 50% 1 dia, CrCl <40mL/min: 72/72h ou 33% dose	SF 0,9% ou SG 5% (Conc. 10mg/mL)	30	SF 0,9% ou SG 5% (Conc. 10mg/mL)	30	24 horas refrigerada (2 a 8 °C)
vancomicina	60 mg/kg/dia - 6/6h - monitorar nível sérico	CrCl 30-50mL/min: 10mg/kg/dose 12h; CrCl 10-29mL/min: 10mg/kg/dose 18-24h; CrCl < 10mL/min baseado no nível sérico. Todos devem analisar o nível sérico.	SF 0,9% ou SG 5% (Conc. 5mg/mL)	60	SF 0,9% ou SG 5% (Conc. 5mg/mL)	60	24 horas em temperatura ambiente (25 °C)

a: Off-label. Menores de 2 anos não indicado

b: Uso off-label antes dos 12 anos

c: Pode atingir doses maiores (30mg/kg/dia) de acordo com a infecção e o agente infeccioso

Tabela 3 - Ajustes de doses em terapia renal substitutiva - adultos

Antimicrobiano	Dose de manutenção na diálise contínua			Diálise intermitente
	CVVH	CVVHD	CVVHDF	
Amfotericina B Lipossomal				
Amicacina ^{a,b}	7,5 mg/kg q24-48h	7,5 mg/kg 24-48 h	Não é necessário ajuste de dose	5 - 7,5 mg/kg q48-72h (dose extra após HD 3,25 mg/kg)
Ampicilina	1-2g q8-12h	1-2g q8h	1-2g q6-8h	1-2g q12-24h (administrar umas das doses após HD nos dias de diálise)
Anidulafungina				
Caspofungina	1-2g q12h	1g q8 ou 2g q12	Não é necessário ajuste de dose	500-1000mg q24h (administrar dose extra 1 g após HD)
Cefepime	1-2g q8-12h	1-2g q8h	1-2g q6-8h	1-2g q24h (administrar dose extra 1 g após HD)
Cefotaxima	1-2g q8-12h	1-2g q8h	1-2g q6-8h	2g q24h (administrar dose extra 1 g após HD)
Ceftazidima	1-2g q12h	1g q8 ou 2g q12	1g q8 ou 2g q12	(administrar dose extra 1 g após HD)
Ceftazidima + Avibactam		Dados insuficientes na literatura		0,94 g q 48h (nos dias de HD, administrar após)
Ceftolozane + tazobactam		Dados insuficientes na literatura		A: 750mg M: 150mg q8h (nos dias de HD, administrar após)
Ceftriaxona				
Clarithromicina	500mg q12-24h	500mg q12-24h	Não é necessário ajuste de dose	500mg q24h (nos dias de HD, administrar após)
Clinamicina				
Fluconazol ^c	200-400mg q24h	400-800mg q24h	800mg q24h	200-400mg q48-72h ou 100-200mg q24h (nos dias de HD, administrar após)
Gentamicina	1,5-2,5mg/kg q24-48h	1,5-2,5mg/kg q24-48h	1,5-2,5mg/kg q24-48h	1-2mg/kg q48-72h (dose extra após HD 0,85 a 1 mg/kg)
Impenem ^c	250mg q6h ou 500mg q8h	250mg q6h ou 500mg q6-8h	250mg q6h ou 500mg q6h	250-500mg q12h (administrar umas das doses após HD nos dias de diálise)
Levofloxacino	250mg q24h	250-500mg q24h	250-750mg q24h	500mg q48h (administrar depois da diálise)
Linezolida				
Meropenem	500mg q8h ou 1g q8-12h	500mg q6-8h ou 1g q8-12h	500mg q6-8h ou 1g q8-12h	500mg q 24h (nos dias de HD, administrar após)
Melnidazol				
Micafungina				
Moxifloxacino				
Oxacilina				
Piperacilina + tazobactam	2,25-3,375g q6-8h	2,25-3,375g q6h	3,375g q6h	2,25h q8-12h (administrar dose e extra 0,75 g após HD)
Polimixina B				
Polimixina E (Colistina) ^d	2,5mg/kg q24-48h	2,5mg/kg q24-48h	Não é necessário ajuste de dose	1,5mg/kg q24-48h (nos dias de HD, administrar após)
Teicoplanina	12mg/kg q48h	12mg/kg q48h	12mg/kg q48h	1,2mg/kg q72h (nos dias de HD, administrar após)
Vancomicina ^a	1g q48h ou 10-15mg/kg q24-48h	1g q24g ou 10-15mg/kg q24h	1g q24h ou 7,5-10mg/kg q12h	500mg-1g ou 5-10mg/kg (administrar depois da diálise)

I: indução; A: ataque; M: manutenção; P: profilaxia; T: tratamento.
a. utilizar o peso ideal para não-obesos e peso ajustada para obesos.
b. 1g q 8 resulta em steady-state similar a 2g q 12 com melhor custo efetividade
c. doses maiores que 500mg q6h são recomendadas para microrganismos resistentes com MIC ≥ 4mg/L ou infecções em sítios profundos
d. utilizar o peso ideal para obesos
e. dose ajustada de acordo com nível sérico

Tabela 4 - Ajustes de doses em terapia renal substitutiva – pediatria

Antimicrobiano	Dose de manutenção na diálise contínua		Diálise intermitente
	PIRRT	CVVHDF	
Anfotericina B Lipossomal	Não é necessário ajuste de dose. Pouco dialisado. Na intermitente administrar após diálise.		
Amicacina	5mg/kg/dose - acompanhar nível sérico	7,5mg/kg/dose 12/12h - acompanhar nível sérico	5mg/kg/dose 1xdia - Dose preferencialmente após hemodiálise, caso não dose extra após diálise. Acompanhar nível sérico
Ampicilina	-	35 - 50mg/kg/dose 8/8h	35-50mg/kg/dose q12h Dose preferencialmente após hemodiálise, caso não dose extra após hemodiálise.
Anidulafungina	Não é necessário ajuste de dose		
Caspofungina	Não é necessário ajuste de dose		
Cefepime	não é necessário ajuste	< 1,500mL/m2/hora (<25 mL/m ² /min): 25- 50 mg/kg/dose q 12 - 18 . ≥1,500 mL/m2/hora (≥25 mL/m ² /min): 25 - 50 mg/kg/dose q 12 h	25-50mg/kg/dose q24h. Máx. 1g/dose. Dose preferencialmente após hemodiálise, caso não dose extra após hemodiálise. Peritoneal: 50mg/kg/dose 48h máx. 2g/dose
Cefotaxima	35-70mg/kg/dose 12/12h		35-70mg/kg/dose -24h Dose preferencialmente após hemodiálise, caso não dose extra após hemodiálise.
Ceftazidima	-	50mg/kg/dose 12h	50mg/kg/dose 48h Dose preferencialmente após hemodiálise, caso não dose extra após hemodiálise. Peritoneal: 50mg/kg/dose 48h
Ceftazidima + Avibactam	Dados insuficientes na literatura. São dialisáveis.		23,75 mg/Kg/dose 48h- Administrar após diálise
Ceftolozane + tazobactam	Dados insuficientes na literatura		
Ceftriaxona	Não é necessário ajuste de dose		
Clarithromicina	Não há dados para ajuste renal durante métodos dialíticos no uso da formulação injetável		
Clindamicina	Não é necessário ajuste de dose - Não dialisável		
Fluconazol	Não há estudos.	<1,500 mL/m2/hora (< 25mL/m ² /min): 3 -12mg/kg/dose 1x ≥1,500 mL/m2/hora (> 25mL/m ² /min): 6 - 12 mg/kg/dose 1x	Na hemodiálise sem indicação de ajuste, mas dose preferencialmente após hemodiálise Peritoneal: redução para 50% dose 48h
Gentamicina	-	2-2,5mg/kg/dose 12-24h	2mg/kg/dose Dose preferencialmente após hemodiálise, caso não dose extra após hemodiálise. Conforme nível sérico.
Imipenem	-	7-13 mg/kg/dose 8h	7,5 - 12,5mg/kg/dose 1xdia (dialisável 20 - 50%) Dose preferencialmente após hemodiálise, caso não dose extra após hemodiálise. Peritoneal: 7,5 - 12,5mg/kg/dose 24h
Levofloxacino	-	10 mg/kg/dose cada 24 horas	5-10mg/kg/dose 48h
Linezolida	-	Não é necessário ajuste	10mg/kg/dose 12h
Meropenem	-	40mg/kg/dose 12/12h	20mg/kg/dose q24h, Administrar após diálise
Metronidazol	-	Não é necessário ajuste	4mg/kg/dose q6h
Micafungina	-	Não é necessário ajuste de dose - Não dialisável	
Moxifloxacino	-	Não é necessário ajuste de dose - Não dialisável	
Oxacilina	-	Não é necessário ajuste de dose - Não dialisável	
Piperacilina + Tazobactam	-	35-50mg/kg/dose piperacilina q8h	50 -75mg/kg/dose piperacilina q12h Dose preferencialmente após hemodiálise, caso não dose extra após hemodiálise. Peritoneal: 50 -75mg/kg/dose piperacilina q12h
Polimixina B	-	Não ajustar	
Polimixina E (Colistina)	-	Não há dados suficientes em pediatria. Atentar que se trata de um medicamento nefrotóxico.	
Teicoplanina	-	Neonatos a < 2meses: 8mg/kg q72h; ≥ 2meses a ≤12anos: 10mg/kg q72h	12mg/kg q72h, Administrar após diálise
Vancomicina	-	10mg/kg/dose 12h - 24h, baseado no nível sérico	10mg/kg/dose, baseado no nível sérico

Tabela 5 – Principais interações medicamentosas com antimicrobianos

Medicamento 1	Medicamento 2	Gravidade	implicação clínica	Risco
claritromicina	atorvastatina	grave	aumento do risco de toxicidade relacionada a atorvastatina (musculoesquelética)	X
	carbamazepina	grave	aumento do nível sérico de carbamazepina	D
	fenitoína	grave	aumento do nível sérico de fenitoína	D
	fenobarbital		diminui nível sérico de claritromicina	D
	sinvastatina	grave	"aumento do risco de toxicidade relacionada a sinvastatina (musculoesquelética)"	X
	tacrolimo	grave	aumento do nível sérico de tacrolimo	D
	varfarina	moderado	aumento do risco de sangramento	C
fluconazol	carbamazepina	grave	aumento do nível sérico de carbamazepina	X
	ciclosporina	moderado	aumento do nível sérico de ciclosporina	C
	fenitoína	moderado	aumento do nível sérico de fenitoína	C
	fenobarbital	moderado	aumento do nível sérico de fenobarbital	D
	omeprazol	moderado	redução da absorção do antifúngico	D
	tacrolimo	moderado	aumento do nível sérico de tacrolimo	D
gentamicina	anfotericina B	grave	aumento da nefrotoxicidade	X
	cisplatina	grave	aumento da nefrotoxicidade e ototoxicidade	X
	ciclosporina	grave	aumento da nefrotoxicidade	X
	piperacilina /tazobactama	moderado	possível inativação da gentamicina	D
	vancomicina	grave	aumento da nefrotoxicidade	X
imipenem	ácido valpróico	grave	redução do nível sérico de ácido valpróico	D
levofloxacino	antiarrítmicos (classe I/IIIa)	grave	aumento do intervalo QTc	X
	varfarina	moderado	aumento do risco de sangramento	C
meropenem	ácido valpróico	grave	redução do nível sérico de ácido valpróico	D
metronidazol	varfarina	grave	aumento do risco de sangramento	D
moxifloxacino	varfarina	moderado	aumento do risco de sangramento	C
vancomicina	gentamicina	grave	aumento da nefrotoxicidade	X
	piperacilina /tazobactama	moderado	aumento do risco de nefrotoxicidade	C

C: monitorar combinação; D considerar modificar terapia; evitar combinação

Tabela 6 – Incompatibilidades entre antimicrobianos e outros medicamentos

	adrenalina	fentanil	midazolam	morfina	noradrenalina	propofol	vasopressina
anfotericina B lipossomal	C	C	I	I	NT	NT	C
ampicilina	C (SF 0,9%)	C	I	I	C (SF 0,9%)	C (SF 0,9%)	NT
anidulafungina	C	C	C	C	C	NT	C
caspofungina	C	C	C	C	C	NT	C
cefepime	NT	NT	I	I	NT	C (SG 5% 20mg/ mL cefepime)	C
cefotaxima	C	C	C	C	C	C (SG 5% 20mg/ mL cefotaxima)	C
ceftazidima	C	C	I	C	C	C (SG 5% 40mg/ mL cefotazidima)	C
"ceftazidima/ avibactama"	NT	NT	NT	NT	C	NT	C
"ceftolozane/ tazobactama"	C	C	C	C	C	I	C
ceftriaxona	C	C	C	C	C	C (SG 5% 20mg/ mL)	C
claritromicina	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
clindamicina	C	C	I	C	C	C	C
colistina	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
estreptomicina	C	NT	NT	NT	C	NT	NT
fluconazol	C	C	C	C	C	C	C
gentamicina	C	C	C	C	C	I	C
imipenem	C	C	C	C	C	C	C
levofloxacino	C	C	C	I	C	I	C
linezolid	C	C	C	C	C	NT	C
meropenem	NT	NT	NT	C	C	I	C
metronidazol	C	C	C	C	C	I	C
micafungina	I	NT	I	I	C	NT	C
moxifloxacino	C	NT	NT	NT	C	NT	C
oxacilina	C	C	C	C	C	NT	C
"piperacilina /tazobactama"	C	C	I	C	C	NT	C
polimixina	C	C	C	C	C	NT	C
teicoplanina	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
vancomicina	C	C	C	C	C	I	C

C: compatível - pode ser infundido em Y

I: incompatível- não podem se infundido em Y

NT- não testado - nestes casos, recomendamos não administrar na mesma via

Instituto
Latino Americano de

Sepse

EDIÇÃO ESPECIAL – DIA MUNDIAL DA SEPSE

WWW.DIAMUNDIALDASEPSE.COM.BR

