

EDIÇÃO REVISADA E ATUALIZADA
DIA MUNDIAL DA SEPSE

**GUIA PRÁTICO
DE TERAPIA
ANTIMICROBIANA
NA SEPSE**

**2
0
2
1**

Instituto
Latino Americano de

Sepsis

GUIA PRÁTICO DE TERAPIA ANTIMICROBIANA NA SEPSE

EDIÇÃO REVISADA E ATUALIZADA – DIA MUNDIAL DA SEPSE

©2020 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.
1ª edição

Responsáveis pela 1ª edição

Aline Siqueira Bossa
Camila Canuto Campioni
Daniela Carla de Souza
Flavia Ribeiro Machado
Josiane Francisca Ferreira
Juliana Lubarino Souza
Lívia Maria Gonçalves Barbosa
Maria Raquel Vitorino de Lima
Reinaldo Salomão
Thiago Lisboa

Elaboração:

Instituto Latino Americano da Sepse (ILAS)
Rua Pedro Toledo, 980 - cj. 94 Vila Clementino - SP
CEP: 04039-002
Tel: +55 11 3721-6709
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, são essenciais 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 antimicrobiano.³ 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.

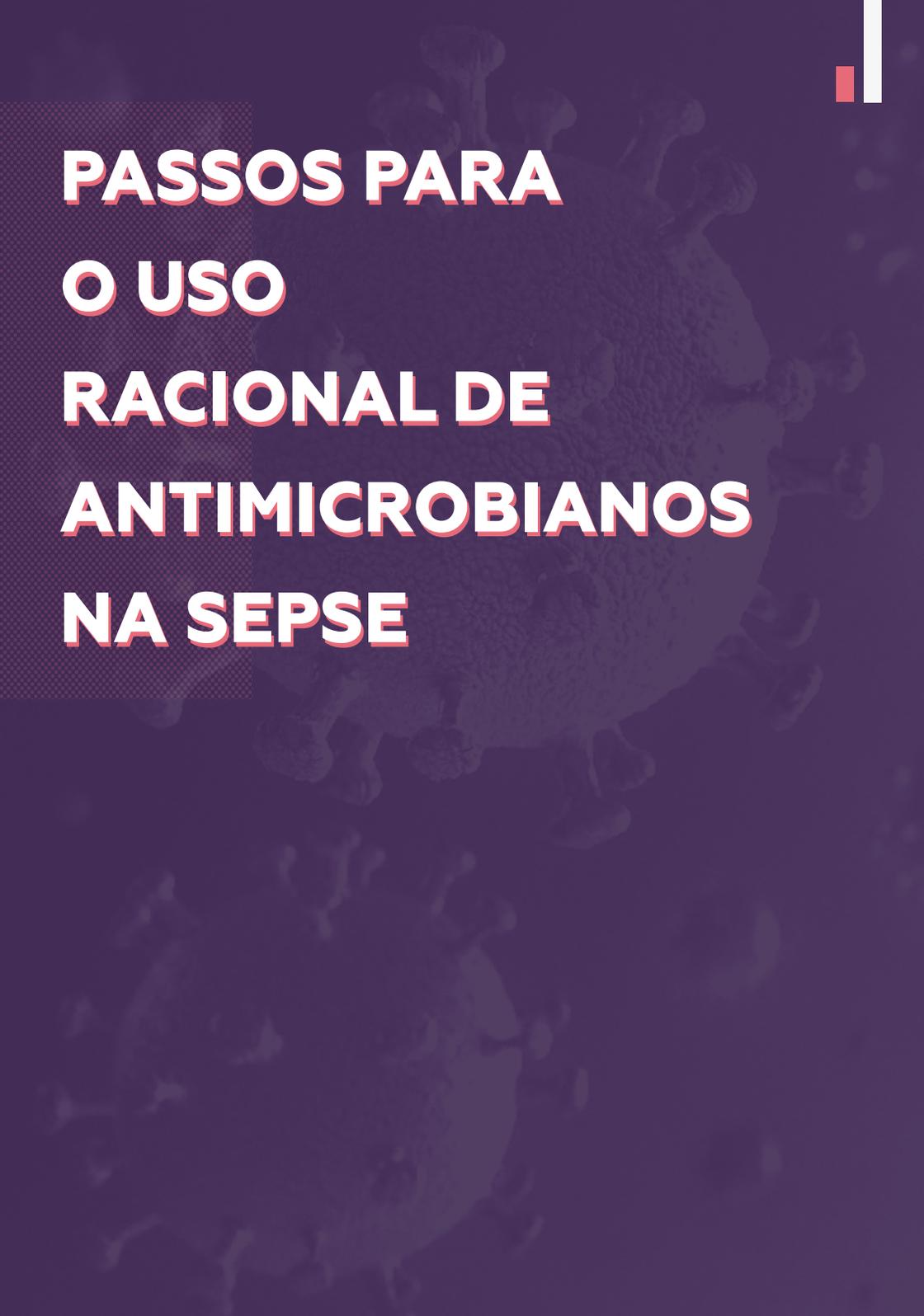
Sabendo que a melhora nos resultados clínicos, bem como a minimização dos riscos e da emergência de resistência bacteriana, virá, fundamentalmente, de estratégias de uso mais adequado dos antimicrobianos atualmente disponíveis², elaboramos este guia de utilização dos antimicrobianos, incorporando os 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 evitáveis. 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 inadequado.

O Dia Mundial da Sepse, celebrado no dia 13 de setembro, foi proposto pela Aliança Global para Sepse (do inglês, *Global Sepsis Alliance*) em 2012. Em 2020, completam-se 9 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 lança este guia de utilização dos antimicrobianos, a fim de aprimorar o conhecimento dos profissionais de saúde e conseqüentemente, o tratamento da sepse.

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 tratamento da sepse com a administração de antimicrobianos de largo espectro, por via endovenosa, o mais rapidamente possível, dentro da 1ª hora após o diagnóstico e, preferencialmente, após obtenção das culturas pertinentes. Estas recomendações têm como objetivo aumentar a probabilidade de identificação do microrganismo envolvido e promover a redução da carga do agente etiológico, fundamental para o controle da resposta inflamatória. Dessa forma, não se deve aguardar a identificação do agente infeccioso para que tratamento seja iniciado.^{4,5}

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 soluções 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. Além disso, o perfil de toxicidade dos diferentes fármacos bem como sua disponibilidade podem interferir na escolha. Para isso, a consulta ao guia de terapia empírica é imprescindível.³ O ILAS dispõe de um modelo (acessível no site www.ilas.org.br > programa de qualidade > sepse em adultos e/ou sepse em pediatria) 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 sobre tratamento com antimicrobianos no manejo da sepse - adulto

- Recomenda-se terapia empírica com um ou mais antimicrobianos de amplo espectro endovenosa a ser iniciada o mais precocemente possível, idealmente na primeira hora após o reconhecimento de sepse ou choque séptico para cobrir todos os agentes prováveis (incluindo bactérias, possíveis fungos ou vírus) – recomendação forte.
- Recomenda-se que o espectro da terapia antimicrobiana empírica seja reduzido assim que o patógeno for identificado e a sensibilidade estabelecida e/ou que seja percebida melhora clínica – boa prática clínica.
- Recomenda-se a otimização das doses de antimicrobianos baseadas em princípios de farmacocinética e farmacodinâmica e nas propriedades específicas dos medicamentos em pacientes com sepse ou choque séptico – boa prática clínica.
- Sugere-se duração de tratamento de 7-10 dias para a maioria das infecções graves associadas a sepse e choque séptico – recomendação fraca.
- Sugere-se terapias mais prolongadas em pacientes com resposta clínica lenta, focos não drenados, bacteremia por *Staphylococcus aureus*, infecções fúngicas ou virais ou deficiências imunológicas, incluindo neutropenia – recomendação fraca.
- Sugere-se terapias mais curtas em alguns pacientes, particularmente aqueles com resolução clínica rápida após controle adequado de foco intra-abdominal ou sepse de foco urinário e aqueles com pielonefrite não complicada – recomendação fraca.

Fonte: adaptação de Rhodes et al, 2017⁴

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, 2020⁵

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 a 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 controlar 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 descalonamento sejam adotadas pelas instituições.

Terapia combinada

Embora o uso de monoterapia para tratamento da sepse seja frequente em nosso meio, idealmente devemos reservá-la para situações em que dados da microbiota local o permitam, ou seja, em que haja probabilidade alta de cobertura empírica adequada. Estudos observacionais mais recentes sugerem potencial benefício no uso empírico de terapia combinada, em pacientes graves.^{14,15} Este benefício é significativo no subgrupo de pacientes com sepse e choque séptico, assim como em pacientes com neutropenia febril.¹⁶ As principais recomendações sobre terapia combinada na sepse estão disponíveis nos quadros 3 e 4.

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

- Sugere-se o uso de terapia empírica combinada (com pelo menos dois antibióticos de classes diferentes) no manejo inicial de pacientes com choque séptico, tendo como alvo as bactérias mais prováveis – recomendação fraca.
- Sugere-se não usar terapia combinada de rotina para o tratamento da maioria das demais infecções graves, incluindo bacteremia e sepse sem choque – recomendação fraca.
- Recomenda-se contra o uso de terapia combinada de rotina para o tratamento de sepse e bacteremia em pacientes neutropênicos – recomendação forte.
- Se terapia combinada for inicialmente utilizada no choque séptico, recomenda-se de-escalonar com descontinuação da terapia combinada dentro dos primeiros dias se houver melhora clínica e/ou evidência de resolução da infecção. Isso se aplica tanto a terapia combinada dirigida (para infecção com culturas positivas) como empírica (para infecções com culturas negativas) – boa prática clínica.

Fonte: adaptação de Rhodes et al, 2017⁴

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, 2020⁵

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 Estes aspectos, com frequência, são pouco valorizados, mas podem ter dois impactos importantes:

- As concentrações reduzidas levarão a penetração tecidual limitada⁶ e baixa concentração no sítio de infecção⁷ 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 resistência.⁸

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 saudáveis 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.

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).

O ajuste das doses para evitar toxicidade pode, algumas vezes, limitar a efetividade e, potencialmente, interferir no desfecho do caso. Neste contexto, algumas observações são relevantes:

- Estudos sugerem que 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, polimixinas e aminoglicosídeos, pois são nefrotóxicos, e é possível monitoramento por nível sérico.^{10,11}
- 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:^{10,11}

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

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:^{12,13}

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

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.^{10,11}

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 equipamentos 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 equipamentos 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 e carbapenêmicos. 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 e carbapenêmicos em infusão estendida é consistentemente mais elevada, em comparação com regimes de infusão em *bolus*.⁹ 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. O ILAS recomenda que pacientes críticos com disfunção, independente da presença de choque, recebam dose estendida 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

A administração de terapia antimicrobiana endovenosa otimizada e precoce, dentro da 1ª hora do reconhecimento da sepse, é o recomendável.^{4,5} No entanto, outros aspectos são também relevantes e, muitas vezes, não priorizados.

Acesso

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.^{4,5}

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, está também pode ser estabelecida em adultos.^{4,5} A administração por via intramuscular só deve ser considerada se o acesso venoso não for possível.⁴

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: de-escalamento e suspensão precoces

As diretrizes recomendam duração de 7-10 dias para a terapia antimicrobiana.⁴ Duração mais prolongada pode ser requerida em pacientes com resposta clínica protraída, com imunodeficiências, foco não controlado, bacteremia por *Staphylococcus aureus* e infecções virais e fúngicas. 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 ou associados a maior toxicidade. 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 de-escalamento foi realizado quando possível¹⁹. 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. As principais recomendações das diretrizes de tratamento da sepse sobre de-escalamento e suspensão de antimicrobianos estão disponíveis no quadro 5 e 6.

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

- Recomenda-se avaliação diária para de-escalamento da terapia antimicrobiana em pacientes com sepse ou choque séptico – boa prática clínica.
- Recomenda-se que o espectro da terapia antimicrobiana empírica seja reduzido assim que o patógeno for identificado e a sensibilidade estabelecida e/ou que seja percebida melhora clínica – boa prática clínica.
- Sugere-se dosagem de procalcitonina para auxiliar na redução do tempo de terapia antimicrobiana em pacientes com sepse – recomendação fraca
- Sugere-se que os níveis de procalcitonina possam ser usados para auxiliar na descontinuação de antibióticos empíricos em pacientes que inicialmente pareciam estar sépticos, mas que, subseqüentemente, tinham evidência limitada de infecção – recomendação fraca.

Fonte: Adaptação de Rhodes et al, 2017⁴

Quadro 6 – Principais recomendações sobre de-escalamento 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 de-escalamento 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, 2020⁵

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. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
5. 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.
6. 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.
7. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, et al. Insufficient b-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14:R126.
8. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteremia? *Lancet Infect Dis*. 2004;4:519-527.
9. 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.
10. Crass RL, Rodvold KA, Mueller BA, et al. Renal dosing of antibiotics: are we jumping the gun? *Clin Infect Dis*. 2019;68:1596-1602.
11. 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.
12. 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.

13. 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.

14. 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 meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med*. 2010; 38: 1651-64.

15. Legrand M, Max A, Peigne V, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40:43-9.

16. Layeux B, Taccone FS, Fagnoul D, et al. Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4939-41.

17. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early GoalDirected Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.

18. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327. Erratum in *Crit Care Med*. 2008;36(4):1394-6.)

19. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. Deescalation therapy in ventilador-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32: 2183-90.

20. Soukup, P., Faust, A. C., Edpuganti, V., Putnam, W. C., and McKinnell, J. A. (2019). Steady-state ceftazidime-avibactam serum concentrations and dosing recommendations in a critically ill patient being treated for *pseudomonas aeruginosa* pneumonia and undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Pharmacotherapy* 39, 1216–1222.

21. Chaijamorn, W., Shaw, A. R., Lewis, S. J., and Mueller, B. A. (2017). Ex vivo ceftolozane/tazobactam clearance during continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 44, 16–23

22. Sime, F. B., Lassig-Smith, M., Starr, T., Stuart, J., Pandey, S., Parker, S. L., et al. (2019). A population pharmacokinetic model-guided evaluation of ceftolozane-tazobactam dosing in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 64, e1619–e1655.

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

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)	Tempo de infusão e/ou restrição hídrica e/ou infusão rápida ^c	
anfotericina 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 ^a		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	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.	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 SG 5%
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)
caspofungina	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)*	SF 0,9% e SG 5% 20 a 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.	SF 0,9% e SG 5% 100	240 (4h)*	SF 0,9% e SG 5% 20 a 50 (em bureta)	24 horas em temperatura ambiente (25 °C)
cefazidima	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 16 - 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 a 50 (em bureta)	12 horas temperatura ambiente (25 °C) ou 7 dias sob refrigeração (2 a 8 °C)
cefazidimavalbactam - 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	SF 0,9% e SG 5% 100	120	Não recomendado	12 horas temperatura ambiente (25 °C) ou 24h sob refrigeração (2 a 8 °C)
cefalozane/tazobactam		1,5g a 3g a cada 8 horas	CrCl >50 mL/min: Não é necessário ajuste CrCl 31 a 50 mL/min: 1,25g cada 8 horas CrCl 16 to 30 mL/min: 0,94g a cada 12 horas CrCl 6 to 15 mL/min: 0,94g a cada 24 horas	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	1-2g a cada 12-24 horas	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)

Tabela 1

Terapia antimicrobiana otimizada – adultos

claritromicina		500 mg a cada 12 horas	CrCl \geq 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 ambiente (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	100 a 400 mg a cada 24 horas	CrCl \geq 50 mL/min: Não é necessário ajuste CrCl \leq 50 mL/min: reduzir dose em 50 %	bolsa pronta	60	Não recomendado	
gentamicina ^B		5 a 7mg/kg/dia a cada 24 horas	CrCl \geq 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.	SF 0,9% e SG 5%, 100	60	SF 0,9% e SG 5% (em bureta)	2 horas em temperatura ambiente (25 °C)
imipenem	1g	1g a cada 6-8 horas	Dose de 1g 8/8h: CrCl \geq 60 mL/min a < 90 mL/min: 500 mg cada 6 horas CrCl \geq 30 a < 60 mL/min: 500 mg cada 8 horas CrCl \geq 20 to < 30 mL/min: 500 mg 12 horas CrCl < 15 mL/min: não recomendado administração Dose de 1 g 6/6h CrCl \geq 60 mL/min a < 90 mL/min: 750 mg cada 8 horas CrCl \geq 30 a < 60 mL/min: 500 mg cada 6 horas CrCl \geq 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)*	Não recomendado	4 horas em temperatura ambiente (25 °C) ou 24 horas sob refrigeração (2 a 8 °C)
levofloxacino	500-750 mg	500-750mg, EV cada 24 horas	Dose de 750mg/dia: CrCl 20-49mL/min: 750mg a cada 48 horas. CrCl 10-19mL/min: 750mg inicialmente, seguido de 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	60	Não recomendado	3 dias em temperatura ambiente
linezolid		600mg a cada 12 horas	Não é necessário ajuste de dose	bolsa pronta	30 à 120	Não recomendado	
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 5D	3 horas em temperatura ambiente (25 °C) ou 24 horas sob refrigeração (2 a 8 °C)
metronidazol		500mg a cada 6-8 horas	CrCl < 10mL/min (não em diálise), considerar redução de 50% da dose a cada 12 horas	bolsa pronta	30	Não recomendado	
micafungina		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 \leq 40	Não é necessário ajuste de dose	SF 0,9% e SG 5%, 100	60	Não recomendado	24 horas em temperatura ambiente (25 °C)

Tabela 1

Terapia antimicrobiana otimizada – adultos

moxifloxacino	400mg a cada 24 horas 1-2g a cada 4-6 horas	Não é necessário ajuste de dose		bolsa pronta SF 0,9% 100	60 240 (4h)*	Não recomendado		6 horas em temperatura ambiente (25 °C)
		Não é necessário ajuste de dose				SF 0,9% 50 (em bureta)		
oxacilina	1-2g a cada 4-6 horas	Não é necessário ajuste de dose		SF 0,9% 100	60	Não recomendado		6 horas em temperatura ambiente (25 °C)
piperacilina /tazobactam	4,5g a cada 6 a 8 horas	C _{Cr} > 20 - <40 mL/min: 4,5 a cada 8 horas ou 3,375g a cada 6 horas C _{Cr} <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)*	30		24 horas em temperatura ambiente (25 °C) 48 horas refrigerado (2 a 8 °C)
polimixina B	25.000UI/ kg (2,5mg/ kg)	15.000-25.000UI/kg/dia a cada 12 horas		*SG 5% 300 para cada 500.000UI*	120	Não recomendado		72h sob refrigeração (2 a 8 °C). Porém o medicamento deve ser utilizado em até 48h, devido à estabilidade microbiológica (RDC 677/2007).
polimixina E (colistina)	300 mg de colistina base	após 8 a 12 horas da dose de ataque: 2,5-5mg/kg/dia de colistina base a cada 6 a 12 horas		SF 0,9% e SG 5% 250	120	5D		24 horas em temperatura ambiente (25 °C)
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	C _{Cr} > 80 mL/minuto: não é necessário ajuste. C _{Cr} 50-79mL/minuto: 2,5 - 3,8 mg/kg/dia a cada 12 horas; C _{Cr} 30-49mL/minuto: 2,5 mg/kg/dia a cada 24 horas ou a cada 12 horas; C _{Cr} 10-29mL/minuto: 1,5 mg/kg a cada 36 horas; 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	5D		24 horas refrigerada (2 a 8 °C)
vancomicina [§]	25-30mg/ kg, 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)

a: clearance de creatinina calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault

b: ajuste de dose de acordo com nível sérico

c: considerada 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

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)	Diluição (mL)	
ambisome		3mg/kg/dose	Não necessário ajuste renal	AVP SG 5% (Conc. 2mg/mL)	120	SG 5% (Conc. 2mg/mL)	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)	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)	8 horas em temperatura ambiente (25 °C) em SF 0,9% 4 horas em temperatura ambiente (25 °C) em S55%
anidulafungina*		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. 1,4mL/0,8mg/mL)	Taxa de infusão: 1,4mL/min	SF 0,9% ou SG 5% (Conc. 1,4mL/0,8mg/mL)	24 horas refrigerada (2 a 8 °C)
casopofungina		< 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)	24 horas em temperatura ambiente (25 °C) 48 horas refrigerado (2 a 8 °C)
ceftepime		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)	24 horas em temperatura ambiente (25 °C) 7 dias refrigerado (2 a 8 °C)
cefalexina		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)	24 horas em temperatura ambiente (25 °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)	12 horas temperatura ambiente (25 °C) ou 7 dias sob refrigeração (2 a 8 °C)
cefazidima/avibactam - Atenção: 0,94g (0,15g 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 => 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	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 8mg/mL e avibactam 2mg/mL)	120	SF 0,9% ou SG 5% (Conc. de cefazidima 40mg/mL e avibactam 8mg/mL)	12 horas temperatura ambiente (25 °C) ou 24h sob refrigeração (2 a 8 °C)

Tabela 2

Terapia antimicrobiana otimizada – pediatria

cefalozane/tazobactam	Não há indicação para público pediátrico na literatura até o momento	100 mg/kg/dia - 12/12h ou 24h. Máx 4g/dia	Não necessário ajuste renal	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		15 mg/kg/dia, 12/12h	CrCl ≥ 30mL/min: não ajusta; CrCl < 30mL/min: diminuir p/ 50% dose	SF 0,9% (Conc.2mg/mL)	60	SF 0,9% (Conc.2mg/mL)	60	6 horas em temperatura ambiente (2 a 8 °C)
claritromicina ^b		40 mg/kg/dia, 6/6h. Máx. 2700mg/dia	Não necessário ajuste renal - não dialisável	SF 0,9% (Conc.18mg/mL)	15	SF 0,9% (Conc.18mg/mL)	15	48 horas em temperatura ambiente
dindamicina		12mg/kg/dose 1x. Máx 600mg/dose	CrCl 10 - 50mL/min: 50% dose; CrCl < 10 mL/min: 50% dose 48h; Neonatos pela creatinina ≥ 1,3mg/dL, estender o intervalo 48 - 72h	Bolsa pronta	60	bolsa pronta	60	
fluconazol		5 - 7,5mg/kg/dia 1x ou 8/8h (há uma grande variabilidade com faixa etária e recém nascido). Coleta de Nível sérico. 100mg/kg/dia 6/6h. Máx. 4g/dia	CrCl 30 - 50mL/min: 12-18h; CrCl 10 - 29mL/min: 18 - 24h; CrCl < 10mL/min: 48-72h	SF 0,9% (Conc.2mg/mL)	30	SF 0,9% (Conc.2mg/mL)	30	2 horas em temperatura ambiente (25 °C)
gentamicina		20mg/Kg/dia 2x (6 meses - < 5 anos); 10mg/Kg/dose 1x/dia (≥ 5 anos) dose máxima 750mg/dia	CrCl 30 - 50 mL/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	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)
imipenem		1-11 anos: 10mg/kg/dose 8/8h. Máx 600mg/dose; ≥ 12anos: 60mg 12/12h	Nenhum ajuste é recomendado. Há acúmulo de metabólitos no rim, analisar o risco desse acúmulo que é desconhecido.	bolsa pronta	60	bolsa pronta	60	
levofloxacino		40mg/kg/dose 8/8h	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)
linezolida		40 mg/kg/dia, 8/8h ou 6/6h. Máx 4g/dia	Não é necessário ajuste. Atenção se função renal muito diminuída, talvez necessário diálise para remoção de metabólitos.	bolsa pronta	30	bolsa pronta	30	
meropenem		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)
meropenem		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	
metronidazol								
micalfungina								
moxifloxacino								

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) 48 horas refrigerado (2 a 8 °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 5-7dias * 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) . Prém 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 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	varfarina	moderado	aumento do risco de sangramento	C
	fenitoína	grave	aumento do nível sérico de fenitoína	D
	fenobarbital	grave	aumento do nível sérico de fenobarbital	D
	sintavastatina	grave	aumento do risco de toxicidade relacionada a sinvastatina (musculoesquelética)	X
	atorvastatina	grave	aumento do risco de toxicidade relacionada a sinvastatina (musculoesquelética)	X
	tacrolimos	grave	aumento do nível sérico de tacrolimos	D
	carbamazepina	grave	aumento do nível sérico de carbamazepina	D
fluconazol	omeprazol	moderado	redução da absorção do antifúngico	D
	diazepam	moderado	aumento do nível sérico de diazepam	C
	ciclosporina	moderado	aumento do nível sérico de ciclosporina	C
	dexametasona	moderado	aumento do nível sérico de corticoesteróide	C
	fenitoína	moderado	aumento do nível sérico de fenitoína	C
	sertralina	moderado	aumento do nível sérico de sertralina	C
	ciclofosfamida	moderado	aumento do nível sérico de ciclofosfamida	C
	fenobarbital	moderado	aumento do nível sérico de fenobarbital	D
	tacrolimos	moderado	aumento do nível sérico de tacrolimos	D
carbamazepina	grave	aumento do nível sérico de carbamazepina	X	
gentamicina	piperacilina	moderado	aumento do risco de nefrotoxicidade	D
imipenem	ácido valpróico	grave	redução do nível sérico de ácido valpróico	D
levofloxacino	varfarina	moderado	aumento do risco de sangramento	C
meropenem	ácido valpróico	grave	redução do nível sérico de ácido valpróico	D
metronidazole	varfarina	grave	aumento do risco de sangramento	D
moxifloxacino	varfarina	moderado	umentod o risco de sangramento	C
vancomicina	gentamicina	moderado	aumento do risco de nefrotoxicidade	C
	piperacilina /tazobactam	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
ambisome	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/ avibactam	NT	NT	NT	NT	C	NT	C
ceftozane/ tazobactam	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
linezolida	C	C	C	C	C	NT	C
meropenem	NT	NT	NT	C	C	I	C
metronidazol	C	C	C	C	C	I	C
micalfungina	I	NT	I	I	C	NT	C
moxifloxacino	C	NT	NT	NT	C	NT	C
oxacilina	C	C	C	C	C	NT	C
piperacilina /tazobactam	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

