

# Princípios de Antibioticoterapia em Sepsis

## Principles of Antibiotic Therapy in Sepsis

Luís Fernando Aranha Camargo<sup>1</sup>, Otelo Rigato<sup>2</sup>.

### SUMMARY

Along with efforts aimed at optimizing recognition of infectious focus, knowledge of antibiotic resistant profiles and correct interpretation of culture results, standardization of antibiotic therapy is of paramount importance in reducing mortality associated with sepsis in the ICU. Although there are enough scientific evidences related to reduced mortality and adequate antibiotic therapy, standardizing therapy relies on local data or studies with low levels of evidence. We present in this review the best evidences for adequate initial antibiotic therapy in the main infections in ICU patients.

**Key Words:** infection, pneumonia, fungemia, meningitis, bacteremia, antibiotic therapy

**A**s infecções adquiridas dentro da Unidade de Terapia Intensiva respondem por considerável morbimortalidade, excesso de internação e custo. Da mesma maneira, infecções graves que ocasionam admissão na UTI estão associados a considerável mortalidade. Evidências implicam a inadequação da antibioticoterapia, entendida como administração de drogas com dose e/ou espectro de ação inadequados ou mesmo a não introdução de terapia, está diretamente relacionada a aumento da mortalidade em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. Desta maneira, além de esforços no sentido de identificar corretamente focos infecciosos, conhecimento de perfis de resistência e adequada interpretação de resultados de culturas, a padronização da terapia antimicrobiana é de valor fundamental na redução da mortalidade relacionada a sepsis em UTI.

### PNEUMONIA HOSPITALAR

As pneumonias hospitalares ocorrem com maior frequência em pacientes sob ventilação mecânica (> 70%) e, em muitas situações, os conceitos de fisiopatologia, diagnóstico e tratamento são direcionados para pneumonia associada ao ventilador (PAV)<sup>1</sup>.

As PAV são as infecções mais frequentes em UTI brasileiras e européias. Nos Estados Unidos, ocorrem anualmente 150.000 a 300.000 pneumonias hospitalares<sup>2,3</sup>. Em geral, a mortalidade atribuída situa-se entre 5% e 20%, sendo maior em pacientes clínicos que cirúrgicos<sup>4,5</sup>.

### TRATAMENTO

Independente da opção terapêutica utilizada, o tratamento para pneumonia hospitalar, em particular para VAP, deve ser introduzido o mais precocemente possível. Os parâmetros clínicos e radiológicos devem ser utilizados como parâmetros para decidir pelo início do tratamento. Os resultados de cultura devem ser usados para ajustar o esquema de tratamento

introduzido empiricamente. Os tempos de internação e de ventilação mecânica e o uso prévio de antimicrobianos, são os principais parâmetros epidemiológicos considerados para avaliar o risco de agentes multiresistentes e os critérios para escolha de agentes de última linha. Os pacientes com mais de sete dias de internação e uso prévio de antibióticos de amplo espectro são propensos a infecções por agentes multiresistentes, enquanto que os pacientes com menos de 72 horas de internação, apresentam infecções, mesmo associadas à ventilação mecânica, por agentes comumente encontrados na comunidade. *Candida* spp. muito raramente causa pneumonia em pacientes em UTI<sup>5,6</sup>.

Embora não haja um consenso sobre o tempo ideal para a duração do tratamento, há uma tendência para redução do tempo de tratamento, não devendo ultrapassar 14 dias.

As propostas terapêuticas propostas a seguir (Tabelas 1, 2, 3, 4 e 5) baseiam-se em fatores de risco, resultados de estudos não aleatórios e opinião de sociedades de especialistas (*Nível de Evidência de V – Grau de recomendação E*).

**Tabela 1 – Proposta para Tratamento de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica que se Desenvolve até Cinco Dias após a Internação Hospitalar.**

Primeira Opção	Alternativas	Observações
Ceftriaxona	Levofloxacina, gatifloxacina, piperacilina/tazobactam, cefuroxime (casos mais leves)	Considerar cobertura para agentes atípicos em casos mais graves com eritromicina ou claritromicina (exceto com o uso de quinolonas) Considerar cobertura para estafilococos (clindamicina ou oxacilina) em pacientes neurológicos (neurotrauma ou acidente vascular encefálico (AVE)) Cobertura mais agressiva para pacientes provenientes de casas de repouso ou similares

1. Doutor em Medicina; Supervisor do CTI – HIAE; Chefe da CCIH – Hospital do Rim (UNIFESP)

2. Doutor em Medicina; Médico do CTI – Hospital Sirio Libanês; Professor da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias (UNIFESP)

Apresentado na Assembléia do Consenso Brasileiro de Sepsis em fevereiro de 2003

Aceito para publicação em Dezembro de 2004

Endereço para correspondência: Rua Barão de Santa Eulália, 170/21 - Real Parque - 05685-090 São Paulo, SP

**Tabela 2 – Proposta de Tratamento de Pneumonia Leve a Moderada Ocorrendo Cinco Dias após a Internação Hospitalar sem uso de Antibióticos Prévios**

Primeira Opção	Alternativas	Observações
Ceftriaxona e clindamicina	Ciprofloxacina Piperacilina/ tazo-bactan Aztreonam e clindamicina	Aspiração presenciada: cobertura para anaeróbios quando a opção for ciprofloxacina

**Tabela 3 – Sugestão para Tratamento de Pneumonia Grave Ocorrendo após Cinco Dias de Internação sem uso Prévio de Antimicrobianos**

Primeira Opção	Alternativas	Observações
Cefepime e vancomicina	Ciprofloxacina ou amicacina e vancomicina Ceftazidime e vancomicina.	Em caso de alergia à vancomicina ou insuficiência renal em uso de drogas potencialmente nefrotóxicas, considerar substituição da vancomicina por linezolid

**Tabela 4 – Sugestão para Tratamento de Pneumonia Leve a Moderada após 5 dias de Internação com História de uso Prévio de Antimicrobianos (primeira opção e alternativas dependem dos antimicrobianos usados previamente)**

Primeira Opção	Alternativas	Observações
Cefepime e vancomicina	Ciprofloxacina e vancomicina Cefepime isolado Imipenem/ meropenem Imipenem/ meropenem e vancomicina Piperacilina/ tazobac-tan e vancomicina	Em caso de alergia à vancomicina ou insuficiência renal em uso de drogas potencialmente nefrotóxicas, considerar substituição da vancomicina por linezolid

**Tabela 5 – Sugestão para Tratamento de Pneumonia Grave após 5 dias de Internação com História de uso Prévio de Antimicrobianos (primeira opção e alternativas dependem dos antimicrobianos usados previamente)**

Primeira Opção	Alternativas	Observações
Imipenem/ meropenem + ciprofloxacina + vancomicina	Imipenem/ meropenem e vancomicina Cefepime + ciprofloxacina + vancomicina Ciprofloxacina+ amicacina + vancomicina Cefepime + amicacina + vancomicina Polimixina b e/ou + vancomicina	Reservar amicacina e polimixina para casos extremos ou quando o antibiograma mostrar sensibilidade Em caso de alergia à vancomicina ou insuficiência renal em uso de drogas potencialmente nefrotóxicas, considerar substituição da vancomicina por linezolid

### INFECÇÕES FÚNGICAS\*

A incidência de infecção hospitalar por fungos aumentou nas últimas décadas: 12% das infecções da corrente sangüí-

nea de pacientes de UTI são causadas por estes agentes.

*Candida spp.* ocupa o quarto lugar em frequência dos agentes que causam infecções hospitalares em corrente sangüínea em UTI americana. Aproximadamente dois terços das fungemias primárias estão associadas ao uso dos cateteres venosos centrais e aparecem na mesma proporção em pacientes de UTI. Fungemia está associada à alta taxa de mortalidade geral (até 55%) e à elevada taxa de mortalidade atribuída (aproximadamente 38%)<sup>2,7</sup>.

Nos EUA, a maioria das infecções por *Candida* é causada por *C. albicans*, enquanto no Brasil a maior prevalência é para as espécies de *Candida* não-*albicans*. *Candida* não-*albicans* tende a ser mais resistente aos azólicos. *C. glabrata* e *C. krusei* são mais resistentes a fluconazol que *C. albicans* e *C. parapsilosis*. Isolados de *C. krusei* são homogeneamente resistentes ao fluconazol.

### TRATAMENTO

Nos últimos anos, ocorreram muitas mudanças na estratégia da terapêutica antifúngica.

Tratamento de infecções com *Candida* isolada em hemocultura ou em local relevante sem resultado de teste de sensibilidade<sup>8-10</sup>:

- Para *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ou *Candida spp* (sem identificação): Pacientes estáveis que não receberam azólicos previamente - fluconazol 200 mg, por via venosa a cada 12 horas. (considerar 600 mg/dia em infecções intra-abdominais) (*Nível de evidência I - Grau de recomendação B*); pacientes instáveis (sepse grave, choque séptico) anfotericina B - 0, mg/kg/dia (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*)

- *Candida glabrata*: - independente do quadro clínico, iniciar com anfotericina B - 0,7 mg/kg/dia (*Nível de evidência V - Grau de recomendação E*)

- *Candida krusei*: - independente do quadro clínico: anfotericina B - 1 mg/kg/dia (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*)

### TERAPIA EMPÍRICA PARA CANDIDÍASE DISSEMINADA EM PACIENTES FEBRIS NÃO-NEUTROPÊNICOS

Pacientes instáveis (choque séptico, sepse grave, imunodeprimidos): Anfotericina B - 0,7 mg/kg/dia (*Nível de evidência V - Grau de recomendação E*); pacientes estáveis: fluconazol 400 a 800 mg/d, por via oral ou venosa (*Nível de evidência I - Grau de recomendação B*)

Candidúria: Considerar candidúria como relevante quando, representar indício de candidemia sistêmica; associada a sintomas urinários ou em pacientes com uso de sonda; febre sem outro foco evidente; pacientes neutropênicos, transplantados ou submetidos a manipulação de via urinária. (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*)

- Tratamento de candidúria: Fluconazol - 200 mg/dia por via venosa (7 a 14 dias); Anfotericina B se houver resistência no teste de sensibilidade. (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*)

Endocardite – Tratamento (*Nível de evidência V - Grau de recomendação E*)

- Anfotericina B - 0,7 a 1 mg/kg/dia por tempo não inferior a 6 semanas

- Considerar tratamento cirúrgico e terapia supressiva seqüencial com fluconazol

Observações: Anfotericina Lipossomal - não há evidência de maior eficácia em relação a anfotericina convencional. Há comprovada redução de toxicidade renal e efeitos sistêmicos (reações pirogênicas) (*Nível de evidência II- Grau de recomendação C*). As melhores indicações para o uso de preparados lipossomais são creatinina sérica superior a 2,5 ou depuração < 25 ml/min; piora progressiva da função renal; reações sistêmicas graves; infecções fúngicas refratárias ao tratamento com anfotericina convencional. (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*). Caspafungina (droga do novo grupo equinocandina) tem se mostrado eficaz no tratamento de cepas de *Candida* (sensíveis e resistentes a fluconazol), *Aspergillus spp.* e *Histoplasma* e pode ser opção em caso de intolerância a anfotericina convencional

\* O Consenso definiu as estratégias para tratamento de candidemia em UTI antes da publicação de estudos clínicos envolvendo a caspofungina e voriconazol, os quais hoje representam alternativa segura e eficaz.

### INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS

As infecções intra-abdominais podem ser classificadas da seguinte forma:

- Peritonites: bacteriana espontânea; secundária; terciária
- Abscessos intraperitoneais
- Infecções de vias biliares: colecistite aguda; colangite

As infecções intra-abdominais são causadas, na grande maioria das vezes, por bacilos gram-negativos e anaeróbios, freqüentemente polimicrobianas. As exceções ao item acima incluem: Infecções por enterococos, que geralmente surgem após terapia antimicrobiana prévia; infecções fúngicas, também emergentes após antibioticoterapia prévia; abscessos viscerais decorrentes de disseminação hematogênica, sendo o *Staphylococcus aureus* o agente mais comum; abscesso hepático amebiano.

Na peritonite bacteriana espontânea (PBE), os agentes mais comuns são *Escherichia coli* e *Streptococcus pneumoniae*. As peritonites secundárias são causadas, geralmente, por perfuração de vísceras ocas e têm etiologia polimicrobiana. Infecções das vias biliares também são polimicrobianas e incluem bacilos gram-negativos, anaeróbios e enterococos. Todos os abscessos devem ser drenados, seja por ato cirúrgico ou por punção guiada por tomografia ou ultra-sonografia.

As terapêuticas propostas (Tabelas 6 e 7) baseiam-se em fatores de risco, resultados de estudos não aleatório e opinião de sociedades de especialistas (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*)<sup>11,12</sup>.

Tabela 6 – Terapia Presuntiva para Peritonite Bacteriana Espontânea.	
Primeira opção	Ceftriaxona 2 g/dia ou Cefotaxima 3 g/dia
Segunda opção	Ampicilina-sulbactam 3 g cada 6 h OU Ticarcilina-clavulanato 3,1 g cada 4-6 h OU Piperacilina-tazobactam 4,5 g cada 6 h OU Imipenem 500 mg cada 6 h OU Clindamicina 600 mg cada 6 h + Ciprofloxacina 400 mg, por via venosa cada 12 h (indicado para alérgicos à penicilina)

Tabela 7 - Terapia Presuntiva para Peritonite Bacteriana Secundária.

Primeira escolha	Piperacilina-tazobactam 4,5 g cada 6 h + metronidazol 500 mg, por via venosa cada 8 h ou Imipenem 500 mg cada 6 h ou Meropenem 1 g cada 6 h ou Ciprofloxacina 400 mg, por via venosa cada 12 horas + metronidazol 500 mg, por via venosa cada 8 horas ou Cefalosporina de 3ª ou 4ª geração + metronidazol 500 mg, por via venosa cada 8 horas.
Segunda escolha	Uso da clindamicina como anaerobicida; Uso de aminoglicosídeos, devido à toxicidade e à má distribuição em cavidades

### MENINGITES

As meningites bacterianas estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade, principalmente quando são diagnosticadas com atraso. Os agentes mais comuns são *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*, sendo este último muito mais comum em crianças de até dois anos de idade. Sepses como consequência de meningite é mais comum quando causada por *Neisseria meningitidis* ou *Haemophilus influenzae*. O tratamento da meningite mudou nas últimas duas décadas em decorrência do aparecimento de cepas de pneumococo resistentes à penicilina.

Pacientes portadores de doenças imunossupressoras, como collagenoses e neoplasias, e usuários crônicos de corticosteróides podem desenvolver meningites por agentes etiológicos menos comuns, como *Listeria monocytogenes*.

Apesar de o diagnóstico de meningite estar classicamente associado à presença de febre, cefaléia, sinais meníngeos e vômitos, podem ser pouco sensíveis na UTI. O diagnóstico definitivo deve ser feito por meio do exame de líquido. Exames de imagem, como a tomografia computadorizada de crânio, são necessários para o diagnóstico das complicações supurativas. O uso da dexametasona em adultos tem sido recomendada para todas as meningites bacterianas na dose de 10 mg a cada 6 horas, por 4 dias, iniciada até 20 minutos antes do início dos antibióticos. Tal benefício é maior na meningite por pneumococo (*Nível de evidência II- Grau de recomendação C*)<sup>13</sup>.

As terapêuticas antimicrobianas propostas (Tabelas 8 e 9) baseiam-se em fatores de risco, resultados de estudos não

Tabela 8 – Agentes Etiológicos mais Prováveis nas Meningites.

Faixa etária	Agente etiológico mais provável	
Recém-nascidos	Estreptococo do grupo B <i>Listeria monocytogenes</i>	
< 2 anos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	
2 a 18 anos	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	
19 a 59 anos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	
> 60 anos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	
Meningite adquirida no hospital	Qualquer idade	Bacilos gram-negativos <i>Staphylococcus aureus</i> Estafilococos coagulase-negativos

Tabela 9 – Tratamento da Meningite de acordo com o Agente Etiológico.

<i>Neisseria meningitidis</i> (meningococo)	Penicilina G Adultos: 4 milhões U a cada 4 h Crianças: 50.000 U/kg a cada 6 h Alérgicos à penicilina: cloranfenicol
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumococo)	Para pneumococos suscetíveis à penicilina (MIC < 0,1 µg/ml): usar penicilina como descrito para meningococo MIC entre 0,1 e 1 µg/ml: ceftriaxona 2 g, por via venosa a cada 12 h ou cefotaxima 2 g, por via venosa a cada 4-6 horas. MIC > 1,0 µg/ml: vancomicina 500 mg EV 6/6 h
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxona 2 g, por via venosa a cada 12 h ou Cefotaxima 2 g, por via venosa a cada 4-6 horas
Estreptococo do grupo B	Ampicilina 2 g, por via venosa a cada 4 h + Cefotaxima 2 g, por via venosa a cada 6 h
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina 2 g, por via venosa a cada 4 h
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacilina 2 g, por via venosa a cada 4 h OU Vancomicina 500 mg, por via venosa a cada 6 h
Bacilos gram-negativos (espécies de <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> e <i>Acinetobacter</i> ) Cefepima Ceftazidima Carbapenems:	2 g EV a cada 8 h ou 2 g EV a cada 8 h ou meropenem 2 g EV a cada 8 h OU imipenem 1 g, por via venosa a cada 8 h. Para cepas resistentes a cefalosporinas, podem ser usadas aminoglicosídeos por via subaracnóidea. Gentamicina: 0,03 mg/ml estimado de LCR ou Amicacina: 0,1 mg/ml estimado de LCR.

aleatórios e opinião de sociedades de especialistas (*Nível de evidência V- Grau de recomendação E*)<sup>14,15</sup>.

## RESUMO

Além de esforços no sentido de identificar corretamente focos infecciosos, conhecimento de perfis de resistência e adequada interpretação de resultados de culturas, a padronização da terapia antimicrobiana é de valor fundamental na redução da mortalidade relacionada a sepse em UTI. Embora haja evidências mostrando redução de mortalidade em UTI com utilização de antibioticoterapia adequada, as padronizações de conduta são baseadas em dados locais ou em estudos com baixos níveis de evidência. Apresentamos nesta revisão as melhores evidências para antibioticoterapia inicial nas principais infecções em pacientes em UTI.

**Unitermos:** Infecção, UTI, pneumonia, fungemia, meningite, bacteremia, antibioticoterapia

## REFERÊNCIAS

- Strasbaugh L - Nosocomial Respiratory Infections, em: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R - Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, PA, Churchill Livingstone, 2000;3020-3027.
- National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS). System report, data summary from January 1990-May 1999. Am J Infect Control, 1999;27:520-532.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al - The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA, 1995;274:639-644.
- Heyland DK, Cook, DJ, Griffith L et al - The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trial Group. Am J Respir Crit Care Med, 1999;154:1249-1256.
- American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med, 1995;153:1711-1725.
- Chastre J, Fagon JY - Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 2002;165:867-903.
- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et al - Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin Infect Dis, 2001;33:177-186.
- Kontoyiannis DP, Bodey GP, Mantzoros CS - Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis. Mycoses, 2001;44:125-135.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al - Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis, 2000;30:662-678.
- Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D et al - Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. Clin Infect Dis, 2000;30:19-24.
- Bohnen JM, Solomkin JS, Dellinger EP et al - Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. Arch Surg, 1992;127:83-89.
- Mazuski JE - The Surgical Infection Society Guidelines on Antimicrobial Therapy for Intra-Abdominal Infections: Evidence for the Recommendations. Surg Infect, 2002;3:175-233.
- de Gans J, van de Beek D - Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med, 2002;347:1549-1556.
- Begg N, Cartwright KA, Cohen J et al - Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. J Infect, 1999;39:1-15.
- Oostenbrink R, Moons KG, Theunissen CC et al - Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis? Pediatr Emerg Care, 2001;17:161-164.