Sepse: Controle do Foco e Tratamento Antimicrobiano

Autoria: Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Sociedade Brasileira de Infectologia
Instituto Latino Americano de Sepse

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Salomão R, Diament D, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Machado FR, Carvalho NB

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:
Foi realizada estratégia de busca nas bases de dados The Cochrane Library e PubMed, com os seguintes descritores: *severe sepsis or shock septic and culture or hemoculture or uroculture or urine culture or blood culture; severe sepsis or shock septic and source of infection or focus of infections or surgical of infection and control or treatment or therapy or removed; severe sepsis or shock septic and surgery or operative surgical procedure or operative procedures or surgical procedure or drainage or debridements or necrosectomy or definitive therapy and early or late or delayed; severe sepsis or shock septic and pleural effusion or pleural effusions and drainage or drainages or drain; severe sepsis or shock septic and anti-bacterial or antibacterial or anti-mycobacterial or bactericidal or antibiotics or bacteriocidal or bacteriocides or antibacterial and early or precocious or late or delayed; severe sepsis or shock septic and monotherapy or broad-spectrum antibiotics or extended-spectrum or empirical therapy or empirical therapies and anti-bacterial or antibacterial or bactericidal or antimycobacterial or antibiotics or antimicrobial or bacteriocidal or bacteriocides; severe sepsis or shock septic and tailoring or adaptation or adapting or adjustments or adjustment and dose or dosing or dosage and anti-bacterial or antibacterial or anti-mycobacterial or bactericidal or antibiotics or antibiotic or bacteriocides; severe sepsis or shock septic and anti-bacterial or antibacterial or anti-mycobacterila or bactericidal or antibiotics or antibiotic and maximum tolerated doses or dose escalation or dose-response; severe sepsis or shock septic and antibacterial or anti-mycobacterial or bactericidal or antibiotics or antibiotic or bacteriocides or anti-bacterial and broad-spectrum antibiotics or extended-spectrum or empirical antimicrobial therapy or appropriate antibiotic or escalation therapy or deescalation or de-escalation or deescalate or adequacy of antimicrobial; severe sepsis or shock septic and combined or combination or monotherapy or associated or isolated and anti-bacterial or antibacterial or anti-mycobacterial or bactericidal or antibiotics or antibiotic or bacteriocides; severe sepsis or shock septic and anti-bacterial or antibacterial or anti-mycobacterial or bactericidal or antibiotics or antibiotic and timing or time or treatment course or shortening or short-course or long-course or long term or short term or day or days; severe sepsis or shock septic and oxacillin resistant Staphylococcus aureus or MRSA or methicillin-resistant Staphylococcus aureus and broad-spectrum antibiotics or extended-spectrum or empirical antimicrobial therapy; sepsis or severe sepsis or septic shock or septicemia and antifungal agents or agents, antifungal or fungicides, therapeutic or therapeutic fungicides and broad-spectrum antibiotics or extended-spetrum or empirical antifungal therapy.* No total, foram selecionadas 62 referências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:
A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:
- Identificar as melhores estratégias para identificação do agente infeccioso, bem como estabelecer as técnicas adequadas para coleta;
- Avaliar a efetividade e a segurança do controle do foco infeccioso em pacientes com sepse grave ou choque séptico, tais como retirada de cateteres, remoção cirúrgica precoce e drenagem do derrame pleural;
- Revisar as recomendações da terapia antimicrobiana para os pacientes com sepse, em termos de indicação, precocidade de administração, ajustes de dose, tempo de uso, papel de antibioticoterapia combinada e descalonamento.

CONFLITO DE INTERESSE:
Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 17.

1. É EFETIVO COLETAR NOVA CULTURA DIANTE DE UM NOVO DIAGNÓSTICO DE SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO, COMPARADO A NÃO COLETA EM PACIENTES JÁ SUBMETIDOS À ANTIBIOTICOTERAPIA?

A incerteza sobre nova coleta de cultura(s) em pacientes com sepse grave ou choque séptico, e que estejam recebendo antibioticoterapia, persiste em decorrência da ausência de estudos controlados que demonstrem diferenças no prognóstico associado às duas condições. É indispensável que as culturas, incluindo hemoculturas, sejam realizadas antes de iniciar a antibioticoterapia, sendo esta conduta essencial para a confirmação do(s) patógeno(s) responsável (eis) pela infecção[1](B), uma vez que a esterilização da amostra sanguínea ocorre logo após doses iniciais de antibióticos[2](D). Outro cuidado importante de ressaltar é a prevenção de contaminação das culturas. Hemoculturas realizadas precocemente para identificação do foco infeccioso auxiliam na determinação das possíveis estratégias terapêuticas[3,4](B).

Recomendação

Devido ao aumento da morbimortalidade, recomenda-se realizar hemocultura de todos os pacientes com suspeita de sepse grave ou choque séptico, independente do foco infeccioso, antes da administração da terapia antimicrobiana empírica. Para os pacientes que já estão submetidos à antibioticoterapia, devem ser realizadas culturas, desde que sejam ponderadas as limitações supramencionadas (probabilidade de resultados falso-negativos, pelo uso prévio de antibióticos). Culturas positivas podem resultar de persistência de patógenos resistentes ou de superinfecção.

2. É EFETIVO E SEGURO CONTROLAR O FOCO INFECCIOSO EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE OU CHOQUE SÉPTICO?

Apesar do termo controle do foco ser utilizado frequentemente como tratamento cirúrgico, os procedimentos de remoção de cateteres, próteses, sondas e corpos estranhos também estão associados a este conceito.

Inicialmente, faz-se necessário, diante de indícios infecciosos, a realização do diagnóstico anatômico específico, para verificar se

a remoção do foco tem necessidade emergencial. Medidas para este controle devem ser utilizadas na tomada de decisão em todos os pacientes com sepse grave, de acordo com o foco da infecção, conforme ilustrado na Tabela 1.

efetividade e segurança para esta questão, devido à existência de controvérsias. Na circunstância de peritonite difusa por úlcera perfurada ou necrose muscular por *Clostridium*, por exemplo, o controle do foco é indispensável[6](**D**).

Tabela 1

Técnica para controle do foco	Exemplos	
Drenagem	• Abscesso intra-abdominal • Empiema torácico	• Artrite Séptica
	• Pielonefrite, colangites • Necrose pancreática infectada • Infarto intestinal	• Mediastinite
Limpeza cirúrgica Retirada do acesso/dispositivo	• Cateter vascular infectado • Cateter urinário • Dispositivo contraceptivo intrauterino infectado	
Controle definitivo	• Ressecção sigmoide para diverticulite	• Colecistectomia para colecistite gangrenosa • Amputação para necrose muscular por *Clostridium*

Adaptado de Intensive Care Med. 2008;34:17–60[2](**D**)

Quando há suspeita da necrose peripancreática como foco infeccioso, sugere-se que a abordagem cirúrgica seja realizada somente quando a área de necrose estiver precisamente delimitada[5](**A**). Depois de confirmada a necessidade para o controle do foco, recomenda-se utilizar intervenções efetivas, com menor dano possível ao paciente.

Se a suspeita do foco for o acesso vascular, o mesmo deverá ser rapidamente removido, após a punção de outro acesso[2](**D**).

Riscos e benefícios devem ser ponderados durante a escolha do método mais adequado para o controle do foco. Vários especialistas referem a dificuldade em conduzir estudos clínicos controlados que possam responder sobre a

Recomendação

O controle do foco deve ser feito em pacientes com sepse. Riscos e benefícios devem ser ponderados durante a escolha do método mais adequado para esse fim: drenagem, limpeza cirúrgica, ressecção ou simples retirada de acessos ou dispositivos. A remoção do foco, se dispositivo invasivo ou corpo estranho, deve ser feita com a maior brevidade possível. Para os procedimentos cirúrgicos mencionados na Tabela 1, a abordagem imediata deve prevalecer, exceto nos casos de suspeita da necrose peripancreática, nos quais a abordagem cirúrgica deve ser realizada somente quando a área de necrose estiver precisamente delimitada.

3. A remoção cirúrgica precoce é efetiva e segura comparada à não remoção ou remoção tardia em pacientes com sepse grave ou choque séptico?

A necessidade de controlar o foco infeccioso parece óbvia quando o sítio já foi identificado. Se a abordagem do foco for cirúrgica, há incerteza em determinar o tempo ideal para o procedimento. Desta maneira, a erradicação do foco deve ponderar os riscos oferecidos pelos procedimentos e a condição clínica do paciente. Dentre as principais medidas utilizadas de controle cirúrgico do foco infeccioso, destacam-se drenagens de abscessos, desbridamento de tecido necrosado, remoção de acesso infectado e controle definitivo da contaminação microbiana[2](D).

Infecções necrotizantes de tecidos moles necessitam rotineiramente de desbridamento cirúrgico do tecido desvitalizado, após estabilização hemodinâmica. Na condição de fasceíte necrotizante, a intervenção cirúrgica deve ser agressiva e precoce, conforme dados de estudos retrospectivos. Já em relação às pancreatites, ensaio clínico randomizado demonstrou que o desbridamento cirúrgico deve ser tardio[5](A). Houve melhores desfechos clínicos quando a cirurgia foi postergada pelo menos por 14 dias, havendo redução de complicações e da taxa de mortalidade.

Em abscesso intra-abdominal pós-cirúrgico, sugere-se drenagem percutânea em relação à cirúrgica, por ser menos invasiva e de menor custo, conforme demonstrado em estudo retrospectivo[7](B). Neste estudo, não se observaram diferenças na redução da taxa de mortalidade ao comparar drenagem percutânea *versus* cirúrgica em pacientes no pós-operatório de abscessos intra-abdominais, sendo ambos os procedimentos eficazes para tratamento.

Ajustar o tempo ideal da remoção cirúrgica do foco infeccioso pode ser difícil e deve ser estabelecido considerando a situação clínica de interesse. É necessário realizar ensaios clínicos comparando intervenções cirúrgicas precoces e tardias para controle do foco de cada situação clínica.

Recomendação

A remoção de foco em pacientes sépticos deve ser precoce, optando-se entre as abordagens (desbridamentos, drenagens e controles definitivos) pela que trouxer melhor efetividade e segurança. Faz exceção a essa abordagem a pancreatite necro) hemorrágica, onde a abordagem tardia, após delimitação da área de necrose, demonstra melhores resultados.

4. A drenagem do derrame pleural é efetiva e segura em pacientes com sepse grave e choque séptico quando comparada à não-drenagem?

Os últimos estudos sobre derrame pleural e sepse datam das décadas de 70 e 80 do século passado, com desenhos caracterizados como séries de casos ou revisões narrativas.

Na ausência de dados consistentes para decidir entre drenar ou não drenar o derrame pleural em pacientes com sepse grave ou choque séptico, algumas diretrizes sugerem que derrames acima de 10 mm

devam ser puncionados e o material examinado quanto à coloração de Gram, contagem leucocitária, pH, contagem de proteínas, entre outros.

Intencionados em sintetizar as abordagens terapêuticas disponíveis para o tratamento do derrame pleural parapneumônico, especialistas do Colégio Americano de Medicina Torácica decidiram conduzir diretrizes baseadas em evidência para esta condição. Neste contexto, além de estabelecerem quais variáveis poderiam ser preditoras de evolução desfavorável nos pacientes não drenados precocemente, determinaram que a drenagem fosse conduzida a partir da combinação dessas variáveis, conforme a Tabela 2[8](D).

Tabela 2

Abordagem terapêutica do derrame pleural parapneumônico.
• Derrame pleural < 10 mm é considerado pequeno, não está relacionado com complicações - não drenar;
• Derrame pleural moderado >10 mm e < ½ de um hemitórax, com bacterioscopia (Gram) e cultura negativa e pH ≥7,2 - não drenar;
• Derrame pleural extenso, loculado e espesso, > ½ hemitórax, ou bacterioscopia (Gram)/ cultura positivas ou pH < 7,2 – drenar;
• Empiema – drenar.

Adaptado de Chest, 2000;118:1158-71[8](D).

Recomendação

A drenagem do derrame pleural em pacientes com sepse grave e choque séptico deverá respeitar os mesmos critérios clínicos utilizados para o derrame pleural parapneumônico.

5. A terapia de antibiótico precoce é efetiva e segura quando comparada à antibioticoterapia tardia em pacientes com sepse grave ou choque séptico?

Assim como a terapia de ressuscitação, a antibioticoterapia deve ser iniciada logo após a identificação do choque séptico ou sepse grave. Apesar da recomendação de diretrizes internacionais para iniciar o antibiótico precocemente, até o momento, nenhum ensaio clínico comparou terapias antimicrobianas precoces contra terapias antimicrobianas tardias em pacientes sépticos. Desta forma, opiniões de especialistas e estudos de menor nível de evidência devem ser considerados.

Ao serem avaliados 2.731 pacientes com choque séptico em uma coorte retrospectiva, os autores observaram que a sobrevida dos pacientes com choque séptico se reduzia a cada hora que o antibiótico adequado era administrado com atraso. Dentro das primeiras 6 horas após início da hipotensão, cada hora de atraso em iniciar antibioticoterapia efetiva foi associada a uma redução da sobrevida de 7,6%[9](B).

O aumento da taxa de mortalidade associado ao atraso na intervenção destes pacientes despertou a atenção de especialistas, em todo o mundo, para

os atendimentos nas emergências, culminando em sugestões descritas em diretrizes sobre a necessidade de planejar estratégias para administração de antimicrobianos, por meio da preparação prévia de suplementos, visando à redução da probabilidade de atrasos na infusão. Outro benefício deste achado é o planejamento de estudos clínicos. Entre os estudos em andamento, um protocolo de revisão sistemática está disponível na *The Cochrane Library* com objetivo de avaliar a diferença nos desfechos do regime de antibiótico precoce *versus* tardio em pacientes com sepse grave na sala de emergência, o que poderá facilitar a decisão sobre o tempo ideal da terapia antimicrobiana[10](D).

Recomendação

Deve-se administrar terapia antimicrobiana adequada e precoce, assim que for feito diagnóstico de sepse grave ou choque séptico.

6. A terapia empírica de amplo espectro é efetiva e segura, quando comparada à não utilização deste critério em pacientes com sepse grave?

A utilização de antibióticos em pacientes sépticos é indispensável para o tratamento da sepse[9](B)[11,12](D). Esta terapia permanece crucial para o prognóstico destes pacientes, uma vez que a taxa de mortalidade foi maior em indivíduos que receberam terapia antimicrobiana inadequada[13,14](B). Clínicos e pesquisadores preocupam-se ainda mais com a escolha do antibiótico[9](B). Na tentativa de cobrir os microrganismos potencialmente responsáveis pelo processo infeccioso, muitos especialistas recomendam a utilização de terapias de amplo espectro[15](A)[16](B)[17](D). Tal abordagem tem por objetivo evitar tratamentos tardios e o uso inadequado de antibióticos[18,19](B).

Antimicrobianos associados aumentam a probabilidade do microrganismo ser suscetível após resultado de culturas, quando comparado à monoterapia. Para tal esquema terapêutico, alguns critérios devem ser utilizados, tais como: doença de base, suscetibilidade dos patógenos (ex: hospital ou comunidade), história clínica incluindo intolerância a medicamentos e infecções prévias. Todavia, deve-se ponderar que o uso de uma única droga, como os carbapenens, pode ser caracterizado como de amplo espectro. Em ambos os casos, deve-se considerar o descalonamento após identificação do agente infeccioso[20](B)[21](D).

Recomendação

A terapia empírica de amplo espectro deve ser utilizada nos pacientes com sepse grave ou choque séptico, com o objetivo de oferecer melhor cobertura antimicrobiana precoce para o paciente. Na escolha da terapia de amplo espectro deve-se considerar os seguintes critérios: o foco primário da infecção, a suscetibilidade dos patógenos conforme o local de aquisição da infecção (hospital ou comunidade), infecções prévias e uso recente de antimicrobianos.

7. A posologia dos antimicrobianos ajustada pela função renal é efetiva e segura quando comparada à não utilização deste critério em pacientes com sepse grave ou choque séptico?

A necessidade de controlar a dosagem de antimicrobianos em pacientes com disfunção renal é suportada principalmente pela elevada incidência de insuficiência renal e/ou hepática em pacientes com sepse grave ou choque séptico após ressuscitação volêmica agressiva.

Evidência que corrobora com a pré-concepção de que há associação positiva entre uso de drogas antimicrobianas e danos na função renal é apoiada pelos achados de um estudo controlado e aleatorizado que comparou duas estratégias de ad-

ministração de aminoglicosídeo: uma vez ao dia *versus* duas vezes ao dia. Observaram que nenhum paciente do grupo submetido a uma dose diária de aminoglicosídeo manifestou nefrotoxicidade, enquanto o grupo submetido à administração de duas doses diárias apresentou 15% dos pacientes com manifestação de eventos nefrotóxicos[22](**A**). A escolha da estratégia de administração do aminoglicosídeo e o uso concomitante de vancomicina foram variáveis relacionadas a maior comprometimento renal. Outros estudos compararam quais antimicrobianos são mais nefrotóxicos, como por exemplo, os achados sobre o aumento da toxicidade renal durante o uso de gentamicina quando comparado à amicacina em pacientes com função renal normal[23](**B**).

Em ensaio clínico aleatorizado (*cluster*), avaliou-se quais estratégias podem melhorar a qualidade do uso de antibióticos em infecções do trato respiratório inferior[24](**A**). Demonstrou que, durante a implementação de *guidelines,* a taxa de adaptação posológica dos antibióticos de acordo com a função renal aumentou de 79,4% para 95,1% em intervenções hospitalares (OR: 7,32; IC: 2,09-25,7; p=0,02).

Até o momento, nenhum estudo clínico foi dirigido para verificar a efetividade do ajuste posológico de antibióticos considerando a função renal em pacientes com sepse grave ou choque séptico.

Suportados pela carência de estudos adequados, alguns especialistas recomendam administrar dose completa de cada antimicrobiano e checar com frequência a dosagem sérica em pacientes críticos, para identificar qual dose apresenta maior efetividade e menor risco de toxicidade renal.

O acompanhamento farmacocinético e o ajuste posológico parecem ser métodos eficazes para reduzir a toxicidade de muitos antimicrobianos, principalmente em pacientes oncológicos e de UTI[25](**B**).

O uso da antibioticoterapia efetiva é uma estratégia crucial na terapêutica de infecções graves. Níveis séricos adequados são necessários para se obter efetividade e, ao mesmo tempo, para evitar concentrações tóxicas do medicamento. Acompanhar a concentração de drogas pode não corresponder à realidade de inúmeras rotinas hospitalares. Com isso, utilizar valores de ureia e creatinina, como possíveis marcadores para ajustar a dosagem de antimicrobianos, é uma estratégia comumente utilizada.

Em revisão apenas para bases de dados foi analisada a atividade farmacocinética e farmacodinâmica de diferentes classes de antibióticos em estudos com pacientes críticos[26](**D**). Chamam a atenção para as características de ação microbicida dos antibióticos (concentração dependente, tempo dependente e concentração e tempo dependente) e as alterações farmacocinéticas no indivíduo crítico (alteração do volume de distribuição, ligação proteica e *clearance* das drogas). Nesse contexto, é necessário individualizar o esquema terapêutico. A utilização de medidas de função renal pode ser um dos critérios para adequação de drogas que apresentam maior probabilidade de sobrecarga renal. Nesse caso, deve-se utilizar o *clearance* de 8, 12 ou 24 horas, evitando-se o uso de fórmulas para estimar função renal. Todavia, com frequência, recomenda-se a dosagem de níveis terapêuticos de drogas com maior potencial de toxicidade renal.

Devido aos diferentes espectros encontrados em diferentes classes de antibióticos e a diversidade clínica dos pacientes críticos, sugere-se considerar durante a individualização da antibioticoterapia, além da observação da função renal, as variáveis descritas na Tabela 3.

Tabela 3

Diferentes características farmacocinéticas dos antibióticos (hidrofílicos e lipofílicos) e as prováveis mudanças nos pacientes críticos.

Classe de antibióticos	Vd: volume de distribuição (L/kg)	O VD aumenta com a mudança hídrica?	A concentração máxima diminui com a mudança hídrica?	Plasma T 1/2 (h)	Proteína ligante	*Clearence* foi alterado em pacientes críticos?	A monitorização terapêutica é necessária?
Aminoglicosídeos	0.2 – 0.3 (consistente com o líquido extracelular)	Sim	Sim	2 – 3	Baixo	Varia de acordo com a função renal	Sim, para garantir Cmax e *clearence* adequado
Beta-lactâmicos	Variável, mas consistente com o líquido extracelular	Sim	Sim	20.5 – 2 exceto ceftriaxona 6 – 9h	Baixo exceto ceftriaxona e oxacilina	Varia de acordo com a função renal (algumas exceções)	Não
Carbapenens	Variável, mas consistente com o líquido extracelular	Sim	Sim	1 exceto ertapenem 4h	Baixo exceto ertapenem	Varia de acordo com a função renal	Não
Glicopeptídeos	0.2 – 1.6 Consistente com o líquido extracelular	SIm	Sim	4-6 vancomicina 80-160 teicoplamina	30 a 55% vancomicina 90% teicoplamina	Varia de acordo com a função renal, clearence de teicoplamina elevado em hipoalbunemia	Sim, para garantir C min plasmática > 15 mg/ml
Tigeciclina	7-10	Improvável	Improvável	37-66	73% a 79%	Pode diminuir com a colestase	Não
Clindamicina	0.6-1.2	Não	Sim	1.5-5	65% a 90%	Diminuir o *clearence* hepático	Não
Linezolid	0.5-0.6	SIm	SIm	3.5-7	31%	Alterações farmacocinéticas em doentes críticos - provavelmente não significativas	Não
Colistin	0.18 - 1.5 (assumindo paciente com 60 kg)	Provavelmente	Provavelmente	2 - 7.4	Desconhecido	Varia de acordo com a função renal	Não

Tabela 3

Diferentes características farmacocinéticas dos antibióticos (hidrofílicos e lipofílicos) e as prováveis mudanças nos pacientes críticos

Fluoroquinolonas	Vd: volume de distribuição (L/kg)	O VD aumenta com as alterações na distribuição de fluidos do paciente crítico?	A concentração máxima diminui com as alterações na distribuição de fluidos do paciente crítico?	Plasma T 1/2 (h)	Proteína ligante	*Clearence* foi alterado com a disfunção renal?	Dose normal	Ajustar a dose na disfunção renal?
Ciprofloxacina	1.2-2.7	Não	Sim	3 (4-5 h em idosos)	20% a 40%	Não	400mg endovenosa 8h	Sim
Levofloxacina	0.92-1.36	Não	Sim	6-8.9	24% a 38%	Sim	500-750mg diária (talvez aumente para 1000mg diárias em pacientes críticos com sepse	CrCL = 20 49m/Lmin 250-500mg diária CrCL 10 – 19mL/min 250-500mg 48h
Moxifloxacina	2.45-3.55	Não	Sim	9.3-15.6	39% a 52%	Não	400mg diárias	Não
Gatifloxacina	1.98-2.31	Não	Sim	6.5-9.6	20%	Sim	400mg diárias	CrCL ≤ 400mL/min = 400mg dose inicial, seguida por 200mg 24h

Adaptado de Critic Care Med 2009 Vol. 37, nª 3[26](**D**).

Recomendação

Deve-se individualizar o esquema terapêutico considerando as alterações farmacodinâmicas dos antibióticos no indivíduo crítico. A utilização de medidas de função renal pode ser um dos critérios para adequação de drogas que apresentam maior probabilidade de sobrecarga renal. Nesse caso, deve-se utilizar o *clearance* de 8, 12 ou 24 horas, evitando-se o uso de fórmulas para estimar função renal. Todavia, recomenda-se a dosagem de níveis séricos de algumas drogas para melhor adequação terapêutica e menor dano renal, como glicopeptídeos e aminoglicosídeos.

8. A DOSE MÁXIMA DE ANTIMICROBIANOS É EFETIVA E SEGURA, QUANDO COMPARADA A DOSES MENORES EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO?

Em um estudo coorte prospectivo, foram acompanhados pacientes adultos com sepse grave e choque séptico infectados por bactérias gram-positivas em 25 UTIs[27](**B**). Esses pacientes receberam vancomicina por infusão contínua, com o objetivo de verificar o nível de antibiótico ao final do tratamento. Apesar da administração de vancomicina em altas doses, observou-se que a concentração da droga se reduzia conforme piora das condições clínicas do paciente, e o contrário ocorria quando a infecção era revertida.

Em ensaio clínico de fase II, 274 pacientes com infecção grave foram aleatorizados para receber 1 g ou 2 g de Cefpirome[28](**B**). A taxa de resposta clínica e bacteriológica não apresentou diferença significante entre os grupos, dezoito eventos adversos relacionados à droga resultaram em descontinuação do fármaco de dois casos em cada grupo, quatorze eventos adversos foram locais (cinco no grupo 1 g e nove casos no grupo 2 g). Em pacientes com sepse grave, a droga foi bem tolerada, tanto a administração de 1 ou 2 g duas vezes ao dia.

A decisão para estabelecer a dose máxima de antimicrobianos nos pacientes com sepse grave e choque séptico pode ser embasada por hipóteses fisiopatológicas das condições sépticas que culminam em aumento da pré-carga renal. Desta maneira, vários infectologistas em todo o mundo sugerem administrar a dose máxima para o tratamento destas condições clínicas.

Roberts e Lipman[26](**D**), ao descreverem sobre a otimização da administração de antibióticos em doentes críticos, ressaltam a necessidade de considerar diferentes classes e características farmacocinéticas dos antibióticos associados à reavaliação do regime recomendado. Deve-se lembrar que a ação microbicida dos antimicrobianos depende de características diferentes, conforme a classe considerada. Assim, a melhor ação pode ser alcançada pela relação concentração máxima antimicrobiana (Cmax)/ concentração inibitória mínima (MIC), como ocorre para os aminoglicosídeos, pelo tempo de concentração do antimicrobiano acima do MIC (tempo-dependente), como é o caso dos β-lactâmicos, e combinação de concentração e tempo, medida pela área sob a curva acima do MIC, como ocorre para as fluoroquinolonas.

Recomendação

O uso de dose máxima de antimicrobianos tem como objetivo alcançar níveis séricos e teciduais que sejam efetivos no controle da infecção. Todavia, a escolha da dosagem dos

antimicrobianos deve ser estabelecida conforme as diferentes classes e características farmacocinéticas dos antibióticos. Baseado nessas características pode-se utilizar, por exemplo, dose única diária de aminoglicosídeo e infusão contínua de β-lactâmicos.

9. O DESCALONAMENTO DA ANTIBIOTICOTERAPIA É EFETIVO E SEGURO QUANDO COMPARADO AO NÃO DESCALONAMENTO EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO?

O início precoce da antibioticoterapia de amplo espectro em pacientes sépticos apresenta forte recomendação de pesquisas clínicas, uma vez que o risco de morte aumenta conforme o atraso para administrar o antibiótico e o uso inadequado[13,29,30](B). Ao mesmo tempo, a prevalência de eventos adversos associados a esta terapia também é alta[31](D). Desta forma, diversos pesquisadores da área se mobilizam para encontrar estratégias que possam reduzir o uso abusivo dessa intervenção.

A terapia de descalonamento ou descontinuação é uma abordagem clínica da administração inicial de antibióticos em amplo espectro indicada nas infecções graves. Após o resultado de culturas, o esquema de antibiótico pode ser reduzido baseado na suscetibilidade dos agentes patogênicos identificados, e assim limitar a exposição desnecessária, a resistência à droga e a nefrotoxicidade[32](D).

Essa abordagem está descrita na literatura para pneumonia associada ao ventilador[33-35](D), em que a taxa de mortalidade foi menor entre os pacientes submetidos ao descalonamento, quando comparados aos que mantiveram a terapia empírica de amplo espectro[32](D). Assim, ao considerar que pacientes sépticos com foco infeccioso pulmonar são representativos do universo de pacientes sépticos internados em unidades de terapia intensiva, sugere-se a utilização dessa estratégia nos pacientes com sepse grave e choque séptico.

Essa preocupação é anunciada nas diretrizes e atualizações de sepse, como sugestão e não recomendação terapêutica. Com isso, deverá encorajar pesquisadores a mapearem este problema, por meio de ensaios clínicos controlados e aleatorizados.

Recomendação

O descalonamento de antimicrobianos deve ser estabelecido para pacientes com sepse grave e choque séptico, após disponibilidade dos testes de suscetibilidade do agente etiológico ou melhora clínica, evitando o aumento de eventos adversos e a seleção de resistência relacionada à terapia de amplo espectro.

10. ANTIBIOTICOTERAPIA COMBINADA PARA O AGENTE ESPECÍFICO JÁ CONHECIDO É EFETIVA E SEGURA QUANDO COMPARADA À MONOTERAPIA PARA O AGENTE INFECCIOSO?

Presume-se que, ao identificar o patógeno, a escolha da terapia antimicrobiana seja mais efetiva. Entretanto, as opções combinada e isolada são frequentemente questionadas em pacientes sépticos. Desta forma, encontrar estudos sobre efetividade e segurança dessas intervenções torna-se conduta decisiva para eleger a melhor estratégia. Assim, métodos explícitos e criteriosos foram estabelecidos em uma revisão sistemática, que compara β-lactâmicos isolados (monoterapia) com β-lactâmicos combinados aos aminoglicosídeos em pacientes sépticos[36](A). Ao avaliarem o desfecho

nefrotoxicidade de 45 estudos com 5.213 pacientes, observaram que este evento foi significantemente menor no grupo monoterapia (2%) em relação à terapia combinada (9%) (RR: 0,30; IC: 0,23, 0,39; DR: - 7%; NNT: 14). Vinte dos sessenta e quatro estudos incluídos utilizaram o mesmo β-lactâmico em ambos os braços do estudo. Nesses estudos, não houve diferença significante entre os grupos (RR 1,02, 95% IC 0,76-1,38) para o desfecho mortalidade por todas as causas. Entretanto, falha do tratamento foi mais frequente no grupo monoterapia, que apresentou diferença estatística durante a análise de subgrupo. Nos estudos que comparam diferentes β-lactâmicos, tanto falha quanto mortalidade foram mais frequentes no grupo que recebeu terapia combinada. O desfecho falha foi altamente significativo, enquanto a mortalidade atingiu significância apenas com análises de subgrupo. Esses estudos demonstram vantagens ao usarem β-lactâmicos de amplo espectro em monoterapia quando comparados a um espectro mais restrito de β-lactâmicos combinados aos aminoglicosídeos, apesar de uma cobertura igual *in-vitro* de patógeno.

Embora os estudos retrospectivos sejam menos valiosos para responder esta questão, em análise de 183 episódios de pneumonia associada ao ventilador por *P. aeruginosa*, a taxa de adequação do antibiótico foi significativamente maior no grupo terapia combinada (105 de 116; 90,5%) quando comparados a monoterapia empírica inicial (38 de 67; 56,7%) (p < 0001)[37](**B**). Concluem que o uso da terapia inicial combinada reduziu o risco da terapia inapropriada, associada à aumento da mortalidade. Entretanto, a administração de um único antibiótico efetivo ou terapia combinada efetiva em regime definitivo resultaram em evoluções favoráveis similares, sugerindo que a alteração para monoterapia após a identificação do agente e do perfil de sensibilidade é eficaz e segura.

Uma das razões para controvérsias desses achados pode ser a diversidade de espectros dos antimicrobianos utilizados em estratégias de monoterapia.

Recomendação

Pode-se optar pelo uso de β-lactâmicos de amplo espectro em monoterapia, que apresentam superioridade em relação ao uso de um espectro mais restrito de β-lactâmicos combinados aos aminoglicosídeos.

11. Qual é o tempo ideal de tratamento com antibióticos para pacientes diagnosticados com sepse grave ou choque séptico?

A motivação para determinar o tempo ideal de administração dos antibióticos é estabelecida pela necessidade de equilibrar o uso de terapêutica efetiva e o uso excessivo destes, além de diminuir o risco de eventos adversos que estão frequentemente associados aos antibióticos. Desta maneira, alguns marcadores inflamatórios são utilizados na tentativa de identificar o tempo ideal desta intervenção.

Foi realizado ensaio clínico para verificar se algoritmos baseados em medidas séricas de procalcitonina poderiam encurtar o tempo de administração dos antibióticos em pacientes com sepse grave e choque séptico[38](**A**). O tempo médio de uso de antibiótico entre os guiados pela procalcitonina (n=39) foi de 6,5 dias, comparado com 9,5 dias do grupo controle (n=40). Os autores não observaram diferença na mortalidade e na recorrência de infecção, evidenciaram apenas diferença do tempo de internação na UTI, com permanência de menos dois dias no grupo guiado pela procalcitonina

(p=0,03). Embora o estudo clínico seja randomizado, este não foi desenhado para responder especificamente a questão do tempo adequado de antibióticos em pacientes com sepse grave ou choque séptico.

Em uma revisão sistemática, analisou-se o tempo ideal de antibioticoterapia em quinze estudos que incluíram 1644 mulheres idosas com infecção do trato urinário inferior[39](A). Não houve diferença na eficácia da antibioticoterapia entre curta duração (de 3 a 6 dias) e longa duração (7 a 14 dias). Longos períodos de antibióticos podem estar associados a maiores eventos adversos. Essa evidência sugere que o tratamento das idosas com infecção do trato urinário inferior seja otimizado entre 3 e 6 dias.

Em um protocolo publicado, os autores planejaram reunir evidências de ensaios clínicos aleatorizados que comparam oito dias ou menos com mais de oito dias de terapia antibiótica em pneumonia hospitalar de adultos críticos, porém esses dados ainda não estão disponíveis[40](D).

Ao randomizarem pacientes com pneumonia associada ao ventilador para estratégias de descontinuação de antibióticos (tempo médio = 6,0± 4,9 dias) ou tratamento convencional (tempo médio= 8,0± 5,6 dias), não observaram diferenças significativas entre os grupos de comparação para mortalidade e tempo de permanência na UTI[41](A).

Esses achados corroboram com as recomendações determinadas pela *Surviving Sepsis Campaign* de reduzir o espectro e o tempo da cobertura antibiótica, geralmente entre 7 e 10 dias, o que pode contribuir para diminuição do desenvolvimento de superinfecção e/ou resistência. Sempre considerar o controle do foco e as variáveis clínicas na orientação do tempo terapêutico.

Recomendação

O tempo ideal de administração dos antibióticos é estabelecido pela necessidade de adequar o tempo para se obter efetividade e evitar o uso excessivo e seus efeitos colaterais. Apesar dos estudos citados acima não serem direcionados para pacientes com sepse grave e choque séptico, indicam que tempos menores de terapêutica, orientados pela evolução clínica, podem ser seguros no tratamento desses pacientes.

12. A TERAPIA EMPÍRICA PARA *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTES A OXACILINA É EFETIVA E SEGURA QUANDO COMPARADA À NÃO UTILIZAÇÃO DESTE CRITÉRIO EM PACIENTES SÉPTICOS?

A resistência à meticilina tem se tornado um problema comum em diversas instituições[42](D). Análise retrospectiva no período de quatro anos, para identificar o perfil epidemiológico e a suscetibilidade de 286 amostras de culturas, encontraram uma taxa de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) de 52,94%[43](B). Durante dois anos, no leste da França, observaram que a incidência de culturas positivas de MRSA foi de 0,04 por 1.000 pacientes /dia[44](B). No Brasil, achados de um coorte prospectivo com 1.031 pacientes demonstraram que MRSA são responsáveis por 95% das infecções estafilocócicas associadas aos dispositivos invasivos encontradas em 5 UTIs de três hospitais[45](B).

Outro estudo retrospectivo, conduzido no departamento de emergência de um hospital coreano, incluiu 231 casos de bacteremia por

Staphylococcus aureus. Destes, 27,3% foram *S. aureus* resistentes à meticilina[46](B). Neste estudo, a taxa de mortalidade foi de 22%, sendo de 30,2% entre MRSA e 19,6% entre os sensíveis (p=0,088). Nos isolados de bacteremia por MRSA, 81% foram resistentes a pelo menos três antimicrobianos. Todos os isolados MRSA (63) foram sensíveis à vancomicina. Dos isolados de MRSA, 47,6% iniciaram a terapia com β-lactâmicos. Alguns fatores de risco para resistência foram identificados, tais como: idade avançada, presença de qualquer tipo de cateter, internação hospitalar prévia, história de cirurgia, terapia antimicrobiana de amplo espectro[46-48](B).

Na Espanha, as taxas de incidência e mortalidade de bacteremias por *S. aureus* também foram elevadas. De 213 casos, 61% foram causadas por MRSA, com mortalidade de 42,7%, enquanto para as bactérias sensíveis a mortalidade foi de 16%[49](B). Foi sugerido, neste estudo, considerar custo, gravidade da doença, foco da infecção, entre outros, para estabelecer o início com vancomicina e outros glicopeptídeos.

Ao encontrarem elevada incidência de MRSA entre infecções de pele, recomendaram a mudança da terapia antimicrobiana empírica para cobertura de MRSA[50](B).

Recomendação

Deve-se considerar a prevalência de MRSA no hospital. Nos locais em que a frequência de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina é elevada e que muitos são multirresistentes, a terapia empírica para estas infecções não deve incluir derivados de β-lactâmicos. A escolha pode ser por glicopeptídeos ou oxazolidinona, ponderado o risco de pressão seletiva induzida por essas drogas.

13. A terapia empírica para infecção fúngica é efetiva e segura quando comparada à não cobertura com antifúngicos em pacientes sépticos?

A crescente ocorrência de infecções fúngicas, principalmente *Candida sp. e Aspergillus sp,* é demonstrada por estudos epidemiológicos envolvendo hospitais e suas unidades de terapia intensiva, principalmente entre pacientes transplantados[51,52](B)[53-55](D). Este cenário se reflete em possíveis planejamentos da inclusão de antifúngicos em esquemas de terapia empírica. Dentre os fatores de risco para tais infecções estão: uso de agentes antimicrobianos de amplo espectro, esteroides, idades precoces ou avançadas, quimioterapia, doenças malignas, uso de cateter, transplante de órgãos, gravidade da doença, insuficiência renal, tempo de permanência hospitalar, ventilação mecânica, entre outros[56](D).

Um estudo epidemiológico multicêntrico conduzido no Brasil observou 712 casos de fungemia (definida como o isolamento de *Candida sp* em hemoculturas), correspondendo a uma taxa de incidência global de 2,49 casos por 1.000 admissões e 0,37 por 1.000 pacientes-dia[57](B). A taxa de mortalidade foi de 54%, sendo as espécies mais comuns a *C. albicans* (40,9%), *C. tropicalis* (20,9%) e *C. parapsilosis* (20,5%). Em geral, a diminuição da suscetibilidade ao fluconazol ocorreu em 33 (5%) dos isolados incidentes. A elevada sensibilidade de candidas ao fluconazol nos isolados de hemoculturas deste estudo, associada ao baixo custo e toxicidade da droga, pode embasar a escolha deste antifúngico como opção terapêutica.

Diante dos dados epidemiológicos disponíveis, é sensato cogitar o início imediato

e adequado dos agentes antifúngicos para o controle de infecção fúngica e redução das taxas de mortalidade[57-59](**B**).

Após a revisão da literatura sobre o tratamento de infecções fúngicas invasivas em adultos, especialistas em doenças infecciosas, microbiologistas clínicos e epidemiologistas hospitalares de cinco hospitais escolas da Suíça prepararam uma diretriz sobre o assunto. Esse estudo avaliou a terapia empírica para pacientes com infecção por *Candida*, antes da identificação da espécie. Para escolha do antifúngico deve-se considerar a presença ou não de neutropenia, sepse grave ou choque séptico, assim como recente exposição aos azólicos. Em pacientes com sepse grave e choque séptico, a caspofungina foi sugerida como droga de primeira escolha e formulação lipossomal da anfotericina B e o voriconazol (em não expostos aos azólicos), como drogas alternativas[57](**B**)[60](**D**). Abordagem semelhante foi recomendada pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, que revisou recentemente as diretrizes para o tratamento de candidíases[61](**D**). As recomendações do painel de peritos são:

- Pacientes com candidemia e não-neutropênicos: sugerem o uso de fluconazol [dose de ataque de 800 mg (12 mg/kg peso), seguida de 400 mg (6 mg/kg) diariamente ou o uso de uma equinocandina (caspofungina: dose de ataque de 70 mg, seguida de 50mg diariamente ou anidulafungina: dose de ataque de 200 mg, seguida de 100mg diariamente) como terapia inicial para a maioria dos pacientes. Consideram a equinocandina melhor opção se a infecção for por *Candida glabrata* e o fluconazol se for *C. parapsilosis*. Formulações convencional (0,5-1,0 mg/kg diariamente) ou lipídicas (3-5 mg/kg diariamente) de anfotericina B são consideradas boas opções na presença de toxicidade por outras drogas ou não disponibilidade das mesmas.

- Pacientes com candidemia e neutropênicos: nesses casos recomendam o uso de uma equinocandina ou formulação lipídica de anfotericina B. Em pacientes menos críticos e sem exposição recente aos azólicos, o fluconazol é considerado uma boa opção.

- Terapia empírica (pacientes com suspeita de candidíase invasiva): as sugestões assemelham-se àquelas de candidíase comprovada.

Apesar da importância da etiologia fúngica nas infecções de corrente sanguínea e da necessidade de terapia precoce, o único estudo aleatorizado avaliando a inclusão de antifúngico ao esquema antimicrobiano amplo no tratamento de pacientes sépticos em terapia intensiva foi publicado em julho de 2008[62](**A**). O estudo incluiu pacientes que estavam em uso de terapia antimicrobiana de amplo espectro por pelo menos quatro dias e persistiram com febre. Os pacientes foram alocados aleatoriamente para fluconazol (800 mg ao dia) ou placebo. Cada um deles foi seguido durante quatro semanas.

Observaram que somente 44/122 (36%) daqueles que foram alocados para fluconazol e 48/127 (38%) daqueles que foram alocados para placebo manifestaram o desfecho "sucesso" (resolução da febre; ausência de

infecção fúngica invasiva; ausência de interrupção por toxicidade; e nenhuma necessidade para antifúngico sistêmico fora do estudo), com risco relativo de 0,95 (IC 95% 0,69-1,32, p=0,78). A principal razão para falha no tratamento foi a ausência de resolução da febre (51% para fluconazol e 57% para placebo). A documentação de candidíase invasiva ocorreu em 5% entre os pacientes alocados para fluconazol e em 9% entre pacientes alocados para placebo (RR 0,57, IC 95% 0,22-1,49). Sete pacientes alocados para fluconazol (5%) e 10 pacientes do grupo placebo (10%) manifestaram eventos adversos que motivaram a interrupção do tratamento. A interrupção por motivo de resultados anormais de exames hepáticos ocorreu em três pacientes que receberam fluconazol (2%) e em cinco pacientes que receberam placebo (4%). Em função dos resultados acima, os autores concluíram que, em adultos críticos com fatores de risco para candidíase invasiva, o tratamento empírico com fluconazol não melhora claramente o desfecho, quando comparado ao tratamento com placebo.

Recomendação

Embora a incidência de infecções fúngicas, particularmente por *Candida*, seja alta, não há evidência que suporte a indicação de antifúngicos na abordagem empírica do paciente séptico. A adição de fluconazol em pacientes que não apresentavam resposta a antimicrobianos de amplo espectro não se mostrou superior ao placebo em um estudo prospectivo, porém poucos pacientes apresentavam candidemia em ambos os braços. Assim, não se pode excluir o potencial benefício de terapêutica empírica e novos estudos avaliando maior casuística e outros antifúngicos são necessários. Considerando a alta incidência de infecções da corrente sanguínea por *Candida sp* e a importância do início precoce da terapia, o uso empírico de antifúngicos pode ser considerado em pacientes com risco para infecções por esse agente. A elevada sensibilidade de *Candida sp* ao fluconazol nos isolados de hemoculturas em estudo multicêntrico nacional, associada ao baixo custo e toxicidade da droga, pode embasar a escolha deste antifúngico como opção terapêutica. Todavia, na terapêutica de infecção estabelecida ou suspeita por *Candida sp* em pacientes graves, recentes revisões indicam o uso de equinocandinas como primeira opção, e as formulações de anfotericina B como alternativas.

Conflito de interesse

Diament D: Participa de estudos clínicos patrocinados, pelos Laboratórios Schering-Plough, Pharmasset e Janssen.

Referências

1. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. J Emerg Med 2008;35:255-64.

2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008;34:17-60.

3. Alexandraki I, Sullivan R, Zaiden R, Bailey C, McCarter Y, Khan A, et al. Blood culture isolates in hemodialysis vascular catheter-related bacteremia. Am J Med Sci 2008;336:297-302.

4. Barenfanger J, Graham DR, Kolluri L, Sangwan G, Lawhorn J, Drake CA, et al. Decreased mortality associated with prompt Gram staining of blood cultures. Am J Clin Pathol 2008;130:870-6.

5. Mier J, León EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. Am J Surg 1997;173:71-5.

6. Kujath P, Eckmann C, Esnaashari H, Bruch HP. The value of different lavage treatment patterns in diffuse peritonitis. Zentralbl Chir 2007;132:427-32.

7. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi L. Postoperative intraabdominal abscesses: percutaneous versus surgical treatment. Acta Chir Belg 1996;96:197-200.

8. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. Chest 2000;118:1158-71.

9. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589-96.

10. Siddiqui S, Razzak J. Early versus late pre-intensive care unit admission broad spectrum antibiotics for severe sepsis in adults. Cochrane database syst; Rev 2010;(10): CD007081.

11. Grossi P, Gasperina DD. Antimicrobial treatment of sepsis. Surg Infect (Larchmt) 2006;7 (Suppl 2):S87-91.

12. Sharma S, Kumar A. Antimicrobial management of sepsis and septic shock. Clin Chest Med 2008;29:677-87, ix.

13. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Crit Care Med 2003;31:2742-51.

14. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escoresca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: an

observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. Crit Care Med 2007;35:1888-95.

15. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med 2004;32(11 Suppl):S495-512.

16. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicevi Z. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. Croat Med J 2006;47:385-97.

17. Fish DN. Optimal antimicrobial therapy for sepsis. Am J Health Syst Pharm 2002;59 (Suppl 1):S13-9.

18. Mihaljevi L, Bedeni B, Mihaljevi S, Majerovi M, Petrovi P, Vasilj I. Microbiological surveillance of the surgical intensive care unit in Zagreb: a pivot for guideline-based therapy of severe sepsis. Coll Antropol 2007;31:1093-7.

19. Mihaljevi L, Mihaljevi S, Vasilj I, Cavaljuga S, Serdarevi F, Soldo I. Empirical antibiotic therapy of sepsis in surgical intensive care unit. Bosn J Basic Med Sci 2007;7:266-70.

20. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? J Trauma 2009;66:1343-8.

21. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Inappropriate use of carbapenems in Thailand: a need for better education on de-escalation therapy. Clin Infect Dis 2008;47:858-9.

22. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1549-55.

23. Ballesteros J, Northland R, Wolff M. Gentamicin and amikacin nephrotoxicity: comparative study in patients with initially normal renal function. Rev Med Chil 1989;117:10-7.

24. Schouten JA, Hulscher ME, Trap-Liefers J, Akkermans RP, Kullberg BJ, Grol RP, et al. Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial. Clin Infect Dis 2007;44:931-41.

25. Darko W, Medicis JJ, Smith A, Guharoy R, Lehmann DE. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. Pharmacotherapy 2003;23:643-50.

26. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Crit Care Med 2009;37:840-51.

27. Vázquez M, Fagiolino P, Boronat A, Buroni M, Maldonado C. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in severe sepsis

and septic shock. Int J Clin Pharmacol Ther 2008;46:140-5.

28. Carbon C. Prospective randomized phase II study of intravenous cefpirome 1g or 2g bd in the treatment of hospitalized patients with different infections. Cefpirome Study Group. J Antimicrob Chemother 1992;29 (Suppl A):87-94.

29. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. Crit Care Med 2003;31:462-7.

30. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. Clin Microbiol Infect 2003;9:412-8.

31. Mitka M. Emergency departments see high rates of adverse events from antibiotic use. JAMA 2008;300:1505-6.

32. Kollef MH. Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: surveillance vs. de-escalation. Crit Care Med 2006;34:903-5.

33. Depuydt P, Blot S. Antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: de-escalation in the real world. Crit Care Med 2007;35:632-3.

34. Kollef MH. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. Crit Care Med 2001;29:1473-5.

35. Niederman MS. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. Curr Opin Crit Care 2006;12:452-7.

36. Paul M, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database of Rev 2006;(1):CD003344.

37. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escoresca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. Crit Care Med 2007;35:1888-95.

38. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:498-505.

39. Lutters M, Vogt-Ferrier NB. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. Cochrane Database Syst Rev 2008;(3):CD001535.

40. Pugh R, Grant C, Cooke RPD, Dempsey G. Short course versus prolonged course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults (Protocol). Cochrane Database Syst Rev 2009; (1):CD007577.

41. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. Chest 2004;125:1791-9.

42. Isturiz R. Global resistance trends and the potential impact on empirical therapy. Int J Antimicrob Agents 2008;32 (Suppl 4):S201-6.

43. Elouennass M, Sahnoun I, Zrara A, Bajjou T, Elhamzaoui S. Epidemiology and susceptibility profile of blood culture isolates in an intensive care unit (2002-2005). Med Mal Infect 2008;38:18-24.

44. Bertrand X, Mouchot L, Jebabli M, Bajolet O, Aho S, Blech MF, et al. Trends of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Enterobacteriaceae-producing extended-spectrum beta-lactamase (ESBLE) in eastern France: a three-year multi-centre incidence study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:1113.

45. Salomão R, Rosenthal VD, Grimberg G, Nouer S, Blecher S, Buchner-Ferreira S, et al. Device-associated infection rates in intensive care units of Brazilian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. Rev Panam Salud Publica 2008;24:195-202.

46. Heo ST, Peck KR, Ryu SY, Kwon KT, Ko KS, Oh WS, et al. Analysis of methicillin resistance among Staphylococcus aureus blood isolates in an emergency department. J Korean Med Sci 2007;22:682-6.

47. Buke C, Armand-Lefevre L, Lolom I, Guerinot W, Deblangy C, Ruimy R, et al. Epidemiology of multidrug-resistant bacteria in patients with long hospital stays. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:1255-60.

48. Lee SS, Kim HS, Kang HJ, Kim JK, Chung DR. Rapid spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a new hospital in the broad-spectrum antibiotic era. J Infect 2007;55:358-62.

49. García-Vázquez E, Gómez J, Baños R, Canteras M, Ruiz J, Baños V, et al. A comparative study of patients with methicillin susceptible versus methicillin resistant Staphylococcus aureus bacteremia: epidemiology and prognostic factors. Med Clin (Barc) 2007;128:681-6.

50. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant S. aureus infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 2006;355:666-74.

51. Pugliese F, Ruberto F, Cappannoli A, Perrella SM, Bruno K, Martelli S, et al. Incidence of fungal infections in a solid organ recipients dedicated intensive care unit. Transplant Proc 2007;39:2005-7.

52. Silva V, Díaz MC, Febré N; Chilean Invasive Fungal Infections Group. Invasive fungal infections in Chile: a multicenter study of fungal prevalence and susceptibility during a 1-year period. Med Mycol 2004;42:333-9.

53. Alexander B, Pfaller M. Contemporary tools for the diagnosis and management of invasive mycoses. Clin Infect Dis 2006;43:15-27.

54. Colombo AL, Guimarães T. Epidemiology of hematogenous infections due to Candida spp. Rev Soc Bras Med Trop 2003;36:599-607.

55. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. Med Mycol 2007;45:305-20.

56. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. Clin Microbiol Infect 2008;14 (Suppl 4):5-24.

57. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. J Clin Microbiol 2006;44:2816-23.

58. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the Empiric Treatment of Candida Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:3640-5.

59. Nguyen MH, Peacock JE, Tanner DC, Morris AJ, Nguyen ML, Snydman DR, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. Arch Intern Med 1995;155:2429-35.

60. Flückiger U, Marchetti O, Bille J, Eggimann P, Zimmerli S, Imhof A, et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. Swiss Med Wkly 2006; 22;136:447-63.

61. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;48:503-35.

62. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. Ann Intern Med 2008;149:83-90.