

**TEREZA DE JESUS PINHEIRO GOMES BANDEIRA**

**MELISSA SOARES MEDEIROS**

**BRAULIO MATIAS DE CARVALHO**

**LUAN VICTOR ALMEIDA LIMA**

# **Manual de Terapia Antimicrobiana**

Unichristus

2023

**ORGANIZADORES**

**TEREZA DE JESUS PINHEIRO GOMES BANDEIRA**

**MELISSA SOARES MEDEIROS**

**BRAULIO MATIAS DE CARVALHO**

**LUAN VICTOR ALMEIDA LIMA**

## **AUTORES**

**TEREZA DE JESUS PINHEIRO GOMES BANDEIRA**

**MELISSA SOARES MEDEIROS**

**BRAULIO MATIAS DE CARVALHO**

**LUAN VICTOR ALMEIDA LIMA**

## **ALUNOS AUTORES DE CAPÍTULOS**

Alessandra Jespersen de Athayde Rocha

Amanda Almeida Lima

Ana Beatriz Sousa Santos

Danielle Oliveira Costa de Souza

David Dias Roque

Iury Magalhães Dutra de Melo

Jesamar Correia Matos Filho

Maria Clara de Freitas Albano

Este documento, exceto onde indicado, é baseado nos dados de terapia antimicrobiana, pontos de corte e recomendações do Sanford Guide, BrCast e Manual de Terapia antimicrobiana do HCUSP.

## PREFÁCIO DO AUTOR

As drogas antimicrobiana surgiram no século passado como uma grande dádiva da ciência para a promoção da saúde na raça humana. Estas drogas ofertaram à comunidade médica momentos de intenso entusiasmo profissional intercalados por frustrações decorrentes do surgimento do fenômeno da resistência microbiana. Esse movimento de altos e baixos no cenário da terapia antimicrobiana formatou o caráter evolutivo do uso dessas drogas e a luta constante pela descoberta de novas e eficazes opções terapêuticas com o fim de superar a barreira da resistência microbiana. Esse caráter evolutivo resultou numa grande plêiade de drogas antimicrobianas divididas em classes e subclasses tornando esse tema exaustivo no ensino da medicina. Destarte, este manual foi impulsionado e idealizado pela necessidade de tornar mais acessível, compreensível e “amigável” o ensino das drogas antimicrobianas assim como o seu manejo no âmbito da terapia das doenças infecciosas. Optamos pela apresentação do tema em três seções principais para minimizar a percepção de memorização estrita, “decoreba”, que o tema suscita na concepção do aluno de medicina. Estas seções são: Antimicrobianos, Síndromes clínicas e Patógenos. O leitor encontrará nesse livro a forma recomendada de tratamento antimicrobiano para um processo infeccioso através da busca em qualquer uma dessas seções. Para uma terapia empírica, uma vez que o agente causal ainda não foi identificado, a procura deve ser realizada através da seção “síndrome clínica”, onde no campo das patologias serão contempladas as etiologias mais frequente e seus respectivos regimes primários. O usuário pode, ainda, de posse do resultado da cultura e antibiograma realizados, fazer uma pesquisa de regime terapêutico dirigido para o agente microbiano isolado. Para conhecer e aprofundar no estudo da farmacologia o leitor contará com a primeira seção no início do livro que contempla em suas guias as informações farmacológicas das drogas, como a farmacocinética e farmacodinâmica, além de efeitos adversos, ajustes renais, ajustes hepáticos e interações com outras drogas. Nessa parte do livro também são abordados os mecanismos de ação das drogas antimicrobianas e os fenômenos de resistência específicos. Por fim, esse livro terá, assim como o tema que aborda, um caráter evolutivo e será anualmente atualizado para acompanhar os progressos científicos da área bem como as padronizações, novas drogas e mecanismos de resistência publicadas por órgãos oficiais sobre o assunto. Espero que tenham todos bom proveito e bom estudo.

Tereza Bandeira

# SUMÁRIO

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| SUMÁRIO .....                         | 6  |
| LISTA DE SIGLAS .....                 | 9  |
| SECÇÃO I - ANTIMICROBIANOS.....       | 10 |
| Amoxicilina .....                     | 11 |
| Amoxicilina-clavulanato .....         | 12 |
| Piperacilina .....                    | 24 |
| Piperacilina-tazobactam .....         | 25 |
| Ampicilina .....                      | 15 |
| Ampicilina-sulbactam .....            | 17 |
| Penicilina G.....                     | 19 |
| Penicilina V .....                    | 21 |
| Oxacilina .....                       | 22 |
| Cefalosporinas, visão geral.....      | 28 |
| Cefazolina .....                      | 30 |
| Cefoxitina.....                       | 32 |
| Cefuroxima .....                      | 34 |
| Cefotaxima .....                      | 36 |
| Ceftazidima .....                     | 39 |
| Ceftriaxona .....                     | 41 |
| Cefepima .....                        | 44 |
| Carbapenêmicos, Visão Geral.....      | 47 |
| Imipenem- cilastatina .....           | 48 |
| Imipenem-cilastatina-relebactam ..... | 51 |
| Meropenem .....                       | 54 |
| Ertapenem.....                        | 57 |
| Doripenem.....                        | 60 |
| Meropenem-Vaborbactam .....           | 62 |
| Aztreonam.....                        | 64 |
| Amicacina .....                       | 66 |
| Gentamicina.....                      | 69 |
| Ciprofloxacina .....                  | 72 |
| Levofloxacina.....                    | 76 |

|                                                                                                 |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Moxifloxacina .....</b>                                                                      | <b>78</b>  |
| <b>Vancomicina .....</b>                                                                        | <b>81</b>  |
| <b>Teicoplanina .....</b>                                                                       | <b>87</b>  |
| <b>Daptomicina.....</b>                                                                         | <b>89</b>  |
| <b>Fosfomicina IV .....</b>                                                                     | <b>93</b>  |
| <b>Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX).....</b>                                                | <b>96</b>  |
| <b>Azitromicina .....</b>                                                                       | <b>100</b> |
| <b>Claritromicina .....</b>                                                                     | <b>102</b> |
| <b>Clindamicina.....</b>                                                                        | <b>106</b> |
| <b>Tigeciclina .....</b>                                                                        | <b>108</b> |
| <b>SECÇÃO II - SÍNDROMES CLÍNICAS.....</b>                                                      | <b>112</b> |
| <b>CARDIOVASCULAR .....</b>                                                                     | <b>113</b> |
| <b>Endocardite .....</b>                                                                        | <b>113</b> |
| <b>Pericardite Bacteriana .....</b>                                                             | <b>116</b> |
| <b>SÍNDROMES FEBRÍLIS .....</b>                                                                 | <b>118</b> |
| <b>Febre reumática aguda, terapia empírica .....</b>                                            | <b>118</b> |
| <b>Tromboflebite supurativa do seio cavernoso (séptica) .....</b>                               | <b>119</b> |
| <b>Infecção de acesso venoso, infecções de corrente sanguínea relacionadas ao cateter .....</b> | <b>120</b> |
| <b>Bartonella, doença da arranhadura do gato (DAG), linfadenite regional .....</b>              | <b>122</b> |
| <b>Endocardite, Bartonella sp.....</b>                                                          | <b>124</b> |
| <b>SISTEMA NERVOSO CENTRAL .....</b>                                                            | <b>125</b> |
| <b>Abcesso cerebral bacteriano .....</b>                                                        | <b>125</b> |
| <b>Nocardia, Abscesso cerebral .....</b>                                                        | <b>126</b> |
| <b>Abscesso cerebral, pós-traumático ou pós-cirúrgico.....</b>                                  | <b>127</b> |
| <b>Encefalite, Encefalopatia.....</b>                                                           | <b>127</b> |
| <b>Doença de Lyme.....</b>                                                                      | <b>128</b> |
| <b>Meningite, Terapia Empírica Pré-termo à &lt;1 mês .....</b>                                  | <b>129</b> |
| <b>Tratamento Empírico- Idade de 1 mês a 50 anos.....</b>                                       | <b>130</b> |
| <b>Tratamento Empírico- Idade &gt;50 anos.....</b>                                              | <b>131</b> |
| <b>Meningite bacteriana, bacterioscopia positiva pelo Gram .....</b>                            | <b>132</b> |
| <b>Pós-traumática ou pós-neurocirúrgica .....</b>                                               | <b>133</b> |
| <b>Antibioticoprofilaxia das meningites .....</b>                                               | <b>134</b> |
| <b>Infecção do SNC relacionado a shunt ou cateter .....</b>                                     | <b>135</b> |
| <b>Meningites - Terapia Específica .....</b>                                                    | <b>136</b> |
| <b>Haemophilus influenzae .....</b>                                                             | <b>137</b> |
| <b>Listeria monocytogenes.....</b>                                                              | <b>138</b> |

|                                                                                                   |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Meningite - manifestação da Doença de Lyme .....                                                  | 139        |
| Meningite por <i>Neisseria meningitidis</i> .....                                                 | 140        |
| Meningite por <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....                                               | 140        |
| <b>TRATO RESPIRATÓRIO.....</b>                                                                    | <b>142</b> |
| PAC - Pneumonia Adquirida na Comunidade, Adulto, Paciente Internado .....                         | 142        |
| PAC - Pneumonia Adquirida na Comunidade, Adulto, Paciente Ambulatorial .....                      | 144        |
| PAH - Pneumonia Adquirida em Hospital , Visão Geral.....                                          | 145        |
| Pneumonia Gram-negativo, UTI.....                                                                 | 147        |
| Pneumonia, <i>Haemophilus influenzae</i> .....                                                    | 147        |
| Pneumonia, <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....                                                  | 148        |
| <b>TRATO URINARIO.....</b>                                                                        | <b>149</b> |
| ITU, Aguda, Não Complicada, Adulto, Feminino.....                                                 | 149        |
| ITU, Adulto, Masculino .....                                                                      | 151        |
| ITU, Aguda, Criança, Idade $\geq 2$ meses .....                                                   | 152        |
| ITU, Aguda, Criança, Idade $< 2$ meses.....                                                       | 153        |
| <b>SECÇÃO III - MICRORGANISMOS .....</b>                                                          | <b>154</b> |
| <b>Observações BRCAS.....</b>                                                                     | <b>155</b> |
| <i>Acinetobacter</i> sp. (complexo <i>baumannii</i> , <i>pittii</i> , <i>nosocomialis</i> ) ..... | 155        |
| <i>Escherichia coli</i> .....                                                                     | 160        |
| <i>Klebsiella</i> sp. ( <i>oxytoca</i> , <i>pneumoniae</i> , <i>varicola</i> ) .....              | 164        |
| Complexo <i>Enterobacter cloacae</i> .....                                                        | 167        |
| <i>Enterococcus faecalis</i> .....                                                                | 171        |
| <i>Neisseria meningitidis</i> .....                                                               | 173        |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .....                                                                | 173        |
| <i>Proteus</i> sp. ( <i>mirabilis</i> , <i>penneri</i> , <i>vulgaris</i> ).....                   | 175        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....                                                               | 178        |
| <i>Serratia marcescens</i> .....                                                                  | 182        |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , MSSA .....                                                         | 185        |
| <i>Staphylococcus</i> sp., Coagulase-negativo .....                                               | 186        |
| <i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA .....                                                         | 187        |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> , Strep do Grupo B .....                                          | 189        |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....                                                             | 190        |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> , Beta hemolítico, Grupo A, B, C, F, G Strep.....                   | 192        |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....                                                         | 194        |
| <b>REFERÊNCIAS:.....</b>                                                                          | <b>196</b> |

## LISTA DE SIGLAS

|      |                                                                                   |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| CrCl | nível de depuração de creatinina (mL/min)                                         |
| CAPD | diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua                                          |
| CRRT | terapia renal substitutiva contínua                                               |
| AD   | após hemodiálise                                                                  |
| CAP  | <i>community-acquired pneumonia</i> (pneumonia adquirida na comunidade)           |
| vo   | via oral                                                                          |
| LP   | liberação prolongada                                                              |
| HD   | hemodiálise                                                                       |
| OMA  | otite média aguda                                                                 |
| SLED | <i>Sustained low-efficiency dialysis</i> (Diálise sustentada de baixa eficiência) |
| SBP  | <i>Spontaneous Bacterial Peritonitis</i> (peritonite bacteriana espontânea).      |
| ESRD | <i>End-Stage Renal Disease</i> (doença renal em estágio final)                    |
| AD   | após diálise                                                                      |
| LLC  | leucemia linfoide crônica                                                         |
| PPE  | postexposure prophylaxis (profilaxia pós exposição                                |

## SECÇÃO I - ANTIMICROBIANOS

# Amoxicilina

## Uso e Dosagem

- Amoxicilina é a Ampicilina adicionada com um grupo hidroxila. O grupo -OH aumenta consideravelmente a absorção oral da droga além da redução associada na frequência de dosagem: 3 vezes ao dia para Amoxicilina vs. 4 vezes ao dia para Ampicilina.
- A formulação de liberação prolongada (LP) resulta em uma dosagem diária para faringite estreptocócica.
- A preparação de Amoxicilina IV está disponível no Reino Unido e na Europa (mas não nos EUA nem no Brasil).
- A dose mais alta é recomendada para otite média e pneumonia adquirida na comunidade em crianças.

## Dose Adulto

|                                                                              |                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Dose adulto usual                                                            | 500-1000 mg vo três vezes ao dia                                          |
| Dose de liberação prolongada (LP)                                            | 875 mg vo uma vez ao dia (1 comprimido)                                   |
| PEP de antraz na gravidez (se sensibilidade <i>in vitro</i> )                | 1000 mg vo a cada 8h por 60 dias                                          |
| <i>H. pylori</i>                                                             | Usar como parte da terapia combinada                                      |
| Doença de Lyme precoce                                                       | 500 mg vo três vezes ao dia por 14 -21 dias                               |
| CAP, ambulatorial                                                            | 1000 mg vo três vezes ao dia x 5 dias no mínimo                           |
| Rinosinusite                                                                 | 500 mg vo a cada 8 horas ou 875 mg via oral a cada 12 horas por 5 -7 dias |
| Erisipela (leve) ou Erisipeloide (cutâneo local)                             | 500 mg vo três vezes por dia por 5-10 dias                                |
| Cistite não complicada por <i>Enterococcus</i> sp                            | 500 mg vo a cada 8h ou 875 mg vo a cada 12h por 5 dias                    |
| Bacteriúria assintomática por <i>Streptococcus</i> sp do grupo B na gravidez | 500 mg vo a cada 8 horas ou 875 mg via oral a cada 12 horas por 4 -7 dias |

## Dose pediátrica

|                            |                                           |
|----------------------------|-------------------------------------------|
| Idade > 28 dias            | 25-50 mg/kg/dia (dividido a cada 8h)      |
| Idade > 28 dias: Pneumonia | 80-100 mg/kg/dia (dividido a cada 8 -12h) |
| Idade > 28 dias: OMA       | 80-100 mg/kg/dia (dividido a cada 12h)    |

## Ajuste Renal

Notas:

- A apresentação LP não é recomendada em pacientes com CrCl <30 mL/min ou em HD. Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com CrCl ≥30 mL/min.
- Pacientes com CrCl <30 mL/min não devem receber uma dose de 875 mg.

Referência para ajustes de dosagem de 1000 mg a cada 8 horas: [World J Nephrol 2015;4:330](#)

|                                        |                                         |                                             |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|
| Meia-vida (Normal/ESRD, hr)            | 1,2 / 5-20                              | 1.2 / 5-20                                  |
| Dose de Referência Função Renal Normal | 500 mg a cada 8h ou 875 mg a cada 12h   | 1000 mg a cada 8h                           |
| CrCl >30                               | Sem ajuste de dosagem                   | Sem ajuste de dosagem                       |
| CrCl 10-30                             | 250-500 mg a cada 12h                   | 1000 mg a cada 12h                          |
| CrCl <10                               | 250-500 mg a cada 24h                   | 1000 mg a cada 24h                          |
| hemodiálise                            | 250-500 mg a cada 24h (+ dose extra AD) | 1000 mg a cada 24h (+ extra 500-1000 mg AD) |
| CAPD                                   | 250-500 mg a cada 12h                   | sem dados                                   |
| CRRT                                   | 250-500 mg a cada 8-12h                 | sem dados                                   |

## Efeitos adversos

- Todos os antibióticos betalactâmicos numa certa frequência causam erupção cutânea.
  - 65-100% em pacientes com vírus Epstein-Barr (mononucleose infecciosa).

- 90% dos pacientes com LLC
- 15-20% dos pacientes que tomam alopurinol.
- Não rotule o paciente como alérgico à penicilina, pois não é uma alergia verdadeira.
  - Em pacientes com alergia verdadeira, o risco de alergenidade cruzada com cefalosporinas orais aumenta se a cefalosporina oral tiver uma cadeia lateral R1 idêntica: Cefadroxil.
  - Amoxicilina de liberação prolongada: reações alérgicas, diarreia associada a *C. difficile*, teste falso positivo para glicose na urina com fita.
  - Febre, Coombs positivo, neutropenia, eosinofilia (2%), trombocitopenia (raro), aumento de PT/PTT, náusea/vômito (2%), diarreia (5%), colite por *C. difficile* (raro).
  - Pode cristalizar na urina e resultar em hematúria macroscópica e insuficiência renal devido à obstrução tubular ([Lancet 385:2296, 2015; CID 2017;65: 2154](#)).
- Índice PK/PD: tempo acima do MIC
- Categoria para Gravidez: B

## Espectro Antimicrobiano

### **Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide**

*Actinomyces sp.*

*B. burgdoferi*

*E. faecalis* (VS)

*N. meningitidis*

*P. multocida*

*Peptoestreptococos*

### **Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide**

*Arcanobacter. sp.*

*C. diphtheriae*

*C. trachomatis*

*Clostridium sp.*

*Kingella sp.*

*L. monocytogenes*

*Leptospira sp.*

*P. acnes*

*P. mirabilis*

*S. agalactiae* gp (B)

*Streptococcus anginosus*

*Streptococcus sp. gp C,F,G*

*S. pneumoniae*

*S. pyogenes* gp A

## Principais interações medicamentosas

| Medicamento | Efeito na concentração (ou outro) | Gestão sugerida            |
|-------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Alopurinol  | ↑ frequência de erupção cutânea   | Monitor                    |
| Probenecida | ↑ amoxicilina                     | Monitore, ajuste a dosagem |

## Amoxicilina-clavulanato

### Uso e Dosagem

- Amoxicilina-clavulanato é uma aminopenicilina mais um inibidor de beta-lactamase. Clavulanato estende o espectro para bactérias produtoras de beta-lactamase selecionadas.
- Formulações: comprimido de liberação imediata, comprimido de liberação prolongada (ER), comprimido mastigável, suspensão oral (ver Farmacologia).
- Formulação IV quando disponível (mas não nos EUA)
- As doses são baseadas no componente Amoxicilina e são expressas abaixo em mg como componente Amoxicilina/Clavulanato, por exemplo, 500 mg/125 mg.
- Índice PK/PD: tempo acima do MIC
- Categoria para Gravidez: B

## Dose Adulto

|               |                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose habitual | Amox-Clav (500 mg/125 mg) 1 comprimido a cada 8h<br>Amox -Clav (875 mg/125 mg) 1 comprimido a cada 12h<br>Amox-Clav LP (1000 mg/62,5 mg) 2 comprimidos a cada 12h<br>Amox-Clav (1000 mg/200 mg) IV a cada 8h (onde disponível) |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Dose pediátrica

Idade > 28 dias

Dosagem de formulação oral com base no componente Amoxicilina

|                                            |                                                                                  |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 7:1 formulação                             | 45 mg/kg/dia (dividido a cada 12h)                                               |
| 14:1 formulação (for OAM)<br>(peso <40 kg) | 90 mg/kg/ dia (dividido a cada 12h)                                              |
| IV 5:1 formulação (w peso <40 kg)          | Age ≥3 m: 25 mg/5 mg/kg a cada 8h<br>Age <3 m ou <4 kg: 25 mg/5 mg/kg a cada 12h |

## Ajuste Renal

O clavulanato é eliminado pelo fígado, não pelo rim.

Nota: Se CrCl ≤30/mL, não use formulações de 875 mg/125 mg ou 1000 mg/62,5 mg.

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, h)          | Amox : 1,4/5-20<br>Clav : 1/4                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Dose de Referência Função Renal Normal | Oral (adulto): 500 mg/125 mg a cada 8 horas ou 875 mg/125 mg a cada 12 horas<br>IV (adulto): 1000 mg/200 mg a cada 8 horas<br>IV (criança, <40 kg): 25 mg/5 mg por kg a cada 8-12h                                                                                                                                       |
| CrCl >30                               | Sem ajuste de dosagem (qualquer formulação)                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| CrCl 10-30                             | Oral (adulto): 250–500 mg (componente Amox) a cada 12h IV (adulto): dose inicial de 1.000 mg/200 mg, depois 500 mg/100 mg a cada 12h<br>IV (criança, peso <40 kg): 25 mg/5 mg por kg a cada 12h                                                                                                                          |
| CrCl <10                               | Oral (adulto): 250–500 mg (componente Amox) a cada 24 horas IV (adulto): dose inicial de 1.000 mg/200 mg, depois 500 mg/100 mg a cada 24 horas<br>IV (criança, peso <40 kg): 25 mg/5 mg por kg a cada 24 horas                                                                                                           |
| hemodiálise                            | Oral (adulto): 250–500 mg (componente Amox) a cada 24h (+ dose extra AD em dias de diálise)<br>IV (adulto): 1000 mg/200 mg dose inicial, depois 500 mg/100 mg a cada 24h (+ dose extra AD em diálise dias) IV (criança, peso <40 kg): 25 mg/5 mg por kg a cada 24 horas (+ 12,5 mg/2,5 mg por kg AD nos dias de diálise) |
| CAPD                                   | sem dados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| CRRT                                   | sem dados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## Efeitos Adversos

- Pessoas com mononucleose infecciosa, ou seja, vírus Epstein-Barr (EBV), provavelmente desenvolverão erupção cutânea. Não é uma alergia permanente.
- Em pacientes com alergia verdadeira à Amoxicilina, risco aumentado de alergenidade cruzada com cefalosporinas orais que possuem uma cadeia lateral R1 idêntica: ou seja, Cefadroxil e Cefprozil.
- Hepatotoxicidade ligada ao ácido clavulânico. Amoxicilina-clavulanato é a causa mais comum, 13-23%, de lesão hepática colestática induzida por drogas. Geralmente leve; insuficiência hepática rara ([Gastroenterology 2015;148:1340 and NEJM 2019: 381:264](#)).
- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (2-4,4%), febre, erupção cutânea (3%), anafilaxia (raro), neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia (raro), náusea/vômito (3%), diarreia (9%), *C. difficile* colite, aumento dos testes da função hepática, dor de cabeça, convulsões (raro).
- Com regime bid, menos clavulanato e menos diarreia.
- Em pacientes com reação alérgica imediata à amoxicilina-clavulanato, 1/3 são devidos ao (clavulanato ([J Allergy Clin Immunol 125:502, 2010](#)). Diarreia por clavulanato.
- Teste de sangue positivo para 1,3 beta D-glucana em pacientes que receberam amoxicilina-clavulanato IV ([N Engl J Med 354:2834, 2006](#))

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *B. fragilis*
- *Capnocytophaga sp.*
- *H. influenzae*
- *M. catarrhalis*
- *P. multocida*
- *S. saprophyticus*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *B. burgdoferi*
- *C. diphtheriae*
- *C. jejuni*
- *Clostridium sp.*
- *E. coli (S)*
- *E. faecalis (VS)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *L. monocytogenes*
- *Leptospira sp.*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *Salmonella sp.*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*

- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus* sp. gp C,F,G
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A

## Principais interações medicamentosas

| Medicamento | Efeito na concentração (ou outro) | Gestão sugerida            |
|-------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Alopurinol  | ↑ frequência de irritação na pele | Monitor                    |
| Probenecida | ↑ amoxicilina                     | Monitorar, ajustar dosagem |

# Ampicilina

## Uso e Dosagem

### Dose Adulto

|                   |                                                           |
|-------------------|-----------------------------------------------------------|
| Dose Adulto Usual | Oral: 250-500 mg vo a cada 6h<br>IV: 1-2 g IV a cada 4-6h |
|-------------------|-----------------------------------------------------------|

### Dose pediátrica

|                 |                                                                                                   |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 200 mg/kg/dia (dividido a cada 6 horas)<br>Meningite: 300-400 mg/kg/dia (dividido a cada 6 horas) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Ajuste Renal

|                                        |                                                                         |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Meia-vida (Normal/ESRD, hr)            | 1.2 / 7-20                                                              |
| Dose de Referência Função Renal Normal | 1-2 g IV a cada 4-6h                                                    |
| CrCl >50                               | 1-2 g IV a cada 4-6h                                                    |
| CrCl 30-50                             | 1-2 g IV a cada 6-8h                                                    |
| CrCl 10-30                             | 1-2 g IV a cada 8-12h                                                   |
| CrCl <10                               | 1-2 g IV a cada 12h                                                     |
| hemodiálise                            | 1-2 g IV a cada 12h<br>(administrar uma das doses do dia de diálise AD) |
| CAPD                                   | 500 mg - 1 g IV a cada 12h                                              |
| CRRT                                   | 1-2 g IV a cada 8-12h                                                   |

## Efeitos adversos

- A manifestação de alergia como erupção cutânea é comum com todos os antibióticos beta-lactâmicos, incluindo a Ampicilina.

- Em pacientes com vírus Epstein-Barr (mononucleose infecciosa) que receberam Ampicilina, 65-100% desenvolveram erupção cutânea; 90% dos pacientes com LLC e 15-20% dos pacientes que tomam alopurinol. Não rotule o paciente como alérgico à penicilina, pois não é uma alergia verdadeira.
- Em pacientes com alergia verdadeira à Ampicilina, risco de alergenidade cruzada com cefalosporinas que possuem cadeias laterais R1 idênticas: ou seja, Cefaclor, Cefalexina, Cefradina, Loracarbef.
- Ampicilina: febre, erupção cutânea (5%), anafilaxia (rara), +Coombs, neutropenia, eosinofilia (22%), trombocitopenia (rara), aumento de PT/PTT, náuseas/vômitos (2%), diarreia (10%), C. colite difficile (rara).
- Trombocitopenia imune induzida por drogas

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Actinomyces sp.
- B. burgdoferi
- E. faecalis (VS)
- L. monocytogenes
- N. meningitidis
- P. multocida
- Peptoestreptococos

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Arcanobacter. sp.*
- *C. diphtheriae*
- *C. trachomatis*
- *Clostridium sp.*
- *Kingella sp.*
- *Leptospira sp.*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*

## Farmacologia

|                       |                    |
|-----------------------|--------------------|
| Classe                | Aminopenicilina    |
| Índice PK/PD          | Tempo acima do MIC |
| Categoria p/ Gravidez | B                  |

## Principais interações medicamentosas

| Medicamento | Efeito na concentração (ou outro) | Gestão sugerida            |
|-------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Alopurinol  | ↑ frequência de erupção cutânea   | Monitor                    |
| Probenecida | ↑ ampicilina                      | Monitore, ajuste a dosagem |

# Ampicilina-sulbactam

## Uso e Dosagem

- A dose diária total de Sulbactam é  $\leq 4$  g para bacilos gram-negativos aeróbicos.
- O **componente Sulbactam** tem atividade útil contra *Acinetobacter baumannii*, quando administrado em doses mais altas e geralmente como parte da terapia combinada.
- Dosado como a soma dos componentes, portanto 3 g = Ampicilina 2 g + Sulbactam 1 g

## Dose Adulto

|                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose (infecção grave, bacilos gram-negativos aeróbicos, suscetível <i>in vitro</i> ) | 3 gramas (2 gramas amp.+ 1 gm sulb ) IV durante 30 min. q6h                                                                                                                                                                                     |
| Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) por <i>Acinetobacter</i>             | 9 g (6 g amp. + 3 gm sulb ) IV durante 4 horas e repetir a cada 8 horas como parte da terapia de <b>combinação</b> Ref para dose alta: <a href="#">Eur J of Pharm Sci 2019;136: 104940.</a> . Não use como monoterapia por medo de resistência. |

## Dose pediátrica

Idade > 28 dias: 100–300 mg/kg/dia, dividido a cada 6 horas.

## Ajuste Renal

|                                               |                                                                         |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, hr)                | Ampicilina : 1,4 / 7-20<br>Sulbactam: 1,7 / 10                          |
| Dose de referência/Função Renal Normal        | 1,5-3 g q6h                                                             |
| CrCl $\geq 30$                                | 1,5-3 g q6h                                                             |
| CrCl 15-29                                    | 1,5-3 g a cada 12h                                                      |
| CrCl 5-14                                     | 1,5-3 g a cada 24h                                                      |
| hemodiálise                                   | 1,5-3 g a cada 24h (AD nos dias de diálise)                             |
| CAPD                                          | 3 g a cada 24h                                                          |
| CRRT                                          | 1,5-3 g a cada 8-12h                                                    |
| SLED (Diálise sustentada de baixa eficiência) | 3 g a cada 12h<br>( <a href="#">Can J Kidney Health Dis 5:1, 2018</a> ) |

## Efeitos Adversos

- Flebite local (3%), febre, erupção cutânea (2%), anafilaxia, neutropenia, eosinofilia (22%), trombocitopenia (rara), náusea/vômito, diarreia (2%), colite *por C. difficile*, *aumento de testes da função hepática* (6%), BUN/Creatinina aumentada (rara), dor de cabeça (rara), confusão (rara).
- Ocorre uma erupção cutânea maculopapular (não urticária), não alergia verdadeira à penicilina, em 65 a 100% dos pacientes com monoinfecção, 90% com leucemia linfocítica crônica e 15 a 20% com terapia com alopurinol.

## Espectro Antimicrobiano

## Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *H. influenzae*
- *P. multocida*

## Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *B. burgdoferi*
- *B. fragilis*
- *C. diphtheriae*
- *Capnocytophaga sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. coli (S)*
- *E. faecalis (VS)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *L. monocytogenes*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*

## Farmacologia

|                       |                    |
|-----------------------|--------------------|
| Classe                | Aminopenicilina    |
| Índice PK/PD          | Tempo acima do MIC |
| Categoria p/ Gravidez | B                  |

## Principais Interações medicamentosas

| Medicamento | Efeito na concentração (ou outro) | Gestão sugerida |
|-------------|-----------------------------------|-----------------|
| Alopurinol  | ↑ frequência de irritação na pele | Monitor         |

|             |              |                            |
|-------------|--------------|----------------------------|
| Probenecida | ↑ ampicilina | Monitorar, ajustar dosagem |
|-------------|--------------|----------------------------|

# Penicilina G

## Uso e Dosagem

- A penicilina G é uma droga primária para infecções devido a *Strep. pyogenes*, *Strep. pneumoniae*, o raro *Staphylococcus. aureus*, bactérias anaeróbias selecionadas, *Treponema pallidum* e uma variedade de patógenos menos comuns.
- A penicilina G é inativada pela penicilinase, que pode ser produzida por *S. aureus* e uma variedade de outras bactérias
- A penicilina G benzatina é utilizada no tratamento da sífilis e na profilaxia da febre reumática.
- Apenas 10% das pessoas que se dizem alérgica têm realmente reação alérgica se receberem penicilina. Porque? Possíveis razões: história imprecisa, diminuição da imunidade com a idade, resposta aberrante durante a doença viral além de alguns relatos reação à procaína.
- Penicilina alergia
  - Nota sobre o teste cutâneo de penicilina para avaliação de alergia:
  - O teste com determinante principal (benzilpenicilina polilisina) e determinantes secundários tem valor preditivo negativo de 97-99%. Risco de reação sistêmica ao teste cutâneo < 1%. Ver [Ann Allergy, Asthma & Immunol 106:1, 2011](#).
  - Revisão da alergia à penicilina: [JAMA 2019; 321:188](#).
- Alergia cruzada entre Penicilina G (e outras penicilinas) a cefalosporinas e carbapenêmicos aproximadamente 10%.
- Altas concentrações no LCR causam convulsões. Para evitar altas concentrações, reduza a dosagem com insuficiência renal.
- 1 unidade Penicilina G = 0,6 µg (aproximadamente)

## Dose Adulto

|                         |                                                 |
|-------------------------|-------------------------------------------------|
| Penicilina G Baixa Dose | 600.000–1,2 milhão unidades IM/ dia             |
| Penicilina G Alta Dose  | ≥ 20 milhões unidades IV diariamente            |
| benzatina Penicilina G  | 600.000–1,2 milhões de unidades IM q2–4 semanas |

## Dose pediátrica

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 150.000-300.000 unidades/kg/dia (dividido q4-6h) |
|-----------------|--------------------------------------------------|

## Ajuste Renal

|                                        |                                   |
|----------------------------------------|-----------------------------------|
| Meia-vida (Normal/ESRD)/ h             | 0,5/6-20                          |
| Dose de referência Função Renal Normal | 0,5-4 milhões unidades q4h        |
| CrCl > 50-90                           | 0,5-4 milhões unidades q4h        |
| CrCl 10-50                             | 0,5-4 milhões unidades a cada 8h  |
| CrCl < 10                              | 0,5-4 milhões unidades a cada 12h |

|             |                                                                                       |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| hemodiálise | 0,5-4 milhões de unidades a cada 12h (administrar uma das doses do dia de diálise AD) |
| CAPD        | 0,5-4 milhões unidades a cada 12h                                                     |
| CRRT        | 1-4 milhões unidades q6-8h                                                            |

## Efeitos Adversos

- A reação mais grave é anafilaxia imediata mediada por IgE; incidência de apenas 0,05%, mas 5-10% fatal.
- Outras reações mediadas por IgE: urticária, angioedema, edema laríngeo, broncoespasmo.
- Erupção cutânea morbiliforme após 72 horas não é mediada por IgE e não é grave.
- Reações alérgicas tardias graves: anemia hemolítica Coombs positiva, neutropenia, trombocitopenia (trombocitopenia imune induzida por medicamentos (J Thrombosis & Haemostasis 11:169, 2012), doença do soro, nefrite intersticial, hepatite, eosinofilia e febre medicamentosa.
- Referências de alergia: [Am J Med 121:572, 2008](#) ; [N Engl J Med 354:601, 2006](#).
- Altas concentrações no LCR causam convulsões. Para evitar altas concentrações, reduza a dose com insuficiência renal.

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *C. diphtheriae*
- *Clostridium sp.*
- *E. faecalis* (VS)
- *Leptospira sp.*
- *P. acnes*
- *P. multocida*
- *Peptoestreptococos*
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Arcanobacter . sp.*
- *B. burgdoferi*
- *Kingella sp.*
- *L. monocytogenes*
- *N. meningitidis*

## Farmacologia

|                       |                    |
|-----------------------|--------------------|
| Classe                | Penicilina         |
| Índice PK/PD          | Tempo acima do MIC |
| Categoria p/ Gravidez | B                  |

## Principais Interações medicamentosas

| Medicamento | Efeito em concentração | Gestão sugerida |
|-------------|------------------------|-----------------|
|-------------|------------------------|-----------------|

|             |              |                            |
|-------------|--------------|----------------------------|
| Probenecida | ↑ penicilina | Monitorar, ajustar dosagem |
|-------------|--------------|----------------------------|

# Penicilina V

## Uso e Dosagem

- A penicilina V é a forma preferida de penicilina para uso oral. É mais estável ao ácido gástrico.
- Apenas 10% das pessoas que se dizem alérgica têm realmente reação alérgica se receberem penicilina. Porque? Possíveis razões: história imprecisa, diminuição da imunidade com a idade, resposta aberrante durante a doença viral além de alguns relatos reação à procaína.
- Alergia cruzada a cefalosporinas orais e carbapenêmicos - aproximadamente 10%.
- Nota sobre o teste cutâneo de penicilina para avaliação de alergia à penicilina:
  - O teste com determinante principal (benzilpenicilina polilisina) e determinantes secundários tem valor preditivo negativo de 97-99%. Risco de reação sistêmica ao teste cutâneo < 1%. Ver [Ann Allergy, Asthma & Immunol 106:1, 2011](#).
- Referências de alergia: [Am J Med 121:572, 2008](#); [N Engl J Med 354:601, 2006](#).

## Dose Adulto

|               |                                                                |
|---------------|----------------------------------------------------------------|
| Dose habitual | 250-500 mg, três vezes ao dia, antes das refeições e ao deitar |
|---------------|----------------------------------------------------------------|

## Dose pediátrica

|                 |                                        |
|-----------------|----------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 25-75 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h) |
|-----------------|----------------------------------------|

## Ajuste Renal

|                                           |                                                   |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, hr)            | 0,5 / 4,1                                         |
| Dose de<br>Referência Função Renal Normal | 250-500 mg q6-8h                                  |
| CrCl > 50-90                              | 250-500 mg q6-8h                                  |
| CrCl 10-50                                | 250-500 mg q6-8h                                  |
| CrCl < 10                                 | 250-500 mg q6-8h                                  |
| hemodiálise                               | 250-500 mg q6h (administrar uma ou mais doses AD) |
| CAPD                                      | 250-500 mg q6h                                    |
| CRRT                                      | sem dados                                         |

## Efeitos Adversos

- A reação mais grave é anafilaxia imediata mediada por IgE; incidência de apenas 0,05%, mas 5-10% fatal.
- Outras reações mediadas por IgE: urticária, angioedema, edema laríngeo, broncoespasmo.
- Erupção cutânea morbiliforme após 72 horas não é mediada por IgE e não é grave.
- Reações alérgicas tardias graves: anemia hemolítica Coombs positiva, neutropenia, trombocitopenia, doença do soro, nefrite intersticial, hepatite, eosinofilia, febre medicamentosa.

# Espectro Antimicrobiano

## Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *C. diphtheriae*
- *P. multocida*
- *Peptoestreptococos*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*

## Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Arcanobacter . sp.*
- *Clostridium sp.*
- *Kingella sp.*
- *P. acnes*

## Farmacologia

|                       |                    |
|-----------------------|--------------------|
| Classe                | Penicilina Oral    |
| Índice PK/PD          | Tempo acima do MIC |
| Gravidez<br>Categoria | B                  |

## Principais Interações medicamentosas

| Medicamento | Efeito em concentração | Gestão sugerida            |
|-------------|------------------------|----------------------------|
| Probenecida | ↑ penicilina           | Monitorar, ajustar dosagem |

## Oxacilina

## Uso e Dosagem

A oxacilina é uma penicilina semi-sintética resistente à penicilinase usada para terapia parenteral de infecções causadas por *estafilococos susceptíveis à meticilina. aureus* (MSSA).

## Dose Adulto

|                                              |                                                                                                              |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose habitual                                | 2 g IV q4h                                                                                                   |
| <i>Staphylococcus .</i> (MSSA)<br>Bacteremia | 12 g/dia IV (devido a > 90% de ligação às proteínas e uma vez que apenas o fármaco livre não ligado é ativo) |

## Dose pediátrica

|                 |                                        |
|-----------------|----------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 150-200 mg/kg/dia (dividido a cada 6h) |
|-----------------|----------------------------------------|

## Ajuste Renal

Nenhum

## Ajuste hepático

A redução da dose pode ser necessária em casos de insuficiência hepática e renal grave, consulte a bula para obter detalhes.

## Efeitos Adversos

- Flebite local, febre, erupção cutânea (4%), anafilaxia (raro), + Coombs (raro), neutropenia (raro), eosinofilia (22%), trombocitopenia (raro), *C. difficile* colite (raro), aumento de testes da função hepática, dor de cabeça (raro), confusão (raro), nefrite intersticial aguda (menos que meticilina).
- Pode ocorrer disfunção hepática com dose  $\geq 12$  g/dia. Os testes da função hepática geralmente aumentam 2 a 24 dias após o início do tratamento, reversíveis.
- Em crianças, mais erupções cutâneas e toxicidade hepática com Oxacilina em comparação com Nafcilina ( [Clin Infect Dis 34:50, 2002](#) ).

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- S. aureus* MSSA
- S. epidermidis* (MS)
- S. lugdunensis*
- Staphylococcus Coag-Neg* (MS)

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- S. saprophyticus*
- S. agalactiae* gp (B)
- Streptococcus anginosus*
- Streptococcus sp. gp C,F,G*
- S. pneumoniae*
- S. pyogenes* gp A

## Farmacologia

|                       |                    |
|-----------------------|--------------------|
| Índice PK/PD          | Tempo acima do MIC |
| Gravidez<br>Categoria | B                  |

## Principais Interações medicamentosas

- Nenhuma

# Piperacilina

## Uso e Dosagem

- A piperacilina é uma das penicilinas com amplo espectro de atividade (em comparação com a amoxicilina) contra bacilos Gram-negativos aeróbicos. o espectro de atividade inclui *P. aeruginosa*.
- A piperacilina sozinha pode ser encontrada em alguns mercados; no mercado dos Estados Unidos, geralmente é combinado com Tazobactam, ver Piperacilina-tazobactam
- Pode ser administrado IV ou IM
- Índice PK/PD: tempo acima do MIC
- Categoria para Gravidez:B

## Dose Adulto

|                         |                                        |
|-------------------------|----------------------------------------|
| Dose habitual           | 3-4 g IV a cada 4-6h (máximo 24 g/dia) |
| Urinário Trato Infecção | 2 g IV a cada 6h                       |
| <i>P. aeruginosa</i>    | 4 g IV a cada 4h                       |

## Dose pediátrica

|                 |                                        |
|-----------------|----------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 100 mg/kg IV a cada 6h                 |
| cístico fibrose | 350-450 mg/kg/dia dividido a cada 4-6h |

## Ajuste Renal

|                                           |                                  |
|-------------------------------------------|----------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD)/h              | 1/3-5                            |
| Dose de<br>Referência Função Renal Normal | 3-4 g a cada 4-6h                |
| CrCl > 50-90                              | 3-4 g a cada 4-6h                |
| CrCl 10-50                                | 3-4 g a cada 6-8h                |
| CrCl < 10                                 | 3-4 g a cada 8h                  |
| hemodiálise                               | 2 g a cada 8h + 1 g AD adicional |
| CAPD                                      | 3-4 g a cada 8h                  |
| CRRT                                      | 3-4 g a cada 6-8h                |

## Efeitos Adversos

- Pode contribuir para administração excessiva de sódio: 1,85 mEq Na<sup>+</sup>/g de Piperacilina.
- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (3,2%), flebite local (4%), febre, erupção cutânea (1%), doença do soro, Coombs positivo, neutropenia (6%), eosinofilia, trombocitopenia, aumento de PT/PTT, náuseas/vômitos, diarreia (2%), colite por *C. difficile*, aumento dos testes da função hepática, aumento da BUN/Creatinina, dor de cabeça (rara), confusão (rara).
- Reações alérgicas podem ocorrer com qualquer um dos antibióticos beta-lactâmicos.

## Espectro Antimicrobiano

Considerar o espectro da Piperacilina/tazobactam

## Principais Interações medicamentosas

|                  |            |                                   |    |
|------------------|------------|-----------------------------------|----|
| Piperacilina (A) | Agente B   | Efeito                            |    |
|                  | Cefoxitina | Antagonismo vs <i>Pseudomonas</i> | ++ |

## Piperacilina-tazobactam

### Uso e Dosagem

- Piperacilina-tazobactam é uma combinação do antibiótico antipseudomonal de espectro expandido Piperacilina com o inibidor de beta-lactamase Tazobactam.
- A adição de Tazobactam protege a Piperacilina da degradação pelas beta-lactamases de MSSA, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e *B. fragilis*.
- A adição de Tazobactam não aumenta a atividade da Piperacilina contra *P. aeruginosa*.
- Formas farmacêuticas disponíveis para uso IV:
  - Piperacilina 2 g + Tazobactam 0,25 g
  - Piperacilina 3 g + Tazobactam 0,375 g
  - Piperacilina 4 g + Tazobactam 0,5 g
- A maioria dos dados disponíveis sugere que, independentemente dos resultados de suscetibilidade in vitro, é melhor evitar o uso de Piperacilina-Tazobactam para infecções suspeitas ou comprovadas devido a bacilos gram-negativos aeróbicos produtores de ESBL: [Antimicrob Agents Chemother 57:3402, 2013](#).

### Dose Adulto

#### Dosagem Padrão - regimes

- Peritonite, abscesso intra-abdominal
  - 3,375 g IV a cada 6h ou 4,5 g IV a cada 8h (infecção grave)
- Pneumonia por *P. aeruginosa*
  - 3,375 g IV a cada 4 horas ou 4,5 g IV a cada 6 horas
  - Combinar com um aminoglicosídeo antipseudomonal ou fluoroquinolona

#### Regime de Infusão Prolongado

- Dados PK/PD in vitro em animais e estudos clínicos demonstram maior eficácia de infusões prolongadas. Em um estudo in vitro, a eficácia aumentada foi perdida com inóculo alto ( $10^7$ ): [Antimicrob Agents Chemother 57:5811, 2013](#).
- O regime de infusão prolongada sugerido é uma dose inicial de 4,5 g IV em 30 minutos, seguida quatro horas depois por 3,375 g IV (infundido em 4 horas) a cada 8 horas.
- Ajuste de dose para insuficiência renal: consulte a tabela de Ajuste Renal abaixo.
- Referências de infusão prolongada: [Nature Rev Microbiol 2:289, 2004](#); [Antimicrob Agents Chemother 48:4718, 2004](#); [Clin Infect Dis 44:357, 2007](#); [Antimicrob Agents Chemother 54:460, 2010](#).

### Dose pediátrica

Idade > 28 dias: 300 mg/kg/dia (dividido a cada 6 horas)

### Ajuste Renal

|                                              |                                           |                                                                                                              |                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, h)                | Piperacilina : 1/3-5<br>Tazobactam: 1/2,8 | Piperacilina : 1/3-5<br>Tazobactam: 1/2,8                                                                    | Piperacilina : 1/3-5<br>Tazobactam: 1/2,8                                                                                                                                                 |
| Situação clínica                             | Dosagem padrão                            | anti - <i>Pseudomonas</i> ,<br>dosagem padrão                                                                | Prolongado infusão                                                                                                                                                                        |
| Dose de<br>Referência Função<br>Renal Normal | 3,375 g IV q6h (mais de<br>30 min)        | 4,5 g IV a cada 6h (mais de<br>30 min)                                                                       | 4,5 g IV durante 30 min,<br>depois 3,375 g (durante 4 h ) a<br>cada 8h                                                                                                                    |
| CrCl >40                                     | 3,375 gramas a cada 6h                    | 4,5 g q6h                                                                                                    | sem mudança                                                                                                                                                                               |
| CrCl 20-40                                   | 2,25 gramas a cada 6h                     | 3,375 gramas a cada 6h                                                                                       | sem mudança                                                                                                                                                                               |
| CrCl <20                                     | 2,25 gramas a cada 8h                     | 2,25 gramas a cada 6h                                                                                        | 3,375 g (mais de 4 horas ) a<br>cada 12h                                                                                                                                                  |
| hemodiálise                                  | 2,25 g a cada 12h (+<br>extra 0,75 g AD)  | 2,25 g a cada 8h (+ extra<br>0,75 g AD)                                                                      | 3,375 g (mais de 4 horas ) a<br>cada 12h                                                                                                                                                  |
| CAPD                                         | 2,25 g a cada 12h                         | 2,25 gramas a cada 8h                                                                                        | sem dados                                                                                                                                                                                 |
| CRRT                                         | 2,25 gramas a cada 6h                     | MIC ≤16: 3,375 gm (mais<br>de 30 min) a cada 6h ( <a href="#">Clin<br/>J Am Soc Nephrol<br/>2012;7:452</a> ) | 4,5 gm (mais de 4 h ) a cada<br>8h: pip conc >64 µg/mL para<br>50% do intervalo de dosagem<br>alcançado em 18/20 pacientes<br>com CVVHDF ( <a href="#">Pharmacother<br/>2015;35:600</a> ) |

## Outro ajuste

- Obesidade :
  - 6,75 g IV durante 4 horas e dosado a cada 8 horas ; ainda não há dados sobre a dosagem de obesos mórbidos com função renal prejudicada.
  - Os dados precisam de confirmação. Baseado em 14 pacientes obesos com peso real >130 kg e IMC >40 kg/m<sup>2</sup> . Ref: [Int J Antimicrob Ag 41:52, 2013](#). Dose alta necessária para garantir concentrações adequadas de piperacilina e tazobactam para patógenos com MIC ≤16 µg/mL, mas o aumento do risco de sangramento é uma preocupação, principalmente na disfunção renal
- ECMO
  - sem dosagem ajustamento recomendado .
  - Esta recomendação é baseada em dados de um estudo prospectivo de 21 pacientes adultos em estado crítico com ECMO pareados com controles. Não foi observado nenhum efeito significativo novolume de distribuição ou exposição da piperacilina. Observe que a farmacocinética do tazobactam não foi avaliada. ([J Antimicrob Chemother 2021 Feb 11 \[Epub ahead of print\]](#))

## Efeitos Adversos

- A disfunção plaquetária pode ocorrer em pacientes com insuficiência renal, devido à agregação plaquetária prejudicada ([J Infect Dis 155:1242, 1987](#)).
- Trombocitopenia imune induzida por drogas ( [J Thrombosis Haemostasis 11:169, 2012](#) ).). Também pode ocorrer com Vancomicina e pacientes frequentemente expostos à combinação. Difícil dizer qual droga é responsável ( [J Clin Anesthesia 27: 602, 2015](#) )
- Reações alérgicas podem ocorrer com qualquer um dos antibióticos beta-lactâmicos.
- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (3,2%), flebite local (1%), febre (2%), erupção cutânea (4%), doença do soro, Coombs positivo, neutropenia, eosinofilia,

trombocitopenia, aumento de PT/PTT, náuseas/vômitos (7%), diarreia (11%), colite por *C. difficile*, aumento dos testes da função hepática, aumento da BUN/Creatinina, dor de cabeça (8%), confusão (rara), convulsões (rara).

- Possível aumento da incidência de lesão renal aguda. A combinação de vancomicina com piperacilina-tazobactam aumenta o risco de nefrotoxicidade da vancomicina?
- Muitos estudos observacionais retrospectivos relataram um risco aumentado de lesão renal aguda em associação com a combinação de piperacilina-tazobactam e vancomicina em comparação com qualquer uma das drogas isoladamente ( [Clin Infect Dis 2017;65:2137](#) )
  - Nenhum risco aumentado relatado de LRA se a vancomicina for combinada com cefepima ou meropenem ( [Antimicrob Agents Chemother 2018;62: e00264-18](#) )
  - A nefrotoxicidade atribuível devido à vancomicina devido em parte a múltiplos fatores de confusão ( J Antimicrob Chemother 75:1031, 2020 )
- Em praticamente todos os estudos pertinentes, os desfechos de lesão renal aguda utilizaram alterações na creatinina sérica como um marcador substituto para alterações na taxa de filtração glomerular.
- Em um modelo de rato de nefrotoxicidade por vancomicina, houve ausência de aumento da toxicidade com piperacilina/tazobactam concomitante. Em vez de alterações na creatinina sérica, um marcador específico de toxicidade tubular foi utilizado
- Os autores especulam que o aumento da creatinina sérica com piperacilina/tazobactam é consequência da competição da piperacilina com a creatinina pela secreção tubular. Em suma, um marcador funcional e não tóxico. Consulte [Clin Infect Dis 71:426, 2020](#).
  - Referência : [J Antimicrob Chemother 75:1228, 2020](#).

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *B. fragilis*
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga* sp.
- *E. coli* (S)
- *Klebsiella oxytoca* (S)
- *Klebsiella pneumoniae* (S)
- *M. morgani*
- *P. aeruginosa*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces* sp.
- *Aeromonas* sp.
- *Arcanobacter* . sp.
- *C. diphtheriae*
- *Clostridium* sp.
- *E. faecalis* (VS)
- *Eikenella* sp.
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella* sp.
- *L. monocytogenes*
- *Leptospira* sp.
- *M. catarrhalis*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*

- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *Providência sp.*
- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus Coag-Neg* (MS)
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A
- *Y. enterocolitica*

## Farmacologia

|                       |                             |
|-----------------------|-----------------------------|
| Classe                | Anti-pseudomonal Penicilina |
| Índice PK/PD          | Tempo acima do MIC          |
| Categoria p/ Gravidez | B                           |

## Principais Interações Medicamentosas

| Medicamento | Efeito em concentração | Gestão sugerida     |
|-------------|------------------------|---------------------|
| Metotrexato | ↑ MTX                  | Monitorar ou evitar |

# Cefalosporinas, visão geral

## Classificação

O seguinte esquema de classificação é baseado no padrão original de atividade antibacteriana para cada droga.

### 1ª Geração

- Espectro de atividade: *S. aureus* (MSSA), estreptococos, cobertura limitada de Gram-negativos (por exemplo, algumas cepas de *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis*), baixa cobertura anaeróbica
- parenteral
  - Cefazolina
- Oral
  - Cefadroxila
  - Cefalexina

## 2ª Geração

- Espectro de atividade: geralmente menos atividade contra cocos Gram-positivos, atividade melhorada contra *H. influenzae*
- Oral
  - Cefuroxima axetil
  - Cefaclor
  - Loracarbef ( onde disponível)
  - cefprozil
- parenteral
  - Cefuroxima
  - Cefamicinas: atividade contra anaeróbios, incluindo *Bacteroides* spp.; pode ser ativo in vitro vs. bacilos gram-negativos aeróbicos produtores de ESBL, mas faltam dados de eficácia clínica
    - Cefoxitina
    - Cefotetan
    - Cefmetazol

## 3ª Geração

- Atividade expandida contra bacilos gram-negativos; os agentes parenterais melhoraram a penetração no SNC; todos estão sujeitos à inativação por ESBLs e AmpC beta-lactamases produzidas por Gram-negativos
  - Parenteral:
    - Cefotaxima (onde disponível)
    - Ceftriaxona
    - Ceftizoxima: atividade contra anaeróbios
    - Ceftazidima: atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*; não recomendado para tratamento de meningite bacteriana
    - Cefoperazone - sulbactam : atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e bactérias anaeróbias, incluindo *Bacteroides* spp.; não recomendado para tratamento de meningite bacteriana
  - Oral:
    - Cefdinir
    - Cefditoreno pivoxil
    - Cefixima
    - Cefpodoxima proxetil
    - Ceftibuteno

## Geração Avançada

- Cefalosporinas com espectro antibacteriano aumentado contra organismos selecionados; fraca atividade contra anaeróbios Gram-negativos, *Bacteroides* spp. em particular; apenas parenteral
  - Cefepima: algumas vezes referida como uma cefalosporina de 4ª geração ; atividade contra organismos produtores de *P. aeruginosa* e AmpC; boa penetração no SNC
  - Ceftarolina acetato de fosamil: atividade contra MRSA devido à sua afinidade para ligar PBP2a, a proteína que medeia a resistência à meticilina
  - Ceftobiprole: atividade contra MRSA devido à sua afinidade para ligar PBP2a, a proteína que medeia a resistência à meticilina
  - Ceftolozane - tazobactam: atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* , produtores de ESBL, alguns produtores de AmpC
  - Ceftazidima-avibactam: mesmo espectro de atividade que a Ceftazidima mais atividade contra produtores de ESBL, produtores de AmpC, Gram-negativos produtores de serina carbapenemase

- Cefiderocol: atividade contra produtores de ESBL, produtores de AmpC, Gram-negativos produtores de carbapenemase, incluindo não fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. e *Stenotrophomonas maltophilia*; nenhuma atividade contra organismos Gram-positivos ou organismos anaeróbios

## Distribuição e Penetração

- As cefalosporinas atingem concentrações terapêuticas nos fluidos pericárdico, peritoneal, pleural e sinovial e na urina.
- Penetração no LCR: Cefotaxima, Ceftizoxima e Ceftriaxona são aprovados para tratamento de meningite
- Penetração biliar: cefazolina, ceftriaxona atingem os níveis mais altos na bile

## Efeitos Adversos, Alergia

- Alergia, alergenidade cruzada
  - O efeito adverso mais comum é a alergia a medicamentos beta-lactâmicos
    - Alta porcentagem de histórias de "alergia à penicilina". Identificar a falsa alergia à penicilina por meio de história detalhada e teste de alergia à penicilina é um componente vital da administração antimicrobiana. ( [Clin Infect Dis 2019; 68:157](#) ); [JAMA 2019;321:188](#) ; [N Engl J Med 2019;381:2338](#); [Lancet 2019;393:183](#)
- Aumento do risco de colite mediada por toxina C. difficile com o uso de qualquer cefalosporina, especialmente as de 3ª geração.
- Todos os antibióticos beta-lactâmicos têm potencial para aumentar o risco de induzir ou potencializar a atividade convulsiva

## Cefazolina

### Uso e Dosagem

- A cefazolina é uma cefalosporina parenteral de primeira geração com uma ampla variedade de usos para infecções causadas por cocos gram-positivos suscetíveis como MSSA (mas não MRSA ou enterococos), *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella* sp.
- O uso principal é para profilaxia cirúrgica.

### Dose Adulto

|                          |                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose Usual de Cefazolina | 1-2 g IV/IM a cada 8h (máximo 12 g/dia)                                                                                                                                              |
| Profilaxia cirúrgica     | 2 g IV dentro de 60 min antes da incisão da pele<br>Considere 3 g se $\geq 120$ kg de peso (veja abaixo)<br>Repita a dose 4 horas após a primeira dose se ainda estiver em cirurgia. |

### Dose pediátrica

|                 |                                                            |
|-----------------|------------------------------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 50-150 mg/kg/dia, dividido a cada 6-8h (máximo de 6 g/dia) |
|-----------------|------------------------------------------------------------|

## Ajuste Renal

- Referências: Bennett JE et al (Eds.), *Princípios e Prática de Doenças Infecciosas* (9ª edição); opinião de um 'expert'.
- Em pacientes gravemente enfermos com insuficiência renal, considere uma dose completa inicial antes de iniciar o regime posológico reduzido recomendado.

|                                           |                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, hr)            | 2 / 40-70                                                                                                                                                                            |
| Dose de Referência<br>Função Renal Normal | 1-2 g a cada 8h                                                                                                                                                                      |
| CrCl >50                                  | 1-2 g a cada 8h                                                                                                                                                                      |
| CrCl 10-50                                | 0,5-2 g a cada 8-12h                                                                                                                                                                 |
| CrCl <10                                  | 0,5-1 g a cada 24h                                                                                                                                                                   |
| hemodiálise                               | 0,5-1 g a cada 24h (dose AD nos dias de diálise)<br>Pacientes ambulatoriais: 2 g de AD na segunda/quarta, 3 g de AD na sexta ( <a href="#">Clin Infect Dis 2007;44:190</a> ).        |
| CAPD                                      | 0,5 g a cada 12h<br><br><u>Administração IP para peritonite CAPD:</u><br>Uma troca/dia, 6 h min de permanência: 15-20 mg/kg diariamente<br>Todas as trocas: LD 500 mg/L, MD 125 mg/L |
| CRRT                                      | 1-2 g a cada 12h                                                                                                                                                                     |

## Outro ajuste

- Obesidade (profilaxia cirúrgica):
  - A recomendação padrão é 3 g x 1 se  $\geq 120$  kg, 2 g x 1 se  $< 120$  kg ([Am J Health Syst Pharm 2013;70:195](#)).

## Efeitos adversos

- Flebite local, hipersensibilidade (5%), febre, erupção cutânea, anafilaxia (raro), Coombs positivo (3%), eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, colite *por C. difficile*, aumento da função hepática, aumento da BUN/creatinina.
- A cefazolina não compartilha cadeias laterais com nenhum outro antibiótico beta-lactâmico. Portanto, o risco de alergenidade cruzada em pacientes com alergia a uma penicilina, outra cefalosporina, um carbapenem ou aztreonam é extremamente baixo. No entanto, em pacientes com choque anafilático documentado por outro beta-lactâmico e necessidade premente de cefazolina, a administração de cefazolina só deve ser realizada em instalações médicas equipadas para lidar com anafilaxia aguda. Refs: [J Allergy Clin Immunol 2015;136:685](#) ; [Clin Rev Allerg Immunol 2014;47:46](#).

## Espectro Antimicrobiano

## Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus coag-neg* (MS)

## Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Arcanobacter. sp.*
- *E. coli* (S)
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella oxytoca* (S)
- *Klebsiella pneumoniae* (S)
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *Peptoestreptococos*
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A
- *Streptococcus viridans* .

## Farmacologia

|                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| Classe             | cefalosporina 1ª geração |
| Índice PK/PD       | Tempo acima do MIC       |
| Gravidez Categoria | B                        |

## Principais interações medicamentosas

- Nenhuma interação significativa

# Cefoxitina

## Uso e Dosagem

- A cefoxitina é uma cefamicina parenteral, cefalosporina de 2ª geração.
- Existem relatos de resistência crescente de bacilos Gram-negativos anaeróbios (por exemplo, *Bacteroides* sp.).

## Dose Adulto

|               |              |
|---------------|--------------|
| Dose habitual | 2 g IV q6-8h |
|---------------|--------------|

## Dose pediátrica

|                 |                                         |
|-----------------|-----------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 80-160 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h) |
|-----------------|-----------------------------------------|

## Ajuste Renal

|                                         |                                  |
|-----------------------------------------|----------------------------------|
| Meia-vida (Normal/ESRD)/h               | 0,8/13-23                        |
| Dose de Referência /Função Renal Normal | 2 g a cada 8h                    |
| CrCl > 50-90                            | 2 g a cada 8h                    |
| CrCl 10-50                              | 2 g a cada 8-12h                 |
| CrCl < 10                               | 2 g q24-48h                      |
| hemodiálise                             | 2 g a cada 24h-48h; 1 g extra AD |
| CAPD                                    | 1 g a cada 24h                   |
| CRRT                                    | 2 g a cada 8-12h                 |

## Outro ajuste

- Obesidade:
  - **Dose maior possivelmente necessária** , mas dados insuficientes para uma recomendação firme
  - A dose perioperatória única de 40 mg/kg em pacientes obesos (com base no peso corporal real; intervalo de 4-7,5 g) resultou em alcance subótimo dos alvos farmacodinâmicos tanto no soro quanto no tecido, embora o desempenho tenha sido melhor do que uma dose simulada de 2 g. Ref: [Antimicrob Agents Chemother 60:5885, 2016](#) .

## Efeitos adversos

- Flebite local (rara), febre, erupção cutânea (2%), Coombs positivo (2%), neutropenia (2%), eosinofilia (3%), aumento de PT/PTT, GI (2%), colite *por C. difficile* , aumento LFTs (3%), aumento de BUN/Creatinina (3%).

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Nenhum

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Arcanobacter. sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. coli (ESBL)*
- *E. coli (S)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *K. granulomatis*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella oxytoca (S)*

- *Klebsiella pneumoniae* (S)
- *M. morganii*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella* sp.
- *Providência* sp.
- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus coag-neg* (MS)
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus* sp. gp C,F,G
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A
- *Streptococcus viridans* .

## Farmacologia

|                               |                               |
|-------------------------------|-------------------------------|
| Classe                        | de 2ª geração<br>(cefamicina) |
| Índice PK/PD                  | Tempo acima do MIC            |
| <b>Gravidez<br/>Categoria</b> | <b>B</b>                      |

- UC)

## Principais interações medicamentosas

- Sem interações significativas.

## Cefuroxima

## Uso e Dosagem

- A cefuroxima é uma cefalosporina intravenosa de 2ª geração com atividade aumentada contra *H. influenzae* (em comparação com as cefalosporinas de 1ª geração). Mantém a atividade contra MSSA, *S. pneumoniae* sensível à penicilina, *S. pyogenes*, *E. coli*, *P. mirabilis* e *Klebsiella* sp.
- O uso parenteral é limitado a infecções menos graves da pele e profilaxia cirúrgica (alternativa à cefazolina para cabeça e pescoço, cirurgia cardíaca).
- Para droga oral, veja Cefuroxima axetil.
- Mais estável vs  $\beta$  - lactamase estafilocócica do que Cefazolina.

## Dose Adulto

|                       |                                              |
|-----------------------|----------------------------------------------|
| Dose habitual         | 750 mg IV/IM a cada 8h                       |
| mais sérias infecções | Pode aumentar para 1,5 g IV a cada 6 horas   |
| Cirúrgico profilaxia  | 1,5 g em 60 minutos após a incisão cirúrgica |

## Dose pediátrica

|                 |                                                                     |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 150 mg/kg/dia (dividido a cada 8h)<br>Meningite: 80 mg/kg a cada 8h |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------|

## Ajuste Renal

|                                              |                                                                  |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, hr)               | 1,5 / 17                                                         |
| Dose de<br>Referência Função Renal<br>Normal | 0,75–1,5 g a cada 8h                                             |
| CrCl > 50-90                                 | 0,75–1,5 g a cada 8h                                             |
| CrCl 10-50                                   | 0,75–1,5 g a cada 8-12h                                          |
| CrCl < 10                                    | 0,75–1,5 g a cada 24h                                            |
| hemodiálise                                  | 0,75 -1,5 g a cada 24h (administrar a dose diária de diálise AD) |
| CAPD                                         | 0,75–1,5 g a cada 24h                                            |
| CRRT                                         | 0,75–1,5 g a cada 8-12h                                          |

## Efeitos Adversos

- Flebite local (2%), erupção cutânea (raro), Coombs positivo (raro), neutropenia (raro), eosinofilia (7%), náusea/vômito (raro), diarreia (4-11%), colite *por C. difficile*, aumento LFTs (4%).
- Para alergenicidade cruzada e outros efeitos adversos em toda a classe, consulte [Cefalosporinas, Visão geral](#).

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Nenhum

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- Arcanobacter . sp.*
- B. burgdoferi*
- E. coli (S)*
- H. influenzae*
- Kingella sp.*
- Klebsiella oxytoca (S)*
- Klebsiella pneumoniae (S)*
- M. catarrhalis*
- P. acnes*
- P. mirabilis*
- P. multocida*
- P. vulgaris*
- Peptoestreptococcus*
- S. aureus MSSA*

- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus Coag-Neg* (MS)
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus* sp. gp C,F,G
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A
- *Streptococcus viridans* .

## Farmacologia

|                               |                          |
|-------------------------------|--------------------------|
| Classe                        | cefalosporina 2ª geração |
| Índice PK/PD                  | Tempo acima do MIC       |
| <b>Gravidez<br/>Categoria</b> | <b>B</b>                 |

## Principais Interações medicamentosas

- Sem interações significativas

## Cefotaxima

### Uso e Dosagem

- A cefotaxima é uma cefalosporina parenteral de espectro expandido de 3ª geração. A atividade *in vitro* inclui muitos bacilos gram-negativos aeróbicos, mas não *P. aeruginosa*. Espectro semelhante ao da Ceftriaxona, mas requer múltiplas doses diárias.
- *N. meningitidis* resistentes à penicilina são suscetíveis à Cefotaxima. *Listeria* é resistente.
- A cefotaxima é suscetível à inativação tanto por beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs) quanto por cefalosporinases induzidas por cromossomos.

### Dose Adulto

|                                         |                                    |
|-----------------------------------------|------------------------------------|
| Infecções com risco de vida e meningite | 2 g IV q4h                         |
| Infecção intra-abdominal                | 1-2 g IV q6-8h (com Metronidazol ) |
| SBP (peritonite bacteriana espontânea)  | 2 g IV a cada 8h                   |

## Dose pediátrica

| idade pós-natal | Dose recomendada                                                                                |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 28 dias       | 150-200 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h)<br>Meningite: 225-300 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h) |
| 8-28 dias*      | 150 mg/kg/dia (dividido a cada 8h)<br>Meningite: 150-200 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h)       |
| 0-7 dias*       | 100 mg/kg/dia (dividido a cada 12h)<br>Meningite: 100-150 mg/kg/dia (dividido a cada 8-12h)     |

\*Referências: [Future Microbiol 2017;12:1001](#) ; [Clin Infect Dis 2004;39:1267](#)

## Ajuste Renal

- Metabólito ativo da cefotaxima na doença renal terminal. Reduzir ainda mais a dose para insuficiência hepática e renal.

|                                        |                                 |
|----------------------------------------|---------------------------------|
| Meia-vida (Normal/ESRD)/h              | 1,5/15-35                       |
| Dose de Referência Função Renal Normal | 2 g a cada 8h                   |
| CrCl > 50-90                           | 2 g a cada 8-12h                |
| CrCl 10-50                             | 2 g q12-24h                     |
| CrCl < 10                              | 2 g a cada 24h                  |
| hemodiálise                            | 2 g a cada 24h (+ 1 g extra AD) |
| CAPD                                   | 0,5-1 g a cada 24h              |
| CRRT                                   | 2 g q12-24h                     |

## Efeitos adversos

- Flebite local (5%), erupção cutânea (2%), Coombs positivo (6%), neutropenia, eosinofilia (1%), náusea/vômito (raro), diarreia (1%), colite por *C. difficile* , aumento da função hepática (1 %), fotossensibilidade (manifestada como telangiectasia fotodistribuída)
- A cefotaxima tem a mesma cadeia lateral R1 que a cefpodoxima, cefpiroma, cefditoreno, ceftizoxima, ceftriaxona e cefepima. Pode ocorrer alergenidade cruzada.

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- H. influenzae*
- Leptospira* sp.
- Viridans Strep.*
- Y. enterocolitica*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter. sp.*
- *B. burgdoferi*
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. coli (S)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *M. catarrhalis*
- *M. morganii*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Providência sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus coag-neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *V. parahemolyticus*
- *V. vulnificus*

## Farmacologia

|              |                          |
|--------------|--------------------------|
| Classe       | cefalosporina 3ª geração |
| Índice PK/PD | Tempo acima do MIC       |
| Gravidez     | B                        |
| Categoria    |                          |

## Principais interações medicamentosas

- Nenhuma interação significativa

# Ceftazidima

## Uso e Dosagem

- A ceftazidima é uma cefalosporina de 3ª geração com atividade contra *P. aeruginosa*. O espectro *in vitro* inclui muitos outros bacilos gram-negativos aeróbicos.
- Baixa atividade *in vitro* contra bactérias gram-positivas.
- Suscetível à inativação por bactérias gram-negativas aeróbicas que sintetizam beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs).
- Compartilha a mesma cadeia lateral R1 que Aztreonam e Cefiderocol, portanto, pode ocorrer alergenidade cruzada.

## Dose Adulto

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose habitual                                   | 1-2 g IV/IM a cada 8-12h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Dose de Infusão Prolongado / Contínuo           | Dose inicial de 15 mg/kg IV infundida ao longo de 30 min, em seguida, iniciar imediatamente a infusão contínua: <ul style="list-style-type: none"><li>– CrCl &gt; 60 mL/min usar 6 g IV durante 24 h</li><li>– CrCl 31-50 mL/min usar 4 g IV durante 24 h</li><li>– CrCl 11-29 mL/min usar 2 g IV durante 24 h</li></ul> – Ref: <a href="#">Int J Antimicrob Agents 17:497, 2001</a> ; <a href="#">Antimicrob Agents Chemother 49:3550, 2005</a> ; <a href="#">Infecção 37:418, 2009</a> . |
| cístico Fibrose ( <i>P. aeruginosa</i> )        | 30-50 mg/kg IV a cada 8h (máximo de 5 g/dia)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Melioidose                                      | 40 mg/kg IV a cada 8h x 10 dias (depois Doxiciclina ou TMP-SMX)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| CAPD peritonite (dosagem de Infusão Prolongada) | Intermitente: 1-1,5 g/dia<br>Contínuo: dose de ataque 500 mg/L, manutenção 125 mg/L<br>Veja abaixo (ajuste renal) para estratégia alternativa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## Dose pediátrica

|                 |                                                                                  |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 150-200 mg/kg/dia (dividido a cada 8h)<br>CF: 300 mg/kg/dia (dividido a cada 8h) |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------|

## Ajuste Renal

- Referência: Mandell et al, *Princípios e Prática de Doenças Infecciosas*, 9ª ed.

|                                        |                       |
|----------------------------------------|-----------------------|
| Meia-vida (Normal/ESRD, h)             | 1,9 / 13-25           |
| Dose de Referência Função Renal Normal | 1-2 g IV a cada 8-12h |
| CrCl > 50-90                           | 1-2 g a cada 8-12h    |
| CrCl 10-50                             | 1-2 g q12-24h         |
| CrCl <10                               | 1-2 g a cada 24h      |

|                                               |                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| hemodiálise                                   | 0,5-1 g a cada 24h (dose AD nos dias de diálise)                                                                                                                                                           |
| CAPD<br>( dose intermitente )                 | Infecções não peritoneais: 1,5-2 g IP q24-48h<br>Infecções peritoneais: dose de ataque de 3 g IP, então 1-2 g IP a cada 24h ou 2 g IP q48h<br><a href="#">Antimicrobiano Agentes Chemother 58:19, 2014</a> |
| CRRT                                          | 1-2 g a cada 8-12h <a href="#">Farmacoterapia 2009;29:562</a>                                                                                                                                              |
| SLED (Diálise sustentada de baixa eficiência) | 1 g a cada 8h (atinge 50% fT > MIC para patógenos suscetíveis)<br>2 g a cada 12h (atinge 100% fT > MIC para patógenos suscetíveis)<br>( <a href="#">Can J Kidney Health Dis 5:1, 2018</a> )                |

## Efeitos Adversos

- Irritação na pele; aumento da suscetibilidade a queimaduras solares.
- Aproximadamente 5% dos pacientes com reação de hipersensibilidade imediata à Penicilina podem demonstrar hipersensibilidade a uma cefalosporina ( [N Engl J Med 354:601, 2006](#) ; comentário, [N Engl J Med 354:2293, 2006](#) ).
- O uso excessivo pode resultar em aumento da incidência de diarreia associada a *C. difficile* e/ou seleção de *E. faecium* resistente à vancomicina.

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *P. aeruginosa*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas* sp.
- *Arcanobacter* . sp.
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga* sp.
- *E. coli* (S)
- *H. influenzae*
- *Kingella* sp.
- *Klebsiella oxytoca* (S)
- *Klebsiella pneumoniae* (S)
- *M. catarrhalis*
- *M. morganii*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Providência* sp.
- *Salmonella* sp.
- *Serratia marcescens*
- *Shigella* sp.
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus* sp. gp C,F,G
- *S. pneumoniae*

- *S. pyogenes gp A*
- *V. parahemolyticus*
- *V. vulnificus*

## Farmacologia

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Classe                  | cefalosporina 3ª geração |
| Índice PK/PD            | Tempo acima do MIC       |
| Preparação Farmacêutica | injeção                  |
| Gravidez<br>Categoria   | B                        |

## Principais Interações medicamentosas

- não significativo interações

# Ceftriaxona

## Uso e Dosagem

- A ceftriaxona é uma cefalosporina parenteral de 3ª geração com atividade contra muitos bacilos gram-negativos aeróbios e, além disso, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e MSSA.
- Não tem atividade contra *Listeria* sp., enterococos, MRSA, *P. aeruginosa* e *B. fragilis*.
- A ceftriaxona é suscetível à inativação por beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs) e cefalosporinases induzidas por cromossomos.
- Em um estudo piloto: 2 g uma vez ao dia por infusão contínua foi superior a 2 g em bolus uma vez ao dia ( [J Antimicrob Chemother 59:285, 2007](#) ).

## Dose Adulto

|                                                          |                                                                    |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Dose habitual                                            | 1-2 g IV a cada 24h                                                |
| meningite purulenta                                      | 2 g IV a cada 12h                                                  |
| Uretrite gonocócica                                      | 500 mg IM x1 se <150 kg, 1 g IM x1 se ≥150 kg ( MMWR 2020;69:1911) |
| PPE (postexposure prophylaxis) meningocócica (idade ≥15) | 250 mg IM x1                                                       |

## Dose pediátrica

- Não use Ceftriaxona em recém-nascidos com bilirrubina elevada.

|                 |                                                           |
|-----------------|-----------------------------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 50-100 mg/kg a cada 24h<br>Meningite: 50 mg/kg a cada 12h |
|-----------------|-----------------------------------------------------------|

|                                  |                   |
|----------------------------------|-------------------|
| PPE meningocócica<br>(idade <15) | 125 mg IM x1 dose |
|----------------------------------|-------------------|

## Ajuste Renal

- Nenhum

## Ajuste Hepático

- O ajuste da dose não deve ser necessário. No entanto, em pacientes com disfunção hepática e doença renal significativa, limite a dosagem a 2 gramas por dia.

## Outro ajuste

- Obesidade: Estudo de coorte retrospectivo sugere falha clínica mais provável em pacientes obesos tratados com dosagem padrão; dados de maior qualidade são necessários antes que uma recomendação seja apropriada (Diseases 2020;8:E27).

## Efeitos adversos

- Pseudocolelitíase secundária a lodo na vesícula biliar por ultrassom (50%), sintomático (9%) ( [N Engl J Med 322:1821, 1990](#) ).
- Mais provável com Ceftriaxona  $\geq 2$  gm/dia e com paciente em nutrição parenteral total e sem comer ( [Ann Intern Med 115:712, 1991](#) ).
- O significado clínico ainda não está claro, mas levou à colecistectomia ( [J Infect Dis 171:356, 1995](#) ) e pancreatite biliar ( [Ped Infect Dis J 17:662, 1998](#) ).
- Precipitados urinários, que podem ser detectados na ultrassonografia renal e que podem ser assintomáticos ou associados a sinais e sintomas de urolitíase, relatados principalmente em crianças; reversíveis com a descontinuação do medicamento, o que é recomendado se ocorrerem.
- Flebite local (2%), febre (raro), erupção cutânea (2%), neutropenia (2%), eosinofilia (6%), aumento de PT/PTT, náusea/vômito (raro), diarreia (3%), aumento de uréia /Creatinina (1%), dor de cabeça (raro).
- A ceftriaxona tem a mesma cadeia lateral R1 que a cefotaxima, cefpodoxima, cefpiroma, cefditoreno, ceftizoxima e cefepima. Pode ocorrer alergenidade cruzada.
- Trombocitopenia imune induzida por drogas ( [J Thrombosis & Haemostasis 2012,11:169](#) )
- Interação medicamentosa: o uso concomitante de lansoprazol com ceftriaxona teve intervalos QTc mais longos com uma chance 1,4 vezes maior de ter um intervalo QTc acima de 500 ms ( [J Amer Coll Cardiol 2016;68:1756](#) )

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *B. burgdoferi*
- *E. coli* (S)
- *H. ducreyi*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella oxytoca* (S)
- *Klebsiella pneumoniae* (S)

- *Leptospira* sp.
- *M. morganii*
- *N. meningitidis*
- *Viridans Strep.*
- *Y. enterocolitica*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces* sp.
- *Aeromonas* sp.
- *Arcanobacter.* sp.
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga* sp.
- *Clostridium* sp.
- *Eikenella* sp.
- *F. necrophorum*
- *K. granulomatis*
- *M. catarrhalis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Providência* sp.
- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonela* sp.
- *Serratia marcescens*
- *Shigella* sp.
- *Staphylococcus coag-neg* (MS)
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus* sp. gp C,F,G
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A
- *V. parahemolyticus*
- *V. vulnificus*

## Farmacologia

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| Classe                    | cefalosporina 3ª geração |
| Índice PK/PD              | Tempo acima do MIC       |
| Preparação Farmacêutica   | IV/IM                    |
| <b>Gravidez Categoria</b> | <b>B</b>                 |

## Principais interações medicamentosas

- Aumento do risco de prolongamento do intervalo QTc em pacientes que receberam ceftriaxona e lansoprazol ( [J Amer Coll Cardiol 2016;68:1756](#) ).

## Cefepima

### Uso e Dosagem

- A cefepima é uma cefalosporina de 4ª geração com uma estrutura que permite uma melhor e mais rápida penetração através da parede celular de bacilos gram-negativos aeróbicos.
- A cefepima tem atividade *in vitro* contra MSSA, *Neisseria* sp., *H. influenzae* e uma ampla gama de bacilos gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa* ( [Lancet Infect Dis 7:338, 2007](#) ).
- Cefepima pode ser ativa contra bacilos gram-negativos aeróbicos produtores de ESBL se administrado em altas doses: 2 g IV a cada 8h. No entanto, a droga de escolha para bacilos Gram-negativos produtores de ESBL é um carbapenem.
- Mais ativo contra *St. aureus* (MSSA) do que as cefalosporinas de 3ª geração.
- Consulte [Cefalosporinas, Visão geral](#) , para problemas de toda a classe.

### Dose Adulto

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose habitual            | 1–2 g IV a cada 8-12h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| MDR GNB                  | 2 g IV a cada 8h (dose alta)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Dose de Infusão Contínua | Dose inicial de 15 mg/kg IV durante 30 min e imediatamente iniciar a infusão contínua: <ul style="list-style-type: none"><li>– Se CrCl &gt;60 mL/min: 6 gm IV durante 24 h</li><li>– Se CrCl 30-60 mL/min: 4 gm IV durante 24 h</li><li>– Se CrCl 11-29 mL/min: 2 g IV durante 24 horas</li></ul> Consulte <a href="#">J Antimicrob Chemother 57:1017, 2006</a> ; <a href="#">Am J Health Syst Pharm 68:319, 2011</a> . |

### Dose pediátrica

|                 |                                                                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Idade > 28 dias | Não pseudomonal: 100 mg/kg/dia (dividido a cada 8h)<br>Pseudomonal: 150 mg/kg/dia (dividido a cada 8h) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Ajuste Renal

- Meia-vida da cefepima: 2 horas na função renal normal, 18 horas na insuficiência renal terminal.

- A tabela fornece recomendações **com base na dose-alvo usada em pacientes com função renal normal**.
- Referência da tabela: informações de prescrição do fabricante (exceto recomendação CRRT).
- Ver Comentários sobre convulsões em pacientes com insuficiência renal.

|             | 500 mg a cada 12h                | 1 g a cada 12h                   | 2 g a cada 12h                   | 2 g a cada 8h                                                                                                                                                                                                                |
|-------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CrCl >60    | mesmo                            | mesmo                            | mesmo                            | mesmo                                                                                                                                                                                                                        |
| CrCl 30-60  | 500 mg a cada 24h                | 1 g a cada 24h                   | 2 g a cada 24h                   | 2 g a cada 12h                                                                                                                                                                                                               |
| CrCl 11-29  | 500 mg a cada 24h                | 500 mg a cada 24h                | 1 g a cada 24h                   | 2 g a cada 24h                                                                                                                                                                                                               |
| CrCl <11    | 250 mg a cada 24h                | 250 mg a cada 24h                | 500 mg a cada 24h                | 1 g a cada 24h                                                                                                                                                                                                               |
| hemodiálise | 1 g, depois 500 mg a cada 24h AD | 1 g, depois 500 mg a cada 24h AD | 1 g, depois 500 mg a cada 24h AD | 1 g a cada 24h AD                                                                                                                                                                                                            |
| CAPD        | 500 mg q48h                      | 1 grama q48h                     | 2 g q48h                         | 2 g q48h                                                                                                                                                                                                                     |
| CRRT        | sem dados                        | sem dados                        | sem dados                        | 2 g a cada 24h. Relato de 3 pacientes com concentração sérica abaixo da CIM de <i>P. aeruginosa</i> etiológica ; necessário ↑dose para 2 g IV a cada 12h q12h ( <a href="#">Antimicrob Agents Chemother 56:2178, 2012</a> ). |

## Outro ajuste

- Obesidade :
  - **Aumento modesto da dose** : 2 g IV a cada 8h em vez do habitual a cada 12h
  - Dados de 10 pacientes (IMC médio 48) submetidos à cirurgia bariátrica; regime rende T livre > MIC de 60% para MIC de 8 µ g/ mL. Ref : [Obes Surg 22:465, 2012](#) .
- ECMO:
  - Considere a redução da dosagem e/ou monitoramento de drogas terapêuticas ( [Int J Antimicrob Agents 2021;58:106466](#) ).

## Efeitos Adversos

- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (1,5%), flebite local (1%), hipersensibilidade, erupção cutânea (2%), Coombs positivo (14%), neutropenia (1%), eosinofilia (1%), trombocitopenia, aumento de PT/ PTT, náusea/vômito (1%), diarreia (1%), colite *por C. difficile* , aumento da função hepática, dor de cabeça (2%).
- A cefepima tem a mesma cadeia lateral R1 que a cefotaxima, cefpodoxima, cefpiroma, cefditoreno, ceftizoxima e ceftriaxona. alergenidade cruzada poderia ocorrer .
- Reação de rubor (semelhante à síndrome de liberação de histamina da vancomicina) relatada: [Antimicrob Agents Chemother 56:6387, 2012](#) .
- Neurotoxicidade :
  - Aviso de segurança da FDA: Risco de estado de mal epilético não convulsivo (ver Comentário)
  - A cefepima pode inibir competitivamente o principal neurotransmissor inibitório do SNC: o GABA.
  - Toxicidade é concentração dependente
  - A função renal prejudicada é um fator de risco

As manifestações podem incluir qualquer um ou todos de: confusão, perda de atenção, desorientação, comportamento anormal, agitação, alucinações, espasmos mioclônicos, mutismo, consciência prejudicada ou coma

  - Diagnóstico : EEG
  - Refs.: [J Antimicrobiano Chemother 2020;75:718](#) ; [Peito 2020; 158\(1\):157-163](#) .

# Espectro Antimicrobiano

## Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *C. freundii*
- *C. koseri*
- *P. aeruginosa*
- *Y. enterocolitica*

## Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas* sp.
- *Arcanobacter* . sp.
- *Capnocytophaga* sp.
- *E. cloacae*
- *E. coli* (S)
- *H. influenzae*
- *Kingella* sp.
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca* (S)
- *Klebsiella pneumoniae* (S)
- *Leptospira* sp.
- *M. catarrhalis*
- *M. morganii*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Providência* sp.
- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella* sp.
- *Serratia marcescens*
- *Shigella* sp.
- *Staphylococcus Coag-Neg* (MS)
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus* sp. gp C,F,G
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A
- *V. parahemolyticus*
- *V. vulnificus*
- *Viridans Strep* .

## Farmacologia

|                         |                                                                                         |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Classe                  | cefalosporina de 4ª geração                                                             |
| Índice PK/PD            | Tempo acima do MIC                                                                      |
| Preparação Farmacêutica | Injetável                                                                               |
| Gravidez<br>Categoria   | Sem dados humanos; nenhuma evidência de efeitos adversos no desenvolvimento em animais. |

## Principais Interações medicamentosas

- não significativo interações

## Comentários

- [atualização de segurança da FDA](#) de junho de 2012 , os médicos são alertados sobre a ocorrência de estado de mal epilético não convulsivo em pacientes com insuficiência renal tratados com Cefepime, a maioria dos quais não recebeu doses adequadamente ajustadas. A atividade convulsiva foi resolvida após a descontinuação do medicamento e/ou hemodiálise na maioria dos pacientes. A FDA recomenda ajuste de dose em pacientes com  $\text{CrCl} \leq 60 \text{ mL/min}$ .

# Carbapenêmicos, Visão Geral

## Visão geral

- Espectro de atividade :
  - Os carbapenêmicos têm o mais amplo espectro de atividade de qualquer um dos antibióticos beta-lactâmicos.
  - **Tente reservar para os pacientes gravemente enfermos.**
  - Drogas de escolha para bacilos gram-negativos aeróbicos produtores de ESBL.
- **Alergenicidade cruzada com outros beta-lactâmicos :**
  - Em estudos de pacientes com histórico de alergia à penicilina, mas **sem** teste cutâneo confirmatório, 0-11% tiveram reações alérgicas quando tratados com um carbapenem ( [J Antimicrob Chemother 54:1155, 2004](#) ).
- **convulsões:** Todos os beta-lactâmicos ( penicilinas , cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos) em alta concentração podem causar convulsões ( [J Antimicrob Chemother 45:5, 2000](#) ).
  - Em um modelo de coelho, o imipenem foi 10 vezes mais neurotóxico do que a benzilpenicilina ( [J Antimicrob Chemother 22:687, 1988](#) ).
    - Em um ensaio clínico de Imipenem para meningite pediátrica, o ensaio foi interrompido devido a convulsões em 7/25 receptores de Imipenem; difícil de interpretar porque a meningite purulenta causa convulsões ( [Ped Inf Dis J 10:122, 1991](#) ).
    - Em pacientes febris neutropênicos com câncer, convulsões relacionadas ao IMP relatadas em 2% ( [Clin Infect Dis 32:381, 2001](#) ; [Peds Hem Onc 17:585, 2000](#) ).
    - Risco com Imipenem reduzido com atenção cuidadosa à dosagem ( [Epilepsia 42:1590, 2001](#) ).
  - Na meta - análise :
    - Risco de convulsão com carbapenêmicos maior do que com antibióticos beta-lactâmicos não carbapenêmicos
    - Nenhuma diferença estatística no risco de convulsão em estudos que comparam diretamente imipenem e meropenem ( [JAC 69:2043, 2014](#) )
  - Mecanismo postulado: Ligação da droga ao receptor GABA. O imipenem liga-se com maior afinidade do que o meropenem.
  - Folheto informativo, percentagem de convulsões: Ertapenem 0,5, Imipenem 0,4, Meropenem 0,7. No entanto, em 3 ensaios clínicos de Meropenem para meningite bacteriana, não foram relatadas convulsões relacionadas ao medicamento ( [Scand J Inf Dis 31:3, 1999](#) ; [Drug Safety 22:191, 2000](#) ).
- As carbapenemases são o principal mecanismo de resistência
  - Três tipos das carbapenemases:
    - Serina carbapenemases: por exemplo, carbapenemases produtoras de Klebsiella (KPC)
    - Metallo - beta-lactamases : carbapenemases
    - Oxacilinases : por exemplo, OXA-48
  - Para obter detalhes sobre resistência, consulte <https://brcast.org.br/>

- Resumo dos métodos fenotípicos para detectar bactérias produtoras de carbapenemase ( [J Clin Micro 2018; 56: e01140-18](#) )
- doripenem
  - Não aprovado para tratar qualquer tipo de pneumonia
  - Não aprovado para doses superiores a 500 mg a cada 8h.
  - Comparado ao Imipenem, observou-se que os pacientes tratados com Doripenem apresentaram excesso de mortalidade e pior taxa de cura.

## Agentes Específicos

- doripenem
- Ertapenem
- Imipenem- cilastatina
- Imipenem- cilastatina - relebactam
- Meropenem
- Meropenem -vaborbactam

## Imipenem- cilastatina

### Uso e Dosagem

- Imipenem - Cilastatina é um carbapenem com um amplo espectro de atividade que inclui:
  - Bacilos gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos.
  - Aeróbico gram-negativo bacilos que produzir estendido espectro beta-lactamases ( ESBLs ).
  - Ausência notável de atividade contra MRSA, *E. faecium* , enterococos resistentes à vancomicina e *Stenotrophomonas sp* .
  - As MICs in vitro da Imipenemcilastatina versus as espécies *Proteus* , *Providencia* e *Morganella* são maiores do que as do Meropenem. MICs para ambos os medicamentos estão na faixa suscetível ([Can J Infect Dis Med Micro 2014;25: 285](#))
- Devido à sua relativa instabilidade em solução, Imipenem não é adequado para terapia de infusão prolongada ambulatorial.
- O risco de convulsão é maior do que para os outros carbapenêmicos.
- Cilastatina está presente para bloquear a degradação enzimática de Imipenem pela desidropeptidase na borda em escova do túbulo contorcido proximal do rim.
- Para infecção por *P. aeruginosa* , aumentar a dose de Imipenem para 3 ou 4 g/dia divididos a cada 8h ou 6h. A infusão prolongada de carbapenêmicos (há problemas de estabilidade)
- Em pacientes com alergia à penicilina, 11% tiveram reação alérgica após Imipenem ou Meropenem ( [Clin Infect Dis 38:1102, 2004](#) );

## Stewardship

- O **ponto de corte atual para suscetibilidade de 1 µg/mL para carbapenêmicos** reduz significativamente as taxas de suscetibilidade para certas Enterobacteriaceae ao Imipenem em comparação com outros carbapenêmicos, para os quais as taxas de suscetibilidade não são afetadas ( [Can J Infect Dis Med Microbiol 25:285, 2014](#) e [J Antimicrob Chemother 66:2671, 2011](#) ).
- O mecanismo dessa suscetibilidade diferencial é desconhecido, mas pode ser devido a diferenças na afinidade de ligação às proteínas de ligação à penicilina alvo. O significado clínico também é desconhecido, sem falhas de tratamento documentadas em pacientes tratados com Imipenem para infecção causada por enterobactérias exibindo suscetibilidade diferencial.

- Os organismos mais afetados (aproximadamente % suscetível no antigo ponto de corte de 4 µg/mL vs. % com ponto de interrupção atual):
  - Proteus* spp : 100% vs. 65-85%;
  - Morganella morganii*: 100% vs. 20-40%
  - Providência* espécies : 100% vs. 70%
  - Serratia* espécies : 99% vs. 93%
- A suscetibilidade ao Meropenem não deve ser usada como substituto para prever a suscetibilidade ao Imipenem.**

## Dose Adulto

|                                                             |                                                   |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Dose habitual                                               | 500 mg IV a cada 6 horas OU 1 g IV a cada 8 horas |
| Para espécies bacterianas com suscetibilidade intermediária | 1 g IV q6h                                        |

## Dose pediátrica

- Não recomendado em crianças com infecções do SNC devido ao risco de convulsões.
- Não recomendado em pacientes pediátricos com peso <30 kg com insuficiência renal (sem dados).

|                                            |                               |
|--------------------------------------------|-------------------------------|
| Idade ≥3 meses                             | 15-25 mg/kg q6h (max 4 g/dia) |
| Idade 4 semanas a 3 meses ( peso ≥1,5 kg)  | 25 mg/kg q6h                  |
| Idade 1 semana a 4 semanas ( peso ≥1,5 kg) | 25 mg/kg a cada 8h            |
| Idade <1 semana ( peso ≥1,5 kg)            | 25 mg/kg a cada 12h           |

## Ajuste Renal

- Aumento do potencial de convulsões se as doses recomendadas forem excedidas em pacientes com CrCl <20 mL/min.
- Ref: Folheto informativo dos EUA (agosto de 2018)

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, h ) | 1/4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Dose de Referência ( CrCl ≥90) | Dose habitual: 500 mg a cada 6 horas OU 1 g a cada 8 horas<br>Para espécies com suscetibilidade intermediária: 1 gm q6h                                                                                                                                                                                             |
| CrCl 60 a <90                  | Dose habitual: 400 mg a cada 6 horas OU 500 mg a cada 6 horas<br>Para espécies com suscetibilidade intermediária: 750 mg a cada 8h                                                                                                                                                                                  |
| CrCl 30 a <60                  | Dose habitual: 300 mg a cada 6 horas OU 500 mg a cada 8 horas<br>Para espécies com suscetibilidade intermediária: 500 mg q6h                                                                                                                                                                                        |
| CrCl 15 a <30                  | Dose habitual: 200 mg q6h OU 500 mg a cada 12h<br>Para espécies com suscetibilidade intermediária: 500 mg a cada 12h                                                                                                                                                                                                |
| CrCl <15, Hemodiálise          | Dose habitual: 200 mg q6h OU 500 mg a cada 12h<br>Para espécies com suscetibilidade intermediária: 500 mg a cada 12h<br>(Administrar AD e em intervalos cronometrados a partir do final dessa sessão de HD)<br><br>Pacientes com CrCl <15 não devem receber imipenem, a menos que a HD seja instituída em 48 horas. |

|      |                                                                    |
|------|--------------------------------------------------------------------|
| CAPD | 125–250 mg a cada 12h                                              |
| CRRT | 500-1000 mg duas vezes ao dia( <a href="#">AAC 49:2421, 2005</a> ) |

## Outro ajuste

- Obesidade : Nenhuma
- ECMO : 750-1000 mg a cada 6 horas em pacientes de UTI sugerido com base na modelagem PK, não em dados clínicos; muita variabilidade nos dados PK ( [Antimicrob Agents Chemother 2020;64:e00385-20](#) ).

## Efeitos Adversos

- Risco de convulsão, consulte Carbapenêmicos, Visão geral .
- Flebite local (3%), febre (3%), erupção cutânea, anafilaxia, doença do soro, Coombs positivo (2%), neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, aumento de PT/PTT (raro), náuseas/vômitos (2%), diarreia (2%), colite *por C. difficile* , aumento de uréia/creatinina, dor de cabeça, confusão, ototoxicidade.
- A cilastatina previne a toxicidade renal e a hidrólise do imipenem pelas enzimas tubulares renais.

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *B. fragilis*
- *E. coli* (ESBL)
- *Klebsiella* sp. (ESBL)
- *Nocardia* sp.

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces* sp.
- *Aeromonas* sp.
- *Arcanobacter* . sp.
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga* sp.
- *Clostridium* sp.
- *E. cloacae*
- *E. coli* (S)
- *E. faecalis* (VS)
- *Eikenella* sp.
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella* sp.
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca* (S)
- *Klebsiella pneumoniae* (S)
- *Leptospira* sp.
- *M. catarrhalis*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. aeruginosa*
- *P. multocida*
- *Peptostreptococcus*
- *Prevotella* sp.
- *S. aureus* MSSA

- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella* sp.
- *Serratia marcescens*
- *Shigella* sp.
- *Staphylococcus Coag-Neg* (MS)
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus* sp. gp C,F,G
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A
- *Streptococcus viridans*
- *Y. enterocolitica*

## Farmacologia

|                         |                    |
|-------------------------|--------------------|
| Classe                  | Carbapenem         |
| Índice PK/PD            | Tempo acima do MIC |
| Preparação Farmacêutica | injeção            |
| Gravidez<br>Categoria   | C                  |

## Principais Interações medicamentosas

| Medicamento     | Efeito na concentração (ou outro) | Gestão sugerida            |
|-----------------|-----------------------------------|----------------------------|
| BCG             | ↓ eficácia de BCG                 | Evitar co-administração    |
| Ganciclovir     | ↑ apreensão risco                 | Monitor                    |
| Probenecida     | ↑ imipenem                        | Monitorar, ajustar dosagem |
| valganciclovir  | ↑ apreensão risco                 | Monitor                    |
| Valpróico ácido | ↓ valpróico ácido                 | Monitorar, ajustar dosagem |

# Imipenem-cilastatina-relebactam

## Uso e Dosagem

- Combinação de imipenem-cilastatina com um inibidor de beta-lactamase: relebactam
- **Aprovado pela FDA para 3 indicações:**
  - **Pneumonia bacteriana adquirida em hospital e associada ao ventilador em adultos com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes** e causada por bactérias gram-negativas suscetíveis: *Actinobacter calcoaceticus-baumannii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*, *S. marcescens*.
  - **Infecções complicadas do trato urinário em adultos com opções de tratamento limitadas ou inexistentes**, incluindo pielonefrite, e causadas por bactérias gram-negativas suscetíveis: *E. cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa*.
  - **Infecções intra-abdominais complicadas em adultos com opções de tratamento limitadas ou inexistentes** e causadas por bactérias gram-negativas suscetíveis: *Bacteroides* spp., *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *F. nucleatum*, *Klebsiella* spp., *Parabacteroides distasonis*, *P. aeruginosa*.
- Espectro de atividade:
  - Imipenem-cilastatina-relebactam é **previsivelmente ativo** in vitro vs.

- *Enterobacteriaceae*
  - espécies de *Bacteroides*
  - *P. aeruginosa*
    - incluindo isolados que produzem ESBLs, cefalosporinases AmpC e carbapenemases à base de serina, por exemplo, *Klebsiella* produtoras de carbapenemases (KPC)
- é **ativo** vs.
- MRSA
  - *Enterococcus faecium*
  - *Stenotrophomonas maltophilia*
  - e algumas espécies de *Burkholderia* .
  - Além disso, não é ativo contra metalo carbapenemases (MBL) (NDM, VIM e IMP) e algumas oxacilinases produzidas por organismos MDR

## Dose Adulto

- Dose recomendada (CrCl  $\geq$ 90 mL/min): 1,25 g IV a cada 6 horas
- 1,25 g = imipenem 500 mg + cilastatina 500 mg + relebactam 250 mg
- Infundir durante 30 minutos
- Reduza a dose se CrCl <90 (consulte Ajuste renal)

## Dose pediátrica

- A segurança e a eficácia em pessoas com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas

## Ajuste Renal

|                             |                     |
|-----------------------------|---------------------|
| Meia-vida (normal/ESRD, hr) | 1/4 (imipeném)      |
| CrCl $\geq$ 90 mL/min       | 1,25 g q6h          |
| CrCl 60-89 mL/min           | 1 grama q6h         |
| CrCl 30-59 mL/min           | 0,75 g q6h          |
| CrCl 15-29 mL/min           | 0,5 g q6h           |
| CrCl <15 em HD              | 0,5 g q6h (dose AD) |
| CAPD                        | sem dados           |

- 1,25 g = imipenem 500 mg, cilastatina 500 mg, relebactam 250 mg
- 1 g = imipenem 400 mg, cilastatina 400 mg, relebactam 200 mg
- 0,75 g = imipenem 300 mg, cilastatina 300 mg, relebactam 150 mg
- 0,5 g = imipenem 200 mg, cilastatina 200 mg, relebactam 100 mg

## Ajuste Hepático

- Nenhum ajuste necessário.

## Efeitos adversos

- Anemia
- Ocorreu diarreia mediada por toxina de *Clostridioides difficile*
- Eosinofilia
- Gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia)
- Dor de cabeça, confusão
- Reações de hipersensibilidade
- LDH aumentado
- Testes de função hepática aumentados
- Reações no local de infusão
- Neutropenia
- Risco de convulsão, consulte Carbapenêmicos, Visão geral. Risco aumentado se combinado com ácido valpróico ou divalporex sódico (evitar a combinação)

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Nocardia* sp.

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces* sp.
- *Aeromonas* sp.
- *Arcanobacter* sp.
- *B. fragilis*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga* sp.
- *Clostridium* sp.
- *E. cloacae*
- *E. coli* (ESBL)
- *E. coli* (KPC)
- *E. coli* (S)
- *E. faecalis* (VS)
- *Eikenella* sp.
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella* sp.
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca* (S)
- *Klebsiella pneumoniae* (S)
- *Klebsiella* sp. (ESBL)
- *Klebsiella* sp. (KPC)
- *Leptospira* sp.
- *M. catarrhalis*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. aeruginosa*
- *P. multocida*
- *Peptoestreptococcus*
- *Prevotella* sp.
- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella* sp.
- *Serratia marcescens*

- *Shigella* sp.
- *Staphylococcus coag-neg* (MS)
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus* sp. gp C,F,G
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A
- *Streptococcus viridans*
- *Y. enterocolitica*

## Farmacologia

|                         |                                                                                |                    |                |                                |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|--------------------------------|
| Medicamento             | Recarbrio                                                                      | imipenem           | Cilastatina    | Relebactam                     |
| Classe                  | -                                                                              | Carbapenem         | Inibidor DHP-1 | inibidor de $\beta$ -lactamase |
| Índice PK/PD            | -                                                                              | Tempo acima do MIC | -              | 24 horas AUC/CIM               |
| Preparação Farmacêutica | injeção                                                                        | -                  | -              | -                              |
| Gravidez<br>Categoria   | Dados insuficientes em humanos; evidência de toxicidade embriofetal em animais |                    |                |                                |

## Principais interações medicamentosas

| Medicamento     | Efeito na concentração (ou outro) | Gestão sugerida         |
|-----------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Ganciclovir     | ↑risco de convulsão               | Evite a coadministração |
| Ácido valpróico | ácido ↓valpróico                  | Evite a coadministração |

# Meropenem

## Uso e Dosagem

- Meropenem é um carbapenem com amplo espectro de atividade contra bacilos gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos. A atividade inclui bacilos gram-negativos aeróbicos que produzem beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs).
- Meropenem é aprovado pela FDA para infecções intra-abdominais, meningite bacteriana em crianças com idade > 3 meses e infecções complicadas da pele.
- O risco de convulsão é menor do que para Imipenem, consulte.
- Em pacientes com alergia à penicilina, 11% tiveram reação alérgica após Imipenem ou Meropenem ( [Clin Infect Dis 38:1102, 2004](#) ); 9% em um segundo estudo ( [J Antimicrob Chemother 54:1155, 2004](#) ); e 0% em 2 outros estudos ( [N Engl J Med 354:2835, 2006](#) ; [Ann Intern Med 146:266, 2007](#) ).
- Não requer um inibidor da desidropeptidase (cilastatina).
- Atividade vs gram-negativos aeróbicos ligeiramente melhor do que Imipenem, atividade vs *Staphylococcus* e *Strep* ligeiramente menor; anaeróbios equivalentes a Imipenem. *B. ovatus* , *B. distasonis* mais resistente a Meropenem.
- Outros usos (não aprovados pela FDA) incluem infecções por *B. pseudomallei* (Meliodose).

## Dose Adulto

|                              |                                                                                                                                                                                |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meropenem Dose Usual         | 1 g IV a cada 8h: Pode variar de acordo com a situação clínica. Veja Comentário.<br>Pode infundir rapidamente em 3-5 minutos em uma situação de urgência.                      |
| Meropenem Infusão Prolongada | Se CrCl $\geq$ 50: 2 gm (mais de 3 h ) a cada 8h<br>Se CrCl 30-49: 1 g (mais de 3 horas ) a cada 8h<br>Se CrCl 10-29: 1 g (mais de 3 horas ) a cada 12h                        |
| Meningite Dose               | Até 2 g IV a cada 8h. Para ajudar a superar o baixo nível de penetração no LCR, infundir cada dose durante 4 horas ( <a href="#">Antimicrob Agts Chemother 2016; 60:6619</a> ) |

## Dose pediátrica

- Idade > 28 dias :

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose de rotina  | 60 mg/kg/dia (dividido a cada 8h)                                                                                                                                                                                                                                    |
| Meningite       | 120 mg/kg/dia (dividido a cada 8h). Max 6 g / dia .                                                                                                                                                                                                                  |
| cístico fibrose | 120 mg/kg/dia (dividido a cada 8h). Máximo de 6 g/dia.<br><br>Observação: os dados de PK/PD sugerem que a infusão prolongada (mais de 3 horas ) aumenta a probabilidade de atingir o alvo versus patógenos com MIC de 1–8 µg/mL ( <a href="#">JAC 2016;71:189</a> ). |

## Ajuste Renal

|                                        |                                                                    |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD)/ h          | 1/10                                                               |
| Dose de Referência Função Renal Normal | 1 g a cada 8h                                                      |
| CrCl > 50-90                           | 1 g a cada 8h                                                      |
| CrCl 25-50                             | 1 g a cada 12h                                                     |
| CrCl 10-25                             | 0,5 g a cada 12h                                                   |
| CrCl < 10                              | 0,5 g a cada 24h                                                   |
| hemodiálise                            | 0,5 g a cada 24h (administrar diálise dose diária AD)              |
| CAPD                                   | 0,5 g a cada 24h                                                   |
| CRRT                                   | 1 g a cada 12h                                                     |
| TRENÓ                                  | 0,5 g a cada 8h<br>( <a href="#">Crítico Cuidado 22:25, 2018</a> ) |

## Efeitos Adversos

- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (1,2%), flebite local (1%), hipersensibilidade (3%), erupção cutânea, anafilaxia, Coombs positivo, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, náuseas/vômitos (4%), diarreia (5%) , aumento da função hepática (4%), cefaléia (3%).
- Risco de convulsão, consulte Carbapenêmicos, Visão geral .

# Espectro Antimicrobiano

## Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *B. fragilis*
- *C. freundii*
- *C. koseri*
- *E. coli (ESBL)*
- *Klebsiella sp. (ESBL)*
- *P. aeruginosa*
- *Providência sp.*

## Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *C. jejuni*
- *Capnocytophaga sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *M. morganii*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococcus*
- *Prevotella sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *Streptococcus viridans .*
- *Y. enterocolitica*

## Farmacologia

|              |                    |
|--------------|--------------------|
| Classe       | Carbapenem         |
| Índice PK/PD | Tempo acima do MIC |

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| Preparação Farmacêutica | Injetável |
| Gravidez<br>Categoria   | B         |

○

## Principais Interações medicamentosas

| Medicamento     | Efeito na concentração (ou outro) | Gestão sugerida         |
|-----------------|-----------------------------------|-------------------------|
| BCG             | ↓ eficácia de BCG                 | Monitor                 |
| Probenecida     | ↑ meropenem                       | Monitor                 |
| Valpróico ácido | ↓ valpróico ácido                 | Evitar co-administração |

## Comentários

- Em pacientes com sepse grave e choque séptico, o volume de distribuição costuma aumentar e a depuração renal pode variar amplamente. Portanto, a probabilidade de atingir perfis de concentração sérica desejáveis pode ser reduzida em comparação com os dados obtidos em voluntários saudáveis.
- Usando simulações baseadas em dados de nove pacientes com sepse grave/choque séptico, os níveis séricos mais desejáveis foram alcançados aumentando os tempos de infusão de 1 para 4 horas. Nos doentes mais graves, pode ser necessário aumentar a dose para 2 g a cada 8 horas e prolongar o tempo de infusão de cada dose ( [Antimicrob Agents Chemother 59:2995, 2016](#) ).

## Ertapenem

### Uso e Dosagem

- Ertapenem é um carbapenem com amplo espectro de atividade contra bacilos gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos. Ao contrário dos outros carbapenêmicos, Ertapenem não tem atividade contra *P. aeruginosa*.
- Dos carbapenemas licenciados, o Ertapenem é o mais suscetível às carbapenemases produzidas por espécies de *Klebsiella* e outros bacilos gram-negativos aeróbicos.
- Aprovado pela FDA para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, infecções complicadas do trato urinário, infecções pélvicas, infecções da pele/estrutura da pele e profilaxia para cirurgia colorretal.
- Pode ser administrado IM ou IV. Lidocaína é diluente para uso de Ertapenem IM;

### Dose Adulto

|               |                      |
|---------------|----------------------|
| Dose habitual | 1 g IV/IM a cada 24h |
|---------------|----------------------|

### Dose pediátrica

|                 |                                                    |
|-----------------|----------------------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 30 mg/kg/dia, dividido a cada 12h (máximo 1 g/dia) |
|-----------------|----------------------------------------------------|

### Ajuste Renal

|                                |      |
|--------------------------------|------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, h ) | 4/>4 |
|--------------------------------|------|

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose de Referência Função Renal Normal | 1 g a cada 24h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| CrCl > 30-90                           | 1 g a cada 24h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| CrCl < 30                              | 0,5 g a cada 24h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| CrCl < 10                              | 0,5 g a cada 24h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Hemodiálise (HD)                       | 0,5 g a cada 24h<br>(se administrado dentro de 6 horas antes da HD, administre 150 mg de suplemento AD. Se administrado >6 horas antes da HD, nenhum suplemento AD é necessário).<br><br>Um estudo farmacocinético recente sugere que AD de 0,5 g três vezes por semana manterá concentrações mínimas adequadas com presumivelmente menos risco de toxicidade por acúmulo de drogas ( <a href="#">AAC 2019;63:e01427-19</a> ). |
| CAPD                                   | 0,5 g IV a cada 24h ( <a href="#">AAC 56:725, 2012</a> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| CRRT                                   | 0,5-1 g IV a cada 24h ( <a href="#">AAC 58:1320, 2014</a> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| TRENÓ                                  | 1 g a cada 24h<br>( <a href="#">Can J Kidney Health Dis 5:1, 2018</a> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## Outro ajuste

- Obesidade
  - Os dados farmacocinéticos sugerem que um aumento modesto da dose pode ser apropriado, particularmente na obesidade extrema ou quando as MICs do patógeno estão elevadas ( [Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e00784-18](#) ; [Eur J Clin Pharmacol 2019;75:711](#) ; [Minerva Anestesiol 2014;80: 1005](#) ; [Antimicrob Agents Chemother 2006;50:1222](#) ). Em um relato de caso, 1,5 g a cada 24 horas forneceu exposição adequada ao medicamento para bactérias suscetíveis em um paciente de 250 kg com pneumonia ( [Case Rep Crit Care 2017 :5310768](#) ).

## Efeitos Adversos

- Relatos de DRESS: erupção cutânea, eosinofilia, síndromes sistêmicas.
- Flebite local (4%), febre, erupção cutânea, anafilaxia, Coombs positivo (1%), neutropenia, eosinofilia, náusea/vômito (3%), diarreia (6%), aumento da função hepática (6%), dor de cabeça (2%) .
- Músculo fraqueza descrito .
- É possível uma reação de hipersensibilidade ao diluente de lidocaína.
- O risco de convulsão é muito baixo ( [Int J Antimicrob Agents 31:290, 2008](#) ).

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *B. fragilis*
- *E. coli* (ESBL)
- *Providência sp.*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces* sp.
- *Aeromonas* sp.
- *Arcanobacter* . sp.
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga* sp.
- *Clostridium* sp.
- *E. cloacae*
- *E. coli* (S)
- *Eikenella* sp.
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella* sp.
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca* (S)
- *Klebsiella pneumoniae* (S)
- *Klebsiella* sp. (ESBL)
- *Leptospira* sp.
- *M. catarrhalis*
- *M. morgani*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococcus*
- *Prevotella* sp.
- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella* sp.
- *Serratia marcescens*
- *Shigella* sp.
- *Staphylococcus Coag-Neg* (MS)
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus* sp. gp C,F,G
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A
- *Streptococcus viridans* .

## Farmacologia

|                             |                                                                         |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Classe                      | Carbapenem                                                              |
| Índice PK/PD                | Tempo acima do MIC                                                      |
| Preparação Farmacêutica     | injeção                                                                 |
| Resumo do risco de gravidez | Dados humanos insuficientes. Não há evidência de toxicidade em animais. |

## Droga Principal Interações

|             |                                   |                            |
|-------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Medicamento | Efeito na concentração (ou outro) | Gestão sugerida            |
| Probenecida | ↑ ertapenem                       | Monitorar, ajustar dosagem |

|                 |                   |                         |
|-----------------|-------------------|-------------------------|
| Valpróico ácido | ↓ valpróico ácido | Evitar co-administração |
|-----------------|-------------------|-------------------------|

# Doripenem

## Uso e Dosagem

- O doripenem é um carbapenem com amplo espectro de atividade contra bacilos Gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos.
- Aprovado pela FDA para o tratamento de infecções complicadas intra-abdominais e do trato urinário.
- Anúncio de segurança do FDA (2012): O teste de Doripenem para o tratamento de PAV foi interrompido precocemente devido a questões de segurança. Comparado ao Imipenem, observou-se que os pacientes tratados com Doripenem apresentaram maior mortalidade e pior taxa de cura.
- NOTA: Doripenem não é aprovado para tratar qualquer tipo de pneumonia;
- Doripenem não é aprovado para doses superiores a 500 mg a cada 8 horas.
- O doripenem tem maior estabilidade em solução do que o imipenem ou o meropenem ( [J Antimicrob Chemother 65:1073, 2010](#) ; [Clin Infect Dis 49:291, 2009](#) ),requer tempos de infusão mais longos.

## Dose Adulto

|                                              |                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Intra-abdominal complicada ou ITU complicada | 500 mg IV a cada 8h (infusão de 1 hora)                                                                                                                       |
| Dosagem p/ infusão prolongado                | Se CrCl ≥50: 500 mg (mais de 4 horas ) a cada 8h<br>Se CrCl 30-49: 250 mg (durante 4 horas ) a cada 8h<br>Se CrCl 10-29: 250 mg (durante 4 horas ) a cada 12h |

## Dose pediátrica

Segurança e eficácia em crianças não estabelecida

## Ajuste Renal

|                                           |                                                           |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, h )            | 1/18                                                      |
| Dose de<br>Referência Função Renal Normal | 500 mg a cada 8h                                          |
| CrCl > 50-90                              | 500 mg a cada 8h                                          |
| CrCl ≥30-≤50                              | 250 mg a cada 8h                                          |
| CrCl > 10-<30                             | 250 mg a cada 12h                                         |
| CrCl < 10                                 | sem dados                                                 |
| hemodiálise                               | sem dados                                                 |
| CAPD                                      | sem dados                                                 |
| CRRT                                      | 500 mg IV a cada 8h ( <a href="#">JAC 69:2508, 2014</a> ) |

## Efeitos Adversos

- Reações adversas mais comuns (>5%): dor de cabeça, náusea, diarreia, erupção cutânea, flebite. Convulsões relatadas na vigilância pós-comercialização. Pode diminuir os níveis séricos de ácido valpróico.

- cruzada: consulte Carbapenêmicos, Visão geral e Visão geral da alergia à penicilina (Beta lactam).

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Providência sp.*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *B. fragilis*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *Capnocytophaga sp.*
- *Clostridium sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (ESBL)*
- *E. coli (S)*
- *Eikenella sp.*
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *Klebsiella sp. (ESBL)*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *M. morganii*
- *N. meningitidis*
- *P. acnes*
- *P. aeruginosa*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococcus*
- *Prevotella sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *Streptococcus viridans*
- *Y. enterocolitica*

## Farmacologia

|                         |                    |
|-------------------------|--------------------|
| Classe                  | Carbapenem         |
| Índice PK/PD            | Tempo acima do MIC |
| Preparação Farmacêutica | injeção            |
| Gravidez Categoria      | B                  |

## Principais Interações medicamentosas

| Medicamento     | Efeito em concentração | Gestão sugerida         |
|-----------------|------------------------|-------------------------|
| Probenecida     | ↑ doripenem            | Monitor                 |
| Valpróico ácido | ↓ valpróico ácido      | Evitar co-administração |

## Meropenem-Vaborbactam

### Uso e Dosagem

- Uma combinação de meropenem + vaborbactam, inibidor de  $\beta$ -lactamase formado por ácido borônico cíclico farmacóforo classe A e C de Ambler (mas não classe B [metaloenzimas] ou classe D).
- A combinação é aprovada para o tratamento de infecções complicadas do trato urinário em adultos (idade  $\geq 18$  anos) causadas por *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* e outros bacilos gram-negativos aeróbicos suscetíveis.
  - NOTA: a combinação **não** aumenta a atividade de meropenem contra *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Vaborbactam protege meropenem da degradação por beta-lactamases de espectro estendido e serina carbapenemases (exceto classe D, OXA-enzimas)
- Referência : [Virulência 2017; 8:403](#)

### Dose Adulto

- Meropenem -vaborbactam 4 g (meropenem 2 g + vaborbactam 2 g) IV a cada 8h
- Infundir cada dose durante 3 horas.
- Uma vez dose dissolvida em soro fisiológico, estável à temperatura ambiente durante 4 horas e a 2-6 °C durante 22 horas.
- Compatível apenas com solução salina normal.

### Dose pediátrica

- Não aprovado em pessoas com idade <18 anos.

### Ajuste Renal

- Observe que os ajustes de dosagem são baseados em **eGFR**. eGFR calculado usando a fórmula Modification of Diet in Renal Disease.

|                                              |                                                        |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Meia-vida (Normal/ESRD, h )                  | Meropenem: 1,22/10<br>Vaborbactam : 1,68/sem dados     |
| eGFR $\geq 50$ (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) | (Meropenem 2 g / Vaborbactam 2 g ) IV a cada 8h        |
| eGFR 30-49 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | (Meropenem 1 g / Vaborbactam 1 g ) IV a cada 8h        |
| eGFR 15-29 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | (Meropenem 1 g / Vaborbactam 1 g ) IV a cada 12h       |
| eGFR $< 15$ (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )    | (Meropenem 0,5 gm / Vaborbactam 0,5 gm ) IV a cada 12h |
| hemodiálise                                  | Quanto a eGFR $< 15$ (administrar doses AD)            |

## Efeitos Adversos

- Contra-indicações: reação de hipersensibilidade conhecida ao meropenem ou vaborbactam (ou outros beta-lactâmicos)
- Efeitos adversos :
  - hipersensibilidade reações
  - Convulsão potencial
  - C. difficile* (CDAD)
  - Trombocitopenia
  - Deficiência neuromotora
  - Outros: flebite (reações no local da infusão), diarreia, dor de cabeça
- Risco de convulsões devido à capacidade de diminuir as concentrações de ácido valpróico.

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Nenhum

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

## Farmacologia

|                             |                                                                            |                         |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|                             | Meropenem                                                                  | Vaborbactam             |
| Classe                      | Carbapenem                                                                 | Beta-lactamase inibidor |
| Índice PK/PD                | Tempo acima do MIC                                                         | Tempo acima do MIC      |
| Resumo do risco de gravidez | Mero- Vabor : Dados humanos insuficientes. Malformações fetais em coelhos. | -                       |

○

## Principais Interações medicamentosas

|                 |                        |                         |
|-----------------|------------------------|-------------------------|
| Medicamento     | Efeito em concentração | Gestão sugerida         |
| Valpróico ácido | ↓ valpróico ácido      | Evitar co-administração |
| Probenecida     | ↑ meropenem            | Monitor                 |

## Comentários

- Aprovação do FDA com base nos resultados de um estudo duplo-cego, duplo simulado e multicêntrico que comparou meropenem-vaborbactam com piperacilina-tazobactam em adultos com infecções complicadas do trato urinário.
- A cura clínica e a erradicação microbiológica foram essencialmente equivalentes.
- Mais detalhes no folheto informativo.
- Referência geral : [Med Lett 2018; 60:103](#).

## Aztreonam

### Uso e Dosagem

- O aztreonam é um antibiótico monobactâmico beta-lactâmico que é ativo *in vitro* contra muitos isolados de Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* e outros organismos gram-negativos.
  - Não tem atividade útil contra organismos gram-positivos ou anaeróbios.
- Pode ser usado em muitos pacientes alérgicos a outros antibióticos beta-lactâmicos, pois a hipersensibilidade cruzada é rara.
  - Exceção: o aztreonam tem cadeia lateral R1 idêntica à da ceftazidima e do cefiderocol, portanto, naqueles com alergia a essa cadeia lateral, pode haver sensibilidade cruzada.
    - Alergenicidade cruzada relatada em 1 de 26 pacientes relatados em uma série de casos: [J Antimicrob Chemother 2021; 76: 2741](#)
  - Recomenda-se cautela no uso deste agente em pacientes com reações de hipersensibilidade conhecidas a outros beta-lactâmicos.
- Uma versão inalatória está disponível para uso com um nebulizador específico para tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística.
- Usado em combinação com ceftazidima-avibactam vs. Enterobacterales produtoras de metalo-beta-lactamase: [Clin Infect Dis. 2021;72:1871](#).

### Dose Adulto

|                                                 |                                              |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Infecção do trato urinário                      | 0,5-1 g IV a cada 8-12h                      |
| Infecção sistêmica (gravidade moderada)         | 1-2 g IV a cada 8-12h                        |
| Infecção sistêmica (grave ou com risco de vida) | 2 g IV a cada 6-8h                           |
| Fibrose cística com <i>P. aeruginosa</i>        | Nebulizado: 75 mg 3 vezes ao dia por 28 dias |

### Dose pediátrica

|                 |                                                            |
|-----------------|------------------------------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 90-120 mg/kg/dia, dividido a cada 6-8h (máximo de 8 g/dia) |
|-----------------|------------------------------------------------------------|

### Ajuste Renal

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, hr) | 2 / 6-8 |
|--------------------------------|---------|

|                                             |                                                                                                                               |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose de Referência<br>(Função Renal Normal) | 2 g IV q6-8h                                                                                                                  |
| CrCl $\geq 30$                              | 2 g q6-8h                                                                                                                     |
| CrCl 10 a $<30$                             | 2 g a cada 12h                                                                                                                |
| CrCl $<10$                                  | 2 g a cada 24h ( <a href="#">Agentes Antimicrobianos Chemother 2018;62:e01066-18</a> )                                        |
| hemodiálise                                 | 2 g a cada 24 horas (após a diálise nos dias de diálise)<br>( <a href="#">Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e01066-18</a> ) |
| CAPD                                        | 2 g a cada 24h                                                                                                                |
| CRRT                                        | 2 g a cada 12h ( <a href="#">Farmacoterapia 2009;29:562</a> )                                                                 |

## Efeitos adversos

- Aztreonam nebulizado: segurança e eficácia desconhecidas
- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos ( $<1\%$ ), flebite local (4%), febre (2%), erupção cutânea (2%), anafilaxia, doença do soro, Coombs positivo (raro), neutropenia, eosinofilia (8%). trombocitopenia, aumento de PT/PTT (raro), náusea/vômito (raro), diarreia (rara), colite por *C. difficile*, aumento de testes da função hepática (2%), dor de cabeça, confusão, convulsões, disritmias.

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Nenhum

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- Apenas antibiótico beta-lactâmico sem atividade vs bactérias gram-positivas.**
- Nenhuma atividade vs bactérias anaeróbias.
- Com exceção de ceftazidima e cefiderocol que possuem radicais laterais R-1 idênticas, não há alergenicidade cruzada com outros antibióticos beta-lactâmicos.
- Estável na presença de metalo beta-lactamases Ambler classe B (carbapenemases) produzidas por bactérias gram-negativas multirresistentes. Infelizmente, as mesmas bactérias geralmente também produzem beta-lactamases de espectro estendido que inativam o aztreonam.

## Farmacologia

|                         |                    |
|-------------------------|--------------------|
| Classe                  | Monobactam         |
| Índice PK/PD            | Tempo acima do MIC |
| Preparação Farmacêutica | injeção            |
| Gravidez Categoria      | B                  |

o

## Principais interações medicamentosas

- Sem interações significativas.

# Amicacina

## Uso e Dosagem

- A amicacina é um aminoglicosídeo semissintético usado para tratar infecções causadas por bacilos gram-negativos aeróbicos, incluindo *P. aeruginosa* e micobactérias suscetíveis.
- Risco potencial de toxicidade coclear, renal e vestibular.
- Dosagem na obesidade: consulte Outros ajustes abaixo.

## Dose Adulto

|                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose Diária Múltipla (MDD) Amicacina                                                                                      | 7,5 mg/kg a cada 12h IV ou IM<br>Pico alvo 15–30 µ g/mL, Vale 5–10 µ g/mL                                                                                                               |
| Dose uma vez ao dia (OD) Amicacina                                                                                        | 15 mg/kg a cada 24h IV ou IM Vale<br>alvo <1 µ g/mL; Alvo de pico 56-64 µ g/mL                                                                                                          |
| Endoftalmite                                                                                                              | Solução salina intravítrea 0,4 mg/0,1 mL com<br>Vancomicina                                                                                                                             |
| Intratecal /intraventricular                                                                                              | 30 mg/ dia + sistêmico terapia                                                                                                                                                          |
| relacionado a DP peritonite                                                                                               | Intermitente: 2 mg/kg adicionados a uma troca por dia<br>(intervalo mínimo de 6 horas)<br>Contínuo (adicionar a todas as trocas): dose de ataque 25<br>mg/L, dose de manutenção 12 mg/L |
| tuberculose                                                                                                               | 15 mg/kg IV ou IM (max 1 g) uma vez ao dia 5-7x/semana<br>15 mg/kg IV ou IM 3x/semana após a conversão da cultura                                                                       |
| <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i>                                                            | 10-15 mg/kg IV diariamente com Cefoxitina                                                                                                                                               |
| Inalação de lipossomas de amicacina<br>( MAC refratário , opções de tratamento<br>alternativas limitadas ou inexistentes) | 590 mg a cada 24 horas usando o sistema de nebulização<br>Lamira<br>( como parte de um regime de combinação)                                                                            |

## Dose pediátrica

|                 |                                                                               |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 15-20 mg/kg/dia (uma vez ao dia)<br>15-22,5 mg/kg/dia (dividido a cada<br>8h) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|

## Ajuste Renal

- Ajustes de dose para dosagem diária múltipla tradicional:

|                                              |                                                      |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, h )               | 2-3 / 30-70                                          |
| Dose de<br>Referência Função<br>Renal Normal | 7,5 mg/kg a cada 12 horas ou 15 mg/kg uma vez ao dia |
| CrCl > 50-90                                 | 7,5 mg/kg a cada 12h                                 |
| CrCl 10-50                                   | 7,5 mg/kg a cada 24h                                 |
| CrCl < 10                                    | 7,5 mg/kg q48h                                       |

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| hemodiálise | Além de 7,5 mg/kg a cada 48 horas, administre 50% da dose normal para função renal (3,75 mg/kg) AD. Se a dose a cada 48h estiver prevista para um dia de diálise, administre a dose de 7,5 mg/kg antes da diálise e a dose extra de 3,75 mg/kg após a diálise. Periodicamente Verifica pico e cocho sérum níveis . |
| CAPD        | Peritonite em DP: ver Dosagem para Adultos acima                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| CRRT        | 7,5 mg/kg a cada 24h                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

- **Ajustes para dosagem única diária.** O intervalo de dosagem inicial depende do CrCl estimado. Use isso gráfico.

| CrCl (mL/min) | Inicial dosagem intervalo             |
|---------------|---------------------------------------|
| ≥60           | a cada 24h                            |
| 40-59         | q36h                                  |
| 20-39         | q48h                                  |
| ≤20           | Monitore, redose quando conc <1 µg/mL |

- Meça a concentração do fármaco 6-14 horas após uma dose e, em seguida, confirme o intervalo de dosagem correto usando o nomograma de Hartford abaixo ( [Antimicrob Agents Chemother 1995;39:650](#) ). Nomograma válido apenas para dose de 7 mg/kg, portanto, certifique-se de dimensionar adequadamente:

## Outro ajuste

- Dosagem de obesidade (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>): use **o peso corporal ajustado** .
  - BW ajustado = BW ideal + 0,4 x (BW real – BW ideal)

## Efeitos Adversos

- Toxicidade risco :
  - Todos os aminoglicosídeos têm potencial para causar necrose tubular e insuficiência renal, surdez devido à toxicidade coclear, vertigem devido a danos aos órgãos vestibulares e, raramente, bloqueio neuromuscular.
  - O risco de nefrotoxicidade aumenta com a administração concomitante de ciclosporina, vancomicina, anfotericina B e radiocontraste.
  - penicilinas antipseudomonas concomitantes e talvez com o método de dosagem única diária (especialmente se a função renal basal estiver normal).
- NOTA: Não existe um método conhecido para eliminar o risco de nefro /ototoxicidade por aminoglicosídeos. O tratamento adequado tenta ↓ a % de risco. Os dados de ensaios clínicos de aminoglicosídeos OD foram amplamente revisados por meta-análise ( [Clin Infect Dis 24:816, 1997](#) ). Níveis séricos: Colete o nível sérico máximo (PSL) exatamente 1 hora após o início da infusão da 3ª dose. Em pacientes criticamente enfermos, coletar PSL após a 1ª dose, pois o volume de distribuição e a função renal podem mudar rapidamente. Outros métodos de dosagem e referências: Para 7 mg/kg/dia de [gentamicina uma vez ao dia](#) — método do Hartford Hospital (pode subdosar se a dose <7 mg/kg/dia), consulte [Antimicrob Agents Chemother 39:650, 1995](#) .
- Em geral, os mesmos fatores influenciam o risco de ototoxicidade.
- Outros efeitos adversos: erupção cutânea, ↑ BUN/creatinina (5-25%), vestibular (4-6%).
- Um em cada 500 pacientes (Europa) tem mutação mitocondrial que prediz toxicidade coclear ( [NEJM 360:640, 2009](#) & [NEJM 360:642, 2009](#) ). O suplemento de aspirina (3 g/dia) atenuou o risco de lesão coclear da Gentamicina ( [NEJM 354:1856, 2006](#) ).

- **Aviso de caixa preta para suspensão de inalação de lipossomas** : Aumento do risco de **reações adversas respiratórias**, incluindo pneumonite de hipersensibilidade, hemoptise, broncoespasmo e exacerbação de doença pulmonar subjacente que levou à hospitalização em alguns casos.

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Nocardia sp.*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *M. morganii*
- *P. aeruginosa*
- *P. mirabilis*
- *P. vulgaris*
- *Providência sp.*
- *Salmonela sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Y. enterocolitica*

## Farmacologia

|                         |                                         |
|-------------------------|-----------------------------------------|
| Classe                  | Aminoglicosídeo                         |
| Índice PK/PD            | 24 horas AUC/MIC                        |
| Preparação Farmacêutica | injeção<br>lipossoma inalação suspender |
| Gravidez<br>Categoria   | D                                       |

## Principais Interações medicamentosas

| Medicamento    | Efeito na concentração (ou outro)   | Gestão sugerida         |
|----------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Anfotericina B | ↑ nefrotoxicidade                   | Evitar co-administração |
| cisplatina     | ↑ nefrotoxicidade , ↑ ototoxicidade | Evitar co-administração |
| Ciclosporina   | ↑ nefrotoxicidade                   | Evitar co-administração |
| furosemida     | ↑ ototoxicidade                     | Monitor                 |

|                                |                                    |                         |
|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Bloqueio neuromuscular agentes | ↑ apneia ou respiratório paralisia | Monitor                 |
| AINEs                          | ↑ nefrotoxicidade                  | Monitor                 |
| Radiográfico contraste         | ↑ nefrotoxicidade                  | Monitor                 |
| Vancomicina                    | ↑ nefrotoxicidade                  | Evitar co-administração |

## Comentários

- Método alternativo de dosagem uma vez ao dia ( [Antimicrob Agents Chemother 39:650, 1995](#) ).
- Risco hereditário de toxicidade coclear ( [N Engl J Med 360:640, 2009](#) ; [N Engl J Med 360:642, 2009](#) ).

## Gentamicina

## Uso e Dosagem

- A gentamicina é um aminoglicosídeo que é ativo contra uma ampla variedade de bactérias gram-negativas, incluindo *P. aeruginosa* , e geralmente fornece morte sinérgica contra certos cocos gram-positivos.
- Existem efeitos adversos significativos, incluindo nefrotoxicidade, toxicidade coclear e toxicidade vestibular. Ver efeitos adversos , abaixo .

## Dose Adulto

|                                                            |                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose Diária Múltipla                                       | Carga de 2 mg/kg, depois 1,7-2 mg/kg a cada 8h.<br>Pico alvo 4–10 µ g/mL, vale 1–2 µ g/mL                                                                                        |
| Dose diária única                                          | 5,1 mg/kg a cada 24 horas (7 mg/kg a cada 24 horas em caso de doença crítica).<br>Ref : <a href="#">Antimicrobiano Agentes Quimioterapia 1995;39:650</a>                         |
| Dose Intratecal                                            | 4-8 mg uma vez diariamente                                                                                                                                                       |
| Dose para peritonite relacionado a diálise peritoneal (DP) | Intermitente: 0,6 mg/kg adicionado a uma troca por dia (intervalo mínimo de 6 horas)<br>Contínuo (adicionar a todas as trocas): dose de ataque 8 mg/L, dose de manutenção 4 mg/L |

## Dose pediátrica

|                 |                                                       |
|-----------------|-------------------------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 5-7 mg/kg/dia (uma vez ao dia)<br>2,5 mg/kg a cada 8h |
|-----------------|-------------------------------------------------------|

- Ajuste a dose para atingir a concentração mínima < 2 µ g/mL

## Ajuste Renal

- Ajustes para gentamicina **de dose diária múltipla tradicional:**

|                                |             |
|--------------------------------|-------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, hr) | 2-3 / 30-70 |
|--------------------------------|-------------|

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose de Referência Função Renal Normal | 1,7-2,0 mg/kg a cada 8h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| CrCl > 50-90                           | 1,7-2,0 mg/kg a cada 8h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| CrCl 10-50                             | 1,7-2,0 mg/kg q12-24h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| CrCl < 10                              | 1,7-2,0 mg/kg q48h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| hemodiálise                            | Além de 1,7-2,0 mg/kg a cada 48 horas, administre 50% adicionais (0,85-1,0 mg/kg) da dose normal para a função renal após a diálise. Se a dose a cada 48h estiver prevista para um dia de diálise, administre a dose de 1,7-2,0 mg/kg antes da diálise e depois a dose extra após a diálise. Periodicamente Verifica pico e cocho sérum níveis . |
| CAPD                                   | Peritonite em DP: ver Dosagem para Adultos acima                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| CRRT                                   | 1,7-2,0 mg/kg a cada 24h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| TRENÓ                                  | 6 mg/kg IV a cada 48h começando 30 min antes do início do SLEDD ( <a href="#">Antimicrobiano Agentes Chemother 54:3635, 2010</a> )                                                                                                                                                                                                               |

- **Ajustes para dosagem única diária.** O intervalo de dosagem inicial depende do CrCl estimado. Use isso gráfico :

| CrCl (mL/min) | Inicial dosagem intervalo             |
|---------------|---------------------------------------|
| ≥60           | a cada 24h                            |
| 40-59         | q36h                                  |
| 20-39         | q48h                                  |
| ≤20           | Monitore, redose quando conc <1 µg/mL |

- Dosagem de obesidade (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>): use **o peso corporal ajustado** .
  - BW ajustado = BW ideal + 0,4 x (BW real – BW ideal)
  - Calculadora de IMC, BSA, IBW e BW ajustado

## Efeitos Adversos

- A gentamicina, como todos os aminoglicosídeos, tem potencial para causar necrose tubular proximal renal e insuficiência renal, surdez devido à toxicidade coclear, vertigem devido a danos aos órgãos vestibulares e, raramente, bloqueio neuromuscular.
- A toxicidade requer acúmulo gradual da droga. A terapia com aminoglicosídeos por <3 dias não está associada ao aumento do risco de lesão renal aguda ( [Antimicrob Agents Chemother 58:7468, 2014](#) ).
- **Nefrotoxicidade:** O risco de nefrotoxicidade da gentamicina aumenta com a administração concomitante de ciclosporina, vancomicina, anfo B, radiocontraste.
  - O risco de nefrotoxicidade diminuiu com a penicilina antipseudomonal concomitante e talvez com o método de dosagem única diária (especialmente se a função renal basal estiver normal).
  - Em geral, os mesmos fatores influenciam o risco de ototoxicidade.
  - NOTA: Não existe um método conhecido para eliminar o risco de nefro/ototoxicidade por aminoglicosídeos. O tratamento adequado tenta diminuir a % de risco. Os dados de ensaios clínicos de aminoglicosídeos OD foram amplamente revisados por meta-análise ( [Clin Infect Dis 24:816, 1997](#) ). Níveis séricos: Colete o nível sérico máximo (PSL) exatamente 1 hora após o início da infusão da 3ª dose. Em pacientes criticamente enfermos, verifique o PSL após a 1ª dose, pois o volume de distribuição e a função renal podem mudar rapidamente. Outros métodos de dosagem e referências: Para 7 mg/kg/dia de gentamicina uma vez ao dia — método do Hartford

Hospital (pode subdosar se a dose <7 mg/kg/dia), consulte [Antimicrob Agents Chemother 39:650, 1995](#).

- **Coclear Toxicidade :**

- O dano inicial é nas células ciliadas de alta frequência. Portanto, pode não ser apreciado pelo paciente.
- Um em cada 500 pacientes (Europa) tem mutação mitocondrial que prediz toxicidade coclear ( [N Engl J Med 360:640, 2009](#) & [N Engl J Med 360:642, 2009](#) ).
- Suplemento de aspirina (3 g/dia) atenuou o risco de lesão coclear de Gentamicina ( [N Engl J Med 354:1856, 2006](#) ).

- **Toxicidade vestibular:** revisão da ototoxicidade: [Med J Aust 196:701, 2012](#).

- Pode ser mais comum do que a perda auditiva, mas não é reconhecida, pois é mais frequentemente bilateral e simétrica. Vertigem se lesão unilateral; desequilíbrio e oscilopsia com movimentação cefálica quando bilateral. Se acamado, sem sintomas até tentando para andar.
- Não relacionado com a dose ou duração da terapia. Suspeita de predisposição genética, mas ainda não identificada.
- Revisão de ototoxicidade: [Med J Australia 196:701, 2012](#).

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Bartonella sp.*
- *F. tularensis*
- *Y. pestis*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *Brucella sp.*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *K. granulomatis*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *M. morganii*
- *P. aeruginosa*
- *P. mirabilis*
- *P. vulgaris*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Y. enterocolitica*

## Farmacologia

|                    |                  |
|--------------------|------------------|
| Classe             | Aminoglicosídeo  |
| Índice PK/PD       | 24 horas AUC/MIC |
| Gravidez Categoria | D                |

## Droga Principal Interações

| Medicamento                    | Efeito na concentração (ou outro)   | Gestão sugerida         |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Anfotericina B                 | ↑ nefrotoxicidade                   | Evitar co-administração |
| cisplatina                     | ↑ nefrotoxicidade , ↑ ototoxicidade | Evitar co-administração |
| Ciclosporina                   | ↑ nefrotoxicidade                   | Evitar co-administração |
| furosemida                     | ↑ ototoxicidade                     | Monitor                 |
| Bloqueio neuromuscular agentes | ↑ apneia ou respiratório paralisia  | Monitor                 |
| AINEs                          | ↑ nefrotoxicidade                   | Monitor                 |
| Radiográfico contraste         | ↑ nefrotoxicidade                   | Monitor                 |
| Vancomicina                    | ↑ nefrotoxicidade                   | Evitar co-administração |

## Comentários

- Embora "ativo" contra muitos *Staphylococcus. aureus* , a gentamicina não é usada como agente anti-estafilocócico primário devido à toxicidade e surgimento de resistência.

## Ciprofloxacina

### Uso e Dosagem

- A ciprofloxacina é a fluoroquinolona de maior potência em relação aos bacilos gram-negativos aeróbios.
- A ciprofloxacina é frequentemente usada para tratar infecções do trato urinário, infecções ósseas e articulares e diarreia infecciosa causada por organismos suscetíveis.
- Frequentemente usado em combinação com Metronidazol para tratar infecções intra-abdominais, ou combinado com uma penicilina de espectro estendido em pacientes neutropênicos febris.
- Usado no tratamento e pós-exposição ao *Bacillus anthracis* (antraz) por inalação.
- Consulte [Fluoroquinolonas, Visão geral](#) para problemas de toda a classe, incluindo uso, mecanismos de resistência, efeitos adversos, farmacologia.
- O uso pediátrico de Ciprofloxacina é limitado a certas indicações em crianças <16 anos devido ao potencial de lesão da cartilagem articular.
- A administração concomitante com alimentação enteral (EF) pode diminuir tanto a AUC quanto a C<sub>max</sub>, relacionada à quelação por cátions divalentes. Os dados da literatura divergem sobre quanto tempo a FE deve ser mantida durante a administração do ciprofloxacina.
  - Revisão recente sugere manter EF por 1 hora antes a 2 horas após a administração ( [J Oncol Pharm Pract 2022 dez 26 \[online antes da impressão\]](#) ).

- Risco na gravidez e segurança na lactação:
- **Cuidado: inúmeras interações medicamentosas (veja a tabela abaixo, não inclui tudo).**

## Dose Adulto

|                      |                                                                                                  |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Oral (não XR)</b> | 250-750 mg vo a cada 12h                                                                         |
| <b>Oral (XR)</b>     | Cistite: 500 mg voa cada 24h x3 dias<br>ITU complicada, pielonefrite: 1 gvoa cada 24h x7-14 dias |
| <b>intravenoso</b>   | 200-400 mg IV a cada 8-12h                                                                       |

## Dose pediátrica

|                                         |                                                            |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Oral</b>                             | 20-40 mg/kg/dia (dividido a cada 12h), máximo de 1,5 g/dia |
| <b>intravenoso</b>                      | 20-30 mg/kg/dia (dividido a cada 12h), máximo de 1,2 g/dia |
| <b>PEP meningocócica (idade ≥1 mês)</b> | 20 mg/kg (máx. 500 mg)vox1 dose                            |

## Ajuste Renal

- Referência: informações de prescrição do fabricante.

|                                                    |                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, hr)                     | 3-4 / 6-9                                                                                                                                      |
| CrCl >50                                           | Oral: 250-750 mg a cada 12h<br>Oral XR (cistite) 500 mg a cada 24h<br>XR oral (ITU comp, piel): 1 g a cada 24h<br>IV: 200-400 mg a cada 8-12h  |
| CrCl 30-50                                         | Oral: 250-500 a cada 12h<br>XR oral (cistite) 500 mg a cada 24h<br>XR oral (ITU comp, piel): 1 g a cada 24h<br>IV: 200-400 mg a cada 8-12h     |
| CrCl 5-29                                          | Oral: 500-750 mg a cada 24h<br>XR oral (cistite) 500 mg a cada 24h<br>XR oral (ITU comp, piel): 500 mg a cada 24h<br>IV: 200-400 mg q18-24h    |
| hemodiálise<br><b>(Dar AD nos dias de diálise)</b> | Oral: 250-500 mg a cada 24h<br>Oral XR (cistite) 500 mg a cada 24h<br>XR oral (ITU comp, piel): 500 mg a cada 24h<br>IV: 200-400 mg a cada 24h |
| CAPD                                               | Oral: 250-500 mg a cada 24h<br>XR oral (cistite) 500 mg a cada 24h<br>XR oral (ITU comp, piel): 500 mg a cada 24h<br>IV: 200-400 mg a cada 24h |
| CRRT                                               | Oral: 250-500 mg a cada 12h<br>XR oral (cistite) 500 mg a cada 24h<br>XR oral (ITU comp, piel): Sem dados<br>IV: 200-400 mg a cada 12h         |

## Efeitos adversos

- Qualquer uma das fluoroquinolonas pode exacerbar a fraqueza muscular em pessoas com miastenia gravis.

- Em estudo randomizado de pacientes críticos, uso de Ciprofloxacino associado à redução da contagem absoluta de plaquetas,  $p = 0,0005$ : [PLoS 8\(11\):e81477, 2013](#). Acredita-se que a trombocitopenia seja devida à trombocitopenia imune induzida por drogas: [J Thrombosis & Haemostasis 11:169, 2012](#).

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *F. tularensis*
- *H. ducreyi*
- *K. granulomatis*
- *Legionella sp.*
- *Shigella sp.*
- *Y. enterocolitica*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter. sp.*
- *Brucella sp.*
- *C. burnetii*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *Chlamydophila sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *Eikenella sp.*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *M. morganii*
- *M. pneumoniae*
- *P. aeruginosa*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Providência sp.*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *V. cólera*
- *V. parahemolyticus*
- *V. vulnificus*
- *Y. pestis*

## Farmacologia

|                                 |                                                                         |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Classe                          | Fluoroquinolona                                                         |
| Índice PK/PD                    | 24 horas AUC/CIM                                                        |
| Efeito do alimento <sup>1</sup> | Todas as preparações: tomar com ou sem alimentos (sem produtos lácteos) |

## Principais interações medicamentosas

| Medicamento                    | Efeito na concentração (ou outro)        | Gestão sugerida                                  |
|--------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Antiácidos (Al, Ca, Mg)        | ↓ ciprofloxacino                         | Administre cipro 2 horas antes ou 6 horas depois |
| Antiarrítmicos (Classe IA/III) | ↑ Intervalo QT                           | Evite a coadministração                          |
| Cafeína                        | ↑ cafeína                                | Monitore, ajuste a dosagem                       |
| Suplementos de cálcio          | ↓ ciprofloxacino                         | Administre cipro 2 horas antes ou 6 horas depois |
| Clozapina                      | ↑ clozapina                              | Monitore, ajuste a dosagem                       |
| Ciclosporina                   | ↑ ciclosporina                           | Monitore, ajuste a dosagem                       |
| didanosina                     | ↓ ciprofloxacina                         | Administre cipro 2 horas antes ou 6 horas depois |
| Duloxetina                     | ↑ duloxetina                             | Monitorar ou evitar                              |
| Insulina                       | ↑↓ glicemia                              | Monitor                                          |
| suplementos de ferro           | ↓ ciprofloxacino                         | Administre cipro 2 horas antes ou 6 horas depois |
| Metotrexato                    | ↑ metotrexato                            | Monitorar ou evitar                              |
| AINEs                          | ↑ risco de estimulação/convulsões do SNC | Monitorar ou evitar                              |
| Hipoglicemiantes orais         | ↑↓ glicemia                              | Monitor                                          |
| fenitoína                      | ↑↓ fenitoína                             | Monitore, ajuste a dosagem                       |
| Probenecida                    | ↑ ciprofloxacina                         | Monitorar ou evitar                              |
| Ropinirol                      | ↑ ropinirol                              | Monitore, ajuste a dosagem                       |
| Sildenafil                     | ↑ sildenafil                             | Monitor                                          |
| Sucralfato                     | ↓ ciprofloxacina                         | Administre cipro 2 horas antes ou 6 horas depois |
| Teofilina                      | ↑ teofilina                              | Monitorar ou evitar                              |
| tizanidina                     | ↑ tizanidina                             | <b>Contra-indicado</b>                           |
| Varfarina                      | ↑ varfarina, ↑ INR                       | Monitorar INR, ajustar dosagem                   |
| Zinco                          | ↓ ciprofloxacina                         | Administre cipro 2 horas antes ou 6 horas depois |

## Comentários

- A ciprofloxacina é usada como terapia de segunda linha para *M. tuberculosis*, mas não é aprovada pela FDA para esta indicação. Níveis séricos desejados de Ciprofloxacina 4–6 µg /mL, requer dose média de 800 mg. Taxas de descontinuação 6–7%. A droga é bem tolerada ( [Am J Respir Crit Care Med 151:2006, 1995](#) ). *M. tuberculosis* resistente a fluoroquinolonas ( [Lancet 345:1148, 1995](#) ).

# Levofloxacin

## Uso e Dosagem

- A levofloxacin é uma fluoroquinolona com amplo espectro de atividade que inclui patógenos respiratórios e entéricos.
- A levofloxacin é o enantiômero "L" da ofloxacin.
- Não é mais usado no tratamento de infecções gonocócicas devido aos altos níveis de resistência.

## Dose Adulto

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose habitual | 250-750 mg po/IV a cada 24h (depende da indicação)<br>Para a maioria das indicações, em pacientes com função renal normal, a dose de 750 mg é preferida.<br><br>Para terapia oral, evitar a exposição concomitante a cátions multivalentes (Ca, Fe, Al, Mg, Zn) em produtos lácteos, polivitamínicos e antiácidos. cátions quelato a medicamento e evita absorção . |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Dose pediátrica

- Idade > 28 dias: 16-20 mg/kg/dia (dividido a cada 12h) (máximo de 750 mg/dia)

## Ajuste Renal

- Aqui fornecemos ajustes de dosagem com base na equação de Cockcroft-Gault.
- Para ajustes detalhados de PK/PD usando a equação epidemiológica da doença renal crônica para estimar a TFG, consulte: [Antimicrob Agents Chemother 2017; 61:e02134-16](#)

|                                        |                                               |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, hr)         | 7/76                                          |
| Dose de Referência Função Renal Normal | 750 mg vo/IV a cada 24h                       |
| CrCl > 50-90                           | 750 mg a cada 24h                             |
| CrCl 20-49                             | 750 q48h                                      |
| CrCl < 20                              | 750 mg uma vez, depois 500 mg a cada 48 horas |
| hemodiálise                            | 750 mg uma vez, depois 500 mg a cada 48 horas |
| CAPD                                   | 750 mg uma vez, depois 500 mg a cada 48 horas |
| CRRT                                   | 750 mg uma vez, depois 500 mg a cada 48 horas |

## Outro ajuste

- Obesidade
  - **Nenhum ajuste de dose pode ser necessário.** Exemplo : 750 mg vo/IV a cada 24h
  - Dados de 13 pacientes obesos; a variabilidade nos achados do estudo torna a conclusão incerta. Refs: [Antimicrob Ag Chemother 55:3240, 2011](#) ; [J Antimicrob Chemother 66:1653, 2011](#) . Um estudo farmacocinético recente (que requer validação clínica) em pacientes com IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> sugere que doses mais altas podem ser necessárias para alcançar uma exposição adequada ao medicamento ([Clin Pharmacokinet 53:753, 2014](#)) .

## Efeitos Adversos

- Tratamento geral interrompido devido a efeitos adversos: 4,3%.
- Outros: febre (rara), erupção cutânea (2%), fotossensibilidade, anafilaxia, doença do soro, eosinofilia, trombocitopenia (rara), náusea (7%), vômito (2%), diarreia (5%), colite *por C. difficile* ( raro), insuficiência hepática, tonturas/tontura (2%), dor de cabeça (2%), confusão (raro), disritmia (raro).
- Miastenia gravis: qualquer FQ pode exacerbar a fraqueza muscular em pacientes com miastenia gravis.

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *C. trachomatis*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Legionella sp.*
- *M. pneumoniae*
- *Shigella sp.*
- *Y. enterocolitica*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter . sp.*
- *C. burnetii*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *Chlamydophila sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *E. faecalis (VS)*
- *Eikenella sp.*
- *H. ducreyi*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *L. monocytogenes*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *M. morganii*
- *P. aeruginosa*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Providência sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. pneumoniae*

- *V. parahemolyticus*
- *V. vulnificus*
- *S. viridans*

## Farmacologia

|                    |                  |
|--------------------|------------------|
| Classe             | Fluoroquinolona  |
| Índice PK/PD       | 24 horas AUC/CIM |
| Gravidez Categoria | C                |

## Principais Interações medicamentosas

| Medicamento                     | Efeito sobre conc (ou outro)            | Gestão sugerida                |
|---------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
| Antiácidos (Al, Ca, Mg)         | ↓ levofloxacino                         | Dê 2 horas de intervalo        |
| Antiarrítmicos ( Classe IA/III) | Intervalo QT                            | Evitar co-administração        |
| Cálcio suplementos              | ↓ levofloxacino                         | Dê 2 horas de intervalo        |
| didanosina                      | ↓ levofloxacino                         | Dê 2 horas de intervalo        |
| Insulina                        | ↑ ↓ glicemia                            | Monitor                        |
| suplementos de ferro            | ↓ levofloxacino                         | Dê 2 horas de intervalo        |
| AINEs                           | ↑risco de estimulação/convulsões do SNC | Monitorar ou evitar            |
| Hipoglicemiantes orais          | ↑ ↓ glicemia                            | Monitor                        |
| Sucralfato                      | ↓ levofloxacina                         | Dê 2 horas de intervalo        |
| Varfarina                       | ↑INR                                    | Monitorar INR, ajustar dosagem |
| Zinco                           | ↓ levofloxacino                         | Dê 2 horas de intervalo        |

## Moxifloxacina

### Uso e Dosagem

- A moxifloxacina é uma fluoroquinolona (FQ) com amplo espectro de atividade que inclui patógenos respiratórios e entéricos.
- A moxifloxacina é a mais ativa das FQs atuais contra patógenos entéricos anaeróbicos. Alto nível de atividade vs. 87% de patógenos anaeróbicos isolados de pacientes com peritonite ( [Clin Infect Dis 53:1074, 2011](#) ).
- Não é mais considerado para o tratamento de *N. gonorrhoeae* devido à resistência do organismo. O CDC não recomenda mais FQs para terapia de primeira linha de infecções gonocócicas ( [MMWR 56:332, 2007](#) ; [J Antimicrob Chemother 58:587, 2006](#) ; [Clin Infect Dis 40:188, 2005](#) ; [Ann Intern Med 147:81, 2007](#) ).

- Usado como terapia de segunda linha para *M. tuberculosis*, mas a indicação não é aprovada pela FDA. A administração concomitante de rifampicina reduz os níveis séricos de moxifloxacina ( [Clin Infect Dis 45:1001, 2007](#) ).
- Uso na gravidez e lactação:
  - Categoria C.
  - Consulte Tabela.

## Dose Adulto

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose habitual | <p>400 mg po/IV a cada 24h</p> <p>Para terapia oral, evite antiácidos concomitantes, suplementos de ferro, polivitamínicos e laticínios, pois os cátions multivalentes (por exemplo, Fe, Mg, Ca, Al, Zn) podem quelar o medicamento e impedir a absorção.</p> <p>Não há necessidade de aumentar a dose para pacientes com obesidade mórbida (IMC 43-58) ( <a href="#">J Antimicrob Chemother 66:2330, 2011</a> )</p> |
| Colírio       | Solução oftálmica disponível                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

## Dose pediátrica

- Não aprovado para uso pediátrico.

## Ajuste Renal

- Nenhum

## Ajuste Hepático

- Nenhum

## Outro ajuste

- Obesidade: Não é necessário ajuste de dose. Dados de 12 pacientes obesos submetidos ao bypass gástrico. Ref: [J Antimicrob Chemother 66:2330, 2011](#) .

## Efeitos adversos

- A terapia geral parou devido a efeitos adversos em 3,8%.
- Outros: erupção cutânea (rara), fotossensibilidade (rara), náusea (7%), vômito (2%), dor de cabeça (2%), confusão (rara), arritmias.
- Qualquer um dos FQs pode exacerbar a fraqueza muscular em pacientes com miastenia gravis.

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *H. influenzae*
- *Legionella* sp.
- *M. pneumoniae*

## Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *Arcanobacter. sp.*
- *C. burnetii*
- *C. freundii*
- *C. jejuni*
- *C. koseri*
- *C. trachomatis*
- *Chlamydophila sp.*
- *E. cloacae*
- *E. coli (S)*
- *E. faecalis (VS)*
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca (S)*
- *Klebsiella pneumoniae (S)*
- *L. monocytogenes*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *P. mirabilis*
- *P. multocida*
- *P. vulgaris*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella sp.*
- *Providência sp.*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella sp.*
- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus coag-neg (MS)*
- *S. pneumoniae*
- *S. viridans*
- *Y. enterocolitica*

## Farmacologia

|                                 |                        |
|---------------------------------|------------------------|
| Classe                          | Fluoroquinolona        |
| Índice PK/PD                    | 24 horas AUC/CIM       |
| Efeito do alimento <sup>1</sup> | Tome com ou sem comida |

## Principais interações medicamentosas

| Medicamento                    | Efeito na concentração (ou outro) | Gestão sugerida                                 |
|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------|
| Antiácidos (Al, Ca, Mg)        | ↓moxifloxacina                    | Administre moxi 4 horas antes ou 8 horas depois |
| Antiarrítmicos (Classe IA/III) | ↑Intervalo QT                     | Evite a coadministração                         |
| Suplementos de cálcio          | ↓moxifloxacina                    | Administre moxi 4 horas antes ou 8 horas depois |
| Delamanid                      | ↑Intervalo QT                     | Evite a coadministração                         |
| didanosina                     | ↓moxifloxacina                    | Administre moxi 4 horas antes ou 8 horas depois |

|                        |                                                                     |                                                 |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| suplementos de ferro   | ↓moxifloxacina                                                      | Administre moxi 4 horas antes ou 8 horas depois |
| Insulina               | ↑↓glicemia                                                          | Monitor                                         |
| Hipoglicemiantes orais | ↑↓glicemia                                                          | Monitor                                         |
| Osimertinibe           | ↑Intervalo QT, TdP<br>( <a href="#">BMC Pulm Med 2020;20:181</a> )  | Evite a coadministração                         |
| Rifampicina            | ↓moxifloxacina<br>( <a href="#">Clin Infect Dis 45:1001, 2007</a> ) | Monitore, ajuste a dosagem                      |
| Varfarina              | ↑varfarina (↑INR)                                                   | Monitorar INR, ajustar dosagem                  |
| Zinco                  | ↓moxifloxacina                                                      | Administre moxi 4 horas antes ou 8 horas depois |

## Vancomicina

### Uso e Dosagem

- A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo mais frequentemente usado na forma parenteral para tratamento empírico ou específico de infecções por *Staphylococcus aureus* (MRSA) e *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) resistentes à meticilina. No caso de alergia à penicilina, também pode ser usado para *Staphylococcus aureus* suscetível. A formulação oral é a terapia preferida para colite grave por *C. difficile*.
- **Resistência à vancomicina.**
  - MIC  $\geq 4$  µg/mL é uma indicação de populações resistentes à vancomicina. Considerar alternativo terapia ( [antimicrobianos Agts Chemother 60:2601, 2016](#) )
- **Diretrizes de dosagem.**
  - As diretrizes de várias sociedades (ASHP, IDSA, PIDS, SIDP) que recomendam a **dosagem de AUC<sub>24</sub>** (área sob a concentração sérica versus curva de tempo por 24 horas) para infecções graves por MRSA foram publicadas em maio de 2020: [Am J Health Sys Pharm 2020, 77: 835](#) ;
    - Veja também [Clin Infect Dis 2020, 70:1536](#) ; [Clin Infect Dis 2020, 70:1546](#) (editorial). De vários métodos, consulte abaixo.
    - Discussão abrangente sobre "pró" e "contra": [Clin Infect Dis 2021; 72:1497 e 1502](#)
    - Resultados aprimorados com monitoramento de AUC<sub>24</sub> em infecções complicadas de pele e tecidos moles devido a MRSA ( [Clin Infect Dis 2021; 73:e4560](#) ).
  - A dosagem baseada em concentrações mínimas de 15-20 µg/mL foi amplamente utilizada no passado, mas agora é um método menos preferido ( [Am J Health Sys Pharm 66:82, 2009](#) ; [Clin Infect Dis 49:325, 2009](#) ; [Clin Infect Dis 52:e18, 2011](#) )
  - Pediatria: Uso de AUC<sub>24</sub> mais próximo de 400 µg/mL adequado para a maioria das infecções fora do SNC em lactentes e crianças mais velhas com função renal normal. [Clin Infect Dis](#) 13 de julho de 2020
  - Inicial vs. subsequente dosagem
    - As doses iniciais são baseadas no **peso corporal real**, incluindo pacientes obesos.
    - As doses subsequentes devem ser ajustadas, conforme necessário, para atingir **os níveis séricos alvo de AUC<sub>24</sub>** de 400-600 µg/mL x h •

### Métodos de cálculo de AUC<sub>24</sub>

| Método                | Prós                                       | Contra                     | Comentários                                                                             |
|-----------------------|--------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Equações trapezoidais | Equações log-lineares usadas para calcular | O estado estacionário deve | Uma vez determinada a AUC <sub>24</sub> para a dose e o intervalo específicos, o ajuste |

|                                                 |                                                                                                                   |                                                                          |                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (ver calculadora de dosagem AUC de vancomicina) | picos e vales verdadeiros com base nos níveis de pico e vale medidos                                              | ser alcançado; 2 medições necessárias: pico e vale                       | da dose e do intervalo para as doses subsequentes é proporcional à razão. Ver Fundamentos de dosagem de AUC e cálculos |
| cocho nível                                     | sem cálculo requeridos                                                                                            | Proxy pobre para $AUC_{24}$ ; alvo pode ser alcançado com difícil $< 15$ | Preferido para meningite, infecções do SNC; função renal instável; doenças com alvo através de 10-15                   |
| Bayesiano                                       | O cálculo pode ser baseado em nível único, incluindo estado pré-estacionário. Adaptável para fisiológico mudanças | Software tende a ser caro                                                | Pode trabalhar com nível único, mas melhores resultados com medições de pico e vale                                    |
| Contínuo infusão                                | Cálculo simples baseado em 1-2 níveis aleatórios                                                                  | Requer uso em tempo integral de linha IV dedicada                        | $AUC_{24} = \text{nível de estado estacionário} \times 24$                                                             |

### Falha no Tratamento

- Independentemente de MIC vs MRSA, se as hemoculturas permanecerem positivas por 2-3 dias com evidência clínica de "sepsis" contínua e sem abscessos não drenados, considere o paciente uma falha no tratamento com Vancomicina. Em estudo retrospectivo de pacientes com bacteremia por MRSA, correlação da falha do tratamento com vancomicina com níveis mínimos de vancomicina  $< 15 \mu\text{g/mL}$  e MIC  $> 1 \mu\text{g/mL}$  ( [Clin Infect Dis 52:975, 2011](#) ).

## Dose Adulto

- Formulação IV - Intermitente dosagem**
  - Níveis séricos alvo de  $AUC_{24}$  de 400-600  $\mu\text{g/mL} \times \text{h}$ 
    - Aguarde de 24 a 48 horas para atingir o estado de equilíbrio e, em seguida, meça os níveis séricos máximos e mínimos
    - Usar calculadora de dosagem AUC de vancomicina (para notas explicativas e fórmulas, consulte Fundamentos e cálculos de dosagem AUC ) para:
      - Calcule a  $AUC_{24 \text{ inicial}}$  com base nos níveis de pico e vale medidos
      - Ajustar dose ou intervalo para doses subsequentes
  - Dose de carregamento :
    - Para infecção grave, doença crítica, infusão intermitente ou contínua
    - Encurta o tempo para atingir o nível sérico de estado estacionário
    - 20-30 mg/kg IV (com base no peso corporal real) infundido a uma taxa de 10-15 mg/min (máximo de 3 g)
  - Dose de manutenção
    - 15-20 mg/kg IV durante 60 min a cada 8-12h ajustado para atingir o alvo  $AUC_{24}$  de 400-600  $\mu\text{g/mL} \times \text{h}$
    - Dosagem intermitente: Iniciar a primeira dose de manutenção no final do primeiro intervalo de dosagem
    - Infusão contínua: Iniciar a dosagem de manutenção imediatamente após a conclusão da infusão da dose de ataque
  - Mórbida obesidade
    - Consulte "Outros ajustes " abaixo
- Formulação IV - Contínua infusão**
  - Dose de ataque: 15-20 mg/kg (taxa de infusão 10-15 mg/min)
  - Dose de infusão contínua: 30-40 mg/kg (até 60 mg/kg) durante 24 horas diariamente
  - Inicie a infusão contínua imediatamente após a conclusão da infusão da dose de ataque
  - Obesidade mórbida: dados inadequados sobre infusão contínua nesta população

- **Formulação IV - Intratecal dosagem**
  - Adulto : 10-20 mg/ dia
  - A concentração alvo do LCR é 10-20 µ g/mL
- **Dosagem de Formulação Oral (vo) :**
  - 125 mg vo a cada 6 horas x 10 dias para colite por *C. difficile* (terapia intravenosa ineficaz).
  - 500 mg a 2 g vdiariamente (dividido a cada 6-8h) para enterocolite estafilocócica.
  - A vancomicina oral está disponível em cápsulas ou pó para solução oral ( Firvanq ). Os kits de solução oral contêm um frasco de Vancomicina em pó (3,75 g, 7,5 g ou 15 g) e um frasco de diluente com sabor de uva. A droga é reconstituída a uma concentração de 25 mg/mL (150 mL ou 300 mL) ou 50 mg/mL (150 mL ou 300 mL).
  - Refrigere os kits de solução oral antes e depois da reconstituição. Descarte a solução reconstituída após 14 dias.
  - Diferencial de custo: genérico é aproximadamente 1/6 do custo do produto de marca
  - A composição da solução oral usando a formulação IV **não é recomendada** , exceto em raras circunstâncias, como alergia a um ingrediente do produto aprovado. Se composição é necessário :
    - 20 estéril ) + (0,2 g de sacarina sódica) + (0,05 g de pó de estévia) + (40 mg de glicerina) + xarope de cereja suficiente para produzir 100 mL.
    - A concentração final de Vancomicina é de 50 mg/ mL e a dose é de 125 mg/2,5 mL a cada 6 horas

## Dose pediátrica

- Idade > 28 dias
- **Níveis séricos alvo de AUC** <sub>24 de 400-600 µg/mL x h</sub>
- **Dosagem IV**
  - 60-80 mg/kg IV divididos 3-4 vezes ao dia para atingir o alvo preferido de AUC <sub>24</sub> 400-600 µg /mL x h (consulte; a alternativa é de 10-15 µ g/mL, mas o direcionamento AUC é o preferido.
  - Nota: a dosagem tradicional de 45-60 mg/kg/dia frequentemente não atinge a AUC alvo em lactentes nascidos a termo e crianças mais velhas com função renal normal. O uso de AUC <sub>24</sub> mais próximo de 400 µg /mL é adequado para a maioria das infecções fora do SNC. [Clin Infectar Dis 13 de julho de 2020](#)

## Ajuste Renal

- Na insuficiência renal, use o ensaio EMIT para medir os níveis. Os níveis de vancomicina são superestimados por RIA ou imunoensaio fluorescente.
- Novas membranas de hemodiálise aumentam a depuração da Vancomicina. **Verificar níveis**

|                                |                          |
|--------------------------------|--------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, h ) | 6/200-250                |
| CrCl >100                      | 15-20 mg/kg a cada 8-12h |
| CrCl > 50 a 100                | 15-20 mg/kg a cada 12h   |
| CrCl 20-49                     | 15-20 mg/kg a cada 24h   |
| CrCl <20                       | 15-20 mg/kg q48h         |
| hemodiálise                    | Ver abaixo de            |

|                                             |                                                                                  |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| CAPD                                        | 7,5 mg/kg q48-96h                                                                |
| CRRT<br>( taxa de efluente 20-25 mL/kg/ h ) | 7,5-10 mg/kg a cada 12h<br>( <a href="#">Am J Health Sys Pharm 2020;77:835</a> ) |

- **Dosagem de hemodiálise** (com base nas diretrizes de consenso de 2020)
  - A tabela abaixo fornece a dosagem para hemodiálise três vezes por semana. A administração de uma dose de manutenção é recomendada a cada sessão de hemodiálise para assegurar concentrações séricas adequadas.
    - O momento da dose refere-se a se a dose de manutenção é administrada por via intradialítica ou após a diálise.
    - A permeabilidade refere-se à permeabilidade da membrana do dialisador (alta ou baixa).
    - LD = dose de carga (com base no peso corporal real).
    - MD = dose de manutenção (com base no peso corporal real).
  - Doses 25% maiores são sugeridas para o período intradialítico de 3 dias (por exemplo, de sexta a segunda).
  - A moderna hemodiálise de alto fluxo remove até 40% da vancomicina sérica.
  - Para monitoramento, meça as concentrações pré-diálise. A segmentação de 15-20 µg/mL deve atingir uma AUC de 400-600 nas 24 horas anteriores. Realize o monitoramento da concentração sérica pré-diálise pelo menos uma vez por semana.

| Horário da dose   | Permeabilidade | DL (mg/kg) | DM (mg/kg) |
|-------------------|----------------|------------|------------|
| Depois de diálise | Baixo          | 25         | 7.5        |
| Depois de diálise | Alto           | 25         | 10         |
| intradialítico    | Baixo          | 30         | 7,5-10     |
| intradialítico    | Alto           | 35         | 10-15      |

## Outro ajuste

- **Obesidade Dosagem :**
  - Use **BW real**.
  - Dose de ataque: 20-25 mg/kg (menor do que o recomendado anteriormente), máximo de 3 g.
  - Dose de manutenção 15-20 mg/kg a cada 8-12h. Nenhuma dose única deve exceder 2 g.
  - A dose diária geralmente não deve exceder 4,5 g.
  - precoce e frequente da AUC<sub>24</sub> é recomendado, especialmente quando as doses empíricas excedem 4 g por dia.
  - Diminuição do risco de LRA com monitoramento AUC<sub>24</sub> em comparação com o monitoramento mínimo em pacientes com IMC >30 ( [Antimicrob Agents Chemother 2022; 66:e0088621](#) ).
  - depuração de creatinina ( ClCr ) para pacientes com obesidade mórbida , consulte também [Am J Health Sys Pharm 66:642, 2009](#).
  - Consulte Ajustes de dosagem para obesidade para obter mais informações.
- **ECMO:**
  - Os efeitos da ECMO nos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina são conflitantes e pouco compreendidos. As alterações podem ser mínimas e **nenhum ajuste de dosagem padrão** parece razoável. No entanto, o TDM agressivo é recomendado para atingir as metas de eficácia e segurança. A infusão contínua pode diminuir as alterações farmacocinéticas. Refs: [Antimicrob Agents Chemother 2021;65:e02408-20](#) ; [J Clin Pharm Ther 2020;45:1066](#) ; [Clin Pharmacokinet 2020;59:1575](#) .
  - Para obter mais informações, consulte Ajuste de dosagem de medicamentos ECMO.

# Efeitos Adversos

- **Síndrome de liberação de histamina da vancomicina :**
  - Início agudo de pele eritemato-edematosa devido à liberação inespecífica de histamina dos mastócitos.
  - Não é um sinal de alergia, mas sim, associado à infusão rápida de vancomicina. Ver [Pediatría Hospitalar 10:623, 2020](#) .
  - Também referido como reação de infusão de vancomicina, consulte [N Engl J Med 2021;384:1283](#) para discussão de mudanças na nomenclatura descritiva.
- **DRESS: Reação medicamentosa com eosinofilia e sinais/sintomas sistêmicos .**
  - Semelhante à síndrome de Stevens-Johnson, exceto sem envolvimento das membranas mucosas
  - Dos 314 pacientes que receberam semanas de vancomicina IV como pacientes ambulatoriais, 95 (30%) desenvolveram eosinofilia para uma taxa de risco de 1,66. Em comparação com outros antibióticos que causam eosinofilia, apenas o uso de vancomicina foi um prenúncio de erupção cutânea, lesão renal ou lesão [hepática & Clin Immunol 2015;136:1288,e1](#) )
  - Pessoa positiva para HLA-A\* 32:01 tem risco aumentado: Estimativa de 20% de incidência de DRESS em pts positivos para HLA-A\* 32:01 e prevalência de positividade de 6,8% em populações europeias, estimativa de 1 de 70 pacientes tratados com Vanco para > 2 semanas desenvolverá DRESS ( [J Allergy Clin Immunol 2019; 144: 183](#) ). Devemos testar pacientes com planos de semanas de vancoterapia ?
- Febre medicamentosa
- Trombocitopenia imune induzida por drogas ( [J Thrombosis & Haemostasis 11: 169, 2012](#) )
  - Relato intrigante de uma relação linear de exposição-resposta entre a concentração mínima mais alta de vancomicina nos primeiros 7 dias de terapia e uma diminuição  $\geq 50\%$  desde o valor basal na contagem de plaquetas. Confirmação necessário . Ref : [J Antimicrob Chemother 67:727, 2012](#) .
- Neutropenia induzida por drogas
- Dermatite bolhosa por IgA, ver [Clin Infect Dis 38:398 \(442-3\), 2004](#) ..
- 19% dos pacientes com mais de 53 anos de idade sofreram perda auditiva de alta frequência com terapia de alta dose de Vancomicina após uma média de 27 dias de terapia ( [Antimicrob Agents Chemother 53:483, 2009](#) ).
- **Dependente da dose Nefrotoxicidade**
  - O risco de lesão renal aguda reversível aumenta com a dose, duração e área da droga sob a curva concentração-tempo (Metanálise: [Clin Infect Dis 2019; 69:1881](#) )
  - A terapia combinada de vancomicina com piperacilina-tazobactam aumenta o risco de nefrotoxicidade da vancomicina?
    - Muitos estudos retrospectivos observacionais relataram um risco aumentado de lesão renal aguda em associação com a combinação de piperacilina-tazobactam e vancomicina em comparação com qualquer um dos medicamentos isoladamente ( [Clin Infect Dis 2017;65:2137](#) )
    - Nenhum risco aumentado relatado de LRA se a vancomicina for combinada com cefepima ou meropenem ( [Antimicrob Agents Chemother 2018;62: e00264-18](#) )
    - A nefrotoxicidade atribuível devido à vancomicina devido em parte a múltiplos fatores de confusão ( [J Antimicrob Chemother 75:1031, 2020](#) )
    - Em praticamente todos os estudos pertinentes, os desfechos de lesão renal aguda utilizaram alterações na creatinina sérica como um marcador substituto para alterações na taxa de filtração glomerular
      - Em um modelo de rato de nefrotoxicidade por vancomicina, houve ausência de aumento da toxicidade com piperacilina/tazobactam concomitante. Em vez de alterações na creatinina sérica, foi utilizado um marcador específico de toxicidade tubular. Os autores especulam que o aumento da creatinina sérica com piperacilina/tazobactam é consequência da competição da piperacilina com a creatinina pela secreção tubular. Em suma, um marcador funcional e não tóxico. Consulte [J Antimicrobiano Chemother 75:1228, 2020](#) .

# Espectro Antimicrobiano

## Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Arcanobacter* . sp.
- *C. jeikeium*
- *E. faecalis* (VS)
- *S. aureus* MRSA
- *S. epidermidis* (MR)
- *Staphylococcus coag-negativo* (MR)
- *S. viridans*

## Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Clostridium* sp.
- *P. acnes*
- *Peptoestreptococos*
- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus Coag-Neg* (MS)
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus* sp. gp C,F,G
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A

## Farmacologia

|              |                  |
|--------------|------------------|
| Classe       | Glicopeptídeo    |
| Índice PK/PD | 24 horas AUC/CIM |
| Gravidez     | C                |
| Categoria    |                  |

## Principais Interações medicamentosas

|                             |                                   |                     |
|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Medicamento                 | Efeito na concentração (ou outro) | Gestão sugerida     |
| Outros nefrotóxicos agentes | ↑ frequência de nefrotoxicidade   | Monitorar ou evitar |

## Comentários

- Relacionado dosagem questões :
  - O efeito antibacteriano máximo da Vancomicina vs MRSA ocorre com a razão da área sob a curva de concentração da droga (AUC) para MIC de >400 ( [Clin Infect Dis 42\(Supl 1\):S35, 2006](#) ; [Clin Infect Dis 52:975, 2011](#) ).
  - Difícil ter certeza da MIC, pois a suscetibilidade *in vitro* varia de acordo com o método usado ( [J Clin Micro 49:269, 2011](#) ).
- Dependente da dose nefrotoxicidade :
  - Quanto maior a dose e maior a área sob a curva concentração-tempo, maior o risco de lesão renal aguda ( [Clin Infect Dis 2019; 69:1881](#) )
  - Para o papel da piperacilina concomitante, ver efeitos adversos acima.

- Se o paciente apresentar falha clínica na terapia com vancomicina, independentemente da relação MIC ou AUC/MIC, considere mudar para outro medicamento ativo versus MRSA: ou seja, ceftarolina , daptomicina , linezolida , telavancina.
  - Doses mais altas de Vancomicina estão associadas à nefrotoxicidade, mas a relação causal não foi comprovada devido a múltiplos fatores de confusão: choque clínico, vasopressores, drogas nefrotóxicas concomitantes, contraste radiográfico e outros ( [Antimicrob Ag Chemother 52:1330, 2008](#) ; [Antimicrob Ag Chemother 55:3278, 2011](#) ; [Am J Med 123:182-e1, 2010](#) ).

## Teicoplanina

### Uso e Dosagem

- A teicoplanina é um glicopeptídeo parenteral, semelhante à Vancomicina, disponível na Europa, Ásia-Pacífico e África.
- Em ensaios nos EUA, as doses necessárias para curar *S. aureus* foram tóxicas, sendo o evento adverso mais comum o desenvolvimento de trombocitopenia. Não licenciado para uso nos EUA
- Pode ser administrado por via intramuscular (max 400 mg em qualquer local).

### Dose Adulto

| Indicação                                                              | Carregando dose (IV/IM)                                                   | Dose de manutenção (IV/IM)                                     |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Infecção complicada de pele e tecidos moles, pneumonia, ITU complicada | 6 mg/kg a cada 12h x3 doses<br>Vale alvo (FPIA): >15 µg/mL (dia 3-5)      | 6 mg/kg a cada 24h<br>Meta mínima (FPIA): >15 µg/mL (semanal)  |
| Infecção óssea e articular                                             | 12 mg/kg a cada 12h x3-5 doses<br>Vale alvo (FPIA): >20 µg/mL (dia 3-5)   | 12 mg/kg a cada 24h<br>Meta mínima (FPIA): >20 µg/mL (semanal) |
| Endocardite                                                            | 12 mg/kg a cada 12h x3-5 doses<br>Vale alvo (FPIA): 30-40 µg/mL (dia 3-5) | 12 mg/kg a cada 24h<br>Meta mínima (FPIA): >30 µg/mL (semanal) |
| infecção por <i>C. difficile</i>                                       | Nenhum, consulte a manutenção                                             | 100-200 mg por via oral duas vezes ao dia x7-14 dias           |

- FPIA = Imunoensaio de Polarização de Fluorescência

### Dose pediátrica

- Idade 0 a ≤ 2 meses: 16 mg/kg IV x 1 dose, depois 8 mg/kg IV a cada 24 horas
- Idade de 2 meses a 12 anos: 10 mg/kg IV a cada 12h x 3 doses, depois 6-10 mg/kg IV a cada 24h

### Ajuste Renal

- Referência: EMC ( <https://www.medicines.org.uk/emc/> )

|                                |                  |
|--------------------------------|------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, hr) | 70-100 / até 230 |
|--------------------------------|------------------|

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose de Referência<br>(Função Renal Normal) | Veja acima<br>(as doses de ataque e manutenção variam de acordo com a indicação)                                                                                                                                               |
| CrCl 30-80                                  | Carregue como de costume, então:<br>Pele/tecidos moles complicados, pneumonia, ITU complicada: 6 mg/kg q48h<br>Infecção óssea e articular, endocardite: 12 mg/kg a cada 48h                                                    |
| CrCl <30                                    | Carregue como de costume, então:<br>Pele/tecidos moles complicados, pneumonia, ITU complicada: 6 mg/kg q72h<br>Infecção óssea e articular, endocardite: 12 mg/kg a cada 72h                                                    |
| hemodiálise                                 | Carregue como de costume, então:<br>Pele/tecidos moles complicados, pneumonia, ITU complicada: 6 mg/kg q72h<br>Infecção óssea e articular, endocardite: 12 mg/kg a cada 72h<br>(A teicoplanina não é removida por hemodiálise) |
| CAPD                                        | Peritonite: consulte a página de dosagem intraperitoneal                                                                                                                                                                       |
| CRRT                                        | Carregue como de costume, então:<br>Pele/tecidos moles complicados, pneumonia, ITU complicada: 6 mg/kg q48h<br>Infecção óssea e articular, endocardite: 12 mg/kg a cada 48h                                                    |

## Efeitos adversos

- Hipersensibilidade: febre (a 3 mg/kg 2,2%, a 24 mg/kg 8,2%), reações cutâneas (2,4%).
- Diminuição acentuada das plaquetas (dose alta  $\geq 15$  mg/kg/dia); anemia e neutropenia podem ocorrer.
- Síndrome do pescoço vermelho menos comum do que com Vancomicina.

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *E. faecalis* (VS)
- *S. epidermidis* (MR)
- *Staphylococcus coag-neg* (MR)
- *Viridans Strep.*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Arcanobacter. sp.*
- *C. jeikeium*
- *Clostridium sp.*
- *P. acnes*
- *Peptoestreptococos*
- *S. aureus* MRSA
- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus coag-neg* (MS)
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A

## Farmacologia

|                    |                  |
|--------------------|------------------|
| Classe             | Glicopeptídeo    |
| Índice PK/PD       | 24 horas AUC/CIM |
| Gravidez Categoria | B3 (Austrália)   |

## Principais interações medicamentosas

- Tenha cautela em pacientes recebendo medicamentos nefrotóxicos ou ototóxicos concomitantemente, como aminoglicosídeos, anfotericina B, ciclosporina e furosemida.

## Daptomicina

### Uso e Dosagem

- A daptomicina é um novo lipopeptídeo eficaz no tratamento de organismos gram-positivos, por exemplo, *S. aureus*, enterococos e estreptococos. Ativo vs. MRSA e VRE.
- Aprovado (FDA) para infecções complicadas de pele e tecidos moles (cSSSI) causadas por cocos gram-positivos, *S. aureus* bacteremia e *Staphylococcus aureus* endocardite.
- **Não use para pneumonia primária: inativado por surfactante pulmonar**
- Formulação em pó (Daptomicina RF). Principais diferenças desta formulação vs. original:
  - O pó não reconstituído pode ser armazenado à temperatura ambiente (a formulação original requer refrigeração).
  - Mais rápido e fácil de preparar a solução de injeção/infusão a partir do pó.
  - O diluente de reconstituição é água estéril, não solução salina normal.
  - A solução para injeção/perfusão reconstituída apresenta melhor estabilidade, tanto à temperatura ambiente como refrigerada.
  - Referência: [Drug Des Devel Ther 2018;12:1953](#).
  - A formulação original é compatível com solução salina normal e Ringer com lactato, mas não com diluente contendo dextrose. A formulação de RF é compatível com solução salina normal.
- Resistência:
  - Revisão: [J Antimicrob Chemother 2018;73:1](#)
  - Daptomicina resistência a *Staphylococcus aureus* pode ocorrer de novo, após ou durante a terapia com Vancomicina, ou após ou durante a terapia com Daptomicina ( [N Engl J Med 355; 653, 2006](#); [Clin Infect Dis 50 \(Supl 1\):S10, 2010](#) ).
    - Pelo menos um mecanismo é a adição de uma lisina à superfície celular com um aumento resultante na carga positiva que repele a Daptomicina carregada positivamente ( [Antimicrob Agts Chemother 55:2018, 2011](#) ).
    - Cepas de MRSA resistentes à daptomicina demonstram um efeito de "gangorra" com outras drogas selecionadas; As MICs para outras drogas (por exemplo, oxacilina) diminuem enquanto a MIC da daptomicina aumenta.
      - Terapia combinada:
        - MRSA resistente à daptomicina demonstrou atividade cida *in vitro* versus MRSA quando combinado com TMP/SMX ou B-lactama ( [Antimicrob Agts Chemother 54:5187, 2010](#); [Antimicrob Agts Chemother 56:6192, 2012](#) ).
        - Relatos de casos e pequenas séries mostram eliminação da bacteremia por MRSA e melhora clínica com a combinação de daptomicina e B-lactâmicos (nafcilina, ceftarolina) ou TMP/SMX ( [Clin Infect Dis 53:158, 2011](#), [Antimicrob Agts Chemother 56:5709, 2012](#); [Antimicrob Agts Chemother 56:5990, 2012](#) ).

- O estudo piloto de daptomicina + ceftarolina versus vancomicina foi interrompido prematuramente devido a um desequilíbrio de mortalidade em favor da combinação; numerosas questões de desenho e conduta do estudo foram levantadas; estudo prospectivo necessário ( [Antimicrob Agts Chemother 63\(5\): e02483-18, 2019](#) ; [Antimicrob Agents Chemother. 2019 22 de outubro;63\(11\):e00900-19](#) )

## Dose Adulto

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dose de pele/tecidos moles             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-6 mg/kg IV durante 2 minutos (bolus) ou 30 minutos (infusão) a cada 24h; ver <a href="#">Clin Infect Dis 2004; 38(12):1673</a> ; muitos recomendam 6mg/kg para todos os pacientes</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Bacteremia/endocardite do lado direito | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8-12 mg/kg IV durante 2 minutos (bolus) ou 30 minutos (infusão) a cada 24h; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nos estudos de fase 1, doses de até 12 mg/kg IV a cada 24 horas demonstraram ser seguras ( <a href="#">Antimicrob Agts Chemother 2006;50:3245</a> ).</li> <li>○ Estudos clínicos in vitro e não controlados sugerem a possibilidade de maior eficácia e talvez menos resistência com regimes de dosagem mais elevados. Veja os comentários abaixo para mais dados</li> <li>○ Referências representativas: <a href="#">Curr infect Dis Rep 2014;16:429</a> ; <a href="#">Antibióticos 2015;4:309</a></li> <li>○ Deve funcionar para endocardite do lado esquerdo, mas sem dados de ensaios clínicos.</li> </ul> </li> <li>• <b>Terapia de resgate</b> para pacientes com bacteremia refratária por MRSA e/ou endocardite: alguns dados <i>in vitro</i> e clínicos iniciais para a combinação de Daptomicina + <a href="#">Ceftarolina</a> . <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Relatos de casos e pequenas séries mostram eliminação da bacteremia por MRSA e melhora clínica com a combinação de daptomicina e B-lactâmicos (nafcilina, ceftarolina) ou TMP/SMX ( <a href="#">Clin Infect Dis 53:158, 2011</a> , <a href="#">Antimicrob Agts Chemother 56:5709, 2012</a> ; <a href="#">Antimicrob Agents Chemother 56:5990, 2012</a> ).</li> <li>○ O estudo piloto de daptomicina + ceftarolina versus vancomicina foi interrompido prematuramente devido a um desequilíbrio de mortalidade em favor da combinação; numerosas questões de desenho e conduta do estudo foram levantadas; estudo prospectivo necessário ( <a href="#">Antimicrob Agts Chemother 63(5): e02483-18, 2019</a> ; <a href="#">Antimicrob Agents Chemother. 2019 22 de outubro;63(11):e00900-19</a> )</li> </ul> </li> </ul> |
| Obesidade mórbida                      | Dose base no peso corporal total ( <a href="#">Antimicrob Agts Chemother 51:2741, 2007</a> ); Os dados de um estudo retrospectivo sugerem resultados semelhantes usando BW real e BW ajustado ( <a href="#">Ther Adv Infectious Dis 2019;6:1</a> ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## Dose pediátrica

Dosagem recomendada para cSSSI (somente infusão, não em bolus):

| Era        | Dosagem                             | Duração     |
|------------|-------------------------------------|-------------|
| 12-17 anos | 5 mg/kg (mais de 30 min) a cada 24h | Até 14 dias |
| 7-11 anos  | 7 mg/kg (mais de 30 min) a cada 24h | Até 14 dias |
| 2-6 anos   | 9 mg/kg (mais de 60 min) a cada 24h | Até 14 dias |

|             |                                      |             |
|-------------|--------------------------------------|-------------|
| 1 a <2 anos | 10 mg/kg (mais de 60 min) a cada 24h | Até 14 dias |
|-------------|--------------------------------------|-------------|

Dosagem recomendada para *Staphylococcus. aureus* bacteremia (somente infusão, não em bolus):

| Era        | Dosagem                              | Duração     |
|------------|--------------------------------------|-------------|
| 12-17 anos | 7 mg/kg (mais de 30 min) a cada 24h  | Até 42 dias |
| 7-11 anos  | 9 mg/kg (mais de 30 min) a cada 24h  | Até 42 dias |
| 1-6 anos   | 12 mg/kg (mais de 60 min) a cada 24h | Até 42 dias |

## Ajuste Renal

|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD,<br>hr)               | 8-9/30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Dose de<br>Referência<br>Função Renal<br>Normal | 4-6 mg/kg a cada 24h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| CrCl > 30-90                                    | 4-6 mg/kg a cada 24h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| CrCl <30                                        | 6 mg/kg q48h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| hemodiálise                                     | Administrar 6 mg/kg a cada 48 horas após a diálise ( <a href="#">J Antimicrob Chemother 69:200, 2014</a> ); considere uma dose maior de daptomicina (7-9 mg/kg) se administrada durante os últimos 30 minutos de diálise para compensar a remoção intradialítica da droga ( <a href="#">Clin J Am Soc Nephrol 4:1190, 2009</a> ). Por um período interdialítico de 3 dias ( p . 2013 ). |
| CAPD                                            | 6 mg/kg q48h ( <a href="#">J Antimicrob Chemother 69:200, 2014</a> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| CRRT                                            | 6 mg/kg a cada 24h ( <a href="#">J Antimicrob Chemother 2020;75:1559</a> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## Outro ajuste

- Obesidade:
  - **Sugerir o uso de BW ajustado para obesidade :**
    - Dados de um estudo retrospectivo sugerem resultados semelhantes usando BW real e BW ajustado ( [Ther Adv Infectious Dis 2019;6:1](#) ). Os dados sugerem resultados semelhantes com BW ideal e BW real ( [Antimicrob Ag Chemother 58:88, 2014](#) ). Alguns recomendam dosagem fixa e não baseada no peso na obesidade mórbida com base em um estudo PK ( [Pharmacoterapia 2018;38:981](#) ).

## Efeitos adversos

- Miopatia, mais frequente em maior exposição
  - Sugerir CPK semanal para dor ou fraqueza muscular; descontinuar a Daptomicina se a CPK exceder 5x o nível normal na presença de sintomas ou 10x os limites superiores do normal sem sintomas de miopatia.
  - Para associação com uso de estatina, consulte meta-análise ( [Clin Infect Dis.2022; 75:1416](#) )
- O fabricante sugere a interrupção das estatinas durante a terapia com Daptomicina.

- Em estudo de caso-controle retrospectivo pareado, a coadministração de estatina foi associada a miopatia em 4,2% de 3.042 pacientes expostos à daptomicina; rabdomiólise em 0,8%. Sugestão para monitorar a CPK durante a terapia com daptomicina na presença de administração concomitante de estatina ( [Clin Infect Dis 2018; 67:1356](#) ).
- O tratamento geral foi interrompido devido a efeitos adversos em 2,8%.
  - Outros: flebite local (6%), febre (2%), erupção cutânea (4%), náusea/vômito (6,3%), diarreia (5%), colite *por C. difficile* , uréia aumentada, creatinina (raro), dor de cabeça ( 5%).
  - Relatos de pneumonia eosinofílica induzida por drogas ( [Clin Infect Dis 50:737, 2010](#) ), mais frequentemente após 2-4 semanas de terapia e podem recorrer.
  - Relato de caso de trombocitopenia imune grave ( [Antimicrob Agts Chemother 56:6430, 2012](#) ). Caso raro de neutropenia após 10 semanas de terapia ( [Clin Infect Dis 56:1353, 2013](#) ).
  - daptomicina interage com os reagentes usados para medir os tempos de protrombina com subsequente prolongamento artificial ( [Blood Coag & Fibrinolysis 19:32, 2008](#) ).

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *S. aureus* MRSA
- *S. epidermidis* (MR)
- *Staphylococcus coag-neg* (MR)

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Arcanobacter. sp.*
- *C. jeikeium*
- *E. faecalis* (VRE)
- *E. faecalis* (VS)
- *E. faecium* (VRE)
- *E. faecium* (VS)
- *P. acnes*
- *Peptoestreptococos*
- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus coag-neg* (MS)
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pyogenes* gp A

## Farmacologia

|                       |                  |
|-----------------------|------------------|
| Classe                | Lipopeptídeo     |
| Índice PK/PD          | 24 horas AUC/CIM |
| Gravidez<br>Categoria | B                |

## Principais interações medicamentosas

| Medicamento                       | Efeito   | Gestão sugerida                                                       |
|-----------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------|
| Inibidores de HMG-CoA (estatinas) | Miopatia | Considere interromper a estatina enquanto estiver tomando Daptomicina |

## Comentários

- Testes clínicos:
  - Daptomicina vs. Ceftriaxona para pneumonia adquirida na comunidade (PAC), falha significativa na erradicação de *S. pneumoniae* e uma tendência de aumento de falhas para *Staphylococcus aureus* ( [Clin Infect Dis 46:1142, 2008](#) ).
  - Em modelos animais, a Daptomicina falhou vs. *S. pneumoniae* , mas a eficácia vs. *Staphylococcus pneumoniae* *áurea* ; Daptomicina inativada por surfactante ( [J Infect Dis 191:2149, 2005](#) ). Em teoria, surfactante menos funcional com *Staphylococcus necrosante aureus* pneumonia. Os resultados do estudo Daptomicina vs. Vancomicina apóiam essa interpretação; pacientes com endocardite do lado direito e pneumonia hematogênica não foram inferiores à Vancomicina ( [N Engl J Med 355:653, 2006](#) ).
  - Atenção: relato de caso de paciente que desenvolveu *Staphylococcus aureus* pneumonia enquanto recebia Daptomicina a 10 mg/kg/dia ( [Clin Infect Dis 49:1286, 2009](#) ).
- Suporte para doses mais altas:
  - Bem tolerado em voluntários saudáveis com doses de até 12 mg/kg a cada 24 horas x 14 dias ( [Antimicrob Agents Chemother 50:3245, 2006](#) ) e em pacientes que receberam dose média de 8 mg/kg/dia ( [Clin Infect Dis 49:177, 2009](#) ).
  - Duas séries de casos de Daptomicina em altas doses para endocardite do lado direito e esquerdo. Principalmente *Staphylococcus aureus* . Doses de daptomicina entre 9 e 10 mg/kg/dia em dose única. Nenhuma toxicidade muscular ou renal relatada ( [J Antimicrob Chemother 68:2921, 2013](#) ; [Antimicrob Ag Chemother 57:6213, 2013](#) ).
  - Em um grande estudo AV retrospectivo de pacientes com bacteremia devido a enterococos resistentes à vancomicina, melhorou a sobrevida e a cura microbiológica com doses uma vez ao dia de  $\geq 10$  mg/kg/dia. Nenhuma evidência de lesão muscular ( [Clin Infect Dis 2017; 64:605](#) ).
- Resistência observada durante a terapia com daptomicina em *Staphylococcus aureus* estudo de bacteremia e numerosos estudos subsequentes ( [N Engl J Med 355:653, 2006](#) ). Repita as MICs e avalie a(s) fonte(s) não drenada(s) em pacientes com culturas de acompanhamento positivas para *S. aureus* .

## Fosfomicina IV

### Uso e Dosagem

- A fosfomicina é um derivado do ácido fosfônico de baixo peso molecular (138) disponível há mais de 20 anos.
- A preparação IV é Fosfomicina dissódica.
- Mecanismo de ação único: Inibição da síntese do peptidoglicano da parede celular, um constituinte chave de bactérias gram-positivas e gram-negativas. Considerado bactericida com morte dependente do tempo.
- *in vitro* :
  - Bactérias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (incluindo MRSA), *Staphylococcus epidermidis* , *S. pneumoniae* , *E. faecalis* e VRE.
  - Bactérias Gram-negativas: *E. coli*, *Proteus* sp., *Klebsiella/Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Salmonella* sp., *Citrobacter* sp., *Providencia* sp.
    - *in vitro* inclui a produção de ESBL e algumas Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem: [Int J Antimicrob Ag 37:415, 2011](#) . Algum sucesso clínico para ITUs relatado: [Antimicrob Agts Chemother 56:5744, 2012](#) .
    - A atividade geralmente aumenta quando testada em combinação: por exemplo, os carbapenêmicos aumentam a atividade da fosfomicina versus *Ps. aeruginosa* em um modelo de infecção de fibra oca ( [Antimicrob Agents Chemother 2018; 62:e01682-18](#) ).
- Resistência:
  - *Acinetobacter* sp, *Pseudomonas* sp., *Stenotrophomonas* sp. e *Bacteroides* sp. são resistentes.
  - Resistência principalmente cromossômica; rara resistência mediada por plasmídeos.

- Mecanismos: diminuição do transporte do fármaco através da parede celular ou alteração enzimática do fármaco (por exemplo, adição de glutatona).
  - A resistência cruzada a outras classes de antibióticos é rara.
- Uso clínico:
  - Terapia parenteral para uma ampla variedade de infecções: por exemplo, pielonefrite (consulte Comentário para obter os resultados do estudo), pneumonia nosocomial, infecções cutâneas graves complicadas, osteomielite, infecções intra-abdominais, infecções intravenosas, meningite e mais.
- Disponibilidade:
  - A formulação parenteral (IV) está aprovada e disponível na Europa, Austrália e Canadá (maio de 2019).

## Dose Adulto

| Indicação            | Dose sistêmica                                          |
|----------------------|---------------------------------------------------------|
| Osteomielite         | 12-24 g/dia IV (dividido a cada 8-12h)                  |
| ITU complicada       | 12-18 gm/dia IV (dividido a cada 8-12h)(ver Comentário) |
| Pneumonia nosocomial | 12-24 g/dia IV (dividido a cada 8-12h)                  |
| Meningite            | 16-24 g/dia IV (dividido q6-8h)                         |

- Usado em combinação para diminuir a chance de desenvolvimento de resistência e para aproveitar a eficácia antibacteriana aprimorada.
- As recomendações de dosagem sistêmica são para pacientes com CrCl > 80 mL/min.
- As doses individuais não devem exceder 8 g.
- Duração recomendada da infusão:
  - 2 g: pelo menos 15 minutos
  - 4 g: pelo menos 30 minutos
  - 6 g: pelo menos 45 minutos
  - 8 g: pelo menos 60 minutos
- Estender o tempo de infusão (até 4 horas) pode reduzir o risco de hipocalcemia em pacientes de alto risco.

## Dose pediátrica

- Dosagem intravenosa para infecção sistêmica em neonatos, lactentes e crianças <12 anos (<40 kg) (com base em dados muito limitados):

| Grupo                                    | Dose                                        |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|
| neonatos prematuros (idade* <40 semanas) | 100 mg/kg/dia IV (dividido a cada 12h)      |
| neonatos (idade* 40-44 semanas)          | 200 mg/kg/dia IV (dividido a cada 8h)       |
| Bebês de 1 a 12 meses (peso até 10 kg)   | 200-300 mg/kg/dia IV (dividido a cada 8h)   |
| Idade 1-12 anos (peso 10-40 kg)          | 200-400 mg/kg/dia IV (dividido a cada 6-8h) |

\*soma da idade gestacional e pós-natal

## Ajuste Renal

- Estas recomendações de dosagem são baseadas na modelagem PK.
- A dosagem recomendada é a porcentagem da dosagem apropriada para a função renal normal.

| CrCl (mL/min) | Dosagem recomendada                                 |
|---------------|-----------------------------------------------------|
| >40           | Sem modificação de dosagem                          |
| 40            | 70% do normal (em 2-3 doses divididas)              |
| 30            | 60% do normal (em 2-3 doses divididas)              |
| 20            | 40% do normal (em 2-3 doses divididas)              |
| 10            | 20% do normal (em 2-3 doses divididas)              |
| hemodiálise   | 2 g a cada 48h (no final de cada sessão de diálise) |

## Ajuste Hepático

- sem dados

## Outro ajuste

- Não está claro se o ajuste de dose na obesidade é necessário, mas os dados estão surgindo.
  - No primeiro estudo publicado investigando fosfomicina PK na obesidade, uma menor C<sub>max</sub> (468 vs 594 µg/mL) e maior V<sub>d</sub> (24,4 vs 19,0 L) foi observada em 13 pacientes cirúrgicos obesos administrados com uma dose única de 8 g IV em comparação com não obesos pacientes. A diferença de AUC não foi significativa, mas a exposição ao fármaco foi significativamente menor no tecido subcutâneo nos pacientes obesos. É difícil traduzir essas observações em uma recomendação de dosagem neste momento (J Antimicrob Chemother 74:2335, 2019).

## Efeitos adversos

- Diarréia em 9% em comparação com 6% dos pacientes que receberam nitrofurantoína e 2,3% que receberam TMP-SMX.
- Cefaléia relatada em 4-10% dos pacientes.
- Eosinofilia, náuseas (5%), neutropenia e hipocalcemia (26%).
- Grande carga de sódio de Fosfomicina dissódica IV:** 14,4 mEq de sódio por grama. Assim, 10 gramas têm aproximadamente a mesma quantidade de sódio que um litro de solução salina normal.

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Nenhum

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- C. freundii*
- C. koseri*
- E. coli* (ESBL)
- E. coli* (S)
- H. influenzae*
- Klebsiella oxytoca* (S)
- Klebsiella pneumoniae* (S)
- Klebsiella sp.* (ESBL)
- P. mirabilis*
- Peptoestreptococos*
- Providência sp.*

## Farmacologia

|                                 |                                                                                                               |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Classe                          | Derivado de ácido fosfônico                                                                                   |
| Índice PK/PD                    | Dependente do tempo vs <i>S. aureus</i><br>Dependente de concentração vs <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> |
| Preparação Farmacêutica         | Injeção (sal dissódico)                                                                                       |
| Gravidez Categoria              | B                                                                                                             |
| Efeito do alimento <sup>1</sup> | N / D                                                                                                         |

○

## Principais interações medicamentosas

| Medicamento | Efeito na concentração (ou outro) | Gestão sugerida         |
|-------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Probenecida | ↓ depuração renal de fosfomicina  | Evite a coadministração |

## Comentários

- Homólogos do gene de resistência *fosA* foram encontrados em cromossomos de uma grande proporção de isolados de várias espécies gram-negativas ( [mBio 8: e00749-17, 2017](#) ).
- Para atividade *in vitro* (vs isolados bacterianos dos EUA), consulte [Diagn Microbiol Infect Dis 2019;93:143](#) . Observe baixo nível de atividade e/ou atividade variável vs:
  - *Acinetobacter baumannii*
  - espécies de *Morganella*
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Stenotrophomonas maltophilia*
  - *Bacteroides fragilis*
  - Espécie *Fusobacterium*
- Em um estudo prospectivo randomizado duplo-cego, a fosfomicina 6 g IV durante uma hora a cada 8 horas foi considerada não inferior à piperacilina-tazobactam, 4,5 g IV a cada 8 horas em pacientes com ITUs complicadas, incluindo pielonefrite aguda.
  - A hipocalcemia (talvez relacionada à grande carga de sódio) foi leve e transitória
  - Referência: [Clin Infect Dis 2019; 69: 2045](#) ; editorial [2019; 69:2057](#) .

## Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX)

### Uso e Dosagem

- Trimetoprima (TMP) e Sulfametoxazol (SMX) bloqueiam etapas sequenciais na síntese de ácido fólico em bactérias suscetíveis.
- TMP-SMX é usado para tratar uma grande variedade de infecções, isoladamente ou em combinação com outras drogas.

- NOTA: embora ativo *in vitro* vs. *S. pyogenes*, ocorrem falhas clínicas no tratamento da faringite estreptocócica ( [J Infect Dis 128 \(suppl\):693, 1973](#); [Rev Infect Dis 4:196, 1982](#) ).
- NOTA: embora ativo *in vitro* vs. alguns enterococos, não deve ser usado para tratar a cistite enterocócica devido a falhas no tratamento. Os sistemas *in vitro* não replicam a influência da osmolalidade da urina, pH e interferência com a atividade antibacteriana devido à presença de folatos.
- **Alergia: Protocolo para dessensibilização TMP-SMX** ( [Clin Infect Dis 20:849, 1995](#) ).
- **CUIDADO** ao prescrever TMP-SMX a pacientes em terapia crônica com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA). Associação preocupante com morte súbita presumivelmente devido a disritmias cardíacas.
  - Drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina podem aumentar o nível de potássio sérico: [Brit Med J 349:g6196, 2014](#) .
  - Além disso, em um estudo de caso-controle, o uso de TMP-SMX foi associado a um risco aumentado de morte súbita entre pacientes idosos que tomavam espironolactona, presumivelmente refletindo hipercalcemia ( [Can Med Assoc J 187:E138, 2015](#) ).

## Dose Adulto

- **Nota:** A dosagem é baseada no componente TMP.
- Os comprimidos orais de dose dupla (DS) contêm 160 mg de TMP e 800 mg de SMX.

|                                                               |                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bronquite , AECB                                              | 1 guia DS por lance x 10-14 dias                                                                                                                                                         |
| <i>Cyclospora</i> , Imunocompetente                           | 1 guia do DS por lance x 7 a 10 dias                                                                                                                                                     |
| <i>Cyclospora</i> , HIV/AIDS                                  | 1 guia DSvoqid x 3-4 semanas                                                                                                                                                             |
| Meningite por <i>Listeria</i> ,<br>paciente alérgico a caneta | 20 mg/kg/dia IV divididos q6-12h                                                                                                                                                         |
| Nocardiose Cutânea _                                          | 5-10 mg/kg/dia dividido q6-12h                                                                                                                                                           |
| Nocardiose Pulmonar / Encefálica<br>–                         | 15 mg/kg/dia em 2-4 doses fracionadas x 4 semanas, depois 10 mg/kg/dia em 2-4 doses<br>Nos estágios finais do tratamento, pode-se mudar para terapia oral: 2 comprimidos DS a cada 8-12h |
| Pneumonia por <i>Pneumocystis</i><br>(PCP)                    | Profilaxia: 1 comprimido DS uma vez ao dia<br>Tratamento: 15-20 mg/kg/dia IV dividido a cada 6-8h                                                                                        |
| prostatite                                                    | Aguda: 1 guia DS por oferta x 14 dias<br>Crônica: 1 guia DS por oferta x 2-3 meses                                                                                                       |
| Shigelose                                                     | guia DSvoa cada 12h x 5 dias                                                                                                                                                             |
| <i>Staphylococcus . aureus</i> (CA-MRSA)                      | 1-2 guia DSvooferta                                                                                                                                                                      |
| Viajantes Diarréia                                            | guia DSvoa cada 12h x 5 dias                                                                                                                                                             |
| ITU não complicada , suscetível<br>Bactérias                  | 1 guia do DS por lance x 3-5 dias                                                                                                                                                        |
| ITU, Pielonefrite                                             | 1 guia DS por lance x 14 dias                                                                                                                                                            |

- Também :
  - Usado para supressão a longo prazo após terapia aguda da doença de Whipple ( *Tropheryma whipplei* )
  - Alternativa para terapia de infecções por *Stenotrophomonas maltophilia*
  - Terapia da infecção por *Mycobacterium fortuitum*.

## Dose pediátrica

- Crianças com idade > 2 meses
- A dosagem é baseada no componente TMP

|                                                     |                                                   |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <i>Cyclospora</i>                                   | 5 mg/kgvo ou IV duas vezes ao dia x 7-10 dias     |
| Pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PCP), Profilaxia | 150 mg/m <sup>2</sup> /dia dividido a cada 12h    |
| Pneumonia por <i>Pneumocystis</i> (PCP), Tratamento | 15-20 mg TMP/kg/dia (dividido a cada 12h)         |
| Shigelose                                           | 8 mg/kg/dia vo ou IV dividido a cada 12h x 5 dias |
| Urinário Trato Infecção                             | 8-12 mg TMP/kg/dia (dividido a cada 12h)          |

## Ajuste Renal

|                                           |                                                            |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Meia-vida<br>(Normal/ESRD, h)             | Trimetoprima : 8-15 / 20-49<br>Sulfametoxazol : 10 / 20-50 |
| Dose de<br>Referência Função Renal Normal | 5-20 mg/kg/dia (dividido a cada 6-12h)                     |
| CrCl > 50-90                              | 5-20 mg/kg/dia (dividido a cada 6-12h)                     |
| CrCl 30-50                                | 5-20 mg/kg/dia (dividido a cada 6-12h)                     |
| CrCl 10-29                                | 5-10 mg/kg/dia (dividido a cada 12h)                       |
| CrCl < 10                                 | Não recomendado; mas se usado: 5-10 mg/kg a cada 24h       |
| hemodiálise                               | Não recomendado; mas se usado: 5-10 mg/kg a cada 24h       |
| CAPD                                      | Não recomendado; mas se usado: 5-10 mg/kg a cada 24h       |
| CRRT                                      | 5 mg/kg a cada 8h                                          |

## Outro ajuste

- Em um paciente infectado pelo HIV com PCP em ECMO venovenosa tratado com alta dose de TMP-SMX, nenhum efeito significativo na farmacocinética de trimetoprima ou sulfametoxazol foi observado, sugerindo que nenhum ajuste de dose em ECMO pode ser necessário ([Pharmacoterapia 2020 7 de maio](#))

## Efeitos Adversos

- SNC** : febre medicamentosa, dor de cabeça, confusão, meningite asséptica, kernicterus em neonatos.
- Dermatológico** : fotossensibilidade. Raramente síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sweet e necrólise epidérmica tóxica, urticária.
- Para as diretrizes do Reino Unido sobre o tratamento de Stevens-Johnson e NET, consulte: [British J Dermatol 2016;174:1194](#)
- Endócrino** : pode potencializar o efeito das sulfoniluréias no diabetes mellitus ( [JAMA Intern Med 174:1605, 2014](#) ).
- Gastrointestinal** : Náusea / vômito , diarreia , pancreatite .
- Hematológicas** : agranulocitose , anemia aplástica, hemólise se deficiência de G6PD , anemia megaloblástica , metemoglobinemia , induzida por drogas imune trombocitopenia ( [J Thrombosis & Haemostasis 11:169, 2012](#) ).
- Acidose láctica**: A solução IV de TMP/SMX contém propilenoglicol que é metabolizado pelo fígado em lactato e piruvato. Acidose láctica pode resultar. Os fatores de risco incluem insuficiência renal e/ou hepática ou exposição concomitante a outros medicamentos que contêm propilenoglicol ( [Medicine 2016; 95:e3478](#) ).
- Fígado** : raramente hepatite induzida por drogas.
- Diversos**: Sem alergenidade cruzada com outros medicamentos à base de sulfonamidas, por exemplo, diuréticos contendo enxofre.
- Pulmonar** : Insuficiência respiratória aguda.
  - Em uma série de casos recente, cinco adolescentes previamente saudáveis que receberam TMP-SMX desenvolveram SDRA aguda grave, exigindo hospitalização prolongada e suporte cardiopulmonar. Quatro precisaram de ECMO prolongado, um foi submetido a transplante de coração e pulmão e dois morreram. Quatro dos cinco estavam recebendo TMP-SMX para acne vulgar. O mecanismo da toxicidade pulmonar é desconhecido, mas pode estar relacionado ao metabolismo resultando na formação de intermediários reativos ( [Pediatrics 2019;143: e20183242](#) ).
- Renais** :

- TMP compete pela secreção tubular de creatinina com aumento secundário da creatinina sérica; magnitude esperada de aumento de cerca de 30% ([Drug Metab Pharmacokinet 2018;33:103](#)).
- O TMP bloqueia a secreção tubular distal de K<sup>+</sup>, leva ao aumento do K<sup>+</sup> sérico; pode ser exagerada se o uso concomitante de inibidor da ECA ( [JAMA 314:2405, 2015](#) ).
- Hiponatremia, provavelmente devido à natriurese, embora um relatório recente sugira SIADH ([Medicine 2020;99:e20746](#)).
- Cristalúria devido à precipitação de Sulfametoxazol.
- A lesão renal também pode ocorrer como consequência de nefrite intersticial ou necrose tubular aguda ( [J Antimicrob Chemother 67:1271, 2012](#) ).

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *K. granulomatis*
- *Nocardia sp.*
- *S. maltophilia*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas sp.*
- *B. cepacia*
- *B. pertussis*
- *Brucella sp.*
- *C. burnetii*
- *E. cloacae*
- *H. influenzae*
- *Kingella sp.*
- *Klebsiella aerogenes*
- *L. monocytogenes*
- *Legionella sp.*
- *M. catarrhalis*
- *P. multocida*
- *S. aureus MRSA*
- *S. aureus MSSA*
- *S. epidermidis (MR)*
- *S. epidermidis (MS)*
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Serratia marcescens*
- *Staphylococcus coag-negativo (MR)*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *Y. enterocolitica*
- *Y. pestis*

## Farmacologia

|                    |                                 |                                    |
|--------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Medicamento        | Trimetoprima (TMP)              | Sulfametoxazol (SMX)               |
| Classe             | Dihidrofolato redutase inibidor | Dihidropteroato sintetase inibidor |
| Índice PK/PD       | sem dados                       | sem dados                          |
| Gravidez Categoria | C                               |                                    |

## Principais Interações medicamentosas

| Medicamento              | Efeito                                                          | Gestão                  |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 6-mercaptopurina         | ↓ efeito de 6-mercaptopurina                                    | Monitor                 |
| Inibidores da ECA        | ↑ soro K <sup>+</sup>                                           | Monitor                 |
| Inibidores da ECA / BRAs | ↑ risco de morte súbita                                         | Monitor                 |
| Amantadina               | ↑ níveis de amantadina                                          | Monitor                 |
| Azatioprina              | Relatórios de leucopenia                                        | Monitor                 |
| Ciclosporina             | ↓ níveis de ciclosporina                                        | Monitor                 |
| Loperamida               | ↑ níveis de loperamida                                          | Monitor                 |
| metenamina               | ↑ risco de cristalúria                                          | Evitar co-administração |
| Metotrexato              | Aprimorado medula supressão                                     | Monitor                 |
| Anticoncepcionais orais  | ↓ efeito de anticoncepcionais orais                             | Usar alternativo método |
| fenitoína                | ↑ níveis de fenitoína                                           | Monitor                 |
| Pimozida                 | ↓ efeito de pimozida                                            | Monitor                 |
| Rifampicina              | ↑ níveis de rifampicina?<br>↓ níveis de TMP-SMX (mais provável) | Monitor                 |
| Espironolactona          | ↑ soro K <sup>+</sup>                                           | Monitor                 |
| Sulfoniluréias           | Hipoglicemia                                                    | Monitor                 |
| Varfarina                | ↑ atividade de varfarina (↑ INR)                                | Monitorar RNI           |

## Comentários

- Mecanismos de resistência TMP-SMX:
  - Para trimetoprima – alterações na enzima alvo (dihidrofolato redutase não mais inibida).
  - Para a enzima alvo do Sulfametoxazol (dihidropteroato sintetase) com afinidade reduzida para o Sulfametoxazol.
  - A timidina exógena (folatos) pode tornar o TMP-SMX inativo à medida que o bloqueio da via sintética da timidina é contornado. Além disso, um *Staphylococcus aureus*, termonuclease, pode liberar timidina do DNA de tecidos lesados ( [Clin Infect Dis 46:584, 2008](#) ). Algumas espécies de estreptococos também podem salvar a timidina do meio ambiente, o que poderia explicar as falhas no tratamento da faringite por *S. pyogenes*.

## Azitromicina

### Uso e Dosagem

- A azitromicina é um antibiótico macrolídeo usado para tratar uma ampla gama de condições clínicas, incluindo conjuntivite bacteriana, infecções bacterianas do trato respiratório superior, alguns pacientes com pneumonia bacteriana adquirida na comunidade (PAC), complexo *Mycobacterium avium disseminado* (MAC), coqueluche, *clamídia*, gonocócica DSTs e doença da arranhadura do gato.
- Mecanismo de resistência: Metilação do alvo ribossomal e ativação da bomba de efluxo.

### Dose Adulto

|                                             |                                                                                                             |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| bacteriano conjuntivite                     | Solução oftálmica de azitromicina 1 gota duas vezes por dia x 2 dias, depois 1 gota uma vez ao dia x 5 dias |
| Trato respiratório (infecção leve/moderada) | 500 mg vo dia 1, depois 250 mg vo uma vez ao dia, dias 2-5                                                  |

|                               |                                                                           |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| adquirida na comunidade (PAC) | 500 mg IV uma vez ao dia<br>(frequentemente combinado com beta-lactâmico) |
| Cancróide                     | 1 gramavodose única                                                       |
| <i>C. trachomatis</i>         | 1 gramavodose única                                                       |
| <i>N. gonorrhoeae</i>         | 2 gramasvodose única                                                      |

## Dose pediátrica

- Idade > 28 dias

|           |                                 |
|-----------|---------------------------------|
| Dose Oral | 5-12 mg/kg/dia (uma vez ao dia) |
| Dose IV   | 10 mg/kg/dia (uma vez ao dia)   |

## Efeitos Adversos

- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (1%), erupção cutânea (raro), neutropenia (raro), trombocitopenia (raro), náusea/vômito (3%), diarreia (5%), aumento de testes da função hepática (raro), aumento de BUN/Creatinina (cru).
- Várias outras anormalidades laboratoriais (por exemplo, linfopenia, eosinofilia, eletrólitos e anormalidades da função hepática), que podem ou não estar relacionadas ao medicamento, foram relatadas com uma frequência de 1% ou menos.
- Perda auditiva reversível transitória por Azitromicina ( [J Otolaryngol 36:257, 2007](#) ).
- intervalo QTc : Qualquer um dos macrolídeos (Azitromicina, Claritromicina e Eritromicina) tem o potencial de aumentar o intervalo QTc e predispor à taquicardia ventricular.
  - O prolongamento do QTc pode ser congênito ou adquirido ( [N Engl J Med 358:169, 2008](#) ). ( [J Cardiovasc Electrophysiol 23:1092, 2012](#) ).
  - Em estudo retrospectivo controlado do Tennessee, 5 dias de Azitromicina aumentaram o risco de morte cardiovascular (taxa de risco 2,88, p 0,001); em comparação com Amoxicilina, estimou 47 mortes cardiovasculares adicionais por 1 milhão de ciclos de terapia ( [N Engl J Med 366:1881, 2012](#) ). Um estudo maior subsequente na população geralmente mais jovem da Dinamarca mostrou que a mortalidade CV em receptores de azitromicina foi de apenas 15,4/milhão de ciclos versus 85,2/milhão de ciclos no estudo do Tennessee ( [N Engl J Med 368:1704, 2013](#) ; [N Engl J Med 368:1665, 2013](#) ).
  - Risco de arritmia ventricular e/ou morte cardíaca estudado em 2 milhões de pacientes ambulatoriais de Taiwan tratados em 7 dias com amox / clav , FQ oral ou macrólido oral (Azitromicina/Claritromicina). Embora o número de eventos tenha sido baixo, em comparação com Amoxicilina-clavulanato, as razões de chances ajustadas de pontuação de propensão mais altas foram 2,74 para Moxifloxacina e 3,4 para Azitromicina ( [Clin Infect Dis 60: 566, 2015](#) ).
  - Portanto, a azitromicina pode aumentar o risco de morte CV em pacientes com fatores de risco de doença cardiovascular congênita ou adquirida. Cautela indicada em pacientes com história de síncope inexplicada, história familiar de morte súbita cardíaca inexplicável, anormalidades eletrolíticas conhecidas ou necessidade de administração concomitante de outros medicamentos conhecidos por potencialmente prolongar o intervalo QTc.

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Arcanobacter . sp.*
- B. pertussis*
- Bartonella sp.*

- *C. jejuni*
- *C. trachomatis*
- *H. ducreyi*
- *K. granulomatis*
- *Legionella sp.*
- *Leptospira sp.*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- Espécies de *Mycoplasma* são geralmente suscetíveis à azitromicina e outros macrólidos. A exceção é *Mycoplasma hominis*, que é resistente a macrólidos.

## Farmacologia

|                    |                  |
|--------------------|------------------|
| Classe             | Azalide          |
| Índice PK/PD       | 24 horas AUC/CIM |
| Gravidez Categoria | B                |

## Principais Interações medicamentosas

| Medicamento  | Efeito na concentração (ou outro) | Gestão sugerida            |
|--------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Amiodarona   | Intervalo QT                      | Monitorar ou evitar        |
| Apixabana    | ↑ apixabana                       | Monitorar ou evitar        |
| betrixaban   | ↑ betrixaban                      | Monitorar ou evitar        |
| Ciclosporina | ↑ ciclosporina                    | Monitorar ou evitar        |
| Dabigatrana  | ↑ dabigatrana                     | Monitorar ou evitar        |
| Digoxina     | ↑ digoxina                        | Monitorar, ajustar dosagem |
| dofetilida   | Intervalo QT                      | Monitorar ou evitar        |
| edoxabana    | ↑ edoxabana                       | Monitorar ou evitar        |
| Everolimo    | ↑ everolimo                       | Monitorar ou evitar        |
| Nelfinavir   | ↑ azitromicina                    | Monitor                    |
| Procainamida | Intervalo QT                      | Monitorar ou evitar        |
| quinidina    | Intervalo QT                      | Monitorar ou evitar        |
| rivaroxabana | ↑ rivaroxabana                    | Monitorar ou evitar        |
| Sirolimo     | ↑ sirolimo                        | Monitorar ou evitar        |
| sotalol      | Intervalo QT                      | Monitorar ou evitar        |
| tacrolimo    | ↑ tacrolimo                       | Monitorar ou evitar        |

# Claritromicina

## Uso e Dosagem

- A claritromicina é um antibiótico macrolídeo usado como terapia alternativa para uma variedade de infecções do trato respiratório e da pele, em combinação para algumas infecções micobacterianas e em regimes de combinação para erradicar infecções *por H. pylori*.
- Mecanismos de resistência à claritromicina: metilação do alvo ribossômico (alto nível de resistência) e bomba de efluxo (baixo nível de resistência).
- As taxas de suscetibilidade à Claritromicina de *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae* são altamente variáveis de acordo com a localização geográfica.
- **Cuidado: inúmeras interações medicamentosas**

## Dose Adulto

|                               |                                                                                                             |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AECB ou CAP                   | 500 mg (padrão)vo a cada 12h x 7-14 dias ou<br>500 mg (liberação prolongada) 2 comprimidosvo uma vez ao dia |
| Dose de Coqueluche            | 500 mg vo duas vezes x 7 dias                                                                               |
| Dose de amigdalofaringite     | 250 mg vo a cada 12h x 10 dias                                                                              |
| Pele estrutura Infecções Dose | 250 mg vo a cada 12h x 10 dias                                                                              |

## Dose pediátrica

|                 |                                                            |
|-----------------|------------------------------------------------------------|
| Idade > 28 dias | 15 mg/kg/dia, dividido a cada 12 horas (máximo de 1 g/dia) |
|-----------------|------------------------------------------------------------|

## Ajuste Renal

|                                            |                                                |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Meia - vida ( h )                          | Função renal normal : 5-7<br>ESRD: 22          |
| Dose de referência ( função renal normal ) | 500 mg a cada 12h                              |
| CrCl > 50-90                               | 500 mg a cada 12h                              |
| CrCl 10-50                                 | 500 mg q12-24h                                 |
| CrCl < 10                                  | 500 mg a cada 24h                              |
| hemodiálise                                | 500 mg a cada 24h (dose AD em dias de diálise) |
| CAPD                                       | 500 mg a cada 24h                              |
| CRRT                                       | 500 mg q12-24h                                 |

## Efeitos Adversos

- Tratamento interrompido devido a efeitos adversos (3%), neutropenia (1%), trombocitopenia (raro), aumento de PT/PTT (1%), náusea/vômito (3%) - menos desconforto GI com formulação de liberação prolongada , diarreia ( 3-6%), colite *por C. difficile* , aumento dos testes da função hepática (raro), aumento da BUN/Creatinina (4%), dor de cabeça (2%).
- A claritromicina pode resultar em níveis sanguíneos elevados de estatina com risco associado de rabdomiólise; também verdadeiro para Eritromicina, mas não para Azitromicina ( [Ann Int Med 158:869, 2013](#) ).
- A claritromicina bloqueia o metabolismo dos bloqueadores dos canais de cálcio; pode resultar em hipotensão e lesão renal ( [JAMA 310: 2544, 2013](#) ).
- Claritromicina e colchicina concomitantes (para gota) podem resultar em toxicidade colchicina fatal devido a pancitopenia ( [Clin Infect Dis 41:291, 2005](#) ).
- Comunicação de segurança de medicamentos da FDA. Resultados de 10 anos de acompanhamento de 4.373 pacientes com doença coronariana estável . (Int J Cardiol 182: 459, 2015). Durante 2 semanas, metade recebeu placebo e metade recebeu claritro 500 mg/dia. Resultado: aumento de 10% no risco de morte por qualquer causa e aumento de 19% no risco de doença cerebrovascular. Risco aumentado principalmente em pacientes que não tomam estatina e durante os primeiros 3 anos.

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- *Arcanobacter . sp.*
- *B. pertussis*
- *Bartonella sp.*
- *Legionella sp.*

## Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Actinomyces sp.*
- *B. burgdoferi*
- *C. burnetii*
- *C. diphtheriae*
- *C. jejuni*
- *C. trachomatis*
- *Chlamydophila sp.*
- *Clostridium sp.*
- *H. influenzae*
- *K. granulomatis*
- *Leptospira sp.*
- *M. catarrhalis*
- *S. lugdunensis*

## Farmacologia

|                       |                  |
|-----------------------|------------------|
| Classe                | macrólide        |
| Índice PK/PD          | 24 horas AUC/CIM |
| Gravidez<br>Categoria | C                |

## Principal Interações medicamentosas

| Medicamento   | Efeito na concentração (ou outro) | Gestão sugerida                                                 |
|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| alfentanil    | ↑ alfentanil                      | Monitorar ou evitar                                             |
| alprazolam    | ↑ alprazolam                      | Monitorar, ajustar dosagem                                      |
| Amiodarona    | ↑ amiodarona                      | Monitorar ou evitar                                             |
| Amlodipina    | ↑ amlodipina                      | Monitorar ou evitar                                             |
| atazanavir    | ↑ claritromicina , ↑ atazanavir   | Monitorar ou evitar                                             |
| atorvastatina | ↑ atorvastatina                   | Ajustar dosagem ou evitar                                       |
| Bromocriptina | ↑ bromocriptina                   | Monitorar ou evitar                                             |
| carbamazepina | ↑ carbamazepina                   | Monitorar, ajustar dosagem                                      |
| cilostazol    | ↑ cilostazol                      | Monitorar ou evitar                                             |
| colchicina    | ↑ colchicina                      | Ajustar dosagem; contra-indicado em disfunção renal ou hepática |
| Ciclosporina  | ↑ ciclosporina                    | Monitorar ou evitar                                             |
| Digoxina      | ↑ digoxina                        | Monitorar, ajustar dosagem                                      |
| Diltiazem     | ↑ diltiazem                       | Monitorar ou evitar                                             |
| Disopiramida  | ↑ disopiramida                    | Monitorar ou evitar                                             |
| dofetilida    | ↑ dofetilida                      | Monitorar ou evitar                                             |

|                   |                                           |                            |
|-------------------|-------------------------------------------|----------------------------|
| Efavirenz         | ↓ claritromicina , ↑14-OH claritromicina  | Evitar co-administração    |
| Eplerenona        | ↑ eplerenona                              | <b>Contra-indicado</b>     |
| Ergot alcaloides  | ↑ cravagem alcalóide                      | <b>Contra-indicado</b>     |
| Etravirina        | ↓ claritromicina                          | Evitar co-administração    |
| fexinidazol       | metabólitos M1, M2 ( fexinidazol )        | Monitorar ou evitar        |
| itraconazol       | ↑ claritromicina , ↑ itraconazol          | Monitorar, ajustar dosagem |
| Lovastatina       | ↑ lovastatina                             | <b>Contra-indicado</b>     |
| Maraviroc         | ↑ maraviroc                               | Monitorar, ajustar dosagem |
| Metilprednisolona | ↑ metilprednisolona                       | Monitor                    |
| Midazolam         | ↑ midazolam                               | Monitorar, ajustar dosagem |
| Nateglinida       | ↑ nateglinida                             | Monitorar ou evitar        |
| nevirapina        | ↓ claritromicina , ↑14-OH claritromicina  | Evitar co-administração    |
| Nifedipina        | ↑ nifedipina                              | Monitorar ou evitar        |
| Nirmatrelvir /RTV | ↑ claritromicina                          | Monitorar, ajustar dosagem |
| fenobarbital      | ↓ claritromicina                          | Monitorar ou evitar        |
| Pioglitazona      | ↑ pioglitazona                            | Monitorar ou evitar        |
| Pimozida          | ↑ pimozida                                | <b>Contra-indicado</b>     |
| pravastatina      | ↑ pravastatina                            | Ajustar dosagem ou evitar  |
| Quetiapina        | ↑ quetiapina                              | Monitorar, ajustar dosagem |
| quinidina         | ↑ quinidina                               | Monitorar ou evitar        |
| repaglinida       | ↑ repaglinida                             | Monitorar ou evitar        |
| rifabutina        | ↓ claritromicina , ↑ rifabutina           | Monitorar, ajustar dosagem |
| Rifampicina       | ↓ claritromicina , ↑14-OH claritromicina  | Evitar co-administração    |
| rifapentina       | ↓ claritromicina , ↑14-OH claritromicina  | Evitar co-administração    |
| Rosiglitazona     | ↑ rosiglitazona                           | Monitorar ou evitar        |
| Sildenafil        | ↑ sildenafil                              | Ajustar dosagem ou evitar  |
| Sinvastatina      | ↑ sinvastatina                            | <b>Contra-indicado</b>     |
| erva de são joão  | ↓ claritromicina                          | Monitorar ou evitar        |
| tacrolimo         | ↑ tacrolimo                               | Monitorar ou evitar        |
| Tadalafila        | ↑ tadalafil                               | Ajustar dosagem ou evitar  |
| Teofilina         | ↑ teofilina                               | Monitorar ou evitar        |
| tolterodina       | ↑ tolterodina ( se deficiente em CYP2D6 ) | Monitorar, ajustar dosagem |
| Triazolam         | ↑ triazolam                               | Monitorar, ajustar dosagem |

|                     |                   |                                                             |
|---------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------|
| Vardenafil          | ↑ vardenafil      | Ajustar dosagem ou evitar                                   |
| Verapamil           | ↑ verapamil       | Monitorar ou evitar                                         |
| alcaloides da vinca | ↑ vinca alcaloide | Evitar co-administração                                     |
| Varfarina           | ↑ warfarina       | Monitorar INR, ajustar dosagem                              |
| Zidovudina          | ↓ zidovudina      | Separado administração por 2 horas                          |
| Zolpidem            | ↑ zolpidem        | Monitore, ajuste a dosagem<br>(Arch Pharm Res 2019;42:1101) |

## Clindamicina

### Uso e Dosagem

- A atividade da clindamicina contra *Bacteroides fragilis* tem diminuído e as taxas de resistência em todo o mundo se aproximam de 60% ( [Clin Infect Dis. 2014; 59:698-705](#) ). Assim, a clindamicina não é mais recomendada para o tratamento de infecções intra-abdominais.
- A clindamicina permanece ativa contra aproximadamente 80% dos isolados de *Clostridium* , *Peptostreptococcus* e *Fusobacterium* , embora possa haver grandes diferenças geográficas na suscetibilidade.
- Sem atividade versus enterococos , *H. influenzae* e *N. meningitidis* .
- Profilaxia cirúrgica para operações nasais, orais, sinusais/faríngeas. Preferido ao Metronidazol para infecções anaeróbicas da cabeça, pescoço e pulmão devido à atividade versus organismos resistentes ao Metronidazol: por exemplo, *Actinomyces* e *peptostreptococci* .
- A clindamicina é um agente antibacteriano versátil com um espectro que inclui bactérias aeróbicas e anaeróbicas, *Pneumocystis* , malária e *Toxoplasma* .
- Além disso, a clindamicina é usada para inibir a síntese de toxinas da síndrome do choque tóxico. O mecanismo de ação é a inibição da síntese proteica pelos ribossomos. A clindamicina substituiu amplamente a lincomicina, que é estruturalmente semelhante. Revisão: [J Antimicrob Chemother 2019;74:1](#) .
- Usos clínicos:
  - Em combinação com Ciprofloxacino para antraz
  - Em combinação com quinina para malária *P. falciparum*
  - Em combinação com Quinine para Babesiose
  - Em combinação com Primaquina para *Pneumocystis*
  - Em combinação com pirimetamina para toxoplasmose cerebral
  - Tratamento de cocos gram-positivos aeróbicos para incluir CA-MRSA (alguns têm resistência induzível)
  - Tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbicas envolvendo a cabeça, pescoço e pulmões.
  - Como parte da terapia tópica combinada para acne vulgar leve a moderada. Combinações tópicas com peróxido de benzoíla ou tretinoína ( [N Engl J Med 2018; 379:1343](#) )

### Dose Adulto

- Doses/ indicações selecionadas :

|                       |                                                                                                                                        |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Faixa de Dose (vo/IV) | Oral: 150-450 mg a cada 6-8h (máximo 1,8 g/dia)<br>IV/IM: 1,2-2,7 g/dia dividido três vezes (máximo 4,8 g/dia). Para evitar o bloqueio |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                      |                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                      | neuromuscular, não exceda a taxa de infusão de 30 mg/min. Concentração final <18 mg/ml. A administração de >1200 mg em uma infusão de 1 hora não é recomendada. |
| Acne                                                                                 | Oferta de preparação tópica (gel, loção, solução)                                                                                                               |
| Amnionite , Espaço Orofacial, Parafaríngeo                                           | 600-900 mg IV a cada 8h                                                                                                                                         |
| Antraz                                                                               | 900 mg IV a cada 8h (com ciprofloxacino ou doxiciclina )                                                                                                        |
| Síndrome do Choque Tóxico<br>( <i>S. pyogenes</i> ou <i>Staphylococcus. aureus</i> ) | 900 mg IV a cada 8h; Pode ser necessário aumentar para 900 mg a cada 6 horas em pacientes com fasciíte necrotizante                                             |
| bacteriano vaginose                                                                  | Um supositório vaginal/dia hs x3 dias, ou<br>Um aplicador de gel vaginal 2% (Xaciato) por via intravaginal x1 dose a qualquer hora do dia                       |

## Dose pediátrica

- Idade > 28 dias

|           |                                        |
|-----------|----------------------------------------|
| Dose Oral | 30-40 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h) |
| Dose IV   | 20-40 mg/kg/dia (dividido a cada 6-8h) |

## Ajuste obesidade

- Obesidade :
  - Possivelmente use o peso real
  - Os dados combinados de modelagem PK de três estudos prospectivos em crianças sugerem que o BW real seja o mais apropriado; não há dados de resultados clínicos disponíveis. Ref : [Antimicrobiano Agentes Chemother 2017;61:e02014-16](#).

## Efeitos Adversos

- Reações alérgicas: erupção cutânea, febre, eritema multiforme e até anafilaxia.
- Pequenas elevações reversíveis da AST/ALT hepática. Rara progressão para lesão hepática grave.
- Pode causar colite mediada por toxina *C. difficile grave* , bem como diarreia não mediada por toxina (também relatos de casos raros com preparações vaginais tópicas).
- Outros: flebite local, doença do soro, náusea/vômito, dor de cabeça, arritmias (raro).
- Neutropenia reversível, trombocitopenia e eosinofilia.
- Perturbação de sabor : [Brit J Clin Pharmacol 64:542, 2007](#)
- Lesão esofágica: [Clin Med Insights Case Rep 2019 Dec 25;12:1-4](#).

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Actinomyces sp.*
- Arcanobacter . sp.*
- Capnocytophaga sp.*

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *C. diphtheriae*
- *Clostridium* sp.
- *F. necrophorum*
- *Peptoestreptococos*
- *Prevotella* sp.
- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. saprophyticus*
- *Staphylococcus Coag-Neg* (MS)
- *S. agalactiae* gp (B)
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus* sp. gp C,F,G
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes* gp A

## Farmacologia

|                       |                  |
|-----------------------|------------------|
| Classe                | Lincosamida      |
| Índice PK/PD          | 24 horas AUC/CIM |
| Gravidez<br>Categoria | B                |

## Principais Interações medicamentosas

| Medicamento                    | Efeito na concentração (ou outro)                       | Gestão sugerida            |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------|
| Caulino                        | ↓ clindamicina absorção                                 | Evitar co-administração    |
| Bloqueio neuromuscular agentes | ↑ bloqueio neuromuscular                                | Evitar co-administração    |
| Rifampicina                    | ↓ clindamicina ( <a href="#">J Infect 2015;71:200</a> ) | Monitorar, ajustar dosagem |
| Erva de São João               | ↓ clindamicina                                          | Monitorar, ajustar dosagem |

# Tigeciclina

## Uso e Dosagem

- A Tigeciclina é um derivado da Minociclina. A droga resiste ao efluxo de várias bombas bacterianas e também contorna os mecanismos de proteção ribossômica, expandindo assim o espectro antibacteriano para incluir bactérias resistentes a múltiplas drogas como *Acinetobacter baumannii* , *E. coli* produtora de carbapenemase e *Klebsiella* sp. A tigeciclina também é ativa contra MRSA in vitro, mas outros agentes são preferidos e, em geral, devem ser evitados, a menos que não haja outras opções.
- A tigeciclina não tem atividade útil contra *P. aeruginosa* .
- Licenciado para o tratamento de pele, estrutura da pele e infecções intra-abdominais e pneumonia adquirida na comunidade. Use para bactérias resistentes é não aprovado pela FDA .

- A análise da FDA mostrou maior risco de morte entre os pacientes que receberam Tigeciclina em comparação com outras drogas antibacterianas: 2,5% vs 1,8%. Recomendação da FDA: "...reservar a Tigeciclina para uso em situações em que tratamentos alternativos não são adequados."
- Tigeciclina foi inferior a Imipenem em ensaio clínico de pneumonia adquirida em hospital: [Diagnostic Micro Infect Dis 68:140, 2010](#).
- Múltiplas meta-análises, Tigeciclina muitas vezes inferior ao comparador com mais efeitos adversos: [Lancet Infect Dis 11:804, 2011](#); [Lancet Infect Dis 11:834, 2011](#). Última meta-análise de grande preocupação: Um excesso de morte para cada 143 pacientes tratados; uma falha no tratamento de infecção para cada 34 pacientes tratados quando usado como agente único ( [Clin Infect Dis 54:1699, 2012](#) ); comentário editorial ( [Clin Infect Dis 54:1710, 2012](#) ).
  - Razão para falhas acreditava que níveis séricos baixos resultaram em proporção desfavorável de AUC/CIM: [Antimicrobiano Agts Chemother 56:1065, 2012](#) e [Antimicrobianos Agts Chemother 56:1466, 2012](#).
  - Regimes de altas doses de Tigeciclina foram comparados a Imipenem em pacientes com pneumonia adquirida no hospital: [Antimicrobianos Agts Chemother 57:1756, 2013](#). Regimes de tigeciclina: carga de 150 mg e depois 75 mg a cada 12 horas vs carga de 200 mg e depois 100 mg a cada 12 horas. A dose mais alta alcançou melhores níveis séricos e superior em eficácia à dose mais baixa de Tigeciclina, mas também teve a maior frequência de efeitos colaterais GI.
- Portanto, para bacilos gram-negativos MDR onde há poucas ou nenhuma opção, pode haver uma ocasião para altas doses de Tigeciclina como parte da terapia combinada. Os usuários devem perceber que a segurança e a eficácia da alta dose de Tigeciclina são essencialmente desconhecidas.
- A tigeciclina pode reduzir o risco de seleção de subpopulações resistentes à polimixina de bacilos gram-negativos aeróbicos.
- Algumas formulações de Tigeciclina contêm maltose. Evite métodos de teste de glicose afetados por maltose em pacientes recebendo tal formulação, caso contrário, pode ocorrer hipoglicemia não reconhecida ou administração inadequada de insulina.

## Dose Adulto

|               |                                                    |
|---------------|----------------------------------------------------|
| Dose habitual | 100 mg IV inicialmente, depois 50 mg IV a cada 12h |
|---------------|----------------------------------------------------|

## Dose pediátrica

- A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Portanto, o uso de Tigeciclina deve ser evitado.
- No entanto, o fabricante sugere essas doses se nenhum medicamento antibacteriano alternativo estiver disponível:
  - Idade 8-11 anos: 1,2 mg/kg (máx. 50 mg) a cada 12h
  - Idade 12-17 anos : 50 mg a cada 12h

## Ajuste hepático

- Com insuficiência hepática grave ( [Child Pugh Categoria C](#) ), dose inicial de 100 mg IV, depois 25 mg IV a cada 12h.

## Efeitos Adversos

- Alta incidência de náuseas (25%) e vômitos (20%), mas apenas 1% dos pacientes descontinuaram a terapia devido a um evento adverso. Detalhes em EAs em [J Antimicrob Chemother 62\( Supl 1\):i17, 2008](#).
- Como outras tetraciclina, pode causar fotossensibilidade, pseudotumor cerebral, pancreatite, estado catabólico (BUN elevado) e talvez hiperpigmentação ( [Clin Infect Dis 45:136, 2007](#) ). Tetraciclina, Minociclina e Tigeciclina associadas a pancreatite aguda ( [Int J Antimicrob Agents 34:486, 2009](#) ).

- Queda significativa nos níveis de fibrinogênio em 20 de 20 pacientes com infecções graves ([Antimicrob Agts Chemother 59:1650, 2015](#)).
- O tratamento geral foi interrompido devido a efeitos adversos em 5%.
- Frequência de outros efeitos adversos: flebite local (2%), febre (7%), erupção cutânea (2,4%), fotossensibilidade, aumento de PT/PTT (4%), náusea (30%), vômito (20%), diarreia (13%), aumento de LFTs (4%), aumento de uréia/creatinina (2%), tontura/tontura (3,5%).

## Espectro Antimicrobiano

### Recomendado (++) – primeira linha segundo Sanford Guide

- Nenhum

### Ativo (+) - alternativo segundo o Sanford Guide

- *Aeromonas* sp.
- *Arcanobacter* . sp.
- *B. fragilis*
- *C. freundii*
- *C. jeikeium*
- *C. koseri*
- *Chlamydophila* sp.
- *Clostridium* sp.
- *E. cloacae*
- *E. coli* (ESBL)
- *E. coli* (KPC)
- *E. coli* (MBL)
- *E. coli* (S)
- *E. faecalis* (VS)
- *E. faecium* (VS)
- *F. necrophorum*
- *H. influenzae*
- *Kingella* sp.
- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca* (S)
- *Klebsiella pneumoniae* (S)
- *Klebsiella* sp. (ESBL)
- *Klebsiella* sp. (KPC)
- *Klebsiella* sp. (MBL)
- *Legionella* sp.
- *M. pneumoniae*
- *P. acnes*
- *P. multocida*
- *Peptoestreptococcus*
- *Prevotella* sp.
- *S. aureus* MRSA
- *S. aureus* MSSA
- *S. epidermidis* (MR)
- *S. epidermidis* (MS)
- *S. lugdunensis*
- *S. maltophilia*
- *S. saprophyticus*
- *Salmonella* sp.

- *Serratia marcescens*
- *Shigella sp.*
- *Staphylococcus coag-negativo (MR)*
- *Staphylococcus Coag-Neg (MS)*
- *S. agalactiae gp (B)*
- *Streptococcus anginosus*
- *Streptococcus sp. gp C,F,G*
- *S. pneumoniae*
- *S. pyogenes gp A*
- *Streptococcus viridans* .

## Farmacologia

|                       |                                                                |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------|
| Classe                | Glicilciclina                                                  |
| Índice PK/PD          | 24 horas AUC/CIM                                               |
| Gravidez<br>Categoria | Humanos : pode causar dano fetal<br>Animais : toxicidade fetal |

## Principais Interações medicamentosas

| Medicamento             | Efeito                                          | Gestão                     |
|-------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|
| Digoxina                | ↓ níveis ( ligeiros ) de digoxina               | Monitor                    |
| Anticoncepcionais orais | ↓ níveis de anticoncepcionais orais             | Usar alternativa método    |
| tacrolimo               | ↑ tacrolimo<br>( <u>Nefrologia 2020;25:99</u> ) | Monitorar, ajustar dosagem |
| Varfarina               | ↑ Níveis de R-varfarina, S-varfarina            | Monitorar RNI              |

## SECÇÃO II - SÍNDROMES CLÍNICAS

# CARDIOVASCULAR

## Endocardite

**Terapia empírica para endocardite válvula nativa com resultados de cultura pendentes.**

Quando iniciar a terapia empírica?

Se o paciente não estiver gravemente doente e não apresentar insuficiência cardíaca, a preferência é aguardar o resultado da hemocultura.

Se as 3 hemoculturas iniciais forem negativas após 24–48 horas, obtenha mais 2–3 hemoculturas antes de iniciar a terapia empírica.

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Regimes Alternativos                                                                                            | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| Staphylococcus aureus (~ 30%)<br>(especialmente em usuários de drogas injetáveis)<br><br>Streptococcus sp. (~ 25%)<br>#Grupo Viridans<br>#Streptococcus gallolyticus<br>(anteriormente S. bovis)<br><br>Enterococcus sp. (~ 10%)<br><br>Organismos do grupo HACEK (~ 2%)<br><br>Cultura negativa (~ 10%) (geralmente devido a terapia antimicrobiana prévia) | Vancomicina 15-20 mg / kg IV a cada 8-12h para atingir o alvo preferido AUC <sub>24</sub> 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina; a alternativa é o vale de 15-20 µg / mL)<br><br>+<br><br>(Ceftriaxona 2gm q24h<br><br>ou<br><br>Gentamicina 1 mg / kg a cada 8h IV / IM) | Daptomicina 6 mg / kg IV q24h (q48h para depuração de creatinina <30 ml / min) como substituto para Vancomicina | A dose de gentamicina é para depuração da creatinina de 80 mL / min ou maior; mesmo gentamicina em baixas doses por apenas alguns dias traz risco de nefrotoxicidade.<br><br>( <a href="#">Clin Infect Dis 48:713, 2009</a> ). Consulte o cenário clínico (acima) sobre quando iniciar a terapia empírica. Modifique a terapia com base na identificação do patógeno específico o mais rápido possível para obter a melhor cobertura e evitar toxicidades. |  |

**Endocardite de válvula protética, terapia empírica**

Terapia empírica, dependendo dos resultados da cultura, para paciente com válvula protética e sinais e sintomas de endocardite.

A apresentação inicial pode ser sutil, como insuficiência cardíaca inexplicável e febre podem não ser proeminentes.

O uso de 18F-FDG-PET / CT permitiu a recategorização de 76% da endocardite da válvula protética inicialmente classificada como "possível" pelos critérios de Duke para endocardite infecciosa "definitiva" (Clin Infect Dis. 2020; 70: 583)

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                                                                                                                                                                                                                                | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Regimes Alternativos | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| <p>Precoce (&lt;2 meses pós-operatório)<br/>Staph. aureus<br/>Staph. epidermidis<br/>Raramente:<br/>Enterobacteriaceae, difteróides, fungos</p> <p>Tardia (&gt; 2 meses pós-operatório):<br/>Staph. aureus<br/>Staph. epidermidis<br/>Streptococcus viridans<br/>Enterococcus spp</p> | <p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV q8-12h para atingir o alvo preferido AUC<sub>24</sub> 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina; a alternativa é o vale de 15-20 µg / mL) +</p> <p>Gentamicina 1 mg / kg IV a cada 8h + Rifampicina 300 mg vo/ IV a cada 8h</p> <p>Consulte Gerenciamento de antimicrobianos em relação à rifampicina</p> | Nenhum               | <p>O atraso do uso de rifampicina até que o inóculo bacteriano tenha sido reduzido pode diminuir a probabilidade de surgimento de resistência. Portanto, a identificação do patógeno e as informações de suscetibilidade geralmente devem estar disponíveis antes da adição da rifampicina. Aconselha-se uma consulta cirúrgica precoce, especialmente se a etiologia for S. aureus, evidência de insuficiência cardíaca, presença de diabetes e / ou insuficiência renal ou preocupação com abscesso do anel valvar (<a href="#">JAMA 297:1354, 2007</a>; <a href="#">Clin Infect Dis 44:364, 2007</a>)). Cirurgia valvar precoce e melhora da sobrevida na endocardite de válvula protética por S. aureus <a href="#">Clin Infect Dis 60:741, 2015</a>. <a href="#">Eur J Cardiothorac Surg 38:528, 2010</a>; <a href="#">New Engl J Med 368:1425, 2013</a>; <a href="#">JAMA 312:1323, 2014</a> <a href="#">Eur J Cardiothorac Surg 38:528, 2010</a>; <a href="#">New Engl J Med 368:1425, 2013</a>; <a href="#">JAMA 312:1323, 2014</a>.</p> |  |

### Endocardite, cultura negativa

Sinais e sintomas de endocardite (febre, valvopatia, embolização, evidência de vegetações no ecocardiograma).

Hemoculturas negativas e testes sorológicos não diagnósticos ou outros estudos para patógenos que não crescem bem em meios de cultura de sangue.

Pacientes previamente tratados com antibióticos antes da obtenção de hemoculturas; esses pacientes provavelmente estão infectados com organismos mais típicos que causam endocardite, mas suprimidos por antibióticos:

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide |  |
|------------------------------------------------|--|
|------------------------------------------------|--|

| Etiologias + prováveis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Regimes primários | Regimes Alternativos | Stewardship |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|-------------|--|
| <p>S. aureus</p> <p>Estafilococos coagulase-negativos (infecção da válvula protética).</p> <p>Estreptococos do grupo Viridans (incluindo organismos com deficiência nutricional).</p> <p>Enterococcus spp, grupo HACEK.</p> <p>Pacientes infectados com organismos raros e fastidiosos que não crescem bem em meios de cultura de sangue de rotina (muitas vezes com fatores de risco epidemiológico associados)</p> <p><i>Bartonella sp.</i></p> <p><i>Chlamydia sp.</i></p> <p><i>Brucella sp.</i></p> <p><i>Legionella sp</i></p> <p><i>Tropheryma whipplei</i></p> <p><i>Coxiella burnetii</i></p> <p>Endocardite, febre Q</p> <p>Fungos não Candida (Histoplasma, Aspergillus)</p> |                   |                      |             |  |

### Infecções por marcapasso / desfibrilador

Presença de marca-passo cardíaco ou desfibrilador implantado.

Hemoculturas positivas para cocos gram-positivos.

Para infecções gram-negativas, a terapia é orientada por resultados de testes de suscetibilidade in vitro.

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Regimes Alternativos                                                                                    | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| <p>Staphylococcus aureus (40%)</p> <p>Staphylococcus epidermidis (40%)</p> <p>Outras espécies estafilocócicas (10%)</p> <p>Outros organismos potenciais:</p> <p>Bacilos Gram-negativos (5%)</p> <p>Enterococcus sp. (5%)</p> <p>Streptococcus sp (5%)</p> <p>Propionibacterium (agora Cutibacterium acnes) (1-5%)</p> <p>Fungos (5%).</p> | <p>Estafilococos resistentes à metilina: remoção do dispositivo + Vancomicina 15-20 mg / kg IV q8-12h</p> <p>Estafilococos sensíveis à metilina: remoção do dispositivo + Nafcina 2 gm IV q4h ou Cefazolina 2 gm IV a cada 8h</p> <p>Consulte Administração Antimicrobiana para a duração do tratamento</p> | <p>Estafilococos: remoção do dispositivo + Daptomicina 8-10 mg / kg IV q24h (não aprovado pela FDA)</p> | <p>Duração do tratamento após a remoção do dispositivo:</p> <p>Para infecção de "bolsa" ou subcutânea, hemoculturas negativas: 10-14 dias.</p> <p>Bacteremia, sem evidência de endocardite: pelo menos 14 dias.</p> <p>4-6 semanas para infecção estafilocócicas.</p> <p>A remoção do dispositivo é fundamental para uma maior sobrevivência .( <a href="#">JAMA 307:1727, 2012</a>).</p> <p>Diretrizes britânicas: <a href="#">J Antimicrob Chemother 70:325, 2015</a>.</p> |  |

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|

## Pericardite Bacteriana

Doença febril aguda com sinais e sintomas de pericardite, com ou sem tamponamento, incluindo febre, dor no peito, falta de ar, sinais de pressão venosa elevada, taquicardia, hipotensão.

Sinais ecocardiográficos de derrame pericárdico. Líquido pericárdico purulento.

As recomendações são para terapia empírica enquanto os resultados da cultura e da cepa de Gram estão pendentes.

| Regimes o observações obtidos do Sanford Guide                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                                                          | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                              | Regimes Alternativos                                                                                                                                              | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| Staph. aureus (MSSA, MRSA)<br>Strep. pneumonia<br>Streptococcus<br>Neisseria meningitidis<br>Enterobacteriaceae | Vancomicina 15-20 mg / kg IV q8-12h para atingir o alvo preferido AUC <sub>24</sub> 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina; alternativa é o vale de 15-20 µg / mL) + (Ceftriaxona 2 gm IV q24h ou Cefepime 2 gm IV q12h) | [Vancomicina como acima ou Daptomicina 10 mg / kg IV q24h] + [Ciprofloxacina 750 mg vo duas vezes ao dia ou 400 mg IV duas vezes ao dia ou Aztreonam 2 gm IV q6h] | O uso empírico de vancomicina é recomendado se a prevalência local de MRSA for alta. Use Oxacilina ou Cefazolina para infecção confirmada por MSSA. Pericardiocentese urgente para estabelecer o diagnóstico. Enviar líquido pericárdico para cultura de bactérias, fungos e micobactérias, obter culturas de sangue. A pericardite restritiva crônica ocorre em 20-30% dos casos (( <a href="#">Curr Opin Cardiol 27:308, 2012</a> ); esta complicação pode ser evitada pela fibrinólise intrapericárdica precoce (( <a href="#">Crit Care 15:220, 2011</a> )).<br>Artigo de revisão: <a href="#">JAMA 314:1498, 2015</a> . |  |

## Pericardite/Histoplasmose

A pericardite associada à histoplasmose, na maioria dos casos, não se deve à infecção direta, mas sim à inflamação dos linfonodos mediastinais adjacentes.

| Regimes o observações obtidos do Sanford Guide |                   |                      |             |  |
|------------------------------------------------|-------------------|----------------------|-------------|--|
| Etiologias + prováveis                         | Regimes primários | Regimes Alternativos | Stewardship |  |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |        |                                                                                                                            |  |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Histoplasma capsulatum | Sintomas leves: terapia com antiinflamatórios não esteroidais (AINE)<br>Não respondedores de AINEs ou comprometimento hemodinâmico:<br>Prednisona 1 mg / kgvodiariamente diminuída ao longo de 1-2 semanas + Itraconazol 200 mg vo3 vezes ao dia x 3 dias e, em seguida, duas vezes ao dia x 6-12 semanas<br>Remoção de fluido pericárdico para comprometimento hemodinâmico | Nenhum | Diretrizes de tratamento da IDSA: Clin Infect Dis 45: 807, 2007. Ver Eur Heart J 2015; 36: 2921 para diretrizes europeias. |  |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

### Pericardite, Micobactérias

*M. tuberculosis* extrapulmonar, cepa sensível às drogas de escolha

Linfadenite, pericardite, tuberculose geniturinária, derrame pleural tuberculoso, TB disseminada (miliar), TB peritoneal.

Apresentação comum de tuberculose em pacientes com HIV / AIDS (Semin Respir Crit Care Med 34:32, 2013).

Para meningite, outras infecções do SNC, ver SNC tuberculoso.

Para infecções ósseas e articulares, consulte Tuberculose, osso e Tuberculose, artrite.

O ensaio Xpert MTB / RIF (Cepheid) teve sensibilidade de 83% para detecção de *M. tuberculosis* em linfonodos, 81% em meningite, mas sensibilidade de apenas 46% para pleurite tuberculosa (Eur Resp J 44: 435, 2014).

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                         | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Regimes Alternativos                            | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>              | Igual ao primário para tuberculose pulmonar, exceto maior duração para tuberculose no SNC e tuberculose óssea<br>Corticosteróides (ver comentários abaixo)<br>Fortemente recomendado para tuberculose do SNC<br>Deve ser considerado para uso em pacientes selecionados para prevenir pericardite constritiva<br>Pode ser útil no tratamento da síndrome da resposta inflamatória de reconstituição imune (IRIS) em pacientes com | Igual às alternativas para tuberculose pulmonar | A IDSA recomenda 6 meses para a tuberculose linfonodal, pleural, pericardite, geniturinária e peritoneal.<br>Corticosteróides adjuvantes para tuberculose do SNC<br>Adulto: Dexametasona 0,4 mg / kg / dia na semana 1, 0,3 mg / kg / dia na semana 2, 0,2 mg / kg / dia na semana 3, 0,1 mg / kg / dia na semana 4, depois diminuiu gradualmente para parar ao longo de 3-4 semanas.<br>Criança: Dexametasona 0,6 mg / kg / dia ou Prednisolona 4 mg / kg / dia |  |

|  |                                |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|--|--------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | HIV em terapia antirretroviral |  | <p>por 4 semanas e então diminuída para parar em 4 semanas.</p> <p>Corticosteroides adjuvantes para pericardite:</p> <p>A prednisolona reduziu a incidência de pericardite e hospitalização, mas não o desfecho composto de morte, tamponamento ou constrição (N Engl J Med 371: 1121, 2014).</p> <p>As diretrizes ATS / CDC / IDSA recomendam o uso seletivo de corticosteroides em pacientes com maior risco de complicações inflamatórias, como aqueles com grandes derrames pericárdicos, altos níveis de células inflamatórias ou marcadores no líquido pericárdico ou com sinais precoces de constrição (<a href="#">Clin Infect Dis 63:e147, 2016</a>).</p> |  |
|--|--------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## SÍNDROMES FEBRÍIS

### Febre reumática aguda, terapia empírica

Sequelas imunológicas não supurativas 2 a 4 semanas após a faringite por estreptococos do grupo A.

Cinco manifestações principais:

Cardite

Poliartrite migratória de grandes articulações

Evidência de infecção prévia por estreptococos do grupo A

Aumento do título de ASO ou DNAase ou cultura positiva ou teste rápido de antígeno estreptocócico

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide |                   |                      |             |  |
|------------------------------------------------|-------------------|----------------------|-------------|--|
| Etiologias + prováveis                         | Regimes primários | Regimes Alternativos | Stewardship |  |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| S. piogenes<br>(estreptococos do Grupo A) | Alívio dos sintomas<br>(febre, artrite, artralgia):<br>Aspirina 80-100 mg / kg / dia (pediátrico), 4-8 g / dia (adulto)<br>Pode adicionar Prednisona 2 mg / kg voq24h (ver Comentários)<br>Erradicação de estreptococos do grupo A<br>Criança: Penicilina V 250 mg vo tid x 10 dias<br>Adulto: Penicilina V 500 mg vo tid x 10 dias | Erradicação de estreptococos do grupo A<br>Filho:<br>Penicilina G benzatina<br>Peso > 27 kg: 1.200.000 unidades IM x 1 dose<br>Peso < 27 kg: 600.000 unidades IM x1<br>Cefalexina 25-50 mg / kg / dia vo em 2-4 doses divididas x 10 dias<br>Azitromicina 10 mg / kg (dose máxima de 500 mg) vo dia 1, a seguir 5 mg / kg (dose máxima de 250 mg) vo q24h para os dias 2-5<br>Adulto:<br>Penicilina G benzatina 1,2 milhões de unidades IM x1<br>Cefalexina 500 mg vo duas vezes ao dia x 10 dias<br>Azitromicina 500 mg vo dia 1, a seguir 250 mg q24h dias 2-5 | A revisão da Cochrane não encontrou nenhuma evidência de benefício dos corticosteroides ou IVIG em comparação com a aspirina ( <a href="#">Cochrane Database Syst Rev May 28;5:CD003176, 2015</a> )<br><br>References: <a href="#">Lancet 366:155, 2005</a> ; <a href="#">Pediatr Emerg Care 28:1185, 2012</a> . |  |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Tromboflebite supurativa do seio cavernoso (séptica)

Infecção sinusal precipitada por infecção contígua nos seios esfenoidal ou etmoidal.

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide |                   |                      |             |  |
|------------------------------------------------|-------------------|----------------------|-------------|--|
| Etiologias + prováveis                         | Regimes primários | Regimes Alternativos | Stewardship |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Depende do local primário de infecção<br>Staph. aureus (70% dos pacientes)<br>Streptococcus sp.<br>H. influenzae<br>Aspergillus sp. ou outros fungos, incluindo mucor (menos comum)<br>Raramente bactérias anaeróbicas, bactérias gram-negativas | Vancomicina 15-20 mg / kg IV q8-12h para atingir o alvo preferido AUC <sub>24</sub> 400-600 µg / mL x h + Ceftriaxona 2 gm IV q12h;<br>Cefepime 2 gm IV a cada 8h<br>Se a origem dentária com concomitante aumento do risco de infecção anaeróbia, adicionar Metronidazol 500 mg IV a cada 8h<br>Se a etiologia fúngica, consulte organismo específico. | A heparina é usada, mas não há dados definitivos sobre a eficácia (Daptomicina 8-12 mg / kg IV q24hNAI ou Linezolida 600 mg IV q12h) + Ceftriaxona 2 g IV q12h<br>Se a origem dentária for presumida, adicione Metronidazol 500 mg IV a cada 8h<br>Considere a drenagem cirúrgica em caso de sinusite esfenoidal.<br>Continue com heparina e antibiótico até afebril por 48 horas e leucócitos normais e, a seguir, mude para coumadina por várias semanas |  | A trombose pode prejudicar a penetração do antibiótico, portanto, a dose mais elevada de Ceftriaxona, bem como proteger o sistema nervoso central. |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Infecção de acesso venoso, infecções de corrente sanguínea relacionadas ao cateter

Infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter (CRBI)

Evidência de acesso venoso infectado.

Dados recentes documentam baixo valor preditivo positivo (23%) na cultura semiquantitativa da ponta do cateter Clin Infect Dis 2019; 69: 1797

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Regimes Alternativos                                                                                                                                                                                                                                                                        | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| Depende do ambiente de saúde e da população de pacientes (Clin Infect Dis 62: 1203, 2016)<br>Pacientes de unidade não oncológica: 4 patógenos mais comuns são:<br>Estafilococos coagulase-negativos<br>S. aureus<br>Espécies não-albicans de Candida<br>Enterococcus faecalis<br>Os pacientes da unidade de oncologia sofreram infecção dos organismos acima, mais:<br>E. coli, frequentemente resistente à fluoroquinolona | S. aureus (MSSA ou MRSA):<br>Vancomicina 15-20 mg / kg IV a cada 8-12h para atingir AUC <sub>24</sub> alvo preferido 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina; a alternativa é o vale de 15-20 µg / mL) x mínimo de 2 semanas (mais se associada a endocardite ou osteomielite)<br>S. epidermidis:<br>Vancomicina 15-20 mg / kg IV a cada 8-12h para atingir AUC <sub>24</sub> alvo | S. aureus ou S. epidermidis ou VRE:<br>Daptomicina 6 mg / kg IV q24h para S. aureus; doses mais altas (8-12 mg / kg q24h).<br>Se for necessário considerar bactérias gram-negativas, adicione cobertura apropriada ao ambiente de atendimento. Ajuste com base em testes de suscetibilidade | Se a linha IV com vários lúmens (canais), é recomendado que as hemoculturas sejam obtidas através de cada canal.<br>Aumento do risco de infecção se a veia femoral for usada, especialmente se o paciente for obeso ( <a href="#">JAMA 299:2413, 2008</a> ). Uma meta-análise não encontrou aumento no risco de infecção no local da veia femoral ( <a href="#">Crit Care Med 40:2479,</a> |  |

|                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <i>E. faecium</i> ,<br>frequentemente resistente à<br>vancomicina<br><i>Streptococcus viridans</i> | preferido 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina; a alternativa é o vale de 15-20 µg / mL) x 10-14 dias (com cateter técnica de bloqueio; consulte Clin Infect Dis 49: 1, 2009) se o cateter for retido ou por 5-7 dias se o cateter for removido. |  | <a href="#">2012; Crit Care Med 40:2528, 2012</a> ). No entanto, variáveis de confusão não controladas podem ter influenciado os resultados: ou seja, mistura de cateteres impregnados e não impregnados com antibióticos, definição variável de infecção de linha e exclusão inconsistente de obesos mórbidos. Em estudo prospectivo randomizado, bunda do cateter subclávia. com menor risco de infecção e trombose (mas maior risco de pneumotórax) em comparação com os locais jugular e femoral ( <a href="#">N Engl J Med 373:1220, 2015</a> ). Resumindo, se houver escolha, sugira evitar o local IV femoral. Diretriz para tratamento de infecção e gerenciamento de cateter ( <a href="#">Ann Int Med 2019;171(Suppl.7): S16</a> |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Infecção de acesso venoso, cateteres tunelizados ; Infecção de acesso venoso, cateteres em túnel e populações especiais (veia portal) Tromboflebite supurativa da (séptica).

Pessoa com infecção intra-abdominal (por exemplo, apendicite, diverticulite) desenvolve flebite supurativa da veia porta. Também conhecido como pyelophlebitis.

Mais comum em casos de pancreatite e diverticulite.

Etiologia ligada à flora intestinal: Enterobacterales, bacilos gram-negativos anaeróbios (*Bacteroides* sp.), *Clostridia* sp., *Streptococcus* GpB, *Streptococcus viridans* e outros.

A flebite pode ser complicada por abscesso (s) hepático (s) supurativo (s) e / ou bacteremia (44% em uma série de casos): J Gastrointest. Surg 2016; 20: 656 (UI: 26160320)

Regimes e observações obtidos do Sanford Guide

| Etiologias + prováveis                                                                                                                                          | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Regimes Alternativos                                                                                                                                                                                                  | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Enterobacterales: por exemplo, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> sp.<br>Estreptococos (Grp B)<br><i>Bacteroides fragilis</i><br><i>Clostridium perfringens</i> | Terapia Empírica<br>Se houver baixa prevalência de bacilos Gram negativos multirresistentes (BGN MDR):<br>Piperacilina-tazobactam 3,375 g IV ao longo de 30 minutos, em seguida, 4 horas depois, comece 3,375 g IV infundido ao longo de 4 horas e repita a cada 8 horas<br>Alergia à penicilina:<br>Ciprofloxacina 400 mg IV q12h + Metronidazol 500 mg IV a cada 8h<br>Se houver alta prevalência de BGN MDR, terapia específica dirigida por resultados de hemocultura<br>Terapia Dirigida / Específica<br>Alta prevalência de BGN MDR ou ESBLs suspeitos / identificados: Meropenem 1-2 gm IV a cada 8h<br>Alta prevalência de GNB produtores de carbapenemase KPC:<br>Frequentemente suscetível in vitro a:<br>Meropenem-vaborbactam 4 gm IV ao longo de 3 horas e repita a cada 8 horas<br>Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV ao longo de 3 horas<br>Imipenem-cilastatina-relebactam 1,25 g IV q6h ao longo de 30 min<br>BGN MDR produtora de metalcarbapenemase: consulte Gerenciamento de antimicrobianos e terapia alternativa | Pode-se considerar a terapia de resgate com:<br>Aztreonam 2 gm IV por 3h a cada 8h com concomitante (linhas IV separadas)<br>Cefiderocol 2 g IV a cada 8h infundido ao longo de 3 h<br>Eravaciclina 1 mg / kg IV q12h | Considerações sobre seleção de drogas antimicrobianas:<br>Para metalcarbapenemase, não há terapia padrão ouro.<br>As combinações de polimixina + meropenem, tigeciclina e rifampicina falharam.<br>Relato de caso de sucesso com a combinação de Aztreonam + Ceftazidima-avibactam para infecção por <i>Morganella</i> bacteremia<br><a href="#">((Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e02463-18))</a><br>Sem indicação de terapia anticoagulante<br>Sem indicação para drenagem cirúrgica |  |

## Bartonella, doença da arranhadura do gato (DAG), linfadenite regional

Síndrome clínica mais comum: Linfadenite regional autolimitada devido a *Bartonella henselae* após contato entre um paciente imunocompetente e um gato, especialmente um gato jovem. Ocorre com ou sem infecção disseminada.

Diagnóstico:

Teste de anticorpos positivo para *Bartonella henselae*

Outros métodos de diagnóstico raramente usados: PCR em aspirado de nódulo ou biópsia com granulomas e um resultado positivo

Coloração de prata Warthin-Starry.

Referência: Intl J Antimicrob Agents 44:16, 2014

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                      |             |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etiologias + prováveis                         | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Regimes Alternativos | Stewardship |                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Bartonella henselae                            | <p><b>Linfadenite em paciente imunocompetente:</b><br/>           Adulto: Azitromicina 500 mg vo/ 1 dose, depois 250 mg vo/ dia x 4 dias<br/>           Pediátrico (peso &lt;45 kg): solução oral de azitromicina 10 mg / kg vo/ 1 dose, depois 5 mg / kg / dia vo/ 4 dias</p> <p><b>Se for intolerante à azitromicina:</b><br/>           Claritromicina 500 mg vo/duas vezes ao dia x 7-10 dias<br/>           Rifampina 300 mg vo/duas vezes ao dia x 7-10 dias..<br/>           TMP-SMX DS, um lancevo x 7 a 10 dias<br/>           Ciprofloxacina 500 mg vo/duas vezes ao dia x 7-10 dias</p> <p><b>Infecção hepatossplênica ou disseminada:</b><br/>           Adulto, regime preferido: (Rifampicina 300 mg IV /vo/duas vezes ao dia+ Azitromicina 500 mg vo/ uma dose, depois 250 mg / dia) x 10-14 dias.<br/>           Alternativa: (Rifampicina 300 mg IV /vo/duas vezes ao dia+ Gentamicina 2 mg / kg x uma dose e, em seguida, 1,5 mg / kg a cada 8h) X 10-14 dias<br/>           Considere corticosteroides adjuvantes para infecção grave ou persistente</p> <p><b>Infecção neurológica e / ou ocular (neuroretinite):</b></p> | Nenhum               |             | <p>Ver Am Fam Physician 83: 152, 2011; Intl J Antimicrob Agents 44:16, 2014.</p> <p>As reações de Jarisch-Herxheimer ocorreram após as primeiras doses do antibiótico. Lembre-se de verificar se há interações medicamentosas em pacientes que receberam rifampicina.</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |  |  |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
|  | <p>Regime preferido para adultos:<br/> Doxiciclina 100 mg IV /vduas vezes ao dia+ rifampicina 300 mg IV /vduas vezes ao diajuntos por 4-6 semanas (Ref: Intl J Antimicrob Agents 44:16, 2014)</p> <p>Alternativas:<br/> Rifampicina + azitromicina (como acima) x 4-6 semanas<br/> Rifampicina (como acima) + TMP-SMX - DS, um lancevox 4-6 semanas</p> <p>Criança (idade &lt;8 anos):<br/> [Azitromicina 10 mg / kg no dia 1, então 5 mg / kg x 4 dias OU TMP-SMX 8 mg / kg / dia (TMP comp) em 2 doses divididas] + Rifampina 10 mg / kg q12h (máx. 600 mg / dia) x 4-6 semanas</p> <p>Recomendar corticosteroides adjuvantes</p> |  |  |  |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|

## Endocardite, Bartonella sp.

*Bartonella* é a segunda causa mais comum de endocardite com cultura negativa

A endocardite por *Bartonella* quintana está associada ao alcoolismo, falta de moradia e piolhos corporais.

está associada a gatos e doenças valvares.

Diagnóstico (ver J Clin Micro 2019; 57: e00114-19 para vantagens e limitações desses métodos):

RT-PCR específico e Cultura para *Bartonella* sp. para *Bartonella* de válvula cardíaca ressecada

| Regimes o observações obtidos do Sanford Guide |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                         | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Regimes Alternativos                                                                                                                                                               | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| <i>Bartonella henselae</i>                     | <p>Terapia específica:<br/> Doxiciclina 100 mg IV /vduas vezes ao dia x 6 semanas + Gentamicina 1 mg / kg IV a cada 8h x primeiras 2 semanas<br/> Níveis séricos alvo de gentamicina: pico 3-4 ug / ml e vale &lt;1 ug / ml<br/> A duração da terapia com doxiciclina depende da cirurgia de ressecção da válvula:<br/> Se a válvula infectada for ressecada, continue a</p> | <p>Se a toxicidade da gentamicina impedir seu uso, sugere-se uma consulta:<br/> Doxiciclina como acima + rifampicina 300 mg IV /vduas vezes ao diadurante os primeiros 14 dias</p> | <p>A resistência de <i>Bartonella</i> à doxiciclina não foi documentada; portanto, as falhas no tratamento provavelmente indicam recidiva, não resistência. TMP-SMX, fluoroquinolonas, cefalosporinas de 1ª geração e penicilinas não são previsivelmente ativos contra <i>Bartonella</i> quintana e não devem ser usados.</p> |  |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                     |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------|--|
|  | doxiciclina por mais 6 semanas<br>Se não houver cirurgia de válvula, continue a doxiciclina por mais 3 meses<br>Se não puder usar doxiciclina, substitua, Azitromicina 500 mg IV /vouma vez ao dia e combine com gentamicina por 14 dias<br>Se a válvula infectada for ressecada cirurgicamente, continue a azitromicina por mais 3 meses<br>Se a válvula infectada não for ressecada, continue a azitromicina por mais 6 meses |  | Revisão: <a href="#">Clin Micro Rev 2017;30:709</a> |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------|--|

## SISTEMA NERVOSO CENTRAL

### Abcesso cerebral bacteriano

Presença de febre (mas apenas em 50%), cefaléia, estado mental alterado, sinais e sintomas neurológicos focais, convulsões.

Streptococcus grupo anginosus é especialmente propenso a produzir abscessos

Resenha: New Engl J Med 371: 447, 2014

| Regimes o observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                                                                                                                                                                                                                                  | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Regimes Alternativos                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| -Streptococcus sp.(60-70%)<br><br>-Bacteroides sp. (20-40%)<br>-Enterobacteriaceae (25-33%)<br><br>-Staphylococcus aureus (10-15%) (geralmente pós-trauma,pós-neurocirurgia ou em pacientes bacterêmicos);<br><br>-Grupo Streptococcus anginosus (anteriormente Streptococcus milleri ) | - Ceftriaxona 2 g IV q12h ou Cefotaxima 2 g IV q4h (quando disponível fora dos EUA) ou Cefepima 2 g IV a cada 8h)<br>+<br>Metronidazol 500 mg IV q6-8h)<br><br>Se suspeitar de Staph. aureus (por exemplo, pós-trauma,pós-neurocirurgia, suspeita de disseminação hematogênica), adicione :<br>-Vancomicina 15-20 mg / kg IV a cada 8-12h para atingir AUC 24 de 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina ; alternativa | - Penicilina G 3-4 milhões de unidades IV q4h<br>+<br>Metronidazol 500 mg IV q6-8h<br><br>-Meropenem 2 gm IV a cada 8h<br><br>Adicionar<br>Vancomicina 15-20 mg / kg IV a cada 8-12h para atingir o alvo preferido AUC 24 400-600 µg / mL x h (consulte a calculadora de dosagem de AUC de vancomicina ; a alternativa é o vale de | - Se a infecção for de um local contíguo (por exemplo, oral, odontogênico, seios da face, mastoide) e as culturas do abscesso não forem obtidas ou não forem consideradas confiáveis devido à terapia antimicrobiana anterior, continue o regime empírico incluindo cobertura anaeróbica.<br><b>Duração da terapia :</b><br>Normalmente 6-8 semanas, com a duração mais curta para aqueles com cerebrite apenas ou abscesso drenado, mais longa para abscessos não drenados ou encapsulados, abscessos múltiplos ou loculados, |  |

|                                                                      |                                                                                                  |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| -Nocardia sp.<br>(hospedeiro imunocomprometido)<br><br>-Listeria sp. | é o vale de 15-20 µg / mL) para cobrir MRSA até que os resultados da cultura estejam disponíveis | 15-20 µg / mL) ou Linezolida 600 mg IV /voq12h para o regime se S.aureus for uma possibilidade | abscesso em um hospedeiro imunocomprometido. Obtenha culturas sempre que possível, de preferência antes de iniciar antibióticos, se o paciente estiver estável e o procedimento puder ser realizado em algumas horas.<br>O abscesso cerebral pode ocorrer como uma complicação rara da síndrome de Lemierre ( <a href="#">Lancet Infect Dis 12:808, 2012</a> ). |  |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Nocardia, Abscesso cerebral

Geralmente ocorre em hospedeiros imunocomprometidos, frequentemente com infecção pulmonar concomitante ou outra evidência de doença disseminada. Pode ocorrer com meningite e / ou ventriculite.

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etiologias + prováveis                                                               | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Regimes Alternativos                                                                                                                                      | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Nocardia asteroides<br>Nocardia brasiliensis<br>Nocardia farcinica e outras espécies | [ TMP-SMX (15 mg / kg / dia TMP), (75 mg / kg / dia SMX) IV / dividido em 2-4 doses] + Imipenem-cilastatina 500 mg IV q6h<br>Se houver envolvimento de vários órgãos, alguns adicionar Amicacina 7,5 mg / kg a cada 12h.<br><br>-Consulte os comentários sobre a duração da terapia e redução oral. | - Linezolida 600 mg IV ou via oral, a cada 12h<br>+ Meropenem 2 g IV a cada 8h<br><br>-Consulte os comentários sobre a duração da terapia e redução oral. | <u>Duração do tratamento:</u><br>Após 3-6 semanas de terapia IV (preferir 6 semanas para pacientes imunocomprometidos, aqueles com doença extensa), mude para a terapia oral;<br><br><u>Pacientes imunocompetentes:</u><br>TMP-SMX, Minociclina ou Amoxicilina-clavulanato x 3 ou mais meses (mais tempo para meningite, doença extensa).<br><br><u>Pacientes imunocomprometidos</u><br>:<br>Trate com 2 medicamentos por pelo menos um ano. | Para testes de sensibilidade in vitro: entre em contato com o Wallace Lab: (+1) 903-877-7680 ou US CDC (+1) 404-639-3158.<br><br>-O TMP-SMX continua sendo uma droga de escolha para infecção por nocardia do SNC.<br>-Resistência in vitro a TMP-SMX relatada ( <a href="#">Clin Infect Dis 51:1445, 2010</a> ).<br>Se o organismo for resistente a sulfonamida ou o paciente for alérgico a sulfa, use Amicacina + Imipenem, ou Meropenem ou ceftriaxona.<br><i>N. farcinica</i> é resistente à Ceftriaxona. |

# Abscesso cerebral, pós-traumático ou pós-cirúrgico

Febre, alteração do estado mental após traumatismo cranioencefálico ou em paciente pós-neurocirúrgico.

Lesão penetrante na cabeça.

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                                                                                                   | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                      | Regimes Alternativos                                          | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| Staph. aureus, MRSA e MSSA;<br>- Estafilococos coagulase-negativos<br>- Enterobacteriaceae<br>- Pseudomonas aeruginosa<br>- Streptococos<br>- Anaeróbios | Terapia empírica com resultados de cultura pendentes:<br><br>- Vancomicina 15-20 mg / kg q8-12h + Cefepime 2 gm IV a cada 8h + Metronidazol 500 mg IV a cada 8h OU<br>- Vancomicina 15-20 mg / kg q8-12h + Meropenem 2 gm IV a cada 8h | Linezolida 600 mg q12hvo/ IV em vez de vancomicina como acima | - Modifique o regime com base nos resultados da cultura de abscesso e nos testes de suscetibilidade.<br><br>- A duração da terapia não está bem definida, mas é usual de 6 a 8 semanas.<br>- Ajuste a dose de vancomicina para atingir o nível sérico mínimo de 15-20 µg / mL.<br><br>- A aspiração e / ou drenagem cirúrgica do abscesso é recomendada para diagnóstico e terapia definitiva.<br><br>- Artigos de revisão: <a href="#">N Engl J Med 2014; 371:447</a> ; <a href="#">Clin Microbiol Infect 2017; 23:614</a> ; <a href="#">Semin Neurol 2019; 39: 334</a> |  |

## Encefalite, Encefalopatia

Febre, alteração do nível de consciência (sonolência, confusão, estupor, coma) e déficits neurológicos focais.

Pleocitose do LCR, predominantemente linfócitos.

Declaração de consenso internacional sobre testes de diagnóstico [Clin Infect Dis 57: 1114, 2013](#) .

Revisão de etiologias, tratamento e prognóstico. [Neurology 84: 359, 2015](#) )

Revisão de encefalite viral aguda. [N Engl J Med 2018; 379: 557](#)

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide  |                                   |                      |                                      |  |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|--------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                          | Regimes primários                 | Regimes Alternativos | Stewardship                          |  |
| Etiologia é determinada em metade dos casos dos | <u>Etiologia viral presumida:</u> | Nenhum               | Considerar etiologias virais 20-50%. |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                            |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| casos com causa conhecida, 20-50% são atribuídos a vírus. H. simplex (HSV) (50-70%), varicela zoster (VZV) <a href="#">Clin Infect Dis 72: 1192, 2021</a> , enterovírus, arbovírus, Nilo Ocidental, raiva, doença da arranhadura do gato, parvo B19 | Aciclovir 10 mg / kg IV (infusão durante 1 hora) a cada 8 horas enquanto se aguarda os resultados da PCR do LCR para H. simplex e Varicella zoster.<br><br><u>Suspeita de R. rickettsii, anaplasma, ehrlichia ou micoplasma:</u><br>Doxiciclina 100 mg IV, a cada 12h; |  | <a href="#">Lancet Infect Dis 10: 835, 2010</a><br><br>Em pessoas com <30 anos de idade, a encefalite autoimune com anticorpos antireceptor NMDAR foi a causa mais comum de encefalite (41%) <a href="#">Clin Infect Dis 54: 899, 2012</a> |  |
| Outros:<br>Tuberculose (15%), malária, listeria (10%), R. rickettsia, anaplasma, ehrlichia ou micoplasma ( <a href="#">Clin Infect Dis 49: 1838, 2009</a> )                                                                                         | Obs:<br>Modificar o tratamento com base na identificação do patógeno                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                                                                                            |  |

## Doença de Lyme

A doença de Lyme neurológica precoce é comumente manifestada como paralisia de Bell unilateral ou bilateral.

Qualquer nervo craniano pode estar envolvido no início da doença de Lyme, mas o sétimo nervo craniano é o mais comum (aproximadamente 80% de todas as neuropatias cranianas de Lyme).

Geralmente ocorre na ausência de meningite concomitante.

Outras apresentações de distúrbios do sistema nervoso periférico incluem: radiculoneurite, plexopatias, mononeuropatia e mononeuropatia múltipla.

Para obter detalhes sobre os métodos de diagnóstico, consulte: [Doença de Lyme, Diagnóstico e Doença de Infecção Emergente 22: 1169, 2016](#) .

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                         | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Regimes Alternativos                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <i>Borrelia burgdorferi</i>                    | Exame CSF negativo<br><u>Adulto:</u><br>-Doxiciclina 100mg 2x ao dia por 14 dias<br>-Amoxicilina 500mg 3x ao dia por 14 dias<br><br><u>Criança:</u><br>-Doxiciclina 4,4 mg / kg 2x ao dia por 21 dias (máx. 200 g / dia)<br>- Amoxicilina 50 mg / kg / dia dividido 3 x ao dia por 28 dias.<br><u>Hospitalizado</u><br>Ceftriaxona 2 g IV, 24/24h (adulto) ou 50-75 mg / kg IV, 24/24h (criança), por 14 dias. | <u>Adulto</u><br>Cefuroxima axetil 500 mg 2 x ao dia por 14 dias ou, se o exame do LCR anormal, Ceftriaxona 2 g IV q24h por 14 dias<br>Criança (idade ≥8 anos): Ceftriaxona 50-75 mg / kg / d IV x 14 dias.<br>-Penicilina G: 5 milhões de unidades IV, 6/6h, por 14 dias<br><br>-Cefotaxima: 2g IV, 8/8h, por 14 dias | Pediatria: a doxiciclina pode ser administrada com segurança por até 21 dias, independentemente da idade.<br>AAP Red Book 2018, Seção 4; <a href="#">J Pediatr 166: 1246, 2015</a> .<br><br>Sugira avaliação do LCR para excluir meningite de Lyme<br>Se o exame do LCR for negativo, use um esquema oral.<br><br>Se o exame de LCR mostrar pleocitose, use |  |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <u>Ambulatório</u><br>Doxiciclina 100 mg 2 x ao dia ou 200 mg uma vez ao dia, por 14 dias (use apenas se não houver envolvimento da coluna ou do cérebro parenquimatoso; nesses ambientes, a terapia IV é garantida)<br><br><u>Dose pediátrica ambulatorial:</u><br>Doxiciclina 2,2 mg / kg 2x ao dia (max.dose 200 mg / dia), por 14 dias | (quando disponível).<br><u>Pediatria:</u><br>A doxiciclina pode ser administrada com segurança por até 21 dias, independentemente da idade<br>AAP Red Book 2018, Seção 4; <a href="#">J Pediatr 166: 1246, 2015</a> ). | o esquema IV: Ceftriaxona.<br><br>Ver Avaliações: <a href="#">N Engl J Med 370: 1724, 2014</a> ; <a href="#">JAMA 315: 1767 e 2461, 2016</a> .<br>Riscos da terapia IV: infecção de linha ou trombose; pseudotúberculose de cristais de ceftriaxona.<br><br>Resenha em <a href="#">JAMA 315: 1767, 2016</a> . |  |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Meningite, Terapia Empírica Pré-termo à <1 mês

Terapia empírica para meningite em prematuros e bebês com idade <1 mês.

Apresentação geralmente sutil com achados inespecíficos, como alimentação inadequada ou vômitos, letargia, irritabilidade

Febre ou hipotermia em cerca de 60%

Rigidez nuchal geralmente não está presente

A meningite pode estar presente em até 15% se crianças com bacteremia

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                                                                                                                          | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Regimes Alternativos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| Strep do grupo B (Streptococcus agalactiae ).<br><br>- E. coli<br><br>-Outros Gram-negativos<br>S. pneumoniae, Enterococcus sp.<br><br>- outros Gram-positivos<br>Listeria sp . | Ampicilina 75-100 mg / kg IV, 6/6h<br>+<br>Cefotaxima [100-150 mg / kg / dia div em 8-12h (idade 0-7 dias) ou 150-200 mg / kg / dia div em 6-8h (idade 8-28 dias )]<br>+<br>Gentamicina 2,5 mg / kg IV 8/8h ou 5-7 mg / kg IV 24/24h<br><br>Ceftriaxona 100 mg / kg / dia pode ser usada em bebês a termo sem hiperbilirrubinemia<br><br>Ceftazidima 100 mg / kg / dia - div 8/8h<br>Cefepime 100mg / kg / dia div a cada 8h<br>podem ser usados como alternativas à cefotaxima se a | <b>1ª opção</b><br>Ampicilina 75-100 mg / kg IV 6/6h<br>+<br>Ceftazidima 50 mg / kg IV, 8/8h<br><br><b>2ª opção</b><br>Ampicilina 75-100 mg / kg IV, 6/6h<br>+<br>Cefepima 50 mg / kg IV 8/8h<br><br><b>3ª opção</b><br>Ampicilina 75-100 mg / kg IV 6/6h<br>+<br>Ceftriaxona 50 mg / kg IV q12h (ver Comentários)<br><br><b>4ª opção</b><br>Ampicilina 75-100 mg / kg IV q6h +<br>Gentamicina 2,5 mg / kg IV 8/8h ou 5-7 mg / kg IV 24/24h | Os regimes primários e alternativos são streptococos contra o Grupo B, a maioria dos coliformes e Listeria . Alguns especialistas ainda preferem ampicilina e gentamicina para doença de início precoce (<7 dias de vida), especialmente em populações com taxas mais altas de estreptococos do Grupo B e Listeria . No entanto, com o aumento da frequência de E. coli resistente à ampicilina e Klebsiella intrinsecamente resistente, isso pode não ser o ideal<br>-Citrobacter é uma causa rara de meningite neonatal, mas frequentemente leva ao abscesso cerebral.<br>Imagem necessária<br><br>-Cefotaxima (quando disponível) ou cefalosporina alternativa de 3ª / 4ª geração deve ser |  |

|  |                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>ceftriaxona for contra-indicada</p> <p>-Terapia intraventricular não recomendada</p> <p>-Ajuste a terapia para o organismo específico, uma vez identificado</p> | <p>Se houver um alto risco de MRSA (por exemplo, presença de shunt ou reservatório intraventricular), use Vancomicina + Cefotaxima.</p> <p>Altere o regime depois que os dados de cultura / sensibilidade estiverem disponíveis<br/> <a href="#">Lancet Infect Dis 10:32, 2010</a></p> | <p>incluída se houver suspeita de E. coli ou outros organismos gram-negativos devido às altas taxas de resistência à ampicilina.</p> <p><b>-A ceftriaxona deve ser usada com cautela em neonatos</b>. Pode deslocar a bilirrubina, embora o risco não seja claro. O monitoramento da bilirrubina é importante. Foi relatada colestase. A co-administração de ceftriaxona e soluções IV contendo cálcio pode resultar em complicações graves.<br/> <a href="#">Paediatr Drugs</a>. Fevereiro de 2017; 19 (1): 21-34</p> <p>-Se o bebê prematuro com longa permanência no berçário, Staph. aureus, enterococos e coliformes resistentes são patógenos potenciais.</p> |  |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Tratamento Empírico- Idade de 1 mês a 50 anos

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Etiologias + prováveis                                                                                                                                                                                                                     | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Regimes Alternativos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
| <p>-Streptococcus pneumoniae</p> <p>-Meningococos</p> <p>-H. influenzae (agora muito raro)</p> <p>-Listeria monocytogenes (paciente imunossuprimida ou imunocomprometida, gravidez)</p> <p>-S. agalactiae e E. coli (idade 1-23 meses)</p> | <p><u>Adulto</u></p> <p>-Cefotaxima 2 g IV, a cada 4-6h (quando disponível fora dos EUA) ou Ceftriaxona 2 g IV, 12/2h + Vancomicina 45-60 mg / kg / dia IV, dividido em doses, a cada 6-8h + Dexametasona 0,15 mg / kg IV a cada 6h, por 2-4 dias administrado com ou imediatamente antes da 1ª dose de antibiótico</p> <p>-Se Listeria for uma consideração, adicione Ampicilina 2 g IV q4h ao regime</p> <p><u>Pediátrico:</u></p> | <p><u>Adulto:</u></p> <p>Meropenem 2 g IV, 8/8h + Vancomicina 500-750 mg IV, 6/6h (até um máximo de 2-3 g / dia) + Dexametasona (ver Primário)</p> <p><u>Para pacientes com alergia grave à penicilina:</u></p> <p>Cloranfenicol 12,5 mg / kg IV, 6/6h (máx. 4 g / dia) (para cobrir meningococo) + TMP-SMX 5 mg / kg q6-8h (para cobrir Listeria se o paciente for imunocomprometido) +</p> | <p>N. meningitidis: Teste de suscetibilidade recomendado antes de mudar de ceftriaxona empírica ou cefotaxima para penicilina ou ampicilina: aumento relatado nos EUA na incidência de resistência à penicilina e / ou ciprofloxacina <a href="#">MMWR 69: 735, 19 de junho de 2020</a> ; <a href="#">CDC HAN No. 433, 18 de junho, 2020</a>.</p> <p>-Repetir LP não é recomendado rotineiramente.</p> <p>-Alta taxa de falha do cloranfenicol em pacientes com estreptococos resistentes à penicilina . pneumoniae <a href="#">Lancet 339: 405, 1992</a></p> | . |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>Cefotaxima 225-300 mg / kg / dia IV dividido, a cada 6-8h (quando disponível) ou Ceftriaxona 100 mg / kg / dia IV dividido q12h)<br/>+<br/>Vancomicina 60 mg / kg / dia div q6h<br/>+/-<br/>Dexametasona 0,15 mg / kg IV a cada 6h, por 2-4 dias administrado com ou imediatamente antes da 1ª dose de antibiótico para H. influenzae .</p> <p>Ainda não existem dados adequados para apoiar o uso de dexametasona em crianças para S. pneumoniae</p> | <p>Vancomicina</p> <p><u>Pediátrico</u><br/>Meropenem 40 mg / kg IV a cada 8h<br/>+<br/>Vancomicina 60 mg / kg / dia q6h (2x a dose padrão para adultos)<br/>+/-<br/>Dexametasona (ver Regime Primário)</p> | <p><a href="#">Lancet 342: 240, 1993</a></p> <p>-Dexametasona: valor documentado em crianças com H. influenzae B (mas não documentado para S. pneumoniae) e adultos com Strep pneumoniae <a href="#">Neurology 79: 2177, 2012</a> , <a href="#">Lancet 380: 1693, 2012</a> e possível benefício em neonatos <a href="#">Cochrane Database Syst Rev 2015 11 de novembro: (11) CD010435. O</a></p> <p>O uso em crianças em populações com altas taxas de vacinação contra o Hib é controverso <a href="#">Eur J Paediatr Neurol. 2013 Jan; 17 (1): 24-8</a></p> <p>Consulte também imunização meningocócica (CDC): <a href="#">Cronograma de imunização infantil (do nascimento aos 18 anos)</a> <a href="#">Cronograma de imunização de adultos (por vacina e faixa etária)</a></p> <p>Referências:<br/><a href="#">Lancet 380: 1693, 2012</a>, <a href="#">N Engl J Med 364: 2016, 2011</a></p> |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Tratamento Empírico- Idade >50 anos

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                                                                                   | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                     | Regimes Alternativos                                                                                                                                                                                                                         | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| <p>-Neisseria meningitidis (~ 50%)</p> <p>- Streptococcus pneumoniae (~ 40%)</p> <p>-Listeria monocytogenes (~ 5%)</p> <p>-De outros</p> | <p>Ampicilina 2 g IV, 4/4h)<br/>+<br/>Ceftriaxona 2 g IV 12/12h ou Cefotaxima 2 g IV 6/6h (quando disponível fora dos EUA))<br/>+<br/>Vancomicina 15-20 mg / kg IV q8-12h<br/>+<br/>Dexametasona 0,15 mg / kg IV 6/6h x 2 -4 dias</p> | <p>Para paciente com alergia grave à penicilina, impedindo o uso empírico de qualquer beta-lactâmico:</p> <p><b>1ª opção:</b><br/>Vancomicina 15-20 mg / kg IV, a cada 8-12h<br/>+<br/>Aztreonam 2 g IV, 6/6h + TMP-SMX 5 mg / kg q6-8h.</p> | <p>Regime personalizado com base nos resultados de testes de cultura e suscetibilidade.</p> <p>N. meningitidis : teste de suscetibilidade recomendado antes de mudar de ceftriaxona empírica ou cefotaxima para penicilina ou ampicilina:<br/><a href="#">MMWR 69: 735, 19 de junho de 2020</a></p> |  |

|  |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | (1ª dose 15-20 min.<br>Antes ou concomitante<br>com a 1ª dose de<br>antibiótico) | <b>2ª opção:</b><br><br>Vancomicina 15-20<br>mg / kg IV, a cada 8-<br>12h<br>+<br>Moxifloxacina 400<br>mg IV, 24/24h ou<br>Ciprofloxacina 400<br>mg IV a cada 8h)<br>+<br>TMP-SMX 5 mg /<br>kg, a cada 6-8h . | <a href="#">CDC HAN No. 433, 18 de junho , 2020</a> ).<br>A PCR realizada no<br>LCR pode estabelecer<br>o diagnóstico em casos<br>de cultura negativa.<br><br>Descontinue a<br>dexametasona se o<br>patógeno isolado for<br>outro que não <i>S.</i><br><i>pneumoniae</i><br>(consulte <a href="#">Cochrane Database Syst Rev. 2015 Set 12; 9: CD00440</a> para meta-análise sobre os benefícios dos corticosteróides).<br>Se a vancomicina for<br>usada, atingir<br>concentrações séricas<br>mínimas de 15-20<br>µg/mL. Diretrizes da<br>Sociedade Europeia de<br>Microbiologia e<br>Doenças Infecciosas<br><a href="#">Clin Microbiol Infect 2016, maio; 22 Suplemento 3: S37-62.</a> |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Meningite bacteriana, bacterioscopia positiva pelo Gram

Meningite bacteriana aguda: organismo visto na coloração de Gram do LCR

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Regimes Alternativos                                                                                                                                                                                                                                                                           | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| Diplococos Gram-positivos: <i>Streptococcus pneumoniae</i><br><br>Diplococos Gram-negativos: <i>Neisseria meningitidis</i><br><br>Bacilos Gram-positivos ou cocobacilos: <i>Listeria monocytogenes</i><br><br>Bacilos Gram-negativos: <i>Haemophilus influenzae</i> ,<br><br>Gram-negativos entéricos e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Diplococos Gram-positivos: <i>S. pneumoniae</i><br>Ceftriaxona 2 g IV<br>cada 12h ou<br>Cefotaxima 2 g IV, a<br>cada 4-6h +<br>Vancomicina 500-750<br>mg IV, a cada 6h<br><br>Diplococos Gram-negativos: <i>N. meningitidis</i><br>Ceftriaxona 2g IV<br>12/12h ou<br>Cefotaxima 2g IV, a<br>cada 4-6h ou | Diplococos Gram-positivos: <i>S. pneumoniae</i><br><br>Meropenem 2 g IV a<br>cada 8h ou<br>Moxifloxacina 400<br>mg IV a cada 24h<br><br>Diplococos Gram-negativos: <i>N. meningitidis</i><br>Ampicilina 2 g 4/4h<br>ou<br>Moxifloxacina 400<br>mg IV 24/24h ou<br>Cloranfenicol 1 g IV<br>6/6h | Dexametasona deve<br>ser iniciada antes<br>ou ao mesmo tempo<br>que a primeira dose<br>de antibiótico (mas<br>pode ser eficaz se<br>administrada nas 4<br>horas após a<br>primeira dose) em<br>pacientes com<br>suspeita de<br>estreptococos.<br><i>pneumoniae</i> ou<br>suspeita de <i>H.</i><br><i>influenzae</i> na cepa<br>de Gram. |  |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                     |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>Penicilina G 4 milhões de unidades IV, 4/4 horas</p> <hr/> <p>Bacilos Gram-positivos ou cocobacilos: <i>L. monocytogenes</i><br/>Ampicilina 2 g IV 4/4h ± Gentamicina 2 mg / kg de dose de carga, em seguida, 1,7 mg / kg 8/8h</p> <hr/> <p>Bacilos Gram-negativos: <i>H. influenzae</i>, Gram-negativos entéricos, <i>P. aeruginosa</i><br/>Ceftazidima 2 g IV 8/8h ou Cefepime 2 g IV 8/8h)<br/>+ Gentamicina 2 mg / kg 1ª dose e 1,7 mg / kg 8/8h</p> <p>-Para terapia específica (ID e suscetibilidade conhecidas), consulte Meningite, Bacilos Gram-negativos</p> | <p>Bacilos Gram-positivos ou cocobacilos: <i>L. monocytogenes</i><br/>TMP-SMX 5 mg / kg, a cada 6-8h</p> <hr/> <p>Bacilos Gram-negativos: <i>H. influenzae</i>, Gram-negativos entéricos, <i>P. aeruginosa</i><br/>Meropenem 2 gm IV a cada 8h</p> | <p>Dose: 0,15 mg / kg q6h IV x 4 dias; não precisa ser administrado ou continuado para meningite causada por outros organismos.</p> |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Pós-traumática ou pós-neurocirúrgica

Trauma pós-cranioencefálico; pós-neurocirurgia, por exemplo, pós-ventriculostomia, dreno pós-lombar, shunts ventriculoperitoneais. Febre e redução do nível de consciência.

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Regimes Alternativos | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| <p>-Staphylococcus epidermidis</p> <p>-Staphylococcus aureus</p> <p>Enterobacteriaceae</p> <p><i>P. acnes</i></p> <p>-Bacilos Gram-negativos facultativos e aeróbios, para incluir: <i>P. aeruginosa</i>: pode ser multirresistente a medicamentos</p> <p><i>Acinetobacter</i>: pode ser multirresistente a medicamentos</p> | <p>Vancomicina 15-20 mg / kg IV, a cada 8-12h para atingir o alvo preferido AUC 24 400-600 µg / mL x hr calculadora de dosagem de AUC de vancomicina alternativa é o vale de 15-20 µg / mL)</p> <p>+ Cefepime 2 g IV, 8/8h ou ceftazidima 2 g IV, 8/8h)</p> <p>Obs: Suspenda a vancomicina quando o MRSA for excluído e</p> |                      | <p>A vancomicina sozinha não é ideal para <i>S. pneumoniae</i>. Uma vez que <i>S. pneumoniae</i> sensível for identificada, troque para Ceftriaxona ou Cefotaxima.</p> <p>Se houver meningite coliforme ou por <i>P. aeruginosa</i>, alguns adicionam gentamicina intratecal (4 mg a cada 12h nos ventrículos laterais).</p> <p>Use apenas drogas sem conservantes para dosagem intraventricular;</p> |  |

|                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Meningite recorrente pós-trauma: <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> | <p>modifique o regime primário com base nos resultados da cultura.</p> <p>Se bastonetes gram-negativos resistentes e não responderem ao beta-lactama IV, pode ser necessário adicionar terapia intraventricular, consulte os Comentários.</p> <p>Se houver meningite recorrente:<br/>Vancomicina como acima<br/>+<br/>Ceftriaxona 2 g IV 12/12h ou Cefotaxima 2 g IV 4/4h (quando disponível fora dos EUA))<br/>+<br/>Dexametasona 0,15 mg / kg IV 6/ 6h x 2-4 dias</p> |  | <p>pinçar / fechar o cateter por 1 hora após a 1ª dose.</p> <p>Dose diária adulta intraventricular (mg) para instilação no ventrículo lateral ( J Microbiol Immunol Infect 47: 204, 2014 ):<br/>Vancomicina 10-20 mg<br/>Amicacina 30 mg<br/>Gentamicina 4-8 mg<br/>Tobramicina 5-20 mg<br/>Colistina (colistimetato de sódio) 10 mg por dia ou 5 mg a cada 12h<br/>Polimixina B 5 mg</p> |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Antibioticoprofilaxia das meningites

A profilaxia depende do patógeno suspeito.

Se ***Haemophilus influenzae* (Tipo B)** meningite ou doença invasiva:

Grupo de contato próximo: pessoas que residem com o paciente ou um não residente que passou 4 horas ou mais com o paciente índice por pelo menos 5 dos 7 dias anteriores ao dia de hospitalização do paciente.

Contato com creche: quando dois ou mais casos de doença invasiva por Hib ocorreram dentro de 60 dias e crianças não imunizadas ou subimunizadas comparecem à instituição.

Se houver meningite por ***Neisseria meningitidis*** ou doença meningocócica invasiva:

Contato próximo (por exemplo, colegas de casa, contatos em creches, companheiros de cela); exposição direta e desprotegida a gotículas, secreções nasofaríngeas de caso documentado (por exemplo, intubação, ressuscitação boca a boca, beijo, aspiração nasotraqueal). O ideal é administrar dentro de 24h

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                              |                                                                                                                                                                                                                   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                      | Regimes primários                                                                                                                                                                                                 | Regimes Alternativos | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| - <i>Haemophilus influenzae</i> (Tipo B)<br>- <i>Neisseria meningitidis</i> | <p><b><i>Haemophilus influenzae</i> (Tipo B):</b><br/><u>Pediátrico:</u><br/>Rifampicina 20 mg / kg vo (não deve exceder 600 mg) 24/24h x 4 dias</p> <p><u>Adultos:</u> Rifampicina 600 mg vo 24/24h x 4 dias</p> | Nenhum               | <p><i>H. influenzae</i> :<br/>-<u>Domicílio</u>: Se houver um contato não vacinado <math>\leq 4</math> anos no domicílio, dê Rifampicina a todos os contatos domiciliares.<br/><u>Creches</u>: quimioprofilaxia com rifampicina recomendada em creches quando dois ou mais casos de doença invasiva por Hib ocorreram dentro de 60</p> |  |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p><b><i>N. meningitidis:</i></b><br/> <b>Adulto:</b><br/>         -Ciprofloxacina 500 mg vo dose única ou Ceftriaxona 250mg IM x 1 dose ou rifampicina 600 mg vo 12/12h x 2 dias</p> <p>-Espiramicina 500 mg vo 6/6h x 5 dias (quando disponível; regime profilático primário em muitos países europeus)</p> <p><b>Pediátrico:</b><br/>         -Ceftriaxona 125 mg IM x 1 dose (idade &lt;15 anos) ou rifampicina [10 mg / kg (idade ≥1 mês) ou 5 mg / kg (idade &lt;1 mês)], via oral, 12/12h x 2 dias</p> <p>-Espiramicina 10 mg / kg, via oral, 6/6h, por 5 dias (quando disponível; regime profilático primário em muitos países europeus)</p> |  | <p>dias e crianças não imunizadas ou subimunizadas frequentam as creches; quando a profilaxia é indicada, ela deve ser prescrita para todos os participantes, independentemente da idade ou estado da vacina, e para cuidadores de crianças.</p> <p><b><i>N. meningitidis :</i></b><br/>         Se <i>N. meningitidis</i> resistente à rifampicina estiver circulando na comunidade (raro), a profilaxia pós-exposição com Ciprofloxacina ou Ceftriaxona é preferida <a href="#">Emerg Infect Dis 11: 977, 2005</a><br/>         Se <i>N. meningitidis</i> resistente à ciprofloxacina estiver circulando na comunidade (raro), a profilaxia pós-exposição com rifampicina ou ceftriaxona é preferida.</p> |  |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Infecção do SNC relacionado a shunt ou cateter

Terapia empírica, resultados de cultura pendentes

Meningite relacionada ao dispositivo.

Ventriculite / meningite causada por shunt ventrículo-peritoneal (atrial) infectado, cateter lombar, dreno ventricular externo, outro dispositivo de drenagem de LCR.

Se houver suspeita de infecção por motivos clínicos e as culturas forem negativas, mantenha as culturas por 10 dias para identificar organismos de crescimento lento (por exemplo, *Propionibacterium acnes*).

A maioria das infecções ocorre dentro de um mês após a colocação do shunt.

Diretrizes IDSA: Clin Infect Dis 64: e34, 2017.

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                             |                                                                        |                                                 |                                                                                                                              |  |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                     | Regimes primários                                                      | Regimes Alternativos                            | Stewardship                                                                                                                  |  |
| Estafilococos coagulase-negativos<br>- <i>Cutibacterium</i> (anteriormente | Empírico:<br>Vancomicina 15-20 mg / kg IV, a cada 8-12h para atingir o | Vancomicina como acima + Meropenem 2 g IV, 8/8h | A remoção do shunt em dois estágios é o tratamento ideal para pacientes dependentes de shunt <a href="#">Clin Infect Dis</a> |  |

|                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <i>Propionibacterium</i> )<br>acnes<br>-Staphylococcus aureus<br>-Bacilos gram-negativos<br>-Difteróides<br>-Espécies de Candida | alvo preferido AUC 24 400-600 µg / mL x h calculadora de dosagem de AUC de vancomicina ; a alternativa é o vale de 15-20 µg / mL)<br>+<br>Cefepime 2 g IV 8/8h ou ceftazidima 2 g IV 8/8h)<br><br>Consulte os comentários para a terapia definitiva.<br>Regimes<br>Alternativos | administrado ao longo de 3 horas<br><br>Alergia beta-lactâmica grave:<br>Vancomicina +<br>Ciprofloxacina 400 mg IV 8/8h ou Aztreonam 2 g IV 6/6h) | <a href="#">2017, 15 de abril; 64 (8): 989-997.</a><br><br><i>S. pneumoniae</i> , penicilina MIC < 0,06 µg / ml→ Penicilina G ou Ceftriaxona<br><br><i>S. pneumoniae</i> , CIM de penicilina > 0,12 µg / ml, CIM de ceftriaxona <1 µg / ml→Ceftriaxona ou Cefotaxima *<br><br><i>S. pneumoniae</i> , penicilina MIC > 0,12 µg / ml, ceftriaxona MIC > 1 µg / ml→Vancomicina + Ceftriaxona ou Cefotaxima *<br><br>Enterobacteriaceae→ Ceftriaxona ou Cefotaxima * ou Cefepima<br><br>Enterobacteriaceae, produtor de ESBL→ Meropenem<br><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> → Cefepime ou Meropenem<br><br>* quando disponível fora dos EUA<br><br>. |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Meningites - Terapia Específica

### Bacilos Gram-Negativos

Até 1/3 das meningites são causadas por bacilos Gram-negativos; os fatores de risco incluem: traumatismo cranioencefálico, neurocirurgia, presença de um shunt de LCR ou outro dispositivo neurocirúrgico e vazamento de LCR. A mortalidade é de 40-80%

As terapias sugeridas abaixo pressupõem uma cultura positiva do LCR com relato de suscetibilidade in vitro.

Vários fatores influenciam a escolha da terapia específica: determinação da suscetibilidade ou resistência in vitro, grau de penetração do fármaco no LCR (o ideal é que os níveis de LCR sejam 10X maiores do que o MIC in vitro), coexistência de comorbidades, necessidade de atividade bactericida devido à ausência de complemento e atividade opsonizante no LCR e alergia a antibióticos no paciente. A seguir estão os regimes comumente empregados.

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                   |                                                                                           |                                                                                             |                                                        |   |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---|
| Etiologias + prováveis                                           | Regimes primários                                                                         | Regimes Alternativos                                                                        | Stewardship                                            |   |
| - <i>Escherichia coli</i><br><br>- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Selecione o regime com base na identificação do patógeno relatada e na suscetibilidade in | Opções para infecção por bactérias resistentes a beta-lactâmicos, culturas persistentemente | Considerações sobre seleção de drogas antimicrobianas: | . |

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Outros coliformes e outros bacilos gram-negativos | <p>vitro. Terapia específica.</p> <p>Esquema adulto inicial em pacientes sem evidência de resistência significativa aos antibióticos: Cefotaxima 2 g IV 8/8h ou Cefepima 2 g IV 8/8h) + Gentamicina 2 mg / kg primeira dose, depois 1,7 mg / kg 8/8h</p> <p>Definitivamente, precisa da adição de gentamicina se <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Demora 2-4 dias em adultos e 3-8 dias em neonatos para "esterilizar" o LCR.</p> <p>A duração do tratamento é geralmente de 21 dias A terapia com dexametasona (esteróide) não é recomendada</p> | <p>positivas ou alergia a antibióticos.</p> <p>TMP-SMX 5 mg / kg (componente TMP) IV 6/6h</p> <p>Se houver resistência devido ao organismo Gram-negativo produtor de ESBL: -Meropenem 2 gm IV 8/8h infundido ao longo de 4 horas (otimiza a penetração no LCR: <a href="#">Antimicrob Agts Chemother 2016; 60: 6619</a> ; <a href="#">World Neurosurg 2017;98: 525</a></p> <p>Se o isolado for resistente a todos os antibióticos beta-lactâmicos: -Ciprofloxacina 400 mg IV, a cada 8-12h (a cada 8h para <i>Pseudomonas</i>) -Moxifloxacina 400 mg IV, a cada 24h (excelente penetração no LCR, mas dados limitados sobre a eficácia);</p> <p>Se o paciente tiver alergia beta-lactâmica mediada por IgE grave: Aztreonam 2 gm IV 6/6h</p> | <p>-Aztreonam: É preciso ter certeza de que é suscetível in vitro tão facilmente hidrolisado por bactérias produtoras de ESBL. Boa penetração do LCR.</p> <p>TMP-SMX: Penetra no LCR e é ativo contra muitas espécies de <i>Salmonella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Citrobacter</i> e <i>Klebsiella</i>. Outros patógenos menos comuns problemáticos são frequentemente suscetíveis: por exemplo, <i>Acinetobacter calcoaceticus</i>, <i>Burkholderia cepacia</i> e <i>Flavobacterium meningosepticum</i> . Pode ter atividade sinérgica com gentamicina</p> |  |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Haemophilus influenzae

Terapia específica para meningite causada por *Haemophilus influenzae* .

Cultura positiva de LCR com resultados de suscetibilidade in vitro disponíveis.

Considere PCR para casos de suspeita clínica de meningite bacteriana com coloração Gram negativa e cultura negativa.

Um foco parameningeo (sinusite, otite) de infecção geralmente está presente em adultos.

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                |                                                                                                 |  |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                         | Regimes primários                                                                                                                           | Regimes Alternativos                                                                                                                           | Stewardship                                                                                     |  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                  | A dexametasona 0,15 mg / kg q6h deve ser administrada antes ou concomitantemente com a primeira dose de antibiótico e continuada por 4 dias | Se β-lactamase negativo e suscetível à ampicilina, pode-se usar Ampicilina <u>Crianças</u> : Ampicilina 300 mg / kg / dia dividida em 6 doses, | Pouco comum desde a introdução da vacina de H. influenzae tipo B (ver <u>Quimioprofilaxia</u> : |  |

|  |                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | em casos confirmados microbiologicamente.<br>Crianças: Ceftriaxona 50 mg / kg IV q12h (máximo 4 g / dia)<br>Adulto: ceftriaxona 2 g IV q12h | até o máximo de 12 g / dia<br><u>Adultos</u> : Ampicilina 2 g IV 4/4h<br>Meropenem 2 g IV 8/8h (adultos)<br><br>Alergia à penicilina: Cloranfenicol 75-100 mg / kg / dia IV, dividido a cada 6 horas (máximo 4 g / dia, doses menores em neonatos); Ver comentários<br>Adulto: Aztreonam 2 g IV q6h | <b>Contatos domésticos :</b><br>quimioprofilaxia com rifampicina 20 mg / kg oral (dose máxima de 600 mg) uma vez por dia x 4 dias para indivíduos com idade $\geq 1$ mês e 10 mg / kg uma vez por dia x 4 dias para idade $< 1$ mês é recomendado para pacientes índice ( a menos que tratados com cefotaxima ou ceftriaxona) e todos os contatos domiciliares em domicílios com membros com idade $< 4$ anos que não foram totalmente vacinados ou membros com idade $< 18$ anos que são imunocomprometidos, independentemente de seu estado de vacinação.<br><br><b>Contatos de creches :</b> a quimioprofilaxia com rifampicina é recomendada em creches quando dois ou mais casos de doença invasiva por Hib ocorreram dentro de 60 dias e crianças não imunizadas ou subimunizadas comparecem ao estabelecimento; quando a profilaxia é indicada, ela deve ser prescrita para todos os participantes, independentemente da idade ou estado da vacina, e para cuidadores de crianças.<br><br>Referências:<br><a href="#">Lancet Infect Dis 14:70, 2014</a><br><a href="#">J Infect Chemother 2017 Jul; 23 (7): 427-438</a> ). |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Listeria monocytogenes

Coloração de Gram (~ 30% são positivas): bastonetes Gram-positivos pequenos, às vezes pleomórficos.

Fatores de risco: idade  $> 65$  anos ou  $< 30$  dias, gravidez, alcoolismo, cirrose ou hospedeiro imunocomprometido.

Freqüentemente, a apresentação é menos aguda do que com outros patógenos bacterianos.

| Regimes o observações obtidos do Sanford Guide |                                                                                            |                       |                                                 |  |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                         | Regimes primários                                                                          | Regimes Alternativos  | Stewardship                                     |  |
| <i>Listeria monocytogenes</i>                  | Ampicilina 2g IV 4/4h $\pm$ (gentamicina 2 mg / kg dose de carga, então 1,7 mg / kg 8/ 8h) | Meropenem 2 g IV 8/8h | Duração da terapia 3 semanas para meningite, 4- |  |

|  |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                   |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>TMP-SMX 20 mg / kg / dia (com base no componente TMP) dividido q6-12h</p> <p>Bebês: Ampicilina 300-400 mg / kg / dia dividido a cada 6 h, geralmente com Gentamicina 5-7 mg / kg / dia uma vez ao dia ou TMP-SMX +/- Gentamicina</p> | <p>Linezolida 600 mg IV 12/12h listado como uma opção nas diretrizes da ESCMID</p> <p>Referências:<br/> <a href="#">Clin Microbiol Infect 2016;</a><br/> <a href="#">22 Supl 3: S37</a></p> | <p>6 para cerebrite ou abscesso cerebral</p> <p>Consulte:<br/> <a href="#">Clin Infect Dis 43: 1233, 2006</a></p> |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## Meningite - manifestação da Doença de Lyme

A encefalite ou meningite pode ser uma manifestação precoce ou tardia da doença de Lyme;

A doença inicial geralmente se apresenta como meningite, neurite craniana, radiculoneurite e, mais raramente, encefalomielite, e tem um início mais rápido da doença. A doença neuroborreliosa de início tardio pode envolver o sistema nervoso periférico ou central e o início é mais insidioso.

Síndromes clínicas variáveis:

Paralisia dos nervos cranianos; na maioria das vezes 7º nervo craniano

Dor de cabeça e pescoço com quadro de LCR consistente com meningite linfocítica asséptica

Comprometimento cognitivo: memória fraca, depressão, sonolência

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Etiologias + prováveis                         | Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Regimes Alternativos                                                                                                          | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |
| <i>Borrelia burgdorferi</i>                    | <p><b>Hospitalizado</b><br/>Ceftriaxona 2 g IV 24/24h (adulto) ou 50-75 mg / kg IV q24h (criança), por 14 dias</p> <p><b>Ambulatório:</b><br/>Doxiciclina 100 mg vo duas vezes ao dia ou 200 mg vo uma vez ao dia, por 14 dias (use apenas se não houver envolvimento da coluna ou do cérebro parenquimatoso; nesses ambientes, a terapia IV é garantida)</p> <p><b>Dose pediátrica ambulatorial:</b><br/>Doxiciclina 2,2 mg / kg vo duas vezes ao dia (max.dose 200 mg / dia) x 14 dias</p> | <p>Penicilina G 5 milhões de unidades IV 6/6h, por 14 dias</p> <p>Cefotaxima 2 g IV 8/8h, por 14 dias (quando disponível)</p> | <p><b>Pediatria:</b><br/>A doxiciclina pode ser administrada com segurança por até 21 dias, independentemente da idade.</p> <p>Referências:<br/>AAP Red Book 2018, Seção 4, <a href="#">J Pediatr 166: 1246, 2015</a>)</p> <p>Riscos da terapia IV: infecção de linha ou trombose; pseudotumor de cristais de ceftriaxona.</p> <p>Referências:<br/>2020 diretrizes de prática clínica<br/>( <a href="#">Neurologia 96: 262, 2021</a> )</p> <p>Resenha em:<br/><a href="#">JAMA 315: 1767, 2016</a></p> | . |

# Meningite por *Neisseria meningitidis*

Terapia específica / dirigida para meningite por *Neisseria meningitidis*.

LCR anormal com cultura positiva de LCR ou sangue para *Neisseria meningitidis*.

A PCR pode ser útil para a confirmação de casos de cultura negativa.

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                         | Regimes primários                                                                                                  | Regimes Alternativos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                  | <p>Ceftriaxona 2g IV a cada 12/12h, por 7 dias.</p> <p>Penicilina G 4 milhões de unidades IV, 4/4h, por 7 dias</p> | <p>Se for alérgico a beta-lactâmicos: aztreonam 2gm q6h IV</p> <p>Meropenem 2 g IV 8/8h ou Moxifloxacina 400 mg 24/ 24h (experiência clínica limitada)</p> <p>Cloranfenicol 12,5 mg / kg (até 1 g) IV 6/6h (provavelmente menos eficaz do que outros regimes e não recomendado se outras opções estiverem disponíveis).</p> <p>Referências: <a href="#">J Antimicrob Chemother 70: 979, 2015</a></p> | <p>Aumento da não susceptibilidade à penicilina;</p> <p>Ceftriaxona não afetada, a não susceptibilidade a ela é rara.</p> <p>Referências: <a href="#">Antimicrob Agents Chemother 56: 2268, 2012</a></p> <p>A dexametasona não tem benefício comprovado na meningite meningocócica e pode ser descontinuada se iniciada empiricamente enquanto se aguarda um diagnóstico microbiológico.</p> <p><b>Quimioprofilaxia</b><br/>- Rifampicina 10 mg / kg (dose máxima de 600 mg) a cada 12h, por 2 dias (adulto ou criança &gt; 1 mês)</p> <p>Ceftriaxona dose única IM de 250 mg (adulto) ou 125 mg (idade da criança &lt;15 anos)</p> <p>Dose única de ciprofloxacina 500 mg (idade &gt; 18 anos; não recomendado para mulheres grávidas ou lactantes, ou se isolados resistentes à ciprofloxacina circulando na comunidade local).</p> <p>Referências: <a href="#">Cochrane Database Syst Rev 6: CD004405, 2013</a></p> |  |

## Meningite por *Streptococcus pneumoniae*

**BSCAST:**

- Meningite causada por *S. pneumoniae* :para uma dose de 2,4 g a cada 6h iv, isolados com CIM  $\leq 0,06$  mg/L são sensíveis.
- Na pneumonia causada por *S. pneumoniae* os pontos de corte são relacionados com a dosagem:
  - Para a dose de 1,2 g (2 MU) x 4 iv, isolados com CIM  $\leq 0,5$  mg/L são sensíveis.
  - Para a dose de 2,4 g (4 MU) x 4 iv ou 1,2 g (2 MU) x 6 iv, isolados com CIM  $\leq 1$  mg/L são sensíveis.
  - Para a dose de 2,4 x 6 iv, isolados com CIM  $\leq 2$  mg/L são sensíveis.

Terapia específica para meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* em adultos.

As recomendações de tratamento assumem o seguinte:

Todos os regimes incluem Dexametasona 0,15 mg / kg IV q6h; a primeira dose é administrada 15-20 minutos antes da primeira dose de antibiótico e, em seguida, continuada por 4 dias

Se a penicilina (ou cefalosporina de terceira geração) MIC  $\geq 1$   $\mu$ g / mL, o exame de LCR deve ser repetido após 24-48 horas para documentar a resposta

Duração do tratamento: 10-14 dias.

| Regimes e observações obtidos do site do Sanford Guide                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                 |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Regimes primários                                                                                                                                                                                                                           | Regimes Alternativos                                                                                                                                                                                                         | Stewardship                                                                                                                                                                                     |  |
| Penicilina G MIC $< 0,1$ $\mu$ g / mL:<br>Penicilina G 4 milhões de unidades IV 4/4h ou Ampicilina 2g IV 4/4h                                                                                                                               | Penicilina G MIC $< 0,1$ $\mu$ g / mL:<br>Ceftriaxona 2g IV 12/12h                                                                                                                                                           | Duração da terapia 10-14 dias<br>A PCR em tempo real é altamente precisa no diagnóstico de meningite causada por <i>S. pneumoniae</i> , incluindo casos de cultura negativa.                    |  |
| Penicilina G MIC $> 0,1$ $\mu$ g / mL e Ceftriaxona MIC $< 0,5$ $\mu$ g / mL:<br>Ceftriaxona 2g IV 12/12h ou Cefotaxima 2g IV, a cada 4-6h (quando disponível fora dos EUA)                                                                 | Penicilina G MIC $> 0,1$ e Ceftriaxona MIC $< 0,5$ $\mu$ g / mL:<br>-Cefepime 2 g IV 8/8h ou Meropenem 2 g IV 8/8h<br>-Moxifloxacina 400 mg IV 24/24h                                                                        | Se estiver usando Vancomicina, meta a concentração sérica mínima de 15-20 $\mu$ g / mL.                                                                                                         |  |
| Penicilina G MIC $\geq 0,1$ $\mu$ g / mL e Ceftriaxona MIC $> 0,5$<br>Vancomicina 15-20 mg / kg IV 8/8h (15-20 $\mu$ g / mL alvo de vale)<br>+<br>Ceftriaxona 2g IV q12h ou Cefotaxima 2 g IV a cada 4-6h) (quando disponível fora dos EUA) | Penicilina G MIC $\geq 0,1$ $\mu$ g / mL e Ceftriaxona MIC $> 0,5$ $\mu$ g / mL:<br>-Vancomicina 15-20 mg / kg IV a cada 8h (alvo de vale 15-20 $\mu$ g / mL) + Moxifloxacina 400 mg IV 24/24h<br>-Linezolida 600 mg q12h IV | Sensibilidade do teste aos antimicrobianos realmente usados, por exemplo, isolados resistentes à penicilina podem ser relativamente resistentes a outros $\beta$ -lactâmicos.                   |  |
| Se Ceftriaxona MIC $> 2$ $\mu$ g / mL, adicione Rifampicina 600 mg, oral / IV acima                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                              | Em um grande estudo de coorte de mais de 1300 pacientes, a dexametasona adjuvante diminuiu significativamente as chances de morte ou desfecho desfavorável pela metade.                         |  |
|                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                              | Referências:<br><a href="#">Clin Microbiol Infect 2016, maio; 22 Suplemento 3: S37-62.</a><br><br><a href="#">BMC Infect Dis 13:26, 2013</a><br><a href="#">Lancet Infect Dis 16: 339, 2016</a> |  |

Para organismo intermediário ou resistente à penicilina (CIM  $> 2$   $\mu$ g/mL)

Ceftriaxona 2g IV q24h ou Cefotaxima 2g IV q8h (quando disponível fora dos EUA)

Ceftarolina 600 mg IV a cada 12h

Vancomicina 15-20 mg/kg q8-12h (pode ser preferível se penicilina MIC >4 µg/mL)

Terapia Alternativa

Cepas sensíveis, intermediárias ou resistentes à penicilina (nível alto):

Levofloxacino 750 mg vo/IV a cada 24h ou Moxifloxacino 400 mg vo/IV

Linezolida 600 mg vo/IV a cada 12h

Clindamicina 600 mg IV a cada 8h (documentar a suscetibilidade se a cepa for intermediária ou resistente à penicilina)

## TRATO RESPIRATÓRIO

Diretrizes ATS atualizadas (2019) (Am J Respir Crit Care Med 2019;200:e45).

### PAC - Pneumonia Adquirida na Comunidade, Adulto, Paciente Internado

Referência: Diagnostic Microbiol Infect Dis 2021;99:115246.

O uso de métodos moleculares para detectar patógenos potenciais pode resultar em menos terapia empírica e mais pacientes recebendo terapia antimicrobiana focada que, por sua vez, deve melhorar a segurança e a eficácia dos cuidados clínicos.

Os diagnósticos sugeridos podem não se aplicar ou podem não ser viáveis ou disponíveis em ambientes clínicos individuais.

Lembre-se, PATOGÊNIOS DETECTADOS PODEM ESTAR COLONIZANDO OU INVADINDO.

Cenário clínico

- Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em um ambiente adulto de internação.
- Gravidade da doença ou comorbidades suficientes para justificar hospitalização.
- Deve-se obter escarro e hemoculturas, particularmente em pacientes com PAC grave e em pacientes intubados com PAC.

#### Pneumonia Adquirida na Comunidade, Adulto, Paciente Internado

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologia                                                                                                                                                                                                                                 | Regime primário                                                                                                                                                                                                                                                               | Regime alternativo                                                                                                                                                                                                                          | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Nenhum patógeno identificado na maioria dos casos, patógenos virais mais comuns do que bacterianos (N Engl J Med. 373:415, 2015). Sem comorbidade: Streptococcus pneumoniae Patógenos atípicos: Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, | Para a duração do tratamento, consulte Stewardship.<br><br>Ceftriaxona 1-2 g IV q24h ou Ceftriaxona 600 mg IV q12h) + Azitromicina 500 mg IV q24h<br><br>Levofloxacin 750 mg IV/po q24h (não recomendado como monoterapia para PAC grave)<br><br>PAC grave: (beta-lactâmico + | Para a duração do tratamento, consulte Stewardship<br><br>(Ceftriaxona 1-2 g IV q24h ou Ceftriaxona 600 mg IV q12h) + Doxyciclina 100 mg IV/po q12h<br><br>Moxifloxacin 400 mg IV/po q24h ou Gatifloxacin 400 mg IV/po q24h (fora dos EUA). | <b>Duração da terapia:</b><br>Trate por 5-7 dias (N Engl J Med 370:543, 2014). Dados emergentes sugerem eficácia com apenas 3-5 dias de terapia.<br>Curso mais curto:<br>Adulto: Ir. Med J. 2006; 332:1355; Clin Infect Dis. 2018; 66: 1981<br>Criança: Pediatr Infect Dis J. 2014; 33: 136<br>Revisão: Clin Infect Dis 2019;69:1476<br><br>Não há recomendação rígida para administrar a primeira dose:<br>Administração de antibiótico dentro de 6 horas associada a melhor sobrevida em pacientes |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetii (febre Q)<br/> Patógenos virais<br/> Comorbidade:<br/> Alcoolismo:<br/> Streptococcus pneumoniae, anaeróbios, coliformes<br/> DPOC:<br/> Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Legionella sp.<br/> Uso de drogas intravenosas:<br/> Staphylococcus aureus<br/> Pós AVC-<br/> aspiração: Flora oral,<br/> Streptococcus pneumoniae<br/> Pós-obstrução dos brônquios:<br/> Streptococcus pneumoniae, Anaeróbios<br/> Pós-influenza:<br/> Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus (consulte<br/> Pneumonia concomitante ou pós-influenza)</p> | <p>macrólide) ou (beta-lactâmico + fluoroquinolona respiratória) (Am J Respir Crit Care Med 2019; 200: e45-e67)</p> <p>Consulte Stewardship para saber quando a cobertura empírica para MRSA é indicada.</p> <p>O uso rotineiro de corticosteroides para pneumonia bacteriana não é recomendado: consulte Am J Respir Crit Care Med 2019; 200:e45-e67 e Chest 2019 dez;156(6):1049-1053.</p> | <p>Ampicilina-sulbactam 3 g IV q6h + (Azitromicina 500 mg IV q24h OU Doxiciclina po/IV q12h)</p> | <p>com pneumonia e sepse grave (Eur Respir J 39:156, 2012).</p> <p>Se o paciente estiver no pronto-socorro (PS), administre a primeira dose no PS.</p> <p>Os antibióticos podem ser descontinuados com segurança após 5 dias em pacientes que estão afebris por 48 horas ou mais e não têm mais do que um dos seguintes (JAMA Intern Med 2016; 176:1257-65):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PA sistólica &lt; 90 mm Hg</li> <li>○ frequência cardíaca &gt; 100/min</li> <li>○ frequência respiratória &gt; 24/min</li> <li>○ saturação arterial de oxigênio &lt; 90% ou PaO2 em ar ambiente menor que 60 mm Hg</li> </ul> <p>Resultados semelhantes para pacientes hospitalizados com PAC tratados com fluoroquinolona oral em comparação com IV (Clin Infect Dis 63:1-9, 2016).</p> <p>Cobertura para Staph resistente à meticilina. aureus (MRSA) ou P. aeruginosa não indicada rotineiramente na ausência de fatores de risco (que incluem isolamento prévio desses organismos, hospitalização E tratamento com antibióticos parenterais nos últimos 90 dias) e, para MRSA, pneumonia em IVDU ou pneumonia associada a influenza; se a cobertura empírica para esses patógenos for usada, obtenha culturas/PCR nasal para permitir o desescalamento (culturas negativas) ou confirmação da necessidade de terapia continuada (culturas positivas).</p> <p>Para MRSA, adicione vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h para atingir o alvo preferido AUC<sub>24</sub> 400-600 µg/mL x h (consulte calculadora de dosagem de vancomicina AUC; a alternativa é vale 15-20 µg/mL)</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
|--|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |  |  | ou Linezolida 600 mg vo/IV<br>resultados pendentes de escarro<br>de coloração de Gram e<br>culturas.<br><br>Para P. aeruginosa substitua<br>Piperacilina-tazobactam 4,5 gm<br>q6h IV ou Meropenem 1 g IV a<br>cada 8h ou Cefepime 2 g IV a<br>cada 8h ou Ceftazidima 2 g IV<br>a cada 8h para Ceftriaxona ou<br>Ceftarolina. |  |
|--|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

#### Comentários

- Culturas de sangue e escarro recomendadas para pacientes intubados com PAC e pacientes com PAC grave.
- Resultado melhorado com combinação de  $\beta$ -lactâmico/macrólido vs  $\beta$ -lactâmico sozinho (pacientes tratados com fluoroquinolona foram excluídos) em PAC hospitalizada de gravidade moderada ou alta, mas não baixa (Thorax 68:493, 2013).
- A lefamulina, a omadaciclina e a delafloxacina foram recentemente aprovadas pela FDA para PAC, mas as vantagens desses agentes mais caros não são claras em relação a outros agentes.
- Ceftarolina superior na visita de teste de cura em estudo randomizado duplo-cego de Ceftriaxona 2 g IV q24h versus Ceftarolina 600 mg IV q12h em pacientes com PAC moderadamente grave: MSSA, mas não MRSA, pacientes incluídos ([Lancet Infect Dis 15:161, 2015](#)).
- Testes de amplificação de ácido nucleico identificam vírus em até 30% dos pacientes com PAC, sugerindo que eles causam uma proporção maior de casos de PAC do que relatado anteriormente ([BMC Infect Dis 15:89, 2015](#)); coinfeções virais-bacterianas em 20% dos casos em um estudo ([BMC Infect Dis 15:64, 2015](#)).
- Diretrizes de tratamento IDSA/ATS: [Am J Respir Crit Care Med 2019; 200:e45-e67](#).

## PAC - Pneumonia Adquirida na Comunidade, Adulto, Paciente Ambulatorial

- As diretrizes da American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) (2019) para gerenciamento e tratamento de PAC ( [Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200:e45-e67](#) ) recomendam o uso do **Índice de Gravidade de Pneumonia (PSI)** como uma ferramenta de predição clínica, além do julgamento clínico na determinação da necessidade de hospitalização do paciente com PAC. PSI é mais complicado de calcular, mas melhor preditor de mortalidade do que o antigo escore CURB-65 ( [Thorax 58:377, 2003](#) )
  - Pacientes com **PSI  $\leq$  90** (ou seja, classes de risco I, II ou III) **são candidatos a terapia ambulatorial**.

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                     |                                                                                                                                          |                                                                                                                           |                                                                                                                                 |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Etiologias + prováveis                                                                                             | Regimes primários                                                                                                                        | Regimes Alternativos                                                                                                      | Stewardship                                                                                                                     |  |
| Sem comorbidade :<br>S.. pneumoniae<br>Atípico patógenos :<br>Chlamydomphila pneumoniae , C. psittaci , Legionella | Sem comorbidade, sem fatores de risco para Ps. aeruginosa ou Staph resistente à meticilina . aureus (fatores de risco incluem isolamento | Sem comorbidades<br>Se as taxas locais de Strep. pneumoniae < 25% pode considerar Azitromicina 500 mg vo x1 dose e depois | Eficácia de 5-7 dias de terapia antimicrobiana semelhante à de cursos mais longos.<br>A duração da terapia deve ser guiada pela |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| sp., <i>M. pneumoniae</i> ,<br><i>C. burnetii</i> ( febre Q )<br>viral<br>Comorbidade :<br>Alcoolismo : <i>Strep. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i><br>DPOC: <i>H. influenzae</i> ,<br><i>M. catarrhalis</i> , <i>Strep. pneumoniae</i><br>Pós AVC-aspiração:<br>Flora oral, <i>Strep. pneumoniae</i><br>Pós-obstrução dos<br>brônquios: <i>Strep. pneumoniae</i> ,<br>anaeróbios<br>Pós-gripe: <i>Strep. pneumoniae</i> , <i>Staph. aureo</i><br>Neutropenia,<br>hospedeiro<br>imunocomprometido :<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br>Uso de drogas<br>injetáveis: <i>Staph. aureus</i> ( MRSA e<br>MSSA) | prévio de MRSA ou <i>Ps. aeruginosa</i> ou<br>hospitalização recente<br>E recebimento de<br>antibióticos parenterais<br>nos últimos 90 dias).<br>Amoxicilina 1 g vtid x<br>5-7 dias OU<br>Doxíciclina 100 mg vo<br>duas vezes x 5-7 dias<br>Comorbidade presente<br>(por exemplo, doença<br>cardíaca, pulmonar,<br>hepática ou renal<br>crônica; diabetes;<br>transtorno por uso de<br>álcool; doença<br>neoplásica, asplenia)<br>[( Amoxicilina-<br>clavulanato 875<br>mg/125 mg vo duas<br>vezes OU Cefpodoxima<br>200 mg vo duas vezes<br>OU Cefuroxima 500<br>mg vo duas vezes) x 5-<br>7 dias + ( Azitromicina<br>500 mg vo x1 então<br>250 mg diariamente x 4<br>dias OU Claritromicina<br>500 mg vo duas vezes x<br>5-7 dias)] OU<br>Levofloxacina 750 mg<br>vo a cada 24h x 5 dias | 250 mg vo a cada 24<br>horas x 4 dias, ou<br>Claritromicina 500 mg<br>vo duas vezes por dia<br>ou Claritromicina de<br>liberação prolongada 1<br>gvo a cada 24 horas x 7<br>dias<br>Comorbidades presente<br>Moxifloxacina 400 mg<br>vo a cada 24 horas OU<br>Gemifloxacina 320 mg<br>vo a cada 24 horas x 5-<br>7 dias<br>[( Amoxicilina-<br>clavulanato 875<br>mg/125 mg vo duas<br>vezes OU<br>Cefpodoxima 200 mg<br>vo duas vezes OU<br>Cefuroxima 500 mg vo<br>duas vezes) +<br>Doxíciclina 100 mg vo<br>duas vezes] x 5-7 dias | estabilidade clínica<br>(por exemplo,<br>normalização dos<br>sinais vitais); a falha<br>em atingir a<br>estabilidade clínica<br>após 5 dias está<br>associada a piores<br>resultados e merece<br>uma avaliação mais<br>aprofundada.<br>Diretrizes ATS/IDSA<br>CAP mais recentes:<br>Am J Respir Crit Care<br>Med. 2019; 200:e45-<br>e67 |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

## PAH - Pneumonia Adquirida em Hospital , Visão Geral

- Diretrizes da IDSA de 2016s: ([Clin Infect Dis 2016; 63:e61](#))
- 2017 European Guidelines: ([Eur Respir J 2017; 50:1700582](#))

### Etiologias:

- Início precoce: <5 dias no hospital, sem outros fatores de risco para organismos multirresistentes (MDR)  
*S. pneumoniae*

*S. aureus*

*H. influenzae*

Bacilos gram-negativos entéricos

- Início tardio:  $\geq 5$  dias no hospital, fatores de risco para organismos multirresistentes presentes  
*S. aureus* (muitas vezes MRSA)

Gram-negativo frequentemente MDR.

Os seguintes patógenos (ESKAPE) foram a etiologia em quase 80% dos pacientes:

Curr Opin Pulm Med 20:252, 2014.

- *Escherichia coli*
- *Serratia marcescens*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter sp.*

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <p>O regime empírico de escolha varia de acordo com a instituição ou ambiente clínico, dependendo da epidemiologia local, padrões de suscetibilidade local, colonização prévia conhecida com organismos multirresistentes (MDR), história de tratamento anterior, gravidade da doença.</p> <p><b>Cefepima</b> 2 g IV q8h<br/><b>Piperacilina-tazobactam</b> 4,5 g IV q6h<br/><b>Meropenem</b> 1 g IV q8h<br/><b>Levofloxacina</b> 750 mg IV/po a cada 24h<br/>Adicionar <b>Vancomicina</b> 15-20 mg/kg IV a cada 8-12h para suspeita de MRSA (isto é, fator de risco MDR, infecção ou colonização anterior conhecida por MRSA ou NAAT positivo)</p> <p>Doença mais grave, , prevalência de MRSA &gt;10-20%</p> <p>Vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h + (Cefepime 2 g IV q8h ou Piperacilina-tazobactam 4,5 gm q6h ou Meropenem 1 gm q8h)</p> | <p>A duração da terapia não está bem definida</p> <p>Pacientes com patógenos suscetíveis podem ser tratados por 8 dias .</p> <p>Pacientes com Staph. aureus , MRSA em particular, ou organismos mais resistentes (por exemplo, Pseudomonas, Acinetobacter, Stenotrophomonas) podem requerer terapia de duração mais longa, pois tais organismos causam necrose pulmonar e/ou formação de abscesso. A duração é personalizada com base na normalização dos sinais e sintomas clínicos, leucócitos e diferencial e, se disponível, normalização do nível sérico de procalcitonina. O resultado é a duração do tratamento que pode ser tão curta quanto 8 dias (boa resposta clínica, sem complicações) e até 4 semanas (por exemplo, pneumonia por <i>S. aureus</i> com bacteremia) .</p> |  |

### Regimes alternativos

- Linezolida 600 mg IV a cada 12h pode ser substituída por Vancomicina.
- Aztreonam 2 g IV q8h em vez de cefepima, piperacilina-tazobactam ou meropenem para pacientes com hipersensibilidade a beta-lactâmicos, no entanto, ao contrário desses outros agentes, o aztreonam não é ativo contra organismos Gram-positivos, *S. aureus* em particular e deve adicionar vancomicina pendente resultados da cultura.
- Ceftolozane-tazobactam 3 g IV q8h cobre pseudomonas e Enterobacteriaceae produtoras de ESBL (Lancet Infect Dis 2019 Dec;19(12):1299-1311).

- Para suspeita de infecção por Enterobacterales resistente a carbapenem: pode substituir Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundido durante 2 horas a cada 8h para Cefepime, Piperacilina-tazobactam ou Meropenem (não cobre organismos produtores de metalo-beta-lactamase)
- Imipenem-cilastatina-relebactam 1,25 g IV infundido em 30 minutos a cada 6 horas ou Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3 horas a cada 8 horas também são opções (nenhum agente cobre organismos produtores de metalo-beta-lactamase).

## Pneumonia Gram-negativo, UTI

- Fatores de risco: alcoolismo com pneumonia necrosante, bronquiectasia crônica subjacente (por exemplo, fibrose cística), traqueostomia crônica e/ou ventilação mecânica, neutropenia febril e infiltrados pulmonares, choque séptico, malignidade subjacente ou falência de órgãos.
- Etiologia mais provável:
- *Klebsiella pneumoniae*
- *E. coli* , outros Gram-negativos entéricos
- *Acinetobacter baumannii*
- *P. aeruginosa*

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Stewardship                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| <p>Tratamento para infecções adquiridas na comunidade (guiado pelos resultados do teste de suscetibilidade in vitro):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ceftriaxona</b> 2 g a cada 24 horas OU</li> <li>• <b>Ceftarolina</b> 600 mg q12h OU</li> <li>• <b>Piperacilina-tazobactam</b> (3,375 g IV a cada 4 horas ou infusão de 4 horas de 3,375 g a cada 8 horas) OU</li> <li>• <b>Levofloxacina</b> 750 mg vo/IV a cada 24 horas ou Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas ou 750 mg vo duas vezes por dia</li> <li>• <b>Pseudomonas aeruginosa</b> conhecida ou suspeita (cobertura dupla, pelo menos inicialmente) ou possibilidade de infecção por organismos multirresistentes <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ( Cefepima 2 g IV a cada 12h ou Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV a cada 6h ou Meropenem 1 g a cada 8h) + (Levofloxacina 750 mg IV a cada 24h ou Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 8h) OU</li> <li>○ ( Cefepima 2 g IV a cada 12h ou Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV a cada 6h ou Meropenem 1 g a cada 8h) + Tobramicina 5 mg/kg IV a cada 24h</li> </ul> </li> </ul> <p>Veja <i>Acinetobacter pneumoniae</i> para recomendações específicas.<br/>Consulte Bacilos Gram-negativos para opções de tratamento para esses organismos.</p> | <p>As Diretrizes da IDSA recomendam terapia combinada para pneumonia causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em pacientes em choque séptico ou com fatores de risco para alta mortalidade (recomendação fraca, evidência de qualidade muito baixa).</p> <p>A duração da terapia para PAC é determinada pela resposta clínica:<br/>Paciente afebril por 48-72h + resolução da instabilidade clínica associada à PAC.<br/>5-7 dias de terapia geralmente eficazes para PAC, mais em casos mais complicados.<br/>8 dias de terapia em casos associados ao ventilador foram tão eficazes quanto 15 dias, exceto para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ( JAMA 290:2588, 2003 ).</p> |  |

## Pneumonia, *Haemophilus influenzae*

### Terapia específica para pneumonia por *Haemophilus influenzae*

Ambiente Clínico

- Causa comum de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade (CABP).
- Isolamento de *H. influenzae* de hemocultura, líquido pleural ou como o organismo predominante de escarro.
- Os adultos são responsáveis pela maioria das infecções nos EUA; a maioria das cepas não tipável.
- As cepas são frequentemente  $\beta$ -lactamase positivas.
- 

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Regimes alternativos                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| A terapia empírica deve cobrir cepas $\beta$ -lactamase positivas até que a suscetibilidade seja confirmada.<br>$\beta$ -lactamase positiva confirmada:<br>- Ceftriaxona 1 g a cada 24h IV<br>- Amoxicilina-Clavulanato 875/125 mg vo duas vezes por dia<br>$\beta$ -lactamase negativo confirmado:<br>- Ampicilina 2 g IV q6h<br>- Amoxicilina 1 g vo a cada 8h | - TMP-SMX 5-10 mg/kg de componente TMP q12h IV/po<br>- Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12h ou 750 mg vo duas vezes por dia<br>- Levofloxacina 750 mg vo/IV a cada 24h<br>- Doxiciclina 100 mg vo duas vezes por dia<br>- Azitromicina 500 mg x 1 no dia 1, depois 250 mg uma vez ao dia x 4 dias |  |

#### Stewardship

- O paciente pode ser transferido para terapia quando melhorar clinicamente e for capaz de tomar medicamentos orais.
- Duração: Tratar por 5-7 dias ( [N Engl J Med 370:543, 2014](#) )
- Os antibióticos podem ser descontinuados com segurança após 5 dias em pacientes que estão afebris por 48 horas ou mais e **não têm mais do que um** dos seguintes ( [JAMA Intern Med 2016 Set 1;176\(9\):1257-65](#) ):
  - PA sistólica < 90 mm Hg
  - Frequência cardíaca > 100/min
  - Frequência respiratória > 24/min
  - Saturação arterial de oxigênio < 90% ou PaO<sub>2</sub> em ar ambiente menor que 60 mm Hg

#### Comentários

- Referência: [J Infect 65:496, 2012](#).

## Pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*

- Terapia específica para *S. pneumoniae*.
- Cultura de sangue ou escarro positiva para *S. pneumoniae* ou antígeno urinário positivo ou teste de amplificação de ácido nucléico (NAAT) positivo.
- Os dados indicam capacidade razoável para detectar *S. pneumoniae* por cultura durante as primeiras 10 horas da exposição do paciente à terapia antibiótica eficaz: [Clin Infect Dis 58:1782, 2014](#).

#### Etiologias

- *Streptococcus pneumoniae*

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide |                      |  |
|------------------------------------------------|----------------------|--|
| Regimes primários                              | Regimes alternativos |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p><b>Para organismo suscetível à penicilina (CIM <math>\leq 2 \mu\text{g/mL}</math>):</b></p> <p>Penicilina G 2 milhões U IV q4h</p> <p>Ceftriaxona 2g IV q24h ou Cefotaxima 2g IV a cada 8h</p> <p>Amoxicilina 1 g/vid</p> <p>Doxiciclina 100 mg vo duas vezes por dia</p> <p><b>Para organismo intermediário ou resistente à penicilina (CIM <math>&gt;2 \mu\text{g/mL}</math>)</b></p> <p>Ceftriaxona 2g IV q24h ou Cefotaxima 2g IV a cada 8h (quando disponível fora dos EUA)</p> <p>Ceftarolina 600 mg IV a cada 12h</p> <p>Vancomicina 15-20 mg/kg q8-12h (pode ser preferível se penicilina MIC <math>&gt;4 \mu\text{g/mL}</math>)</p> | <p>Cepas sensíveis, intermediárias ou resistentes à penicilina (nível alto):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Levofloxacino 750 mg vo/IV a cada 24h ou Moxifloxacino 400 mg vo/IV</li> <li>- Linezolida 600 mg vo/IV a cada 12h</li> <li>- Clindamicina 600 mg IV a cada 8h</li> </ul> <p>documentar a suscetibilidade se a cepa for intermediária ou resistente à penicilina</p> |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

#### Stewardship

- Tratar até que o paciente esteja afebril, 3-5 dias (mínimo de 5 dias de terapia). Devido ao aumento da resistência, confirme a susceptibilidade se for utilizado um macróido.
- Aumento da resistência a beta-lactâmicos e macrólidos, particularmente a estes últimos na Europa ( [Curr Opin Pulm Med 19:209, 2013](#) ).
- Para obter as recomendações atuais do CDC para vacinas pneumocócicas , [clique aqui](#) .  
Revisão da nova vacina conjugada de proteína 20 valente: [Clin Infect Dis 73:e1489, 2021](#) .

#### Comentários

- O pneumococo é identificado em 10-15% dos pacientes com pneumonia. Como a prevalência etiológica de *Strep. pneumoniae* faleceu ao longo dos anos, a frequência de vírus respiratórios (25%) aumentou ( [Clin Infect Dis 2017; 65:1736](#) ).

## TRATO URINARIO

### ITU, Aguda, Não Complicada, Adulto, Feminino

- Infecção aguda não complicada do trato urinário (ITU) (cistite, uretrite) em mulheres adultas sem sinais e sintomas de infecção do trato urinário superior.
- A urocultura deve ser considerada em pessoas com ITU recente ou em áreas de alta resistência antimicrobiana.
- Se houver risco de doença sexualmente transmissível (DST) e sintomas de uretrite, considere o tratamento para [clamídia](#) .

#### Etiologias

- Enterbacterales ( *E. coli* (75% - 95)%, *Klebsiella* sp.)
- *S. saprophyticus*

- Enterococci e/ou *Streptococcus agalactiae* (GpB Strep) em culturas de urina de fluxo médio geralmente produzem resultados falsos positivos: [N Engl J Med 369:1883, 2013](#) ; [N Engl J Med 369:1959, 2013](#) .

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Regimes primários                                                                                                                                                                          | SteRegime alternativo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <p>TMP-SMX -DS 1 tab duas vezes ao dia x 3 dias (se a prevalência local de resistência a TMP/SMX for &lt; 20%)</p> <p>Nitrofurantoína (Macrobid) 100 mg vo duas vezes por dia x 5 dias</p> | <p>Fosfomicina 3 gmvox 1 dose (recomendação de 1ª linha de acordo com as diretrizes da IDSA de 2011, mas menos eficaz que a nitrofurantoína em um RCT JAMA 2018;319:1781 )</p> <p>Ciprofloxacino 250 mg duas vezes por dia ou liberação prolongada 500 mg a cada 24 horas x 3 dias</p> <p>Levofloxacino 250 mg a cada 24h x 3 dias</p> <p>Amoxicilina-clavulanato 875/125 mg duas vezes por dia x 5-7 dias</p> <p>Cefalexina 500 mg duas vezes por dia x 5-7 dias</p> |  |

#### Stewardship

- [A bacteriúria assintomática](#) (ASB) não deve ser tratada na maioria das populações de pacientes. ASB é comumente associada à piúria e a presença de leucócitos não justifica tratamento. A triagem e o tratamento com ASB são recomendados apenas na gravidez e em pessoas submetidas a procedimentos urológicos invasivos.
- A chave é tratar os pacientes com regimes recomendados para a duração adequada. Apesar da implantação das Diretrizes da IDSA de 2011, os provedores continuam a tratar pacientes com regimes incorretos por períodos prolongados. ( [Open Forum Infect Dis. 2015; 26](#) )
- *E. coli* está aumentando tanto para TMP/SMX quanto para Fluoroquinolonas. Revisão da gestão de uropatógenos multirresistentes: [Clin Infect Dis 2016;63:960](#).
  - Os produtores de ESBL são frequentemente suscetíveis a fosfomicina e ertapenem
  - *E. coli* produtora de beta-lactamase (ESBL) de espectro estendido e *Klebsiella* sp. problemático por causa da resistência a múltiplas drogas.
  - Se falhar no curso de 3 dias, cultive e trate por 2 semanas.

#### Comentários

- Gravidez:
  - Terapia de 7 dias recomendada
  - Descontinuar ou não usar sulfonamidas (TMP-SMX) próximo ao termo (2 semanas antes do EDC) devido ao aumento potencial do kernicterus
  - Não usar nitrofurantoína no último trimestre da gravidez ou durante o trabalho de parto por medo de causar anemia hemolítica no recém-nascido
  - Evite fluoroquinolonas durante a gravidez
- Fenazopiridina (Pyridium) 200 mg três vezes ao dia x 2 dias aos esquemas acima para reduzir os sintomas

- Diretrizes da IDSA para tratamento de cistite e pielonefrite agudas e não complicadas: [Clin Infect Dis 52:e103, 2011.](#)
- Comentários: [N Engl J Med 366:1028, 2012](#); [Clin Infect Dis 57:719, 2013](#).
- Cefpodoxima inferior a ciprofloxacina para cistite não complicada ( [JAMA 307:583, 2012](#) ).

## ITU, Adulto, Masculino

- Infecção do trato urinário (ITU); cistite.
- Diagnóstico: disúria, frequência, urgência +/- dor suprapúbica
- Se sexualmente ativo, descartar cistite gonocócica e infecção por chlamídia (avaliar com NAAT)
- Se infecção recorrente, avaliar prostatite
- Cistite mais sintomas de obstrução da saída da bexiga = [prostatite bacteriana aguda concomitante](#)
- Qualquer indício de obstrução, avalie via imagem o mais rápido possível

### Etiologias

- *E. coli* (75% - 95%)
- Outras Enterobacteriaceae

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                     |                                                                                                                                                                                                                 |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Regimes primários                                                                                                  | Regime alternativo                                                                                                                                                                                              |  |
| TMP-SMX -DS 1 tab duas vezes ao dia x 7 dias (se a prevalência local de resistência a TMP/SMX for < 20%)           | Amoxicilina-clavulanato 875/125 mg duas vezes por dia x 7 dias<br>Cefalexina 500 mg qid x 7 dias                                                                                                                |  |
| Ciprofloxacina 500 mg vo duas vezes ao dia x 5-7 dias ou liberação prolongada 1000 mg vo uma vez ao dia x 5-7 dias | Cefdinir 300 mg duas vezes por dia x 7 dias<br>Pivmecillinam 400 mg duas vezes ao dia por 7 dias (quando disponível)                                                                                            |  |
| Levofloxacina 750 mg vo uma vez ao dia x 5-7 dias                                                                  | Fosfomicina 3 gm vo em dias alternados x 1-3 doses (recomendação de 1ª linha de acordo com as diretrizes da IDSA de 2011, mas menos eficaz que a nitrofurantoína em um RCT <a href="#">JAMA 2018;319:1781</a> ) |  |
| Nitrofurantoína (Macrobid) 100 mg vo duas vezes por dia x 7 dias                                                   |                                                                                                                                                                                                                 |  |

### Stewardship

- Duração da terapia: > 7 dias de tratamento não foi associado a menos recaídas, mas foi associado a taxas mais altas de infecção por *C. difficile* ( [JAMA Intern Med 2013; 173:1153](#) ).

### Comentários

- **Drogas sem penetração prostática** : Nitrofurantoína, beta-lactâmicos e fosfomicina não penetram na próstata, o significado em pessoas com cistite não é claro.
- **Outras considerações importantes** : Para ITUs recorrentes, avalie a HPB ou outras causas de obstrução. Se ITU recorrente com o mesmo patógeno, considere prostatite crônica.
- Um RCT de pacientes com ITUs complicadas (35% homens) mostrou que 5 dias de terapia foram tão eficazes quanto 10 dias. ( [Urologia 2008; 71:17](#) )

## ITU, Aguda, Criança, Idade $\geq 2$ meses

- Infecção aguda do trato urinário em crianças com idade  $\geq 2$  meses.
- O diagnóstico deve ser baseado em AU anormal (leucócitos, esterase leucocitária ou nitrito) E  $>50.000$  UFC/mL de um patógeno urinário
- A cultura de amostras de urina ensacadas não é confiável e não deve ser usada. Amostras ensacadas podem ser usadas para AU
- Amostra limpa no meio do vazio em crianças mais velhas e adolescentes pode ser aceitável se puder ser obtida de forma confiável
- As hemoculturas devem ser obtidas em crianças com aparência tóxica
- Dor no flanco, febre persistente e outros sintomas sistêmicos podem sugerir doença do trato superior

### Etiologias

- Bactérias entéricas ( *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* ), *Enterococcus sp.*

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Regime alternativo                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <p>A terapia IV pode ser preferida para crianças gravemente doentes ou para aquelas que não podem receber terapia oral. Terapia oral geralmente igualmente eficaz</p> <p>A terapia empírica deve ser baseada em padrões locais</p> <p><b>Opções de terapia IV para uso empírico:</b></p> <p>Ceftriaxona 75-100 mg/kg IV uma vez ao dia</p> <p>Ceftazidima 50 mg/kg IV a cada 8 h</p> <p>Cefotaxima (quando disponível fora dos EUA) 50 mg/kg IV a cada 8 h</p> <p><b>Opções orais:</b></p> <p>Amoxicilina-Clavulanato 10-15 mg/kgvo a cada 8 h</p> <p>Cefalexina 50-100 mg/kg/dia dividida a cada 8 h</p> <p>TMP-SMX 6-12 mg/kg/dia Componente TMPvdividido a cada 12 h</p> <p>Cefixima 8 mg/kgvo uma vez ao dia</p> <p>Cefpodoxima 10 mg/kg/dia fracionada a cada 12 h</p> | <p>Ciprofloxacina 20-30 mg/kg em 2 doses divididas até a dose máxima de 1500 mg por dia. •</p> <p>A ciprofloxacina não é aprovada pela FDA para ITUs não complicadas em pessoas &lt; 18 anos (é aprovada para <b>ITUs complicadas</b> nessa faixa etária).</p> |  |

### Stewardship

- Tratar 7-14 dias, mudar para terapia oral quando melhorar e for capaz de tolerar a terapia oral. Meninas pós-púberes podem ser tratadas como mulheres adultas
- Obtenha ultrassonografia renal dentro de 6 semanas para primeira ITU em crianças < 24 meses de idade. Obtenha imediatamente se estiver gravemente doente
- Para crianças >24 meses, obtenha ultrassonografia renal se ITU recorrente ou atípica
- A uretrocistografia miccional (VCUG) não é mais recomendada rotineiramente, a menos que a ultrassonografia mostre hidronefrose, evidências sugerindo refluxo grave ou obstrução

- Consulte [Pediatrics 128:595, 2011](#) para discussão das diretrizes de tratamento e quando considerar a profilaxia para ITU recorrente.

## ITU, Aguda, Criança, Idade < 2 meses

- Lactentes apresentando febre. ITU presente em 7-15%. Taxas mais altas em homens não circuncidados > mulheres > homens circuncidados.
- O diagnóstico requer cultura de urina
  - >50.000 ufc/mL de uropatogênico de espécime cateterizado ou suprapúbico considerado positivo. Achados de AU favoráveis especialmente para contagens de colônias 10.000-50.000/mL. A AU pode ser normal em 6-10%. [Pediatrics.2018 fev;141\(2\).Epub 2018 jan 16.](#)
  - Culturas de amostras de urina ensacadas não são confiáveis.
- Bacteremia concomitante em 4-7%
- As hemoculturas devem ser realizadas em lactentes com ITU. Exame de LCR e culturas são recomendados se <30 dias de idade, mal-estar ou febril

### Etiologias

- *E. coli*
- *Klebsiella sp.*
- *Enterobacter sp.*
- *Enterococcus sp.*
- *estreptococos do grupo B*
- *Proteus sp.*
- *Citrobacter sp.*
- *Staph sp.*

| Regimes e observações obtidos do Sanford Guide                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--|
| Regimes primários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | SteRegime alternativo |  |
| <p>A terapia empírica é a mesma que para outros lactentes febris.</p> <p>Comece com terapia IV:</p> <p>Ampicilina e Gentamicina tradicionalmente usadas sozinhas, mas com base nas altas taxas de resistência à ampicilina em <i>E. coli</i>, recomenda-se adicionar uma cefalosporina de terceira geração.</p> <p>Ceftriaxona 75-100 mg/kg/dia uma vez ao dia</p> <p>Para bebês prematuros ou nascidos a termo com hiperbilirrubinemia, Cefotaxima 150-200 mg/kg/dia div a cada 8h (quando disponível fora dos EUA) ou Ceftazidima 100 mg/kg/dia div a cada 8h são preferíveis à Ceftriaxona devido ao risco teórico de aumento da bilirrubina.</p> | Nenhum                |  |

### Stewardship

- Pacientes com culturas positivas, mas sem sintomas ou piúria, não necessitam de terapia
- Ajuste a terapia com base nos resultados da cultura.
- Não há dados claros sobre a duração ideal e a via de terapia.
- Duração habitual 10-14 dias.
- A terapia IV geralmente continua até que a infecção do LCR e a bacteremia sejam descartadas e o paciente melhore. Muitos médicos mudam para terapia oral de alta dose após melhora

sustentada, evitando a necessidade de linha central, mesmo com bacteremia transitória se o LCR estiver normal

#### Comentários

- Obtenha ultrassonografia renal em todos os lactentes após o início da terapia.
- **A ceftriaxona é contraindicada** em neonatos se eles precisarem (ou se espera que precisem) de tratamento com soluções IV contendo cálcio, incluindo infusões contínuas contendo cálcio, como nutrição parenteral total
- Cistouretrografia miccional (VCUG) reservado para crianças com ultrassom sugestivo de refluxo, obstrução ou anormalidade estrutural significativa.
- Referências: [Pediatr Infect Dis J 33:342, 2014](#), [Pediatrics 116:644, 2005](#).

## SECÇÃO III - MICRORGANISMOS

## Observações BRCAST

Através da PORTARIA Nº 64, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2018, ficou determinado aos laboratórios da rede pública e rede privada, de todas as Unidades Federadas, a utilização das normas de interpretação para os testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), tendo como base os documentos da versão brasileira do European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST / versão BrCAST).

Pontuamos aqui as principais observações pertinentes para uma boa leitura interpretativa dos testes de sensibilidade a antimicrobianos.

### Pontos de corte

Os pontos de corte do BrCAST-EUCAST são utilizados para categorizar os resultados em três categorias de sensibilidade:

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S | Sensível, dose padrão: Um microrganismo é categorizado como Sensível, dose padrão quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando o regime de dose padrão do agente.                                                                                 |
| I | Sensível, aumentando exposição: Um microrganismo é categorizado como Sensível, aumentando exposição * quando há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico devido ao aumento da exposição ajustando-se o regime de dosagem ou sua concentração no local de infecção. |
| R | Resistente: um microrganismo é categorizado como Resistente quando há alta probabilidade de falha terapêutica mesmo quando há aumento da exposição.                                                                                                                     |

\* Exposição é uma função de como o modo de administração, dose, intervalo entre as doses, tempo de infusão assim como a distribuição, metabolismo e excreção do antimicrobiano influenciam o microrganismo no local de infecção.

### Enterobacteriales

- Os pontos de corte para aminopenicilinas ao testar Enterobacterales são baseados na administração intravenosa. Os pontos de corte para administração oral são relevantes apenas para infecções não complicada do trato urinário. Pontos de corte para outras infecções estão em revisão.

## Acinetobacter sp. (complexo baumannii, pittii, nosocomialis)

- Acinetobacter baumannii causa uma variedade de infecções locais e sistêmicas em pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos
  - Patógeno oportunista adquirido em hospital, causa frequente de pneumonia associada à ventilação mecânica
  - Pode causar uma variedade de outras infecções: por exemplo, tecidos moles, feridas e ossos; ITUs; meningite; infecções oculares
  - Qualquer um dos itens acima pode estar associado à bacteremia.
- Resistência é um problema
  - Acinetobacter sp. têm entre o maior número e variedade de mecanismos de resistência de todos os bacilos gram-negativos
    - Cerca de 50% dos isolados de Acinetobacter baumannii demonstram resistência a múltiplas drogas (MDR).** Em certos locais, % substancial de isolados demonstram extensa resistência a medicamentos e até mesmo resistência a vários medicamentos
    - Mecanismos de resistência, sozinhos ou em combinação, incluem:**

- Produção de beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs)
- Produção de cefalosporinases AmpC (raro)
- Produção de serina-, metalo- e OXA-carbapenemases
- Produção de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos
- Alteração nos locais de ligação do alvo da droga, por exemplo, locais da proteína de ligação à penicilina e mutações da DNA girase
- Presença de bombas de efluxo
- Proteínas porinas mutantes com subsequente diminuição da permeabilidade da membrana externa
- Clinicamente, a confiança está nos padrões fenotípicos in vitro de resistência. Fora de um ambiente de pesquisa, não é possível identificar qual mecanismo, ou combinação de mecanismos, é responsável pelo relatório do laboratório de resistência a antibióticos.
- Para uma discussão mais aprofundada sobre classes e mecanismos de resistência a medicamentos. Consulte Comentários para outras referências recentes sobre a evolução das considerações e opções de tratamento.

#### Classificação

- Bacilo gram negativo cocobacilar não fermentativo estritamente aeróbico
- Cinco espécies de *Acinetobacter* estão associadas a doenças humanas:
  - *Acinetobacter baumannii* é o mais importante, responsável por 80% das infecções
  - *A. pittii* e *A. nosocomialis* também são considerados clinicamente importantes
  - *A. seifertii* e *A. dijkschoorniae* também isolados de espécimes clínicos humanos
- *Acinetobacter calcoaceticus* é considerado um organismo ambiental não patogênico, raramente envolvido em causar doenças
- Referência de taxonomia: [Future Sci OA. 2019. doi: 10.2144/fsoa-2018-0127](https://doi.org/10.2144/fsoa-2018-0127)

#### Regimes primários

- **As opções de tratamento abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica**
  - ITU complicada
  - Pneumonia bacteriana associada ao ventilador/ Pneumonia bacteriana adquirida no hospital
  - Bacteremia
  - Meningite: ver Comentários

| relatórios de laboratório                                                                                                | Modificando Circunstâncias                                                          | Regimes recomendados                                                                                                                                                                                                                                                   | Comentários                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Acinetobacter</i> no escarro ou local do corpo estéril, resultados de suscetibilidade a antibióticos pendentes</b> | <b>Taxa local de MDR &lt;10-15%</b> , não gravemente doente, monoterapia é razoável | terapia empírica<br>Cefepima 2 g IV a cada 8 horas OU<br>Meropenem 2 g IV infundido por 3 horas e repetir a cada 8 horas (regimes de infusão contínua em ensaio clínico) OU<br>Ampicilina-sulbactam 9 g ( 6 g amp/3 g de sulb) IV por 4 horas e repetir a cada 8 horas | Nenhuma fonte comercial para sulbactam sozinho. Dose alta: ( <a href="https://doi.org/10.1007/s12242-019-0127-1">Eur J Pharm Sci 136:104940, 2019</a> ) |

|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                         | <b>Taxa local de MDR &gt; 10-15%</b><br>e/ou o paciente está gravemente doente, considere a terapia combinada para aumentar as chances de administrar pelo menos um medicamento ativo: | terapia empírica<br>Ampicilina-sulbactam 9 g (6 g amp/3 g sulb) IV infundido durante 4 horas e repetir a cada 8 horas + Meropenem 2 g IV infundido durante 3 horas e repetir a cada 8 horas + Polimixina B 2,5 mg/kg dose de ataque IV infundida durante 2 horas então, começando 12 horas depois, 1,5 mg/kg IV infundido durante 1 hora a cada 12 horas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Suscetibilidade a múltiplos antibióticos</b>                                                         |                                                                                                                                                                                        | Monoterapia com Cefepime, Meropenem ou Ampicilina-sulbactam como acima (ver Comentários)                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Resistência a todas as cefalosporinas, aztreonam e carbapenêmicos; suscetibilidade a polimixinas</b> |                                                                                                                                                                                        | Recomendar consulta de doenças infecciosas<br>Cefiderocol 2 g a cada 8h IV durante 3 horas (ver Comentários: aprovado pela FDA para tratamento de ITUs complicadas e VABP/HABP)                                                                                                                                                                          | Outra opção: terapia combinada com um ou mais dos seguintes se suscetível in vitro (ver Comentários):<br>Minociclina 200 mg IV x uma dose e depois 100 mg IV a cada 12 h ± Amicacina (mais ativa que gentamicina; verifique a função renal e monitore os níveis séricos) ± Ampicilina-sulbactam 9 g de sulbactam (6 g Amp/ 3 g de sulbactam) IV durante 4 horas e repetir a cada 8 horas |
| <b>Resistência a todos os antibióticos testados, incluindo polimixinas</b>                              |                                                                                                                                                                                        | Nenhuma terapia eficaz conhecida: Recomende consulta de doenças infecciosas<br>Considere Cefiderocol 2 g a cada 8h IV durante 3 horas (aprovado pela FDA para tratamento de ITUs complicadas e VABP)                                                                                                                                                     | Ver comentários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

#### Regimes alternativos

- Laboratório relata suscetibilidade a vários antibióticos

- Alguns isolados podem ser suscetíveis a:
  - Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 8 horas ou Levofloxacina 750 mg IV a cada 24 horas
  - TMP-SMX 10 mg/kg/dia (componente TMP) IV dividido q8h ou q12h ( Ann Pharmacother 2018; 52:120 )
- O laboratório relata MDR ou resistência extensa a medicamentos
  - Teste para suscetibilidade in vitro para:
    - Aminoglicosídeos:
      - A amicacina é mais frequentemente ativa in vitro do que a gentamicina ( Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e01154-19 )
      - Plazomicina : Aminoglicosídeo estável na presença de enzimas que inativam a gentamicina, a tobramicina e a amicacina. Relatórios observacionais limitados de sucesso versus patógenos MDR.
    - Eravaciclina e Omadaciclina : Tetraciclina de próxima geração. Melhor farmacocinética do que a Tigeciclina. Ativo in vitro vs Acinetobacter. Sem dados clínicos.

#### Stewardship

- **Duração da terapia** : Independentemente do local da infecção, a duração da terapia não é clara e deve ser guiada pela resposta clínica.

#### Comentários

- No modelo in vitro de fibra oca, as cepas de Acinetobacter pan-resistentes a drogas foram consideradas suscetíveis à combinação de altas concentrações de Ampicilina-sulbactam + Meropenem + Polimixina B ( [Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e01268-16](#) ).
- Não é possível assumir que a resistência in vitro de um carbapenem prevê a resistência de outro sem testar.
  - Acinetobacter é intrinsecamente resistente ao Ertapenem.
  - Suscetibilidade ao Meropenem pode não indicar suscetibilidade ao Imipenem e vice-versa
- A terapia combinada com Polimixina + Meropenem não é mais eficaz do que a polimixina sozinha ( [Lancet Infect Dis 2018; 18:391](#) ). Outros estudos não encontraram benefício em combinar uma polimixina com rifampicina ou tigeciclina
- Considerações específicas do tratamento da doença:
  - **Pneumonia por Acinetobacter:**
    - Com base nos dados atuais, não é possível recomendar antibioticoterapia adjunta por inalação/nebulização devido à falha em mostrar benefício em dois ensaios clínicos randomizados prospectivos
  - **Para meningite devido a espécies de Acinetobacter:**
    - Se possível, remova os dispositivos do SNC que possam ser uma fonte
    - Se suscetível, Meropenem é o carbapenem preferido devido à penetração no SNC e menor risco de convulsões em comparação com outros carbapenems
    - Se resistência ao Meropenem, intraventricular ou saco lombar: [Colistina](#) ; ampla gama de doses recomendadas: 0,75 mg a 7,5 mg de Colistin Base Activity por dia
  - **Para ITU:**
    - Se for necessária terapia sistêmica e resistente a carbapenem, use [colistina](#) , pois as concentrações de polimixina B na urina são muito baixas
    - Se possível, remova o cateter de Foley
- Terapia combinada:

- **A combinação de Meropenem + polimixina (polimixina B ou colistina) não é recomendada:**
  - Com base em um estudo controlado randomizado com falha ( [Lancet Infect Dis 2018;18:391-400](#) ) de 406 pacientes com infecções graves devido a bactérias Gram-negativas não susceptíveis a carbapenem, 77% das quais estavam infectadas com *Acinetobacter baumannii*.
    - A taxa de falha clínica (83% para Colistin e 81% para a combinação) e a taxa de mortalidade (46% para Colistin e 52% para a combinação) não foram melhores com a combinação do que com Colistin em monoterapia.
      - Na análise de subconjunto, pacientes infectados com cepas resistentes a carbapenêmicos e colistina, a mortalidade foi menor com monoterapia com colistina, apesar da resistência in vitro ( [Clin Infect Dis 2019;69:769](#) )
    - Os resultados não foram melhores em pacientes que receberam terapia empírica precoce com colistina, com ou sem meropenem ( [Clin Infect Dis 2018; 67:1815](#) ).
    - O estudo não tinha poder para comparar a eficácia versus infecções por *Klebsiella* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenem
- **Uso de outros agentes**
  - **Doripenem** não está aprovado para tratar qualquer tipo de pneumonia e não está aprovado para doses > 500 mg a cada 8 horas.
  - **A tigeciclina** não é recomendada devido às concentrações séricas subterapêuticas na bacteremia, além do risco aumentado de mortalidade por todas as causas em comparação com outros agentes ( [Clin Infect Dis 2012 Jun;54\(12\):1699](#) )
  - **Minociclina IV :**
    - Experiência clínica limitada ( [Infect Dis Ther 2017; 6:199](#) )
    - Dados in vitro ( [Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e01154-19](#) ) indicam suscetibilidade de 67-86% dos isolados clínicos
    - Em estudo retrospectivo de 76 pacientes, cura clínica e erradicação microbiológica em 79% e 82% daqueles com infecção monomicrobiana ( [Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e01154-19](#) )
  - **cefiderocol**
    - Ampla gama de atividade antibacteriana contra Gram-negativos que produzem ESBLs, AmpC cefalosporinases, oxacilinases, serina carbapenemases (KPCs), metalo-beta-lactamases (NDM, VIM)
    - **Resultados de ensaios clínicos inconclusivos**
      - **Cefiderocol vs. Melhor Terapia Disponível (BAT)**
        - Estudo aberto randomizado de baixa potência de pacientes com pneumonia nosocomial, sepse, ITU complicada e bacteremia devido a bacilos gram-negativos produtores de carbapenemase: mortalidade por todas as causas de 28 dias foi de 9/49 (18,4%) com BAT e 25/101 (24,8% ) com terapia com cefiderocol (não estatisticamente significativo): [Lancet Infect Dis 2021; 21: 226](#)
      - **Cefiderocol vs alta dose de meropenem para tratamento de HABP/VABP** devido a BGN resistente em estudo randomizado duplo-cego

- Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas não foi inferior a meropenem 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas. Em 16 pacientes com *Acinetobacter* resistente a meropenem, a mortalidade por todas as causas no dia 14 foi de 0% em 5 pacientes tratados com cefiderocol e 46% em 11 pacientes tratados com meropenem ( [Lancet Infect Dis 2021; 21: 213](#) )
- Referências: considerações e opções de tratamento em evolução
  - Orientação de tratamento IDSA ( [Clin Infect Dis 2022, 74:2089](#) )

## Escherichia coli

- *A Escherichia coli* causa uma variedade de infecções, desde infecções não complicadas do trato urinário até infecções potencialmente fatais do abdômen, pele e tecidos moles, pulmão, SNC e outros locais, tanto em hospedeiros sadios quanto imunocomprometidos.
- Os regimes de tratamento sugeridos nesse manual são para terapia parenteral de infecções mais graves e com base no status de detecção de patógenos e resultados de suscetibilidade in vitro. Serão abordadas:
  - **Terapia empírica** : Patógeno detectado, mas suscetibilidade in vitro pendente/indisponível
  - **Terapia específica**: Patógeno detectado e suscetibilidade in vitro relatada
  - Para uma discussão detalhada das classes e mecanismos de resistência aos antimicrobianos veja a seção I.

Regimes primários

**As opções de tratamento abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica**

| Relatórios de laboratório:                                                               | Circunstâncias modificadoras                          | Regimes recomendados                                                                                                                                                                                                                                                             | Comentários |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Isolamento de <i>E. coli</i> , terapia empírica, resultados de suscetibilidade pendentes | Taxa local de resistência <10%                        | Ceftriaxona 2 g IV a cada 24h (idade < 60 anos) 1 g IV a cada 24h (idade ≥ 65 anos)<br>Ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12h ou Levofloxacino 750 mg IV a cada 24h<br>Piperacilina-tazobactam 4,5 g IV durante 30 min e 4 horas depois iniciar 3,375 g IV durante 4h e repetir q8h |             |
|                                                                                          | Taxas locais de resistência a ESBL (beta-lactamase de | Meropenem 1-2 g IV a cada 8h ou Ertapenem 1 g IV a cada 24h                                                                                                                                                                                                                      |             |

|                                                                                                                                                                         |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                         | espectro estendido)<br>>10%                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Suscetibilidade a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima ou cefepima</b>                                                                                    | Não é um produtor de ESBL; escolha do agente com base na suscetibilidade confirmada | Ceftriaxona 2 g IV a cada 24h (idade < 60 anos) 1 g IV a cada 24h (idade ≥ 65 anos)<br>Ciprofloxacino 400 mg IV a cada 12h ou Levofloxacino 750 mg IV a cada 24h<br><br>Meropenem 1-2 g IV q8h<br><br>Imipenem-cilastatina 500 mg IV a cada 6 horas Ertapenem 1 g IV a cada 24 horas | Ampicilina 1-2 g IV q4-6h se suscetível                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Resistência a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima ou cefepima (ESBL), suscetível a carbapenêmicos</b>                                                    | Provável produtor de ESBL                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <i>E.coli</i> pode ser suscetível a Piperacilina-tazobactam in vitro, mas pode falhar clinicamente. não recomendado para bacteremia, infecções graves. Ref: <a href="#">Clin Infect Dis 72:1109, 2021</a> .<br>Considere o uso de dose mais alta de Meropenem infundido durante 3 horas a cada 8 horas para infecções mais graves |
| <b>Resistência aos agentes acima e Meropenem ou Imipenem ou ambos, mas suscetível a Ceftazidima-avibactam e Meropenem-vaborbactam e Imipenem-cilastatina-relebactam</b> | Padrão consistente com produção de Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)        | Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV em 2 horas a cada 8h Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3h a cada 8h Imipenem-cilastatina-relebactam 1,25 g IV em 30 min a cada 6h se CrCl > 90 mL/min                                                                                         | Consulta de doenças infecciosas recomendada Ver <a href="#">Clin Infect Dis 2019; 68:519</a> ;<br><a href="#">Agentes Antimicrobianos Chemother. 2019;63:e01551-18</a> para discussão do surgimento de mutantes resistentes com esses agentes                                                                                     |

|                                                                                                                        |                                                                  |                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                        |                                                                  |                                                                                                                                                    | Ver comentários                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Resistência a acima e Ceftazidima-avibactam, Meropenem-vaborbactam, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, TMP-SMX</b> | O padrão é consistente com a produção de uma metalocarbapenemase | Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV durante 3h q8h + Aztreonam 2 g IV durante 3h q8h (ver Comentários)<br>OU<br>Cefiderocol 2 g IV durante 3h a cada 8h | Doenças infecciosas consultar recomendado.<br>Com base na suscetibilidade in vitro, meropenem-vaborbactam mais aztreonam pode ser uma opção, embora a eficácia não tenha sido comprovada.<br><br>Veja os comentários abaixo |

#### Regimes alternativos

- **Cepa ESBL-negativa e suscetibilidade confirmada ao agente específico**
  - Cefazolina 2 g IV q8h
  - TMP-SMX administrado como 10 mg/kg/d de componente TMP em 2-3 doses divididas
  - Amoxicilina-clavulanato 1,2-2,4 g IV a cada 8h (quando disponível; não disponível nos EUA)
  - Ampicilina-sulbactam 3 g IV q6h
  - (Gentamicina ou Tobramicina) 5-7 mg/kg q24h, dose ajustada para função renal
- **Outras alternativas para cepas ESBL-positivas:**
  - Ceftolozane-tazobactam 1,5 g IV a cada 8h
  - Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV durante 2 horas a cada 8 horas
  - Temocilina 2 g IV q12h (disponível na Bélgica e no Reino Unido, mas não nos EUA)
  - Gentamicina ou Tobramicina: 5-7 mg/kg q24h, se suscetível
  - Plazomicina: 15 mg/kg uma vez ao dia x 4-7 dias (se disponível) (aprovado pela FDA apenas para ITU complicada)
  - Para UTI, outra opção:
    - Cistite: Fosfomicina 3 gvo x uma dose
    - Pielonefrite (onde a formulação IV está disponível): Fosfomicina 6 g IV a cada 8h
  - NOTA: Piperacilina-tazobactam não é recomendado devido a falhas no tratamento, talvez devido ao efeito do inóculo
- **Cepa resistente a carbapenemase, suspeita de fenótipo metalo-beta-lactamase (resistente a Ceftazidima-avibactam e Meropenem-vaborbactam)**
  - Consultar a CCIH
  - Plazomicina 15 mg/kg uma vez ao dia x 4-7 dias (se disponível) (aprovado pela FDA apenas para ITU complicada)
  - Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV durante 3 horas a cada 8 horas + Aztreonam 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas. **NOTA: As duas drogas devem ser infundidas concomitantemente**

- Uma recomendação de último recurso baseada inteiramente em dados in vitro e relatos de casos: [Antimicrob Agents Chemother 2017 Mar 24;61\(4\). pii: e02243-16](#) )
- Com base na resistência do aztreonam à hidrólise por metalo-beta-lactamases; use a ceftazidima-avibactam para proteger o aztreonam da hidrólise por ESBLs concomitantes. Consulte [J Antimicrob Chemother 2018; 73:1104](#) .
- Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3h a cada 8h +Aztreonam 2 g IV em 3h a cada 8h.
  - Atividade in vitro semelhante ao aztreonam mais ceftazidima-avibactam contra Enterobactales produtores de NDM e outras serinas  $\beta$ -lactamases não OXA, mas sem dados clínicos ( [Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e01426-19](#) ).
- Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas (ver Comentários)
- Omadaciclina e Eravaciclina ativa in vitro, mas sem dados clínicos

#### Stewardship

- Os carbapenêmicos devem ser reservados para infecções polimicrobianas para as quais é necessária cobertura anaeróbica ou para tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de ESBL
- Embora ativo contra ESBLs e beta-lactamases relacionadas, o uso de ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam e meropenem-vaborbactam deve ser reservado para pacientes com mecanismo documentado de resistência à carbapenemase.

#### Comentários

- O aztreonam não é hidrolisado por metallocarbapenemases (ceftazidima é), mas é inativado por ESBLs que são frequentemente produzidos concomitantemente com a carbapenemase. Avibactam inativa ESBLs. Consulte Antimicrob Agents Chemother 2017, 24 de março; 61(4). pii:e02243-16
- Cefiderocol: aprovado pela FDA para pacientes com ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes.
  - Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumonia, bacteremia ou cUTI, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para cefiderocol pts. vs 18,4% para pts BAT (não estatisticamente significativo).Referência: Clin Infect Dis 2019; 69 (supl.7): S519-S575
- Se houver resistência a Ertapenem, verifique a suscetibilidade a Meropenem ou Imipenem; se o isolado for suscetível a ambos, qualquer um deles pode ser usado.
- A combinação de Meropenem + Polimixina (Polimixina B ou Colistina) para terapia de bacilos gram-negativos MDR não é recomendada com base em falhas de tratamento em ensaio clínico controlado: Ocorreram falhas em um estudo controlado randomizado ( Lancet Infect Dis 2018 ; 18:391):
  - 77% dos pacientes inscritos tiveram infecções por Acinetobacter baumannii
  - O estudo foi insuficiente para avaliar a eficácia comparativa versus outras bactérias gram-negativas produtoras de carbapenemase.
- Produtor suspeito de metallo-beta-lactamase: Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3h a cada 8h + Aztreonam 2 g IV em 3h a cada 8h.
  - Atividade in vitro semelhante ao aztreonam mais ceftazidima-avibactam contra Enterobacterales produtoras de NDM e outras serinas  $\beta$  -lactamases não OXA, mas sem dados clínicos ( Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e01426-19 ).

- Plazomicina
  - Aprovado pela FDA para o tratamento de ITU complicada e pielonefrite (N Engl J Med 2019;380:729 );
  - Experiência observacional limitada com Plazomicina em combinação com Tigeciclina ou Meropenem para tratamento de infecções da corrente sanguínea multirresistentes ou pneumonia adquirida em hospital ou associada a ventilador (N Engl J Med 2019; 380:791 ).
- Agentes investigativos em desenvolvimento clínico tardio com atividade vs bacilos gram-negativos multirresistentes
  - Aztreonam-avibactam
- Diretrizes da IDSA sobre tratamento de ESBLs, carbapenemases e produção de AmpC ( Clin Infect Dis 2022;75:187 ), ( Clin Infect Dis 2022;74:2089).

## Klebsiella sp. (oxytoca, pneumoniae, variicola)

Klebsiella sp. causam uma variedade de infecções que variam de infecções não complicadas do trato urinário a infecções fatais do abdômen, pele e tecidos moles, pulmão, SNC e outros locais em hospedeiros saudáveis e imunocomprometidos. O complexo *Klebsiella pneumoniae* engloba o grupo de organismos que inclui *K. pneumoniae* e *K. variicola*.

Bacilos Gram negativos fermentativos anaeróbios facultativos.

- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella variicola*

As opções de tratamento abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica

| relatórios de laboratório                                                                      | Circunstâncias modificadoras                                                   | Regimes recomendados                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Comentários |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Klebsiella spp. identificado, resultados de suscetibilidade pendentes, terapia empírica</b> | Taxa local de resistência ESBL <10%                                            | Ceftriaxona 2 g IV a cada 24h (idade < 60 anos) 1 g IV a cada 24h (idade ≥ 65 anos)<br>Piperacilina-tazobactam: 4,5 gm dose de ataque em 30 minutos e então, começando 4 horas depois, 3,375 g IV em 4 horas e repetir a cada 8h<br>Ciprofloxacina: 400 mg IV duas vezes ao dia<br>Levofloxacina: 750 mg IV a cada 24h |             |
|                                                                                                | Taxas locais de resistência a ESBL (beta-lactamase de espectro estendido) >10% | Meropenem 1-2 g IV a cada 8h ou Ertapenem 1 g IV a cada 24h                                                                                                                                                                                                                                                            |             |

|                                                                                                                                       |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Suscetibilidade ao aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima ou cefepima.</b>                                                | Não é um produtor de ESBL; escolha do agente com base na suscetibilidade confirmada                 | Ceftriaxona 2 g IV a cada 24h (idade < 60 anos), 1 g IV a cada 24 h (idade ≥ 65 anos)<br>Piperacilina-tazobactam 4,5 gm dose de ataque durante 30 minutos e então, começando 4 horas depois, iniciar 3,375 g IV durante 4 horas e repetir a cada 8 horas<br>Ciprofloxacina 400 mg IV duas vezes por dia ou Levofloxacina 750 mg IV a cada 24h |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Resistência a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima ou cefepima (ESBL), suscetível a carbapenêmicos</b>                  | Provável produtor de ESBL                                                                           | Meropenem 1-2 g IV a cada 8h<br>Imipenem 500 mg IV a cada 6h<br>Ertapenem 1 g IV a cada 24h                                                                                                                                                                                                                                                   | Considere o uso de Ceftolozane-tazobactam 1,5 gm IV q8h como uma alternativa poupadora de carbapenem<br><b>NOTA :</b> Klebsiella sp pode parecer suscetível a Piperacilina-tazobactam in vitro, mas clinicamente pode falhar e não é recomendado. Para infecções mais graves, considere a dosagem de Meropenem a 2 g por infusão durante 3 horas a cada 8 horas.                                                                          |
| <b>Resistência aos agentes acima e Meropenem ou Imipenem ou ambos, mas suscetível a Ceftazidima-avibactam e Meropenem-vaborbactam</b> | Padrão consistente com a produção de Klebsiella pneumoniae carbapenemase ( <b>KPC</b> )             | Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundido em 3 horas a cada 8h (ver comentário abaixo)<br>Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3 horas a cada 8h<br>Imipenem-cilastatina-relebactam 1,25 g IV em 30 min. q6h (CrCl > 90 mL/min)                                                                                                           | Consulta de doenças infecciosas fortemente recomendada.<br>A resistência isolada a Ertapenem não indica necessariamente resistência cruzada a Meropenem ou Imipenem. Se suscetível a ambos os últimos, qualquer um pode ser usado.<br>Consulte <a href="#">Clin Infect Dis 2019; 68:519</a> ; <a href="#">Agentes Antimicrobianos Chemother. 2019;63:e01551-18</a> para discussão do surgimento de mutantes resistentes com esses agentes |
| <b>Resistência a acima e Ceftazidima-avibactam, Meropenem-vaborbactam,</b>                                                            | Este padrão in vitro é consistente com a produção de uma <b>metalo-beta-lactamase</b> . Resistência | Ceftazidima-avibactam 2,5 g em 3h IV a cada 8h + Aztreonam 2 g IV em 2h a cada 8h<br>OU                                                                                                                                                                                                                                                       | Consulta de doenças infecciosas fortemente recomendada.<br>Com base na suscetibilidade in vitro, meroopenem-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                            |                                                                |                                                   |                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, TMP-SMX</b>                         | frequentemente associada a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos | Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas | vaborbactam mais aztreonam pode ser eficaz.                           |
| <b>Resistência a polimixinas e a todos os outros antibióticos testados</b> |                                                                | Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas | Consulta de doenças infecciosas fortemente recomendada, se disponível |

### Regimes alternativos

- O laboratório relata que a cepa não produz uma ESBL e a suscetibilidade confirmada ao agente selecionado
  - Cefazolina 1 g IV q8h
  - TMP-SMX administrado como 10 mg/kg/dia (componente TMP) em 2-3 doses divididas
  - Amoxicilina-clavulanato 1,2 -2,4 g IV a cada 8h (quando disponível)
  - ( Gentamicina ou Tobramicina ) 7 mg/kg q24h, dose ajustada para função renal
- Cepa é um produtor de ESBL
  - Origem fora do trato urinário:
    - Ceftolozane-tazobactam 1,5 g em 3 horas IV a cada 8 horas
    - Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundido durante 3 horas a cada 8 horas
  - Fonte do trato urinário
    - Pielonefrite e outras ITUs complicadas
    - Temocilina 2 g IV q12h (quando disponível)
    - Fosfomicina IV 6 g IV durante 60 minutos a cada 8 horas (quando disponível)
- Cepa resistente a carbapenemase, suspeita de ser produtora de metalo-beta-lactamase
  - Plazomicina 15 mg/kg uma vez ao dia pode ser uma opção (aprovado pela FDA apenas para ITU complicada e a duração recomendada é de 4 a 7 dias).

### Stewardship

- Os carbapenêmicos devem ser reservados para o tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de ESBL ou para o tratamento de infecções anaeróbicas/aeróbicas mistas.
- Embora ativo contra ESBLs e beta-lactamases relacionadas, o uso de ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam e meropenem-vaborbactam deve ser reservado para pacientes com mecanismo documentado de resistência à carbapenemase.

### Comentários

- **Cefiderocol:** aprovado pela FDA para pacientes com ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes.
  - Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumonia, bacteremia ou ITU complicada, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para cefiderocol pts. vs 18,4% para pts BAT (não estatisticamente significativo).
- **Cepas produtoras de ESBL :**

- Fluoroquinolonas ou aminoglicosídeos podem ser eficazes se a cepa for suscetível, mas os produtores de ESBL são frequentemente resistentes concomitantemente
- **Para *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs)**
  - A combinação de Meropenem + polimixina (polimixina B ou colistina) **não é** recomendada com base em um estudo controlado randomizado com falha ( [Lancet Infect Dis 2018; 18:391](#))
    - A maioria, 77%, dos pacientes inscritos teve infecções por *Acinetobacter baumannii*
    - O estudo foi insuficiente para avaliar a eficácia em relação a outras bactérias produtoras de carbapenemase: por exemplo, *Enterobacteriales* e *P. aeruginosa*
    - Na pendência dos resultados dos ensaios clínicos controlados em andamento, parece razoável evitar a combinação de uma polimixina com um carbapenem
  - Ceftazidima-avibactam
    - Superior à Colistina em um estudo observacional de eficácia comparativa de infecções devido a *Enterobacteriales* resistentes a carbapenem ( [Clin Infect Dis 2018 Jan 6;66\(2\):163](#) ).
    - Estudo retrospectivo mostrou eficácia contra infecções *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC do trato urinário, trato respiratório inferior e infecções intra-abdominais ( [Clin Infect Dis 2021; 73:1664](#) )
  - Aumento do reconhecimento de cepas altamente virulentas e mucóides (hipermucoviscosas). Pode causar infecção, geralmente metastática (por exemplo, abscesso hepático), em hospedeiros saudáveis. Consulte [Clin Infect Dis 58:225, 2014](#) .
- Agentes em investigação em desenvolvimento clínico tardio com atividade vs bacilos gram-negativos MDR:
  - Aztreonam-avibactam
- Diretriz da IDSA sobre o tratamento de produtores de ESBL e carbapenemases ( [Clin Infect Dis 2022;75:187](#) )

## Complexo *Enterobacter cloacae*

- *Enterobacter* carregam o gene da cefalosporinase ampC em uma das duas formas:
  - **gene cromossômico ampC** (transportado por praticamente todos os isolados)
    - Induzível e normalmente reprimido de modo que **o gene ampC pode não ser detectado por testes de rotina in vitro de suscetibilidade a antibióticos**
    - AmpC não é inibida por inibidores beta-lactâmicos de beta-lactamase, clavulanato, sulbactam, tazobactam
    - A exposição a cefalosporinas de 3ª geração pode selecionar mutantes desreprimidos que superexpressam AmpC, com **surgimento de resistência durante a terapia em 5-20% dos cursos de tratamento**, maior risco em pacientes com uma grande carga de organismos, por exemplo, bacteremia e /ou pneumonia; evite Ceftriaxona, Cefotaxima e Ceftazidima para o tratamento de infecções causadas por esta espécie, mesmo que os testes in vitro indiquem suscetibilidade.
  - **Gene plasmídeo AmpC** (raro)
    - Produção constitutiva e de alto nível de AmpC
    - **A resistência é evidente no teste inicial de suscetibilidade in vitro**
  - Primer em beta-lactamases AmpC: [Clin Infect Dis 2019;69:1446](#)
- *Enterobacter* spp. pode ser resistente a múltiplas drogas (MDR) devido a outros mecanismos:
  - Genes codificados por plasmídeos que conferem resistência a carbapenêmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas

- ESBLs detectadas pela ampla resistência de tais isolados a cefalosporinas de 3ª geração, mas não facilmente distinguíveis de ampC desreprimido ou codificado por plasmídeo.
- Superexpressão de bombas de efluxo de drogas
- alterações alvo
- Mutações de proteínas da membrana externa que afetam a permeabilidade de drogas

Para uma discussão mais aprofundada dos mecanismos de resistência, questões e considerações de tratamento, consulte as Diretrizes da IDSA sobre tratamento de ESBLs, carbapenemases e produção de AmpC ( [Clin Infect Dis 2022;75:187](#) ), ( [Clin Infect Dis 2022;74:2089](#) ).

## Classificação

- Bacilos gram-negativos aeróbios facultativos
- *Enterobacter cloacae* inclui:
  - *Enterobacter cloacae*
  - *Enterobacter hormaechei*

## Regimes primários

**As opções de tratamento abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica**

Recomendações baseadas no status de detecção de patógenos e suscetibilidade in vitro

| Relatórios de laboratório                                                                                 | Modificando Circunstâncias                                                  | Regimes recomendados                                                                                                                                                         | Comentários                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Presença de <i>Enterobacter</i> spp.; testes de sensibilidade in vitro pendentes, terapia empírica</b> | Taxa ESBL local <10-15%                                                     | Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12h ou Levofloxacina 750 mg IV uma vez ao dia<br>Cefepima 1-2 g em 3h IV a cada 8-12h                                                        | As cefalosporinas de 3ª geração não são uma boa opção, pois pode surgir resistência na terapia devido à seleção de mutantes desreprimidos de ampC; Piperacilina-tazobactam também deve ser evitado para o tratamento de infecções graves por <i>Enterobacter cloacae</i> |
|                                                                                                           | Taxa de ESBL local >15% e/ou infecção grave ou hospedeiro imunocomprometido | Meropenem 1-2 g IV a cada 8h ou Ertapenem 1 g IV a cada 24h                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Suscetibilidade in vitro a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima</b>                         |                                                                             | Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas ou Levofloxacina 750 mg IV a cada 24 horas<br>TMP-SMX 10 mg/kg/dia (componente TMP) em 2-3 doses divididas<br>Cefepima (como acima) | Aztreonam, piperacilina, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, embora indutores fracos do gene ampC, têm o potencial de selecionar mutantes resistentes que superexpressam AmpC e não são recomendados                                                                   |

|                                                                                                                                             |                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Resistência a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima</b>                                                                        | Provável produtor de ESBL ou superprodutor de AmpC                                                                                                      | Meropenem 1-2 g a cada 8 horas OU Ertapenem 1 g IV a cada 24 horas<br>Se suscetível:<br>Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas ou<br>Levofloxacina 750 mg IV a cada 24 horas<br>Se suscetível: TMP-SMX 10 mg/kg/dia (componente TMP) em 2-3 doses divididas | Isolado pode parecer suscetível a Piperacilina-tazobactam in vitro, mas falha clinicamente e não é recomendado.<br>Considere Meropenem 2 g infundido durante 3 horas a cada 8 horas para infecções mais graves                                            |
| <b>Resistência a meropenem, imipenem ou ambos, mas suscetibilidade a ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam e meropenem-vaborbactam</b> | Interpretado como produção de carbapenemase do tipo KPC                                                                                                 | Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundido em 3h a cada 8h Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3h a cada 8h Imipenem-cilastatina-relebactam 1,25 g IV em 30 min a cada 6h (CrCl > 90 mL/min)                                                              | Consulta de doenças infecciosas recomendada<br>Ver <a href="#">Clin Infect Dis 2019; 68:519</a> ; <a href="#">Agentes Antimicrobianos Chemother. 2019;63:e01551-18</a> para discussão do surgimento de mutantes resistentes com esses agentes             |
| <b>Resistência a ceftazidima-avibactam e/ou meropenem-vaborbactam</b>                                                                       | Sugere a produção de uma metalo-beta-lactamase e/ou outro(s) mecanismo(s) de resistência a carbapenem (por exemplo, mutações porinas, bombas de efluxo) | Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundido durante 3h q8h + Aztreonam 2 g IV infundido durante 3h q8h (ver Comentários)<br><br>OU<br><br>Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas                                                                      | <b>A consulta de doenças infecciosas é fortemente recomendada.</b><br>Com base na suscetibilidade in vitro, meropenem-vaborbactam mais aztreonam pode ser uma opção, embora a eficácia não tenha sido comprovada.<br>Polimixina B: ver comentários abaixo |
| <b>Pan-resistência a medicamentos, ou seja, a cepa é resistente a polimixinas e a todos os outros antibióticos testados</b>                 |                                                                                                                                                         | Nenhuma terapia eficaz conhecida: Consulta de doenças infecciosas essencial.                                                                                                                                                                                  | Ver regimes alternativos e comentários                                                                                                                                                                                                                    |

#### Regimes alternativos

- **O laboratório relata suscetibilidade a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima (deve-se presumir que a cepa carrega o gene AmpC cromossômico reprimido).**
  - ( [Gentamicina](#) ou Tobramicina) 7 mg/kg q24h (ajuste a dose com base na função renal)
  - Nota: Evite cefalosporinas que não sejam Cefepima

- Laboratório relata isolado de ESBL com resistência in vitro a cefalosporinas de espectro estendido, aztreonam, fluoroquinolonas,
  - Origem fora do trato urinário:
    - Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV infundido em 3h a cada 8h
    - [Ceftolozane-tazobactam](#) 1,5 g em 3h IV a cada 8h
  - Fonte do trato urinário:
    - [Temocilina](#) 2 g IV q12h (quando disponível)
    - Plazomicina 15 mg/kg IV q24h X 4-7 dias:
      - Um aminoglicosídeo estável na presença de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos. Aprovado pela FDA para ITUs complicadas
    - ITU complicada: [fosfomicina](#) 6 g IV durante 60 minutos a cada 8 horas (quando disponível) (ver comentários para IND de emergência nos EUA)
    - Cistite não complicada: Fosfomicina 3 g vox 1 dose
- Resistente a todos os carbapenêmicos devido à produção de metalo-carbapenemase
  - Consulta de Doenças Infecciosas sugerida
  - [Cefiderocol](#) 2 g IV durante 3h a cada 8h (ver comentários)

#### Stewardship

- Os carbapenêmicos devem ser reservados para infecções por Enterobacter, para as quais é necessária uma cobertura mista de aeróbicos e anaeróbicos ou para o tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de ESBL.
- Embora ativo contra ESBLs e beta-lactamases relacionadas, o uso de Ceftazidima-avibactam e Meropenem-vaborbactam deve ser reservado para pacientes com mecanismo documentado de resistência à carbapenemase.

#### Comentários

- O aztreonam não é hidrolisado por metallo-carbapenemases (ceftazidima é), mas é inativado por ESBLs que são frequentemente produzidos concomitantemente com a carbapenemase. Avibactam inativa ESBLs. Consulte [Antimicrob Agents Chemother 2017, 24 de março; 61\(4\). pii:e02243-16](#)
- **Polimixina B: A combinação de Meropenem + uma polimixina (polimixina B ou colistina) não é recomendada**
  - Com base em um estudo controlado randomizado com falha ( [Lancet Infect Dis 2018;18:391](#))
  - 77% das infecções foram devidas a *Acinetobacter baumannii*
  - Ensaio com potência insuficiente para avaliar a eficácia da combinação versus KPCs e *P.aeruginosa*
- **Cefiderocol:** aprovado pela FDA para pacientes com ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes.
  - Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumoinia, bacteremia ou cUTI, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para cefiderocol pts. vs 18,4% para pts BAT (não estatisticamente significativo).
- **Cefepima** em comparação com outras cefalosporinas de espectro estendido
  - Penetra na membrana externa bacteriana mais rapidamente do que outras cefalosporinas
  - Indutor fraco do gene AmpC cromossômico e resistente à hidrólise por AmpC
  - Tende a não selecionar mutantes resistentes

- Os superprodutores de AmpC podem produzir níveis suficientemente altos de AmpC para inativar a cefepima se outras mutações (por exemplo, porina, bombas de efluxo) estiverem presentes.
- Outros agentes aprovados ou em investigação com atividade vs MDR GNB:
  - Aztreonam-avibactam (fase tardia de desenvolvimento)
  - [Eravaciclina](#) (estável na presença de ESBLs e AmpC)
  - Fosfomicina (formulação IV quando disponível)
- Diretrizes da IDSA sobre tratamento de ESBLs, carbapenemases e produção de AmpC ( [Clin Infect Dis 2022;75:187](#) ), ( [Clin Infect Dis 2022;74:2089](#) ).

## Enterococcus faecalis

- Enterococcus faecalis* é menos resistente à Vancomicina do que *E. faecium*, mas é cada vez mais resistente à Estreptomicina (CIM >2.000 ug/ml) e/ou Gentamicina (CIM > 500 µg/mL), caso em que não há sinergia com a penicilina.
- A resistência à penicilina é incomum, mas quando ocorre, o mecanismo é: 1) produção de uma penicilinase (muito rara) ou 2) uma alteração no alvo do fármaco da proteína de ligação à penicilina (mecanismo usual).

### Classificação

- Cocos Gram positivos em pares, cadeias

### Regimes primários

- Consulte Endocardite enterocócica para recomendações de tratamento específicas
- Cepas susceptíveis à penicilina
  - Para infecções sistêmicas: Penicilina G 3 milhões de unidades IV a cada 4 horas ou Ampicilina 2 g IV a cada 4 horas.
  - Para cistite (somente): Nitrofurantoína 100 mg via oral a cada 6 horas ou Fosfomicina 3 gramas via oral x 1 dose ou Amoxicilina 1 grama via oral a cada 12 horas
- Cepas resistentes à penicilina
  - Para infecções sistêmicas: Vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h
  - Se o isolado for beta-lactamase positivo, Ampicilina-Sulbactam 3 g IV a cada 6h
  - Para cistite: Nitrofurantoína (Macrobid) 100 mg vo duas vezes ou Fosfomicina 3 gvo x 1 dose
- Cepas resistentes à vancomicina (VRE)
  - Consulta recomendada
  - Para infecções sistêmicas graves (por exemplo, endocardite):
    - Daptomicina 8-12 mg/kg IV q24h + (Ampicilina 2 g IV q4h OU Ceftriaxona 2 g IV q12h OU Ceftarolina 600 mg IV q8h)
  - Para cistite: Nitrofurantoína 100 mg vo a cada 6 horas ou Fosfomicina 3 gvo x 1 dose

### Regimes alternativos

- Bacteremia VRE: Linezolida 600 mg IV/po duas vezes ao dia como alternativa à Daptomicina (ver Comentários)

### Comentários

- 3 meta-análises comparando Linezolida sozinha com Daptomicina sozinha para infecções da corrente sanguínea VRE sugeriram um benefício de sobrevida com o uso de Linezolida. No entanto, um estudo de coorte VA de bacteremia VRE comparando Linezolid sozinho vs Daptomicina sozinho descobriu que Linezolid estava associado a maior mortalidade em 30

dias e falha microbiológica ( [Clin Infect Dis 2015; 61:871](#) ). A linezolida é bacteriostática, uma desvantagem teórica na endocardite, e o uso prolongado acarreta risco de toxicidade e neurotoxicidade da medula óssea.

- NOTA: *E. faecalis* é resistente a [Quinupristina-dalfopristina](#) (Synercid).
- Revisão de VRE: [Infect Dis Clin North Am. 2016; 30:953](#).

#### *Enterococcus faecium*

- *Enterococcus faecium* é frequentemente resistente à penicilina, aminoglicosídeos e vancomicina (VRE). A consulta de doenças infecciosas é imperativa!
- A resistência aos beta-lactâmicos é quase universal entre as cepas de *E. faecium* e há frequente resistência concomitante aos aminoglicosídeos e à vancomicina.

#### Classificação

- Cocos Gram positivos em pares, cadeias

#### Regimes primários

- *Cepas susceptíveis à penicilina*
  - Para infecções sistêmicas: [Penicilina G](#) 3 milhões de unidades IV q4h ou [Ampicilina](#) 3-4 g IV q6h
  - Para cistite (somente): [Nitrofurantoína](#) 100 mg via oral a cada 6 horas ou Fosfomicina 3 gramas via oral x 1 dose ou [Amoxicilina](#) 1 grama via oral a cada 12 horas
- *Cepas resistentes à penicilina*
  - Para infecções sistêmicas: [Vancomicina](#) 15-20 mg/kg IV q8-12h
  - Para cistite: [Nitrofurantoína](#) 100 mg vo a cada 6 horas ou [Fosfomicina](#) 3 gvo x 1 dose
- *Cepas resistentes à vancomicina (VRE)*
  - **Consulta fortemente recomendada.**
  - Para infecções sistêmicas, bacteremia: [Daptomicina](#) 10-12 mg/kg IV a cada 24h + ( [Ampicilina](#) 2 g IV a cada 4h OU [Ceftriaxona](#) 2 g IV a cada 12 h OU [Ceftarolina](#) 600 mg IV a cada 8h)
  - [Linezolida](#) 600 mg IV/PO q12h
  - Para cistite: [Nitrofurantoína](#) 100 mg vo a cada 6 horas ou [Fosfomicina](#) 3 gvo x 1 dose

#### Regimes alternativos

- Infecções por VRE:
  - [Quinupristina-Dalfopristina](#) 7,5 mg/kg IV a cada 8h
    - Não é mais aprovado pela FDA para infecções sistêmicas.
    - Vários problemas. Necessita de linha central para administração. Falhas quando usado como monoterapia. Se nenhuma outra opção combinar com a Ampicilina ( [Circulação 127: 1810, 2013](#) )
  - [Linezolida](#) 600 mg IV/po duas vezes por dia
    - Alternativa à Daptomicina para o tratamento de bacteremia por VRE, mas os dados são conflitantes sobre qual é a melhor ( [Crit Care Med 2018; 46:1634](#) e editorial [1700](#) )

#### Stewardship

- A dose de daptomicina  $\geq 9$  mg/kg está associada a menor mortalidade no tratamento de bacteremia por VRE ( [Clin Infect Dis 2017;64:605](#) ).
- A linezolida deve ser usada para tratamento de infecções por VRE se a Daptomicina MIC > 4 µg/mL.

#### Comentário

- Melhor usar daptomicina em terapia combinada. O beta-lactâmico concomitante impede o desenvolvimento de resistência e pode reverter a resistência se a resistência à daptomicina já for evidente

- Para cepas com fenótipo Van B (resistente a vancomicina/suscetível a teicoplanina), a [teicoplanina](#), de preferência em combinação com estreptomicina ou gentamicina (se não for altamente resistente a aminoglicosídeos), pode ser eficaz.
- Para revisão do tratamento VRE: [Infect Dis Clin North Am 2016 Jun;30\(2\):415-43.](#)

## Neisseria meningitidis

- Isolamento de *N. meningitidis* no LCR, sangue e, ocasionalmente, em outros locais estéreis (fluido articular, pericárdio).
- Os esquemas listados abaixo são para o tratamento de meningite bacteriana.

### Classificação

- diplococos gram negativos

### Regimes primários

- [Ceftriaxona](#) 2 g IV q12-24h (q12h para meningite suspeita ou documentada) ou [Cefotaxima](#) 2 g IV q4-6h (quando disponível fora dos EUA)

### Regimes alternativos

- [Penicilina G](#) aquosa 3-4 milhões de unidades IV a cada 4 horas (dose máxima de 24 milhões de unidades/dia recomendada para meningite)
- [Ampicilina](#) 2 g IV a cada 3-4h (dose mais alta para meningite)
- Cloranfenicol 100 mg/kg/dia em 4 doses fracionadas até a dose máxima de 4 g/dia.
- [A](#) ciprofloxacina é listada como uma opção de tratamento na meningite pelas diretrizes da ESCMID, mas a eficácia não está bem estabelecida ( [Clin Microbiol Infect 2016 maio;22 Supl 3:S37](#) ).

### Stewardship

- Teste de sensibilidade recomendado antes de mudar de ceftriaxona ou cefotaxima empírica para penicilina ou ampicilina devido ao aumento relatado na incidência de resistência à penicilina (e/ou ciprofloxacina) nos EUA ( [MMWR 69:735, 19 de junho de 2020](#) ; [Clin Infect Dis. 2021; 73:1185](#) ).

### Prevenção

- Consulte [Meningococo ACWY, Vacinas](#) e [Meningococo B, Vacinas](#) para indicações, produtos disponíveis, dosagem e características da vacina para prevenção pré-exposição.
  - Os esquemas para vacinas MenB podem variar durante situações de surto.

### Comentários

- A penicilina ou cefalosporina de terceira geração continua sendo o tratamento de escolha.
- Cloranfenicol:
  - Aumento da resistência mundial ao cloranfenicol.
  - Nota: outros regimes preferidos devido a taxas de mortalidade mais altas com cloranfenicol ( [J Antimicrob Chemother 70: 979, 2015](#) )

## Neisseria gonorrhoeae

- Infecção sexualmente transmissível.
- Isolamento do organismo em cultura de uretra, colo do útero, sangue, faringe ou líquido articular ou por teste de amplificação de ácido nucleico de urina, uretra ou corrimento cervical.
- Diferenciado do meningococo pela fermentação da glicose, mas não da maltose
- Consulte as Diretrizes do CDC 2020 em [MMWR 69:1911 2020](#) ou as diretrizes atualizadas do CDC 2021 STD [MMWR Recomm Rep 70 \(RR-4\):1 2021](#) European Guidelines [Int J. STD & AIDS, 2020](#)

- Fluoroquinolonas não recomendadas. As cefalosporinas orais geralmente são menos eficazes.
- **Resistência emergente:** as recomendações do CDC de 2015 foram para 2 medicamentos eficazes (Ceftriaxona + Azitromicina), mas revisadas em 2020 para Ceftriaxona 500 IM à luz do aumento da resistência à azitromicina e padrões estáveis de resistência à Ceftriaxona.
- Veja [o relatório do CDC sobre vigilância de DST](#) em 2018

#### Classificação

- diplococos gram negativos

#### Regimes primários

- Infecção gonocócica da uretra, colo do útero, reto ou faringe: [Ceftriaxona](#) 500 mg IM x uma dose
- Peso  $\geq$  150 kg (300 lb) [Ceftriaxona](#) 1 g IM x uma dose
- Na Europa: [Ceftriaxona](#) 1g IM x uma dose + [Azitromicina](#) 2 gmvo
- Doses mais altas de [ceftriaxona](#) (1 g) são recomendadas para infecção disseminada, doença conjuntival e endocardite.
- Se a infecção por clamídia não puder ser descartada ou [C. trachomatis concomitante](#), recomende o tratamento empírico com [Doxiciclina](#) 100 mg vo duas vezes por 7 dias

#### Regimes alternativos

- Uretrite gonocócica não complicada, cervicite ou infecção retal (Para cada um dos esquemas listados abaixo, o Teste de Cura é recomendado uma semana após o tratamento):
  - [Azitromicina](#) 2 gvox 1 + [Gentamicina](#) 240 mg IM x 1
  - [Cefixima](#) 800 mg vo se Ceftriaxona IM não estiver disponível, mas este esquema tem níveis mais baixos e é de eficácia limitada para infecção faríngea
  - Nota: [Azitromicina](#) 2 gmvo em dose única, espectinomicina 2 g IM x uma dose **não são mais recomendados**
  - Se a infecção por clamídia não puder ser descartada, recomende o tratamento empírico com Doxiciclina 100 mg vo duas vezes por dia x 7 dias
  - Em locais onde permitido, o parceiro deve ser tratado com [Cefixima](#) 800 mg via oral ± [Doxiciclina](#) 100 mg via oral duas vezes por dia x 7 dias
- Recomendações europeias ( I ntJ STD and AIDS, 2020):
  - Primeira linha: [Ceftriaxona](#) 1 g IM x 1 + Azitromicina 2 gvox 1
  - Alternativo:
    - [Ceftriaxona](#) 1g IM ×1 (recomendo Doxiciclina 100 2 vezes ao dia x 7 dias se *Chlamydia* não for excluída por NAAT)
    - Espectinomicina 2 g IM ×1 + [Azitromicina](#) 2 gvox 1
  - Falha no tratamento:
    - [Ceftriaxona](#) 1 g IM ×1 + [Azitromicina](#) 2 gm ×1
    - [Gentamicina](#) 240 mg IM ×1 + [Azitromicina](#) 2 gvo ×1
- Para pacientes gravemente alérgicos à cefalosporina, os regimes alternativos recomendados incluem:
  - [Azitromicina](#) 2 gvox 1 + [Gentamicina](#) 240 mg IM x 1
  - [Azitromicina](#) 2 gmvox 1 + [Gemifloxacina](#) 320 mg x1

#### Stewardship

- O desenvolvimento de resistência gonocócica tem sido inexorável [Clin Infect Dis.](#) 5 de abril de 2018. doi: 10.1093/cid/ciy271.
- A resistência a múltiplas drogas está aumentando com relatos de gonococos resistentes tanto à ceftriaxona quanto à azitromicina. O tratamento foi bem-sucedido em um caso MDR no Reino Unido com resistência à ceftriaxona e resistência de alto nível à azitromicina com ertapenem ( [Euro Surveill.](#) 2018 Jul;23(27))

- Diretrizes nacionais e internacionais foram formuladas para retardar a seleção e disseminação de organismos resistentes [Nat Rev Urol.](#) 2017 mar;14(3):139-152.
- A cobertura dupla de gonorreia era recomendada desde 1985, mas aumentando os efeitos dos macrolídeos no microbioma e o surgimento de outros organismos resistentes a macrólidos, a azitromicina não é mais recomendada com Ceftriaxona nos EUA a partir das recomendações de 2020 ( [MMWR 69:1911 2020](#) )

#### Comentários

- Alta dose de azitromicina (2 g) associada a efeitos colaterais gastrointestinais frequentes, alto custo e preocupação com o aumento da resistência de organismos patogênicos.
- Pacientes de alto risco (por exemplo, HSH) devem ser testados em vários locais (reto, uretra, faringe).
- A espectinomicina está disponível fora dos EUA. Não é eficaz para infecções faríngeas.
- A infecção faríngea geralmente é assintomática e mais difícil de erradicar. Não use cefalosporinas orais para tratar a gonorréia faríngea.
- O teste de cura não é necessário para infecções urogenitais ou retais, mas é recomendado para infecções faríngeas.
- Se Ceftriaxona IM não estiver disponível, as diretrizes dos EUA sugerem [Cefixima](#), 800 mg vo x 1 dose, enquanto as diretrizes europeias sugerem [Cefixima](#), 400 mg vo x 1 dose + Azitromicina, mas precisam de teste de cura (NAAT ou cultura) uma semana após o tratamento.
- Nota: Diretrizes do CDC dos EUA 2020 [MMWR 69:1911 2020](#) e 2020 As diretrizes europeias [Int J. STD & AIDS, 2020](#) são semelhantes, mas não iguais.
  - As diretrizes europeias recomendam o teste de cura, enquanto as diretrizes dos EUA não (exceto GC faríngeo).
  - As diretrizes europeias ainda recomendam ceftriaxona mais tratamento de dose única para *clamídia* com 2 g de azitromicina (ou doxiciclina).
  - As Diretrizes Europeias recomendam 1 g de Ceftriaxona IM.
- Para obter um resumo das evidências que contribuem para as diretrizes revisadas do CDC 2020/2021 [Clin Inf Dis 74:S95 2022](#)

## Proteus sp. (mirabilis, penneri, vulgaris)

- Proteus sp. causam uma variedade de infecções que variam de ITUs não complicadas a infecções fatais do abdômen, pele e tecidos moles, pulmão e outros locais em hospedeiros normais e imunocomprometidos.
  - As infecções do trato urinário são as mais comuns e frequentemente associadas a cateteres.
  - As espécies de Proteus são conhecidas pela formação de biofilme e pela produção de uma potente enzima urease que, por sua vez, estimula a formação de cálculos (estruvita) no trato urinário.
    - A urease converte uréia em CO<sub>2</sub> e amônia. O resultado é urina alcalina que promove a precipitação de cristais de fosfato de amônia e magnésio e formação de cálculos
    - 10-15% dos cálculos ureterais compostos de fosfato de amônio e magnésio (chamados cálculos de estruvita)
- A terapia específica depende da suscetibilidade antimicrobiana, local e gravidade da infecção.
- Para discussão de mecanismos de resistência a antibióticos, questões e considerações de tratamento.

#### Classificação

- Bacilos Gram negativos, móveis (enxames na placa de cultura)
  - *Proteus mirabilis* (indole negativo)
  - *Proteus penneri* (indole negativo)
  - *Proteus vulgaris* (indole positivo)

Regimes primários

**As opções de tratamento abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica**

| relatórios de laboratório                                                                                                                    | Modificando Circunstâncias                                                                | Regimes recomendados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Comentários                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cultura positiva para <i>Proteus</i> spp., resultados de suscetibilidade pendentes, terapia empírica</b>                                  | Taxa ESBL local <15%                                                                      | <a href="#">Piperacilina-tazobactam</a> 4,5 g IV dose de ataque durante 30 min; 4 horas depois, iniciar 3,375 g IV infundidos durante 4 horas; repetir infusão de 4 horas de 3,375 g a cada 8h<br><a href="#">Ciprofloxacino</a> 400 mg IV duas vezes por dia ou <a href="#">Levofloxacino</a> 750 mg IV a cada 24h<br><a href="#">Cefazolina</a> 1 g IV a cada 12 h ou <a href="#">Ceftriaxona</a> 1-2 g IV a cada 24h |                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                              | Taxa ESBL local > 15%                                                                     | <a href="#">Meropenem</a> 1-2 g IV a cada 8h <a href="#">Cefepima</a> 2 g IV em 2h a cada 8h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Espécie <i>Proteus</i> indole positiva (geralmente <i>vulgaris</i>) com resistência in vitro a aztreonam, ceftriaxona e/ou cefotaxima</b> | Consistente com a superprodução de um ESBL e/ou AmpC                                      | <a href="#">Meropenem</a> 1-2 g IV a cada 8h <a href="#">Ertapenem</a> 1 g IV a cada 24h.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Maior % de resistência in vitro ao Imipenem em comparação com outros carbapenêmicos. Evite Pip/tazo se houver suspeita de produção de ESBL; pode ser susceptível. in vitro, mas falha clinicamente                                           |
| <b>Resistência a todos os carbapenêmicos, mas suscetível a meropenem-vaborbactam e ceftazidima-avibactam</b>                                 | Sugere a produção de carbapenemase produtora de <i>Klebsiella</i> baseada em serina (KPC) | <a href="#">Meropenem-vaborbactam</a> 4 g IV durante 3h a cada 8h OU <a href="#">Ceftazidima-avibactam</a> 2,5 g IV durante 2 horas a cada 8 horas                                                                                                                                                                                                                                                                      | Consulta de doenças infecciosas recomendada. Ver <a href="#">Clin Infect Dis 2019; 68:519</a> ; <a href="#">Agentes Antimicrobianos Chemother. 2019;63:e01551-18</a> para discussão do surgimento de mutantes resistentes com esses agentes. |

|                                                                                            |                                                   |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Resistência a todos os carbapenêmicos, meropenem-vaborbactam, ceftazidima-avibactam</b> | Sugere a produção de <b>metalo-beta-lactamase</b> | <a href="#">Ceftazidima-avibactam</a> 2,5 g IV durante 3 h a cada 8h + <a href="#">Aztreonam</a> 2 g durante 3h IV a cada 8h (ver Comentários) OU <a href="#">Cefiderocol</a> 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas | Consulta de Doenças Infecciosas fortemente recomendada<br>Com base na suscetibilidade in vitro, meropenem-vaborbactam mais aztreonam pode ser uma opção, embora a eficácia não tenha sido comprovada |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### Regimes alternativos

- **Nenhuma evidência de que a cepa infectante esteja produzindo uma ESBL ou AmpC baseada em plasmídeo:**
  - [Cefixima](#) ou [Cefpodoxima](#) ou [Cefdinir](#) (todos via oral)
  - [Fosfomicina](#) 3 gvox 1 dose (somente ITU)
  - Alergia grave a beta-lactâmicos: [Aztreonam](#)
- **Se a suscetibilidade in vitro consistente com a produção de ESBL e o paciente não puder receber carbapenem, outras opções:**
  - Um [aminoglicosídeo](#) ou uma [fluoroquinolona](#) se suscetível
  - [Ceftolozane-tazobactam](#) 1,5 g em 3h IV a cada 8h ou [Ceftazidima-avibactam](#) 2,5 g IV em 3h a cada 8h
  - Ambos são estáveis na presença de ESBLs e são aprovados para o tratamento de ITUs complicadas e infecções intra-abdominais (com [Metronidazol](#) ).
  - [Temocilina](#) 2 g IV q12h (quando disponível)
  - Cistite não complicada: [Fosfomicina](#) 3 gvox 1 dose
  - ITU complicada: [Fosfomicina](#) 6 g IV q8h (quando disponível)
- **Resistência in vitro de espécies de *Proteus* a todos os carbapenêmicos, incluindo meropenem-vaborbactam, com resistência concomitante a ceftazidima-avibactam, fluoroquinolonas, TMP/SMX e aminoglicosídeos**
  - Consulta de Doenças Infecciosas necessária
  - Regimes de salvamento possíveis:
    - [Plazomicina](#) 15 mg/kg uma vez ao dia, se disponível

#### Stewardship

- Carbapenêmicos de reserva para infecções anaeróbicas/aeróbicas mistas ou para tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de ESBL
- Reserve ceftazidima-avibactam e Meropenem-vaborbactam para infecções causadas por bactérias documentadas como produtoras de carbapenemases
- Resistência a antibióticos:
  - Espécies de *Proteus* são intrinsecamente resistentes a polimixinas
  - Verifique a suscetibilidade de todos os carbapenêmicos. Não é possível assumir resistência ao meropenem se o laboratório indicar resistência ao imipenem.

#### Comentários

- Não use Piperacilina-tazobactam para suspeita ou produção comprovada de ESBL, mesmo se houver suscetibilidade in vitro; falhas clínicas relatadas: [Antimicrob Agents Chemother 57:3402, 2013](#).

- Ceftazidima-avibactam + Aztreonam: O aztreonam não é hidrolisado por metallocarbenemases (ceftazidima é), mas é inativado por ESBLs que são frequentemente produzidos concomitantemente com a carbenemase. Avibactam inativa ESBLs. Consulte [Antimicrob Agents Chemother 2017, 24 de março; 61\(4\). pii:e02243-16](#)
- Cefiderocol: aprovado pela FDA para pacientes com ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes.
  - Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumonia, bacteremia ou cUTI, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para cefiderocol pts. vs 18,4% para pts BAT (não estatisticamente significativo).
- Medicamento experimental em estágios avançados de desenvolvimento
  - Aztreonam-avibactam
- Diretrizes da IDSA sobre tratamento de ESBLs, carbenemases e produção de AmpC ( [Clin Infect Dis 2022;75:187](#) ), ( [Clin Infect Dis 2022;74:2089](#) ).

## Pseudomonas aeruginosa

- As recomendações abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica.
- *Pseudomonas aeruginosa* causa uma variedade de infecções locais e sistêmicas em hospedeiros normais e imunocomprometidos: por exemplo,
  - Pneumonia associada à ventilação mecânica
  - Semeadura hematogênica da pele evoluindo para úlceras profundas, denominada ectima gangrenoso em pacientes neutropênicos
- *P. aeruginosa* tem uma ampla variedade de mecanismos de resistência antibacteriana que podem ocorrer em combinação, incluindo:
  - Mutantes de permeabilidade devido a bombas de efluxo de múltiplas drogas e/ou perda de porinas da membrana externa mais comumente, particularmente para resistência a carbapenêmicos
  - Beta-lactamase mediada
    - AmpC (mais comum) devido à produção e/ou superexpressão de AmpC cromossômico que hidrolisa penicilinas, monobactâmicos, cefalosporinas (cefepima é uma exceção possível) e não inibido por inibidores de serina-beta-lactamase (por exemplo, tazobactam)
    - Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) (incomum) hidrolisam cefalosporinas antipseudomonas (por exemplo, cefepima, ceftazidima)
    - A produção de serina carbapenemases é rara, mas metalo-beta-lactamases podem estar presentes
  - Mutação do alvo da droga: por exemplo, resistência à fluoroquinolona devido à seleção de mutantes da girase
- Para uma discussão mais aprofundada sobre os mecanismos de resistência, problemas e considerações de tratamento. Consulte Comentários para referência das Diretrizes da IDSA.

### Classificação

- Bacilos gram negativos aeróbicos , não fermentadores de glicose

### Regimes primários

| Relatórios de laboratório | Modificando Circunstâncias | Regimes recomendados | Comentários |
|---------------------------|----------------------------|----------------------|-------------|
|---------------------------|----------------------------|----------------------|-------------|

|                                                                                                                                                                                              |                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Resultados do teste de suscetibilidade a antibióticos ainda não disponíveis, escolha do agente específico guiada por padrões locais de suscetibilidade aos beta-lactâmicos, terapia empírica |                                                               | <p>Piperacilina-tazobactam , Ceftazidima , Cefepima</p> <p><a href="#">Meropenem</a> (NOTA: Ertapenem não é ativo vs. <i>P. aeruginosa</i>)</p> <p>Ceftolozane-tazobactam</p> <p>Ciprofloxacina , Levofloxacina (não é primeira linha, uma opção em caso de alergia grave a beta-lactâmicos)</p> <p>Tobramicina , Gentamicina , Amicacina (não é primeira linha, uma opção em caso de alergia grave a beta-lactâmicos, não recomendado como agente único)</p> | Se gravemente doente, é razoável considerar a terapia de combinação para garantir que pelo menos um agente ativo seja administrado (consulte Regimes alternativos)                                                                       |
| Resultados de suscetibilidade disponíveis sem detecção de resistência in vitro; opções de tratamento em monoterapia                                                                          |                                                               | <p><a href="#">Piperacilina-tazobactam</a> 4,5 g IV dose de ataque durante 30 minutos, então, 4 horas depois, iniciar 4,5 g IV durante 4 horas e então repetir a cada 8 horas durante 4 horas.</p> <p><a href="#">Ceftazidima</a> 2 g IV q8h</p> <p><a href="#">Cefepima</a> 2 g IV q8h</p> <p><a href="#">Meropenem</a> 1-2 g IV q8h</p> <p>Para alergia grave a beta-lactâmico mediada por IgE: <a href="#">Aztreonam</a> 2 g IV a cada 6h</p>              | Para Meropenem, considere o uso de dose mais alta infundida durante 3 horas a cada 8h para infecções mais graves ou para cepas com MICs próximas ao ponto de interrupção. Para Ceftazidima ou Cefepime considerar o uso de infusão de 3h |
| Cepa resistente a Piperacilina-tazobactam e/ou Ceftazidima e/ou Cefepime e/ou Aztreonam                                                                                                      | ESBL [incomum] ou resistência AmpC; mutante de permeabilidade | <p><a href="#">Meropenem</a> 1-2 g IV a cada 8h (dose mais alta infundida durante 3 horas a cada 8h para infecções mais graves ou para cepas com MICs próximas do ponto de interrupção)</p> <p><a href="#">Ceftolozane-tazobactam</a> 1,5 g IV durante 1 hora a cada 8</p>                                                                                                                                                                                    | A resistência cruzada é comum entre os beta-lactâmicos não carbapenêmicos e, mesmo se suscetíveis a esses agentes, o Meropenem ou o Cefotazane-tazobactam são os preferidos.                                                             |

|                                                                                                              |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                              |                                                                                                                         | horas (não pneumonia) ou 3 g IV durante 1 hora a cada 8 horas (pneumonia adquirida no hospital ou associada à ventilação mecânica)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 8h ou 750 mg voa cada 12h se suscetível                                                                            |
| <b>Cepa resistente a Meropenem, suscetível a não-carbapenem, anti-pseudomonais beta-lactâmicos</b>           | Resistência provavelmente devido à combinação de efluxo e mutações porinas específicas para carbapenêmicos              | <a href="#">Piperacilina-tazobactam</a> 4,5 g IV dose de ataque durante 30 minutos, então, 4 horas depois, iniciar 4,5 g IV durante 4 horas e então repetir a cada 8 horas durante 4 horas.<br><a href="#">Ceftazidima</a> 2 g IV a cada 8h infundido por 3h<br><a href="#">Cefepima</a> 2 g IV a cada 8h infundido em 3h<br>Para alergia grave a beta-lactâmico mediada por IgE: <a href="#">Aztreonam</a> 2 g IV a cada 6h<br><a href="#">Ceftolozane-tazobactam</a> 3 g IV durante 1 hora a cada 8 horas (pneumonia adquirida no hospital ou associada à ventilação mecânica) | Confirmar suscetibilidade a cefalosporinas antipseudomonas ou Piperacilina-tazobactam                                                              |
| <b>Cepa resistente a carbapenêmicos e resistência a beta-lactâmicos não carbapenêmicos e antipseudomonas</b> | Suscetível a Ceftazidima-avibactam e Imipenem-cilastatina-relebactam: compatível com a produção de serina carbapenemase | <a href="#">Ceftazidima-avibactam</a> 2,5 g IV durante 3 horas a cada 8 horas OU <a href="#">Imipenem-cilastatina-relebactam</a> 1,25 g IV durante 30 min a cada 6h (CrCl >90 mL/min)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Perfil de resistência derivado do padrão fenotípico; sondas ou análise de sequência para confirmar o genótipo exato não está amplamente disponível |
|                                                                                                              | Resistente a Ceftazidima-avibactam e Imipenem-cilastatina-relebactam; compatível com a produção de                      | <a href="#">Ceftazidima-avibactam</a> 2,5 g em 3 horas a cada 8 horas + <a href="#">Aztreonam</a> 2 g IV em 3 horas a cada 6 horas (ver Comentários)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Terapia ideal desconhecida, consulta de ID fortemente recomendada                                                                                  |

|  |                       |                                                                                    |  |
|--|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | metalo-beta-lactamase | <a href="#">Cefiderocol</a> 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas (ver comentário) |  |
|--|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--|

#### Regimes alternativos

- Nenhuma resistência in vitro detectada
  - [Aztreonam](#) 2 g IV a cada 6h (para pacientes com alergia a beta-lactâmicos mediada por IgE)
  - [Levofloxacin](#) 750 mg IV a cada 24 horas ou [Ciprofloxacin](#) 400 mg IV a cada 8 horas (ver Comentário para pacientes com choque séptico)
  - [Cefoperazona](#) 2 g IV q12h (quando disponível)
  - [Imipenem-cilastatina](#) 0,5-1 g IV q6h
- Doença crítica, terapia combinada pendente de suscetibilidade in vitro:
  - Piperacilina-tazobactam ou Ceftazidima ou Meropenem **mais**
    - Tobramicina 7 mg/kg IV dose de ataque seguida de 5,1 mg/kg IV a cada 24 horas ou [Gentamicina](#) 7 mg/kg IV dose de ataque seguida de 5,1 mg/kg IV a cada 24 horas ou Amicacina [15](#) mg/kg IV a cada 24 horas (a amicacina pode ser ativa mesmo se Gentamicina e Tobramicina forem resistentes ) **OU**
    - [Ciprofloxacin](#) 400 mg IV a cada 8 horas ou [Levofloxacin](#) 750 mg IV a cada 24 horas
- **Cepa ESBL:**
  - [Ceftazidima-avibactam](#) 2,5 g IV q8h
  - [Imipenem-cilastatina](#) 0,5-1 g IV q6h
- **Produtor de metalo-carbapenemase :**
  - Aconselha-se a consulta de Doenças Infecciosas
  - Polimixina B ( Colistina se ITU)

#### Stewardship

- Não há valor para a terapia de combinação continuada uma vez que a suscetibilidade in vitro é conhecida
- Incentive o uso, se disponível, da detecção de patógenos com plataformas de PCR multiplex, sequenciamento de genes para identificar mecanismos de resistência e outras modalidades que melhorem a terapia direcionada.

#### Comentários

- **NOTA: as recomendações são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves para pacientes que necessitam de terapia sistêmica**
- **Cefiderocol.** Aprovado pela FDA para pacientes com ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes. Comentário: Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumoinia, bacteremia ou cUTI, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para cefiderocol pts. vs 18,4% para pacientes BAT (não estatisticamente significativo)
- **A resistência a carbapenem** geralmente ocorre devido à permeabilidade prejudicada e/ou atividade da bomba de efluxo e não a uma carbapenemase ( [Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:1020](#) )

- A variabilidade na suscetibilidade in vitro à combinação de Ceftazidima-avibactam mais Aztreonam provavelmente se deve a mecanismos não enzimáticos de resistência ( [Diag Microbiol & Infect Dis 2017; 88: 352](#) ; [Antimicrob Agents Chemother. 2017;61: e01008-17](#) )
- A combinação de (Meropenem ou Imipenem ) + Polimixina B não é recomendada como resultado da falha de um ensaio clínico randomizado prospectivo para mostrar benefício: [Lancet Infect Dis 2018;18:391](#)
  - Resultados pendentes de ensaios clínicos controlados em andamento, prudente para evitar a combinação polimixina-carbapenem
  - Possível esquema de resgate de carbapenem-aminoglicosídeo para cepas extensivamente resistentes precisa de validação clínica.
- Ertapenem não é ativo in vitro vs. *P. aeruginosa*.
- **Terapia combinada**
  - Benefícios potenciais de uma combinação para **terapia empírica** , especialmente em pacientes com alto risco de infecção por cepas multirresistentes:
    - Maior probabilidade de que pelo menos um dos dois medicamentos seja ativo
    - Diminuição do risco de seleção de subpopulações resistentes (não comprovado clinicamente, mas demonstrado em modelos animais)
    - Atividade antibacteriana aditiva ou sinérgica se ambas as drogas forem ativas (não comprovada clinicamente, mas demonstrada em modelos animais)
- **Beta-lactâmicos.**
  - **Ceftolozane-tazobactam**
  - De 3.851 isolados, 97% suscetível in vitro. 87,6% dos 699 isolados resistentes ao meropenem foram suscetíveis. Ref: [Agentes antimicrobianos Chemother 2017;61:e00465-17](#)
  - Relato de surgimento de resistência em 15% dos pacientes após 7 a 53 dias de terapia devido a mutações ampC
  - Mutações levam a resistência cruzada a ceftazidime-avibactam, mas restauram a suscetibilidade a imipenem-cilastatina-relebactam
  - Ref.: [Agentes Antimicrobianos Chemother 2021; 65: e00084-21](#)
- Referência:
  - Orientação da IDSA sobre o tratamento de isolados multirresistentes ( [Clin Infect Dis 2022; 75: 187](#) )

## Serratia marcescens

- Os regimes de tratamento variam com base na cultura e nos resultados de suscetibilidade in vitro.
- A prevalência de cepas multirresistentes (MDR) está aumentando. *Serratia* sp. isolados podem expressar um ou mais mecanismos de resistência a antibióticos:
  - Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL)
  - Carbapenemases , serina e metaloenzimas
  - A resistência a outras classes de antibióticos pode ocorrer:
  - Suscetibilidade reduzida de aminoglicosídeos pode ser devido à produção de enzimas modificadoras de drogas, permeabilidade reduzida da parede celular e/ou bombas de efluxo, alteração do local de ligação ribossomal do antibiótico alvo

- **Serratia são intrinsecamente resistentes a polimixinas (polimixina B e colistina)** , ampicilina, ampicilina-sulbactam, clavulanato de amoxicilina, cefazolina, cefamicinas e nitrofurantoína
- Para uma discussão mais aprofundada sobre os mecanismos de resistência, problemas e considerações de tratamento, consulte [Gram Negative Bacillus, Beta-lactam Resistance, Overview.](#)
- O padrão fenotípico de resistência pode indicar o mecanismo de resistência

#### Classificação

- Bacilos gram negativos aeróbios facultativos

#### Regimes primários

**As opções de tratamento abaixo são para terapia de infecções moderadamente graves ou graves em pacientes que requerem terapia sistêmica**

| relatórios de laboratório                                                                     | Modificando Circunstâncias                                                                                            | Regimes recomendados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Comentários                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cultura positiva para <i>Serratia</i> sp, suscetibilidade in vitro pendente, terapia empírica | Taxas de resistência local a agentes específicos <10-15%                                                              | <a href="#">Piperacilina-tazobactam</a> 4,5 g IV dose de ataque e, 4 horas depois, iniciar 3,375 g IV infundidos durante 4 horas e, em seguida, repetir a cada 8 horas. f O IMC é $\geq$ a 30: Aumentar a dose de manutenção para 4,5 g IV infundida em 4 horas e repetida a cada 8 horas OU <a href="#">Ceftriaxona</a> 1-2 g IV a cada 24 horas OU <a href="#">Aztreonam</a> 2 g IV a cada 8h mesmo em caso de alergia à penicilina <a href="#">Ciprofloxacino</a> 400 mg IV a cada 12h OU Levofloxacino 750 m IV uma vez ao dia OU <a href="#">Cefepima</a> 2 g IV a cada 8h |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                               | Taxas de resistência local > 15%                                                                                      | <a href="#">Meropenem</a> 1-2 g IV a cada 8h ou <a href="#">Ertapenem</a> 1 g IV a cada 24h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Suscetibilidade in vitro a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima                    |                                                                                                                       | <a href="#">Piperacilina-tazobactam</a> administrado conforme acima <a href="#">Ciprofloxacino</a> 400 mg IV a cada 12h ou Levofloxacino 750 m IV uma vez ao dia <a href="#">TMP-SMX</a> 8-10 mg/kg/dia IV (componente TMP) dividido a cada 6 horas <a href="#">Ceftriaxona</a> 2 g IV uma vez ao dia (idade < 60 anos); 1 g IV uma vez ao dia (Idade $\geq$ 60 anos) <a href="#">Cefepima</a> 2 g IV a cada 8h                                                                                                                                                                 | Além disso, a escolha específica do antibiótico pode depender de questões de alergia, local e gravidade da infecção, toxicidade relativa, frequência de dosagem, custo e outros fatores                                                                                                    |
| Resistência a aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima                                 | Sugere a produção de ESBL e/ou AmpC. Além disso, as cepas podem ser resistentes a aminoglicosídeos e fluoroquinolonas | <a href="#">Meropenem</a> 1-2 g IV a cada 8h ou <a href="#">Ertapenem</a> 1 g IV a cada 24h Se suscetível: <a href="#">Ciprofloxacino</a> 400 mg IV a cada 12h ou <a href="#">Levofloxacino</a> 750 m IV uma vez ao dia <a href="#">TMP-SMX</a> 8-10 mg/kg/dia IV (componente TMP) dividido a cada 6h                                                                                                                                                                                                                                                                           | <a href="#">Ceftolozane-tazobactam</a> 1,5 g IV a cada 8 horas e <a href="#">Ceftazidima-avibactam</a> 2,5 g IV infundidos em 2 horas a cada 8 horas têm atividade antibiótica in vitro versus cepas produtoras de ESBL e AmpC de <i>Serratia</i> sp. mas os dados clínicos são limitados. |

|                                                                                                                                           |                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Resistência ao meropenem e a todos os outros carbapenêmicos, mas suscetível tanto ao meropenem-vaborbactam quanto à ceftazidima-avibactam | Sugere a produção de uma carbapenemase baseada em serina (por exemplo, <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase (KPC))     | <b>Ceftazidima-avibactam</b> 2,5 g IV infundido em 3 horas a cada 8 horas<br>Meropenem-vaborbactam 4 g IV infundido em 3 horas a cada 8 horas<br>ITU não complicada: Fosfomicina 3 g vox uma dose (variável)           | Consulta de doenças infecciosas recomendada<br>Ver <a href="#">Clin Infect Dis 2019; 68:519</a> ; <a href="#">Agentes Antimicrobianos Chemother. 2019;63:e01551-18</a> para discussão do surgimento de mutantes resistentes com esses agentes                                  |
| Pan-resistência a todos os carbapenêmicos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, Ceftazidima-avibactam, Meropenem-vaborbactam               | Sugere a produção de metalo-beta-lactamase. Além disso, as cepas podem ser resistentes a aminoglicosídeos e fluoroquinolonas | <b>Ceftazidima-avibactam</b> 2,5 g IV em 3 horas a cada 8 horas + Aztreonam 2 g em 3 horas IV a cada 8 horas (ver Comentários)<br>Cefiderocol 2 g IV durante 3 horas a cada 8 horas (ITU complicada) (Ver comentários) | Consulta de doenças infecciosas essencial: nenhuma terapia comprovadamente eficaz.<br>Com base na suscetibilidade in vitro, meropenem-vaborbactam mais aztreonam pode ser uma opção, embora a eficácia não tenha sido comprovada<br><br>Resistência intrínseca às polimixinas. |

### Regimes alternativos

- Se não houver resistência in vitro, mas grave alergia beta-lactâmica mediada por IgE (choque anafilático, urticária):
  - Ciprofloxacina 400 mg IV a cada 12 horas ou 750 mg vo duas vezes ao dia ou Levofloxacina 750 mg IV/VO uma vez ao dia
  - Aztreonam 2 g IV q6h
  - Gentamicina ou Tobramicina 7 mg/kg IV dose de ataque e depois 5,1 mg/kg IV a cada 24h
- Se o padrão de resistência for consistente com a produção de ESBLs e/ou AmpC (resistência ao aztreonam e cefalosporinas de espectro estendido):
  - Ceftolozane-tazobactam 1,5 g IV durante 3h a cada 8h
  - Infecção leve/moderada + CIM in vitro  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  + fonte conhecida e controlada: Cefepima 2 g IV a cada 8h
    - Notas: Risco teórico de induzir a desrepressão do gene cromossômico ampC com subsequente constituinte sobre a produção de AmpC. Cefepima relatada como ativa in vitro versus cepas produtoras de ESBL.
  - Temocilina 2 g IV q12h (disponível na Bélgica e no Reino Unido)
- Cepas produtoras de metalocarbapenemases:
  - Consulta de doenças infecciosas essencial
  - Plazomicina 15 mg/kg IV uma vez ao dia, se disponível (verifique a suscetibilidade in vitro) (ITU complicada)

### Stewardship

- Não use polimixinas como *Serratia* sp. são intrinsecamente resistentes.
- Carbapenêmicos de reserva para infecções anaeróbicas/aeróbicas mistas ou para o tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de ESBL
- Reserve Meropenem-vaborbactam e ceftazidima-avibactam para infecções documentadas de KPC

### Comentários

- O aztreonam não é hidrolisado por metallocarbapenemases (ceftazidima é), mas é inativado por ESBLs que são frequentemente produzidos concomitantemente com a carbapenemase. Avibactam inativa ESBLs. Consulte [Antimicrob Agents Chemother 2017, 24 de março; 61\(4\). pii:e02243-16](#)
- Piperacilina-tazobactam controversa vs produtores de ESBL. Os resultados são discordantes: suscetível in vitro, mas falhas clínicas. As falhas podem ser devidas ao efeito do inóculo ou regime de dosagem abaixo do ideal ( [Lancet Infect Dis 2015;15:475](#) ; [Int J Antimicrob Agents 2017;49:62](#) ).
- Cefiderocol: aprovado pela FDA para ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes. Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumoinia, bacteremia ou cUTI, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para cefiderocol pts. vs 18,4% para pts BAT (não estatisticamente significativo).
- Outra droga em desenvolvimento tardio com atividade vs MDR GNB:
  - Aztreonam-avibactam
- Diretrizes da IDSA sobre tratamento de ESBLs, carbapenemases e produção de AmpC ( [Clin Infect Dis 2022;75:187](#) ), ( [Clin Infect Dis 2022;74:2089](#) ).

## Staphylococcus aureus, MSSA

Isolamento de uma cepa de *S. aureus* suscetível à meticilina (MSSA) em cultura.

A terapia definitiva depende da gravidade e do local da infecção.

Para recomendações específicas, consulte o seguinte:

### Regimes primários

- Agentes de primeira linha: Nafcilina , Oxacilina , Flucloxacilina , Cefazolina
- Bacteremia, outra infecção invasiva
  - Oxacilina 1-2 g IV a cada 4-6h
  - Cefazolina 1-2 g IV a cada 8h
- Opções orais para infecções leves a moderadas
  - Dicloxacilina 500 mg vo uma vez ao dia
  - Cefalexina 500 mg vo quatro vezes ao dia

### Regimes alternativos

- Bacteremia, outra infecção invasiva e alergia grave a betalactâmicos ou outro efeito adverso limitante do tratamento
  - Vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h para atingir o alvo preferido AUC 24 400-600 µg/mL x h (consulte a calculadora de dosagem de vancomicina AUC ; a alternativa é um vale de 15-20 µg/mL) (ver Comentários)
  - Daptomicina 6 mg/kg IV q24h
  - Linezolida 600 mg vo/IV a cada 12h: para pacientes sem bacteremia ou para pacientes selecionados com bacteremia não complicada (bom controle da fonte, sem focos metastáticos de infecção, conversão imediata de hemoculturas para negativas), bacteremia não complicada relacionada a cateter intravascular ou bacteremia acompanhando aguda infecções bacterianas da pele e estruturas da pele ou pneumonia;

não recomendado para endocardite ou outra infecção endovascular ( [Int J Antimicrob Agents. 2021;57:106329](#), [Clin Infect Dis. 2019;69:381](#), [J Antimicrob Chemother. 2005; 56:923](#)).).

- Opções orais para infecções leves ou moderadas
  - Clindamicina 300-450 mg vo 3 vezes ao dia
  - TMP-SMX 160-800 mg 1-2 comprimidos por oferta
  - Linezolida 600 mg vo a cada 12h

#### Stewardship

- A vancomicina empírica para bacteremia por *S. aureus* suspeita ou comprovada pendente de resultados de suscetibilidade in vitro parece ser comparável ao uso empírico de um beta-lactâmico, desde que um beta-lactâmico seja usado para terapia definitiva.
- Não há evidências de que a terapia combinada empírica de beta-lactâmico-vancomicina melhore o resultado e não seja recomendada.
- Beta-lactâmicos (por exemplo, ceftriaxona) que não sejam cefazolina, nafcilina ou oxacilina para terapia parenteral de bacteremia ou outras infecções invasivas por *S. aureus* têm eficácia não comprovada e geralmente não são recomendados.

#### Comentários

- Um beta-lactâmico é o agente preferido para o tratamento de infecções estafilocócicas. A vancomicina é menos eficaz que a nafcilina ou cefazolina e deve ser reservada para pacientes incapazes de tolerar um beta-lactâmico devido a alergia ou efeito adverso ([Clin Infect Dis 2015; 61:361-7](#)). A nafcilina e a cefazolina parecem ser igualmente eficazes clinicamente e a cefazolina é melhor tolerada ([Clin Microbiol Infect 2018; 24:125-132](#)) and ([Clin Microbiol Infect 2018; 24:152-158](#)).
- O efeito do inóculo de cefazolina (CzIE), provavelmente devido à hidrólise da cefazolina mediada por beta-lactamase, na qual a CIM da cefazolina é aumentada várias vezes pelo uso de um inóculo 100 vezes maior do que o inóculo padrão, pode estar associado à falha clínica ([Open Forum Infect Dis 2018; 5:ofy123](#)). Se a falha do tratamento é um resultado direto da hidrólise da Cefazolina ou devido a algum outro fator não foi determinado neste estudo. Um estudo de infecções osteoarticulares em crianças ([Antimicrob Agents Chemother 2020;64:e00703-20](#)) constatou que o CzIE foi independentemente associado a pior resultado e falha no tratamento.

## Staphylococcus sp., Coagulase-negativo

- Espécie de *Staphylococcus* coagulase negativa.
- A flora da pele é um contaminante frequente do sangue e de outras culturas, mas pode causar infecções graves, geralmente envolvendo dispositivos implantados.
- Infecções de dispositivos protéticos ou implantados, infecções de cateteres de diálise peritoneal, infecções de dispositivos vasculares
- Frequentemente resistente à meticilina.

#### Classificação

- Cocos Gram positivos em aglomerados
  - *Staphylococcus capitis*
  - *Staphylococcus epidermidis*
  - *Staphylococcus hominis*
  - *Staphylococcus lugdunensis* (gravidade e espectro da doença semelhante ao *S. aureus*)
  - *Staphylococcus caprae*
  - *Staphylococcus haemolyticus*

#### Regimes primários

- Vancomicina para terapia empírica, veja *Staphylococcus epidermidis* para detalhes

#### Regimes alternativos

- As infecções causadas por cepas sensíveis à meticilina podem ser tratadas com Nafcilina , Oxacilina ou Cefazolina
- Linezolida ou Daptomicina são alternativas para cepas resistentes à meticilina

#### Comentários

Nenhum

## Staphylococcus aureus, MRSA

- Isolado clínico de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina e outras penicilinas anti-estafilocócicas semissintéticas .
- Para as Diretrizes da IDSA para o tratamento de MRSA em adultos e crianças, consulte [Clin Infect Dis 52\(3\):e18, 2011](#). Para recomendações específicas, consulte os seguintes tópicos:
  - Bacteremia
  - Endocardite
  - Furúnculos, abscesso cutâneo, furúnculos
  - Osteomielite
  - Pneumonia
  - Infecção de prótese articular
  - Artrite séptica

#### Resistência do gênero *Staphylococcus*

- MRSA : *S. aureus* resistente à meticilina: resistente a todos os beta-lactâmicos, exceto ceftarolina
- VISA : *S. aureus* Intermediário à vancomicina
- VRSA : *S. aureus* resistente à vancomicina

#### BrCAST - Pontos de corte de Vancomicina para *Staphylococcus* spp (CIM: µg/mL)

|                                              | S | I | R  |
|----------------------------------------------|---|---|----|
| Vancomicina, <i>S. aureus</i>                | 2 | - | >2 |
| Vancomicina, estafilococo coagulase negativo | 4 | - | >4 |

#### Regimes primários

- *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA, Vancomicina MIC <4 µg/mL):
  - Vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h para atingir o alvo preferido de AUC 24 400-600 µg/mL x h (consulte calculadora de dosagem de vancomicina AUC ); alternativa é vale de 15-20 µg/mL
  - Linezolida 600 mg vo/IV a cada 12h para pneumonia ou infecções bacterianas agudas da pele e estruturas cutâneas (ver Comentários):
  - Daptomicina 4-6 mg/kg uma vez ao dia IV (considerar dose mais alta de 8-12 mg/kg a cada 24 horas para bacteremia , ver Comentários)

- A daptomicina não deve ser usada para tratar pneumonia primária por MRSA (mas é eficaz para endocardite da válvula tricúspide com embolia pulmonar séptica).
- S. aureus resistente à metilicina e intermediário (VISA, MIC 4-8 µg/mL) ou resistente (VRSA, MIC >8 µg/mL) à vancomicina:
  - Linezolida
  - Daptomicina (confirmar suscetibilidade, ver bacteremia se usado para terapia de resgate ou falhas de tratamento para MRSA)
  - Telavancina NAI : Ativa in vitro e in vivo apenas contra VISA, mas não contra VRSA
  - Ceftarolina NAI 600 mg q8-12h IV (q8h para tratamento de bacteremia)

#### Regimes Alternativos

- MRSA e Vancomicina MIC <4 µg/mL:
  - Possíveis alternativas, com base na suscetibilidade in vitro e na gravidade da infecção: Teicoplanina NUS , Telavancina , TMP-SMX , Minociclina , Doxiciclina , Ceftarolina ou Clindamicina
  - Os estafilococos com resistência MLSB induzível podem parecer suscetíveis à clindamicina in vitro, mas estão associados à falha do tratamento; teste de resistência induzível [disco duplo (“teste D”)] antes do tratamento com clindamicina).
  - TMP-SMX, mas não um agente de primeira escolha como um ensaio controlado randomizado que falhou em mostrar não inferioridade à vancomicina ( BMJ 14:350, 2015 ).
  - Ácido fusídico NUS , Fosfomicina , Rifampina pode ser ativo; use apenas em combinação para prevenir o surgimento de resistência in vivo.
  - Ceftarolina 600 mg q8h IV parece ser eficaz como terapia de resgate para bacteremia ( Am J Health Syst Pharm. 74:201, 2017 ). ( Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61(2). pii: e02015-16 ).
  - Para outros regimes possíveis, consulte Staph. aureus bacteremia .
- VISA/VRSA (CIM ≥4 µg/mL):
  - VISA: mais suscetível a Daptomicina (algumas cepas são resistentes cruzadas, então confirme a suscetibilidade), Linezolida, TMP-SMX, Minociclina, Doxiciclina, Rifampicina, Ceftarolina e Telavancina.
    - A rifampicina deve ser combinada com outro agente ativo para evitar o surgimento de resistência durante a terapia.
  - VRSA: menos de 20 isolados clínicos de cepas verdadeiramente resistentes à vancomicina relatados em todo o mundo (CIM ≥16 µg/mL); organismos sensíveis a TMP-SMX, Linezolida, Minociclina, Quinupristina-dalfopristina , Daptomicina, Ceftarolina.
- Atualmente recomendado apenas para o tratamento de infecções bacterianas agudas da pele e estruturas da pele:
- MRSA com Vancomicina MIC <4 µg/mL:
  - Dalbavancina , Oritavancina , Tedizolida
- VISA/VRSA (CIM ≥4 µg/mL):
- Desconhecido, mas Tedizolid está ativo

#### Comentários

- A linezolida pode ser uma opção de redução oral para pacientes selecionados com bacteremia não complicada devido a infecções relacionadas a cateteres intravasculares ou infecções bacterianas agudas da pele e estruturas da pele concomitantes ou pneumonia; não

- recomendado para endocardite ou outra infecção endovascular ( Int J Antimicrob Agents. 2021;57:106329 , Clin Infect Dis. 2019;69:381 , J Antimicrob Chemother. 2005; 56:923 ).
- A resistência à meticilina é codificada por um dos dois genes, mec A e mec C, que codificam uma proteína de ligação à penicilina de baixa afinidade, PBP2a e PBP2c, respectivamente. Testes projetados para detectar PBP2a (por exemplo, ensaio de aglutinação de látex MRSA) não detectarão PBP2c de forma confiável e testes projetados para detectar mec A (testes de amplificação de ácido nucleico como BD MAX MRSA ou Cepheid Xpert MRSA) não detectarão mec C. O Cepheid Xpert MRSA NxG e BD MAX MRSA XT, testes in vitro para detecção de DNA de MRSA de zaragatoas nasais de pacientes colonizados por MRSA, são capazes de detectar mec A e mec C.
  - Algumas autoridades recomendam mais do que a dose de 6 mg/kg aprovada pela FDA de Daptomicina (8-12 mg/kg/dia) para bacteremia por MRSA , particularmente para terapia de resgate ou falhas de tratamento, pois isso pode melhorar a eficácia e parece ter taxas aceitáveis de toxicidade ( Pharmacoterapia 31:527, 2011 ).
    - Consulta de doenças infecciosas aconselhada no tratamento de infecções por MRSA que não respondem a regimes primários ou causadas por cepas intermediárias ou resistentes à vancomicina.
  - Melhor tratamento para infecções causadas por cepas de MRSA com Vancomicina MIC = 2 µg/mL incerto.
    - A falha no tratamento foi associada a isolados Vancomicina MIC = 2 µg/mL (Clin Infect Dis 52:975, 2011 ), mas a meta-análise de 38 estudos não encontrou associação ( JAMA 312:1552, 2014 ).
    - Se a resposta clínica ou microbiológica à terapia com Vancomycin for insatisfatória, uma terapia alternativa deve ser considerada independentemente da MIC.
  - Uma alternativa à vancomicina sempre deve ser usada para infecções causadas por cepas de MRSA com MICs de vancomicina > 2 µg/mL.

## Streptococcus agalactiae, Grupo B

- Importante causa de meningite neonatal e bacteremia e infecções periparto.
  - Ver também profilaxia para infecção intraparto por estreptococos do Grupo B na gravidez.
  - Referência para bebês com risco de doença estreptocócica do grupo B ([Pediatrics 2019; 144: e20191881](#))
- Também pode causar infecção em mulheres e homens adultos não grávidas; os fatores de risco incluem idade avançada, diabetes, obesidade, doença hepática, malignidade, HIV.
- Os tipos de infecções incluem endometrite pós-parto, bacteremia, sepse puerperal e infecção de feridas; bacteremia primária, endocardite, meningite, pneumonia, artrite séptica, infecções de pele e tecidos moles e infecção do trato urinário. Síndrome semelhante ao choque tóxico relatada; [Clin Infect Dis. 1993 Jul;17\(1\):26-31](#).
- O diagnóstico é feito pelo isolamento do organismo do sangue, líquido cefalorraquidiano, escarro, urina ou outro local de infecção.

### Classificação

- Cocos Gram positivos em cadeia

### Regimes primários

- Adulto
  - Meningite: Penicilina G 4 milhões de unidades IV a cada 4 horas
  - Endocardite: Penicilina G 4 milhões de unidades IV q4h + Gentamicina 1 mg/kg IV q8h

- Bacteremia, pele e tecidos moles, outras infecções: Penicilina G 2 milhões de unidades IV a cada 4 horas
- Neonato e infantil
  - Meningite ou endocardite: ( Ampicilina 100 mg/kg IV q6h ou Penicilina G 400.000 unidades/kg/dia)
  - + Gentamicina 2,5 mg/kg q8h-q24h dependendo do peso e idade (gentamicina pode ser descontinuada quando a infecção estiver sob controle)
  - Bacteremia, tecidos moles, outras infecções:
    - ( Ampicilina 100-150 mg/kg/d em 3-4 doses divididas + Gentamicina 2,5 mg/kg q8h-q24h dependendo do peso e idade) (pode ser descontinuado assim que a infecção estiver sob controle)
    - Penicilina G 200.000-400.000 unidades/kg/dia

#### Regimes alternativos

- paciente alérgico a penicilina
  - Adulto:
    - Vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h (Verifique os níveis mínimos, alvo 15-20 µg/mL)
    - Ceftriaxona 2g IV q24h
    - Clindamicina 600 mg IV 8h (deve confirmar suscetibilidade)
  - Criança: consulte Vancomicina para esquemas de dosagem

#### Stewardship

- Duração da terapia 10-14 dias, exceto para endocardite ou osteomielite, que devem ser tratadas por 4-6 semanas.

#### Comentários

- A ampicilina e a penicilina são igualmente eficazes e intercambiáveis.
- A terapia oral com [Amoxicilina](#) 500 mg vo por 10 dias é uma opção para o tratamento da infecção do trato urinário; essas infecções, que tendem a ocorrer em mulheres de meia idade e mais velhas, podem estar associadas a anormalidades do trato urinário (por exemplo, cálculos).
- Se possível, evite Vancomicina em combinação com Gentamicina devido ao aumento da nefrotoxicidade.
- Gentamicina para sinergia e pode ser descontinuada assim que a infecção for controlada ou após 2 semanas em pacientes com endocardite.
- Em lactentes com meningite, a punção lombar deve ser repetida em 48-72 horas para determinar a esterilidade. Se as culturas forem negativas, a gentamicina pode ser interrompida.
- Cuidado se a Clindamicina for considerada uma alternativa em pacientes com alergia grave a beta-lactâmicos e infecção grave; falhas com a monoterapia com Clindamicina devido à resistência induzida relatada em modelo animal e detecção retrospectiva em 8 pacientes ( [Antimicrob Agents Chemother 58:1327, 2014](#) ).

## Streptococcus pneumoniae

- Isolamento de *Streptococcus pneumoniae* ; pode apresentar resistência in vitro à penicilina, macrolídeos e/ou TMP-SMX.

- Os critérios de resistência variam dependendo do local da infecção, meningite ou não-meningite.

#### Classificação

- Cocos Gram positivos agrupado em pares (diplococos).

#### Regimes primários

- Infecções não meníngeas
  - Sensível à Penicilina G: CIM < 0,06 µg/mL (valor de CIM do BrCAST)
    - Penicilina G 2 milhões de unidades IV a cada 4 horas
    - Ceftriaxona 1-2 g IV a cada 24h
    - Clindamicina 600 mg IV a cada 8h
    - Moxifloxacina 400 mg IV a cada 24h
    - Levofloxacina 750 mg IV a cada 24h
- Intermediário: CIM 0,12 – 2,0 µg/mL (valor de CIM do BrCAST)
  - Poucos dados, penicilina, ampicilina ou amoxicilina podem ser eficazes para infecções menos graves, mas para infecções mais graves, prefira os medicamentos listados abaixo para infecções resistentes à penicilina.
- Resistente à Penicilina G: CIM ≥ 2,0 µg/mL (valor de CIM do BrCAST)
  - Ceftriaxona 2 g IV q24h
  - Moxifloxacina 400 mg IV a cada 24h
  - Levofloxacina 750 mg IV a cada 24h
  - Vancomicina 15-20 mg/kg IV q8-12h para atingir a concentração mínima de 15-20 µg/mL
  - Linezolida 600 mg IV a cada 12h
  - Ceftarolina 600 mg IV a cada 12h
- infecção meníngea
  - Ver Meningite, *Streptococcus pneumoniae*

#### Regimes alternativos

- Nenhum.

#### Comentários

- Resistência à Penicilina G

Pontos de corte de Penicilinas para *S. pneumoniae* (obtidos do BrCAST) em µg/mL

| Droga (local da infecção)                  | S    | I      | R     |
|--------------------------------------------|------|--------|-------|
| Benzilpenicilina (infecções não meníngeas) | 0,06 | 0,12-2 | >2    |
| Benzilpenicilina (meningite)               | 0,06 | -      | >0,06 |
| Ampicilina (infecções não meníngeas)       | 0,5  | 0,5-1  | >1    |
| Ampicilina (meningite)                     | 0,5  | -      | >0,5  |

#### *Streptococos, grupo viridans*

- As manifestações clínicas comuns são endocardite infecciosa, abscesso cerebral, empiema e sepse neutropênica (associada à mucosite).
- grupo *Streptococcus anginosus* é frequentemente associado a abscessos (por exemplo, cérebro e fígado).
- Em pacientes neutropênicos, essas espécies de estreptococos podem causar bacteremia ou enterocolite neutropênica (muitas vezes referida como tífite quando o ceco está envolvido).

#### Etiologias

- Cocos Gram positivos em cadeia
- *Streptococcus mitis*
- *Streptococcus sanguis*
- *Streptococcus mutans*
- Grupo *Streptococcus anginosus*
  - *Streptococcus anginosus*
  - *Streptococcus constellatus*
  - *Streptococcus intermedius*
- *Streptococcus gordonii*
- *Streptococcus parasanguinis*
- *Streptococcus sanguinis*
- *Streptococcus thermophilus*

#### Regimes primários

- Agentes preferidos são Penicilina , Ceftriaxona ou Vancomicina
- Terapia empírica: Hospedeiro neutropênico com bacteremia estreptocócica do grupo viridans:
  - Vancomicina 15 mg/kg IV a cada 12h (resistência à penicilina é comum)
  - Pode desescalar para um beta-lactâmico (por exemplo, penicilina ou ceftriaxona ) uma vez confirmada a suscetibilidade in vitro
  - Tratar por pelo menos 14 dias

#### Regimes alternativos

- Clindamicina (se a suscetibilidade in vitro for confirmada)

#### Administração Antimicrobiana

- A duração da terapia para bacteremia neutropênica deve ser de pelo menos 14 dias e continuada até a recuperação da neutropenia.
- Considerações na seleção antimicrobiana:
  - Os estreptococos do grupo viridans são suscetíveis à maioria das penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos, combinações de inibidores beta-lactâmicos/beta-lactamase e Linezolida, que pode ser apropriado para terapia empírica, mas uma penicilina, cefalosporina de primeira geração ou Ceftriaxona é um agente preferencial para terapia definitiva, a menos que o isolado seja resistente.
  - daptomicina não é recomendada porque a resistência surge rapidamente ( Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:2102-12 )
- Altas taxas de resistência a beta-lactâmicos em pacientes neutropênicos com bacteremia estreptocócica viridans, de modo que os beta-lactâmicos não são recomendados para terapia empírica (BMC Infect Dis 13: 273, 2013).

#### Comentários

- Nenhum

## Streptococcus pyogenes, Beta hemolítico, Estreptococos do Grupo A, B, C, F, G

- Identificação de *Streptococcus pyogenes* (estreptococo do grupo A) em cultura de tecido ou sangue ou teste rápido positivo em paciente com faringite
- Hemocultura ou tecido positivo para outros estreptococos beta-hemolíticos

- Causa faringite, variedade de infecções cutâneas geralmente referidas como "celulite" (por exemplo, erisipela, impetigo, fasciíte necrosante), bacteremia e síndrome do choque tóxico. Outras espécies de estreptococos beta-hemolíticos causam infecções semelhantes.
- As complicações imunológicas pós-infecciosas incluem febre reumática aguda e glomerulonefrite aguda.

#### Classificação

- Os estreptococos beta-hemolíticos incluem os seguintes grupos:
  - A ( *S. pyogenes* )
  - B ( *S. agalactiae* )
  - C ( *S. equi* )
  - F, G ( *S. dysgalactiae* )

#### Regimes primários

##### Para faringite estreptocócica do grupo A:

- Adulto: Penicilina V 500 mg vo duas vezes x 10 dias
- Pediátricos: Penicilina V 25-50 mg/kg/dia dividida a cada 6h por 10 dias
  - Em crianças, alguns substituem Amoxicilina suspensão 50 mg/kg/dia duas vezes ao dia. A suspensão de amoxicilina é mais palatável e, devido à melhor absorção, pode ser mais eficaz.
- Se a história de alergia à penicilina se manifestar como erupção cutânea (alergia não mediada por IgE), pode-se usar uma cefalosporina:
  - Adultos: Cefalexina 500 mg vo duas vezes por dia x 10 dias
  - Pediátricos: Cefalexina 25-50 mg/kg/diavo em 2 doses igualmente divididas x 10 dias
  - Outras cefalosporinas de última geração também são eficazes e talvez ofereçam menos risco de hipersensibilidade cruzada: Cefdinir e Cefpodoxima são aprovados pela FDA para 5 dias de terapia
  - NOTA: Sulfonamidas (incluindo trimetoprima/sulfametoxazol), doxiciclina e outras tetraciclins e fluoroquinolonas NÃO são indicadas devido a altas taxas de resistência e/ou falha clínica na erradicação in vitro de organismos suscetíveis da faringe.
- Se história de reação alérgica mediada por IgE a penicilinas, cefalosporinas ou carbapenêmicos:
  - Azitromicina ou Clindamicina
  - Adulto: Azitromicina 500 mg via oral no primeiro dia, depois 250 mg via oral diariamente nos dias 2 a 5 ou Clindamicina 300 mg via oral três vezes por dia x 10 dias
  - Pediátricos: Azitromicina 12 m/kg vo uma vez ao dia por 5 dias ou Clindamicina (peso < 70 kg) 7 mg/kg/dose vo 2 vezes ao dia por 10 dias

##### Para erisipela (celulite):

- Penicilina G 1 milhão de unidades IV q4-6h até afebril e depois Penicilina VK 500 mg vo duas vezes ao dia antes das refeições e HS
- Se história de alergia à penicilina se manifestar como erupção cutânea: Ceftriaxona 1 g IV a cada 24 horas ou Cefazolina 1 g IV a cada 8 horas
- Se história de alergia grave à penicilina, cefalosporina ou carbapenêmicos se manifestar como anafilaxia mediada por IgE:
  - Vancomicina 15 mg/kg IV a cada 12h ou Linezolida 600 mg IV/vo bid
  - Clindamicina 600 mg IV a cada 8h se não houver resistência local (resistência incomum em estreptococos do Grupo A)

##### Para bacteremia:

- Clindamicina 600-900 mg IV q8h + Penicilina G 4 milhões de unidades IV q4h (ver Comentário)
- Estreptococos do grupo A raramente resistentes à clindamicina: se não houver evidência de síndrome do choque tóxico e resistência in vitro, a clindamicina sozinha é uma opção para o paciente com alergia à penicilina
- Não use uma fluoroquinolona, sulfonamida (incluindo TMP/SMX) ou doxiciclina (ou outras tetraciclinas) devido a altas taxas de resistência ou falhas clínicas documentadas.

Para síndrome do choque tóxico:

- Clindamicina 600-900 mg IV a cada 8h + Penicilina G 4 milhões de unidades IV a cada 4h
- Ceftriaxona 2 g IV a cada 24h em vez de Penicilina G + Clindamicina
- Se a Clindamicina não for uma opção, pode-se combinar Penicilina G com Linezolida 600 mg IV/vo duas vezes por dia
- Alguns adicionam IVIG, 1 g/kg no dia 1 e depois 0,5 g/kg nos dias 2 e 3
- Não use uma fluoroquinolona, sulfonamida (incluindo TMP/SMX) ou doxiciclina (ou outras tetraciclinas) devido a altas taxas de resistência ou falhas clínicas documentadas.

Regimes alternativos

- Alternativas listadas acima por síndrome clínica e presença ou ausência de alergia a antibióticos beta-lactâmicos

Stewardship

- Bacteremia, TSS: **Não use uma fluoroquinolona, sulfonamida (incluindo TMP/SMX) ou doxiciclina (ou outras tetraciclinas) devido a altas taxas de resistência ou falhas clínicas documentadas.**

Comentários

- O lance TMP/SMX 1-2 DS pode ser eficaz para celulite não complicada em pacientes ambulatoriais sem comorbidades médicas (por exemplo, diabetes) ( [N Engl J Med 372:1093, 2015](#) ).
- As fluoroquinolonas podem ser eficazes no tratamento de infecções não complicadas da pele e dos tecidos moles, mas não devem ser usadas no tratamento de faringite ou infecção invasiva.
- As suscetibilidades dos estreptococos não pertencentes ao Grupo A (Grupos B, C, F, G) são semelhantes às do Grupo A e o tratamento da infecção devido a essas espécies também é semelhante.
- A clindamicina foi superior à penicilina porque o efeito antibacteriano não é afetado pelo número de bactérias presentes (inóculo) ou pelo estágio de crescimento bacteriano.
- Resistência à Clindamicina: <1% de isolados clínicos com procedimentos de teste in vitro padrão.
- Aumento da resistência a antibióticos macrólidos ( [J Clin Micro 49:439, 2011](#) ).

## Stenotrophomonas maltophilia

- *Stenotrophomonas maltophilia* causa pneumonia, bacteremia e outras infecções.
  - Pacientes imunocomprometidos e/ou debilitados estão predispostos.
  - Pode ser uma etiologia de exacerbações agudas, com ou sem *P. aeruginosa* , em pacientes com fibrose cística
- *Stenotrophomonas* é intrinsecamente resistente a:

- Beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e carbapenêmicos)
  - Metallo-betalactamase dependente de zinco
  - Produção de betalactamases de espectro estendido (ESBLs)
  - Beta-lactamase tipo OXA
- in vitro de 1.839 isolados clínicos ( [Antimicrob Agents Chemother 2020;64: e01433-20](#) ):
  - Trimetoprima-sulfametoxazol 95,4
  - Levofloxacina 78,0
  - Minociclina 99,5
  - Ceftazidima 20,9 (não recomendado como monoterapia)
  - Omadaciclina, Eravaciclina e Cefiderocol ativos in vitro, mas dados clínicos limitados ou inexistentes
- A terapia é quase sempre em resposta a uma cultura positiva e é guiada por resultados de suscetibilidade in vitro.

### Classificação

- bacilos gram-negativos

### Regimes primários

- A terapia combinada é recomendada para o tratamento de infecções moderadamente graves ou graves.
- Para infecções leves e infecções polimicrobianas em que o papel de *S. maltophilia* como patógeno não é claro:
  - **TMP-SMX** 8-12 mg/kg/dia IV/vo com base no componente TMP dividido a cada 8h ou cada 12h é o regime preferido

### Regimes alternativos

- Para infecções moderadamente graves ou graves:
  - Terapia combinada com dois dos seguintes agentes:
    - TMP-SMX: 8-12 mg/kg/d IV/vo dividido a cada 8h ou cada 12h,
    - Levofloxacina: 750 mg IV/vo a cada 24h,
    - Minociclina: 200 mg IV/vo a cada 12h,
    - Tigeciclina: 200 mg IV uma vez, depois 100 mg IV a cada 2h,
    - ou Cefiderocol 2 g IV a cada 8h infundido durante 3 horas ([Clin Infect Dis 2022; 74:2089](#))
    - Ceftazidima-avibactam 2,5 g IV durante 3h q8h + Aztreonam 2 g IV durante 2h q8h
- Para infecções leves e infecções polimicrobianas em que o papel de *S. maltophilia* não é claro: monoterapia com TMP-SMX, Levofloxacina, Minociclina, Tigeciclina ou Cefiderocol

### Stewardship

- Dependendo da gravidade da doença e com controle de fonte mais suscetibilidade in vitro e resposta clínica à terapia combinada, pode-se considerar o descalonamento para TMP-SMX IV oral ou Minociclina.

### Comentários

- A orientação da IDSA ( [Clin Infect Dis 2022; 74:2089](#) ) é usar a terapia combinada em um esforço para prevenir o surgimento de resistência à terapia, que é comum, com os agentes listados acima.
- Cefiderocol: aprovado pela FDA para ITU complicada devido a bactérias sensíveis ao cefiderocol e com opções de tratamento alternativas limitadas ou inexistentes.

- Em um estudo randomizado aberto de cefiderocol versus melhor terapia disponível (BAT) em pacientes com sepse, pneumonia, bacteremia ou com ITU, a mortalidade em 28 dias foi de 24,8% para pacientes com cefiderocol vs 18,4% para pacientes BAT (não estatisticamente significativo).
- Cefiderocol ativo in vitro e em modelo de pneumonia animal contra cepas suscetíveis a TMP/SMX e resistentes a TMP/SMX ( [Antimicrob Agents Chemother 2021; 65:e01436-20](#) )
- Cefiderocol mais eficaz do que TMP/SMX na pneumonia experimental por *Stenotrophomonas* em coelhos neutropênicos ( [Antimicrob Agents Chemother 2022 May 17;66\(5\):e0006522](#) )
- A maioria das cepas é suscetível a polimixinas (Polimixina B, Colistina) in vitro, mas raramente são usadas devido à toxicidade.
  - Polimixina B: mais fácil de dosar que a colistina. Não use para ITUs devido a baixas concentrações na urina.
  - Colistina: reserva para ITUs
- Tigeciclina: A FDA cita maior risco de morte entre os pacientes que receberam tigeciclina em comparação com outros antibacterianos e recomenda o uso apenas em situações em que a terapia alternativa não é adequada.

## REFERÊNCIAS:

1. ADAMS KK, MCMANUS D, TOPAL J, SHAH S. Re-evaluating aztreonam and ceftazidime hypersensitivity: fraternal not identical twins. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Sep 15;76(10):2741-2743. doi: 10.1093/jac/dkab230. PMID: 34189570.
2. ALJEFRI DM, AVEDISSIAN SN, RHODES NJ, POSTELNICK MJ, NGUYEN K, SCHEETZ MH. Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2019 Nov 13;69(11):1881-1887. doi: 10.1093/cid/ciz051. PMID: 30715208; PMCID: PMC6853683.
3. ALOSAIMY S, MURRAY KP, ZASOWSKI EJ, MORRISETTE T, LAGNF AM, LODISE TP, RYBAK MJ. Vancomycin Area Under the Curve to Predict Timely Clinical Response in the Treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Complicated Skin and Soft Tissue Infections. *Clin Infect Dis.* 2021 Dec 6;73(11):e4560-e4567. doi: 10.1093/cid/ciaa1039. PMID: 32716506; PMCID: PMC8662764.

4. AUSTIN JP, FOSTER BA, EMPEY A. Replace Red Man Syndrome With Vancomycin Flushing Reaction. *Hosp Pediatr*. 2020 Jul;10(7):623-624. doi: 10.1542/hpeds.2020-0125. PMID: 32571794.
5. AVEDISSIAN SN, PAIS GM, LIU J, RHODES NJ, SCHEETZ MH. Piperacillin-Tazobactam Added to Vancomycin Increases Risk for Acute Kidney Injury: Fact or Fiction? *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 11;71(2):426-432. doi: 10.1093/cid/ciz1189. PMID: 31833540.
6. BADER, J. C. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ertapenem for patients with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 63, n. 6, p. e00318-19, 2019.
7. BIJLSMA MW, BROUWER MC, KASANMOENTALIB ES, KLOEK AT, LUCAS MJ, TANCK MW, VAN DER ENDE A, VAN DE BEEK D. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar;16(3):339-47. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00430-2. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26652862.
8. BLUMENTHAL KG, PETER JG, TRUBIANO JA, PHILLIPS EJ. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):183-198. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32218-9. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30558872; PMCID: PMC6563335.
9. BOSE S, WURM E, POPOVICH MJ, SILVER BJ. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit. *J Clin Anesth*. 2015 Nov;27(7):602-5. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.06.021. Epub 2015 Aug 8. PMID: 26260647.
10. BOYLE-VAVRA S, JONES M, GOURLEY BL, HOLMES M, RUF R, BALSAM AR, BOULWARE DR, KLINE S, JAWAHIR S, DEVRIES A, PETERSON SN, DAUM RS. Comparative genome sequencing of an isogenic pair of USA800 clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates obtained before and after daptomycin treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 May;55(5):2018-25. doi: 10.1128/AAC.01593-10. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21343446; PMCID: PMC3088213.
11. BRAUNE S, KÖNIG C, ROBERTS JA, NIERHAUS A, STEINMETZ O, BAEHR M, KLUGE S, LANGEBRAKE C. Pharmacokinetics of meropenem in septic patients on sustained low-efficiency dialysis: a population pharmacokinetic study. *Crit Care*. 2018 Jan 30;22(1):25. doi: 10.1186/s13054-018-1940-1. PMID: 29382394; PMCID: PMC5791175.
12. BRIDWELL R, GOTTLIEB M, KOYFMAN A, LONG B. Diagnosis and management of Ludwig's angina: An evidence-based review. *Am J Emerg Med*. 2021 Mar;41:1-5. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.030. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33383265.
13. BROUWER MC, MCINTYRE P, PRASAD K, VAN DE BEEK D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 12;2015(9):CD004405. doi: 10.1002/14651858.CD004405.pub5. PMID: 26362566; PMCID: PMC6491272.
14. BROUWER MC, VAN DE BEEK D, HECKENBERG SG, SPANJAARD L, DE GANS J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 15;43(10):1233-8. doi: 10.1086/508462. Epub 2006 Oct 10. PMID: 17051485.
15. CAMPBELL AJ, DOTEL R, BLYTH CC, DAVIS JS, TONG SYC, BOWEN AC. Adjunctive protein synthesis inhibitor antibiotics for toxin suppression in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic appraisal. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Jan 1;74(1):1-5. doi: 10.1093/jac/dky387. PMID: 30307507.
16. CASTELLS M, KHAN DA, PHILLIPS EJ. Penicillin Allergy. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2338-2351. doi: 10.1056/NEJMr1807761. PMID: 31826341.
17. CHALASANI, Naga et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology*, v. 148, n. 7, p. 1340-1352. e7, 2015.
18. CHUMA M, NAKAMOTO A, BANDO T, NIIMURA T, KONDO Y, HAMANO H, OKADA N, ASADA M, ZAMAMI Y, TAKECHI K, GODA M, MIYATA K, YAGI K, YOSHIOKA T, IZAWA-ISHIZAWA Y, YANAGAWA H, TASAKI Y, ISHIZAWA K.

- Association Between Statin Use and Daptomycin-related Musculoskeletal Adverse Events: A Mixed Approach Combining a Meta-analysis and a Disproportionality Analysis. *Clin Infect Dis*. 2022 Oct 12;75(8):1416-1422. doi: 10.1093/cid/ciac128. PMID: 35262686; PMCID: PMC9555841.
19. D'AMICO H, WALLACE KL, BURGESS D, BURGESS DS, COTNER S, MYNATT R, LI N, STROMBERG A, VANHOOSE J. Acute Kidney Injury Associated with Area under the Curve versus Trough Monitoring of Vancomycin in Obese Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Jan 18;66(1):e0088621. doi: 10.1128/AAC.00886-21. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34633843; PMCID: PMC8765264.
  20. DARE RK, TEWELL C, HARRIS B, WRIGHT PW, VAN DRIEST SL, FARBER-EGER E, NELSON GE, TALBOT TR. Effect of Statin Coadministration on the Risk of Daptomycin-Associated Myopathy. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 15;67(9):1356-1363. doi: 10.1093/cid/ciy287. PMID: 29668884; PMCID: PMC6186852.
  21. DENETCLAW TH, SUEHIRO I, WANG PK, TOLLIVER GL. Successful treatment of ventriculostomy-associated meningitis caused by multidrug resistant coagulase-negative *Staphylococcus epidermidis* using low-volume intrathecal daptomycin and loading strategy. *Ann Pharmacother*. 2014 Oct;48(10):1376-9. doi: 10.1177/1060028014542634. Epub 2014 Jul 3. PMID: 24994724.
  22. DORN C, PETROFF D, NEUMANN N, KRATZER A, EL-NAJJAR N, DIETRICH A, KLOFT C, ZEITLINGER M, KEES MG, KEES F, WRIGGE H, SIMON P. Plasma and tissue pharmacokinetics of fosfomycin in morbidly obese and non-obese surgical patients: a controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Aug 1;74(8):2335-2340. doi: 10.1093/jac/dkz203. Erratum in: *J Antimicrob Chemother*. 2019 Aug 1;74(8):2473. PMID: 31086958.
  23. DRUSANO GL, NEELY MN, YAMADA WM, DUNCANSON B, BROWN D, MAYNARD M, VICCHIARELLI M, LOUIE A. The Combination of Fosfomycin plus Meropenem Is Synergistic for *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in a Hollow-Fiber Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Nov 26;62(12):e01682-18. doi: 10.1128/AAC.01682-18. PMID: 30249700; PMCID: PMC6256766.
  24. DRUSANO GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol*. 2004 Apr;2(4):289-300. doi: 10.1038/nrmicro862. PMID: 15031728.
  25. ELIAKIM-RAZ N, LADOR A, LEIBOVICI-WEISSMAN Y, ELBAZ M, PAUL M, LEIBOVICI L. Efficacy and safety of chloramphenicol: joining the revival of old antibiotics? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Apr;70(4):979-96. doi: 10.1093/jac/dku530. Epub 2015 Jan 11. PMID: 25583746.
  26. ENWONWU CO, FALKLER WA JR, PHILLIPS RS. Noma (cancrum oris). *Lancet*. 2006 Jul 8;368(9530):147-56. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69004-1. PMID: 16829299.
  27. FALCONE M, DAIKOS GL, TISEO G, BASSOULIS D, GIORDANO C, GALFO V, LEONILDI A, TAGLIAFERRI E, BARNINI S, SANI S, FARCOMENI A, GHIADONI L, MENICHETTI F. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 1;72(11):1871-1878. doi: 10.1093/cid/ciaa586. PMID: 32427286.
  28. FASS RJ, COPELAN EA, BRANDT JT, MOESCHBERGER ML, ASHTON JJ. Platelet-mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. *J Infect Dis*. 1987 Jun;155(6):1242-8. doi: 10.1093/infdis/155.6.1242. PMID: 3572037.
  29. FELTON TW, GOODWIN J, O'CONNOR L, SHARP A, GREGSON L, LIVERMORE J, HOWARD SJ, NEELY MN, HOPE WW. Impact of Bolus dosing versus continuous infusion of Piperacillin and Tazobactam on the development of antimicrobial resistance in

- Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Dec;57(12):5811-9. doi: 10.1128/AAC.00867-13. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24002098; PMCID: PMC3837869.
30. FELTON TW, GOODWIN J, O'CONNOR L, SHARP A, GREGSON L, LIVERMORE J, HOWARD SJ, NEELY MN, HOPE WW. Impact of Bolus dosing versus continuous infusion of Piperacillin and Tazobactam on the development of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Dec;57(12):5811-9. doi: 10.1128/AAC.00867-13. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24002098; PMCID: PMC3837869.
  31. FOX AN, SMITH WJ, KUPIEC KE, HARDING SJ, RESMAN-TARGOFF BH, NEELY SB, WHITE BP, OWENS RE. Daptomycin dosing in obese patients: analysis of the use of adjusted body weight versus actual body weight. *Ther Adv Infect Dis*. 2019 Jan 30;6:2049936118820230. doi: 10.1177/2049936118820230. PMID: 30728962; PMCID: PMC6354309.
  32. FRANKENFELD C, MITTAL S, MELENDEZ Y, MENDEZ-VIGO L, LAMP KC, KELLER KN, BERTOLAMI SR. Daptomycin: a comparison of two intravenous formulations. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Jun 29;12:1953-1958. doi: 10.2147/DDDT.S167010. PMID: 29988771; PMCID: PMC6030942.
  33. GROSS AE, XU H, ZHOU D, AL-HUNITI N. Simplified Aztreonam Dosing in Patients with End-Stage Renal Disease: Results of a Monte Carlo Simulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Oct 24;62(11):e01066-18. doi: 10.1128/AAC.01066-18. PMID: 30150467; PMCID: PMC6201116.
  34. HEIDARY M, KHOSRAVI AD, KHOSHNOOD S, NASIRI MJ, SOLEIMANI S, GOUDARZI M. Daptomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Jan 1;73(1):1-11. doi: 10.1093/jac/dkx349. PMID: 29059358.
  35. HENTZIEN M, LAMBERT D, LIMELETTE A, N'GUYEN Y, ROBBINS A, LEBRUN D, JAUSSAUD R, BANI-SADR F. Macroscopic amoxicillin crystalluria. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2296. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62001-8. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25680270.
  36. HOBSON, CLAIRE AMARIS et al. Successful treatment of bacteremia due to NDM-1-producing *Morganella morganii* with aztreonam and ceftazidime-avibactam combination in a pediatric patient with hematologic malignancy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 63, n. 2, 2019.
  37. HOOFNAGLE, Jay H.; BJÖRNSSON, Einar S. Drug-induced liver injury—types and phenotypes. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 3, p. 264-273, 2019.
  38. JARURATANASIRIKUL S, NITCHOT W, WONGPOOWARAK W, SAMAENG M, NAWAKITRANGSAN M. Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Pharm Sci*. 2019 Aug 1;136:104940. doi: 10.1016/j.ejps.2019.05.018. Epub 2019 May 25. PMID: 31132402.
  39. JARURATANASIRIKUL S, NITCHOT W, WONGPOOWARAK W, SAMAENG M, NAWAKITRANGSAN M. Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Pharm Sci*. 2019 Aug 1;136:104940. doi: 10.1016/j.ejps.2019.05.018. Epub 2019 May 25. PMID: 31132402.
  40. JUNG Y, LEE DH, KIM HS. Prospective Cohort Study of Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target Attainment of Vancomycin in Adults on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Jan 20;65(2):e02408-20. doi: 10.1128/AAC.02408-20. PMID: 33257444; PMCID: PMC7848989.
  41. KAWATAKI M, YOSHIDA H, ARAKI M. Ludwig's Angina. *Intern Med*. 2021 Aug 15;60(16):2707. doi: 10.2169/internalmedicine.5477-20. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33583883; PMCID: PMC8429285.

42. KAYE KS, BHOWMICK T, METALLIDIS S, BLEASDALE SC, SAGAN OS, STUS V, VAZQUEZ J, ZAITSEV V, BIDAIR M, CHORVAT E, DRAGOESCU PO, FEDOSIUK E, HORCAJADA JP, MURTA C, SARYCHEV Y, STOEV V, MORGAN E, FUSARO K, GRIFFITH D, LOMOVSKAYA O, ALEXANDER EL, LOUITIT J, DUDLEY MN, GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ. Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Feb 27;319(8):788-799. doi: 10.1001/jama.2018.0438. PMID: 29486041; PMCID: PMC5838656.
43. KAYE KS, RICE LB, DANE AL, STUS V, SAGAN O, FEDOSIUK E, DAS AF, SKARINSKY D, ECKBURG PB, ELLIS-GROSSE EJ. Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 27;69(12):2045-2056. doi: 10.1093/cid/ciz181. PMID: 30861061; PMCID: PMC6880332.
44. KELLER F, SCHRÖPPEL B, LUDWIG U. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antimicrobial drug therapy in cancer patients with kidney dysfunction. *World J Nephrol*. 2015 Jul 6;4(3):330-44. doi: 10.5527/wjn.v4.i3.330. PMID: 26167456; PMCID: PMC4491923.
45. KHAN, ATTIYA et al. Effect of cefepime on neurotoxicity development in critically ill adults with renal dysfunction. *Chest*, v. 158, n. 1, p. 157-163, 2020.
46. LAU C, MARRIOTT D, GOULD M, ANDRESEN D, REUTER SE, PENM J. A retrospective study to determine the cefepime-induced neurotoxicity threshold in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Mar 1;75(3):718-725. doi: 10.1093/jac/dkz476. PMID: 31711216.
47. LAU C, MARRIOTT D, GOULD M, ANDRESEN D, REUTER SE, PENM J. A retrospective study to determine the cefepime-induced neurotoxicity threshold in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Mar 1;75(3):718-725. doi: 10.1093/jac/dkz476. PMID: 31711216.
48. LIEBERTHAL AS, CARROLL AE, CHONMAITREE T, GANIATS TG, HOBERMAN A, JACKSON MA, JOFFE MD, MILLER DT, ROSENFELD RM, SEVILLA XD, SCHWARTZ RH, THOMAS PA, TUNKEL DE. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013 Mar;131(3):e964-99. doi: 10.1542/peds.2012-3488. Epub 2013 Feb 25. Erratum in: *Pediatrics*. 2014 Feb;133(2):346. Dosage error in article text. PMID: 23439909.
49. LIU D, CHEN W, WANG Q, LI M, ZHANG Z, CUI G, LI P, ZHANG X, MA Y, ZHAN Q, WANG C. Influence of venovenous extracorporeal membrane oxygenation on pharmacokinetics of vancomycin in lung transplant recipients. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Oct;45(5):1066-1075. doi: 10.1111/jcpt.13163. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32542736.
50. LODISE TP JR, LOMAESTRO B, DRUSANO GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 1;44(3):357-63. doi: 10.1086/510590. Epub 2007 Jan 2. PMID: 17205441.
51. LODISE TP JR, LOMAESTRO B, RODVOLD KA, DANZIGER LH, DRUSANO GL. Pharmacodynamic profiling of piperacillin in the presence of tazobactam in patients through the use of population pharmacokinetic models and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Dec;48(12):4718-24. doi: 10.1128/AAC.48.12.4718-4724.2004. PMID: 15561849; PMCID: PMC529233.
52. LODISE TP, DRUSANO G. Vancomycin Area Under the Curve-Guided Dosing and Monitoring for Adult and Pediatric Patients With Suspected or Documented Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: Putting the Safety of Our Patients

- First. Clin Infect Dis. 2021 May 4;72(9):1497-1501. doi: 10.1093/cid/ciaa1744. PMID: 33740042.
53. LODISE TP, ROSENKRANZ SL, FINNEMEYER M, EVANS S, SIMS M, ZERVOS MJ, CREECH CB, PATEL PC, KEEFER M, RISK A P, SILVEIRA FP, SCHEETZ M, WUNDERINK RG, RODRIGUEZ M, SCHRANK J, BLEASDALE SC, SCHULTZ S, BARRON M, STAPLETON A, WRAY D, CHAMBERS H, FOWLER VG, HOLLAND TL. The Emperor's New Clothes: PROspective Observational Evaluation of the Association Between Initial Vancomycin Exposure and Failure Rates Among ADult HospitalizEd Patients With Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infections (PROVIDE). Clin Infect Dis. 2020 Apr 10;70(8):1536-1545. doi: 10.1093/cid/ciz460. PMID: 31157370; PMCID: PMC7145993.
  54. MAHMOUD AA, AVEDISSIAN SN, AL-QAMARI A, BOHLING T, PHAM M, SCHEETZ MH. Pharmacokinetic Assessment of Pre- and Post-Oxygenator Vancomycin Concentrations in Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Prospective Observational Study. Clin Pharmacokinet. 2020 Dec;59(12):1575-1587. doi: 10.1007/s40262-020-00902-1. PMID: 32468446; PMCID: PMC7704765.
  55. MANN KL, WU JY, SHAH SS. Implementation of a Pharmacist-Driven Detailed Penicillin Allergy Interview. Annals of Pharmacotherapy. 2020;54(4):364-370. doi:10.1177/1060028019884874.
  56. MCNAMARA, LUCY A. et al. Detection of ciprofloxacin-resistant,  $\beta$ -lactamase-producing *Neisseria meningitidis* serogroup Y isolates—United States, 2019–2020. Morbidity and mortality weekly report, v. 69, n. 24, p. 735, 2020.
  57. MILLER JO, TAYLOR J, GOLDMAN JL. Severe Acute Respiratory Failure in Healthy Adolescents Exposed to Trimethoprim-Sulfamethoxazole. Pediatrics. 2019 Jun;143(6):e20183242. doi: 10.1542/peds.2018-3242. PMID: 31142578.
  58. NATION RL, VELKOV T, LI J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? Clin Infect Dis. 2014 Jul 1;59(1):88-94. doi: 10.1093/cid/ciu213. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24700659; PMCID: PMC4305129.
  59. PAIS GM, LIU J, AVEDISSIAN SN, HINER D, XANTHOS T, CHALKIAS A, D'ALOJA E, LOCCI E, GILCHRIST A, PROZIALECK WC, RHODES NJ, LODISE TP, FITZGERALD JC, DOWNES KJ, ZUPPA AF, SCHEETZ MH. Lack of synergistic nephrotoxicity between vancomycin and piperacillin/tazobactam in a rat model and a confirmatory cellular model. J Antimicrob Chemother. 2020 May 1;75(5):1228-1236. doi: 10.1093/jac/dkz563. PMID: 32011685; PMCID: PMC8453375.
  60. PAIS GM, LIU J, AVEDISSIAN SN, HINER D, XANTHOS T, CHALKIAS A, D'ALOJA E, LOCCI E, GILCHRIST A, PROZIALECK WC, RHODES NJ, LODISE TP, FITZGERALD JC, DOWNES KJ, ZUPPA AF, SCHEETZ MH. Lack of synergistic nephrotoxicity between vancomycin and piperacillin/tazobactam in a rat model and a confirmatory cellular model. J Antimicrob Chemother. 2020 May 1;75(5):1228-1236. doi: 10.1093/jac/dkz563. PMID: 32011685; PMCID: PMC8453375.
  61. PAIS GM, LIU J, AVEDISSIAN SN, HINER D, XANTHOS T, CHALKIAS A, D'ALOJA E, LOCCI E, GILCHRIST A, PROZIALECK WC, RHODES NJ, LODISE TP, FITZGERALD JC, DOWNES KJ, ZUPPA AF, SCHEETZ MH. Lack of synergistic nephrotoxicity between vancomycin and piperacillin/tazobactam in a rat model and a confirmatory cellular model. J Antimicrob Chemother. 2020 May 1;75(5):1228-1236. doi: 10.1093/jac/dkz563. PMID: 32011685; PMCID: PMC8453375.
  62. PATEL N, SCHEETZ MH, DRUSANO GL, LODISE TP. Identification of optimal renal dosage adjustments for traditional and extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing regimens in hospitalized patients. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Jan;54(1):460-5. doi: 10.1128/AAC.00296-09. Epub 2009 Oct 26. PMID: 19858253; PMCID: PMC2798531.

63. PELEGRÍN I, LORA-TAMAYO J, GÓMEZ-JUNYENT J, SABÉ N, GARCÍA-SOMOZA D, GABARRÓS A, ARIZA J, VILADRICH PF, CABELLOS C. Management of Ventriculoperitoneal Shunt Infections in Adults: Analysis of Risk Factors Associated With Treatment Failure. *Clin Infect Dis*. 2017 Apr 15;64(8):989-997. doi: 10.1093/cid/cix005. PMID: 28329191.
64. RAINBOW J, CEBELINSKI E, BARTKUS J, GLENNEN A, BOXRUD D, LYNFIELD R. Rifampin-resistant meningococcal disease. *Emerg Infect Dis*. 2005 Jun;11(6):977-9. doi: 10.3201/eid1106.050143. PMID: 15963302; PMCID: PMC3367591.
65. ROSE, WARREN et al. Current paradigms of combination therapy in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia: does it work, which combination, and for which patients?. *Clinical Infectious Diseases*, v. 73, n. 12, p. 2353-2360, 2021.
66. RYBAK MJ, LE J, LODISE TP, LEVINE DP, BRADLEY JS, LIU C, MUELLER BA, PAI MP, WONG-BERINGER A, ROTSCHAFER JC, RODVOLD KA, MAPLES HD, LOMAESTRO BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 May 19;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036. PMID: 32191793.
67. RYBAK MJ, LE J, LODISE TP, LEVINE DP, BRADLEY JS, LIU C, MUELLER BA, PAI MP, WONG-BERINGER A, ROTSCHAFER JC, RODVOLD KA, MAPLES HD, LOMAESTRO B. Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1361-1364. doi: 10.1093/cid/ciaa303. PMID: 32658968.
68. SAKOULAS G, GERIAK M, NIZET V. Is a Reported Penicillin Allergy Sufficient Grounds to Forgo the Multidimensional Antimicrobial Benefits of  $\beta$ -Lactam Antibiotics? *Clin Infect Dis*. 2019 Jan 1;68(1):157-164. doi: 10.1093/cid/ciy557. PMID: 29986019; PMCID: PMC6293005.
69. SAKOULAS, GEORGE ET AL. REPLY TO Kalil et al., “Is daptomycin plus ceftaroline associated with better clinical outcomes than standard of care monotherapy for *Staphylococcus aureus* bacteremia?”. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 63, n. 11, p. e01347-19, 2019.
70. SANCHEZ E, VANNIER E, WORMSER GP, HU LT. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review. *JAMA*. 2016 Apr 26;315(16):1767-77. doi: 10.1001/jama.2016.2884. PMID: 27115378; PMCID: PMC7758915.
71. SHENOY ES, MACY E, ROWE T, BLUMENTHAL KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 15;321(2):188-199. doi: 10.1001/jama.2018.19283. PMID: 30644987.
72. SHENOY ES, MACY E, ROWE T, BLUMENTHAL KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188–199. doi:10.1001/jama.2018.19283.
73. SHINJOH M, YAMAGUCHI Y, IWATA S. Pediatric bacterial meningitis in Japan, 2013-2015 - 3-5 years after the wide use of *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* conjugated vaccines. *J Infect Chemother*. 2017 Jul;23(7):427-438. doi: 10.1016/j.jiac.2017.02.014. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28456490.
74. TAMMA PD, AITKEN SL, BONOMO RA, MATHERS AJ, VAN DUIN D, CLANCY CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter*

- baumannii, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis*. 2022 Jul 6;74(12):2089-2114. doi: 10.1093/cid/ciab1013. PMID: 34864936.
75. TORRES MJ, ARIZA A, MAYORGA C, DOÑA I, BLANCA-LOPEZ N, RONDON C, BLANCA M. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2):502-505.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.032. PMID: 20159266.
  76. TYLER KL. Acute Viral Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018 Aug 9;379(6):557-566. doi: 10.1056/NEJMra1708714. PMID: 30089069.
  77. ULANOVA M, TSANG RSW. *Haemophilus influenzae* serotype a as a cause of serious invasive infections. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jan;14(1):70-82. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70170-1. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24268829.
  78. VAN DE BEEK D, CABELLOS C, DZUPOVA O, ESPOSITO S, KLEIN M, KLOEK AT, LEIB SL, MOURVILLIER B, OSTERGAARD C, PAGLIANO P, PFISTER HW, READ RC, SIPAHI OR, BROUWER MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
  79. van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, MOURVILLIER B, OSTERGAARD C, PAGLIANO P, PFISTER HW, READ RC, SIPAHI OR, BROUWER MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
  80. VAN DE BEEK D, CABELLOS C, DZUPOVA O, ESPOSITO S, KLEIN M, KLOEK AT, LEIB SL, MOURVILLIER B, OSTERGAARD C, PAGLIANO P, PFISTER HW, READ RC, SIPAHI OR, BROUWER MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
  81. VAN DE BEEK D, CABELLOS C, DZUPOVA O, ESPOSITO S, KLEIN M, KLOEK AT, LEIB SL, MOURVILLIER B, OSTERGAARD C, PAGLIANO P, PFISTER HW, READ RC, SIPAHI OR, BROUWER MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
  82. VAN DONGEN TM, VAN DER HEIJDEN GJ, VENEKAMP RP, ROVERS MM, SCHILDER AG. A trial of treatment for acute otorrhea in children with tympanostomy tubes. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):723-33. doi: 10.1056/NEJMoa1301630. PMID: 24552319.
  83. VAN HAL SJ, PATERSON DL, LODISE TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Feb;57(2):734-44. doi: 10.1128/AAC.01568-12. Epub 2012 Nov 19. PMID: 23165462; PMCID: PMC3553731.
  84. WANG JH, LIN PC, CHOU CH, HO CM, LIN KH, TSAI CT, WANG JH, CHI CY, HO MW. Intraventricular antimicrobial therapy in postneurosurgical Gram-negative bacillary meningitis or ventriculitis: a hospital-based retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014 Jun;47(3):204-10. doi: 10.1016/j.jmii.2012.08.028. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23201321.

85. WARETH, GAMAL et al. Phenotypic and WGS-derived antimicrobial resistance profiles of clinical and non-clinical *Acinetobacter baumannii* isolates from Germany and Vietnam. *International journal of antimicrobial agents*, v. 56, n. 4, p. 106127, 2020
86. WU HM, CORDEIRO SM, HARCOURT BH, CARVALHO M, AZEVEDO J, OLIVEIRA TQ, LEITE MC, SALGADO K, REIS MG, PLIKAYTIS BD, CLARK TA, MAYER LW, KO AI, MARTIN SW, REIS JN. Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* meningitis diagnosis. *BMC Infect Dis*. 2013 Jan 22;13:26. doi: 10.1186/1471-2334-13-26. PMID: 23339355; PMCID: PMC3558362.
87. WU HM, CORDEIRO SM, HARCOURT BH, CARVALHO M, AZEVEDO J, OLIVEIRA TQ, LEITE MC, SALGADO K, REIS MG, PLIKAYTIS BD, CLARK TA, MAYER LW, KO AI, MARTIN SW, REIS JN. Accuracy of real-time PCR, Gram stain and culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* meningitis diagnosis. *BMC Infect Dis*. 2013 Jan 22;13:26. doi: 10.1186/1471-2334-13-26. PMID: 23339355; PMCID: PMC3558362.
88. WUNDERINK RG, MATSUNAGA Y, ARIYASU M, CLEVENBERGH P, ECHOLS R, KAYE KS, KOLLEF M, MENON A, POGUE JM, SHORR AF, TIMSIT JF, ZEITLINGER M, NAGATA TD. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb;21(2):213-225. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30731-3. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33058798.