



## TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA NA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE: PELO COMITÊ DE INFECÇÃO E SEPSE DA AMIB

### Antibioticoterapia empírica

A Síndrome Respiratória Aguda Grave deve ser abordada do ponto de vista do uso de drogas antimicrobianas como uma pneumonia comunitária (PAC) grave. Nesta situação, a diretriz de 2019 da *American Thoracic Society* e *Infectious Diseases Society of America* recomenda a antibioticoterapia empírica baseada na presença ou ausência de fatores de risco para bactérias gram-negativas e gram-positivas multirresistentes.

Segundo esta diretriz, na ausência de tais fatores de risco, a antibioticoterapia empírica deverá consistir da combinação de um betalactâmico associado a um macrolídeo ou da combinação de um betalactâmico a uma fluoroquinolona respiratória. Ambos antibióticos escolhidos devem ser administrados por via endovenosa.

Entre os betalactâmicos que podem ser utilizados encontram-se (sem ordem de preferência):

- Ampicilina-sulbactam 1,5 a 3 g a cada 6 horas
- Cefotaxima 1 a 2 g a cada 8 horas
- Ceftriaxona 1 a 2 g por dia
- Ceftarolina 600 mg a cada 12 horas

Macrolídeos:

- Azitromicina 500 mg por dia
- Claritromicina 500 mg a cada 12 horas

Fluoroquinolonas respiratórias

- Levofloxacina 750 mg por dia
- Moxifloxacina 400 mg por dia

Uma terceira opção para adultos com PAC que têm contra-indicações para macrolídeos e fluoroquinolonas é a terapia combinada com um betalactâmico e doxiciclina (100 mg a cada 12 horas).

Na **presença de fatores de risco para bactérias multirresistentes**, a diretriz supracitada fornece outras recomendações de antibioticoterapia empírica. Os fatores de risco individuais mais consistentemente fortes para infecção respiratória por bactérias multirresistentes são:

1. O isolamento prévio desses organismos, principalmente do trato respiratório (em *swabs* de monitorização de rotina ou de outros focos infecciosos), e/ou
2. Hospitalização recente e exposição a antibióticos parenterais.

Portanto, as recomendações de antibioticoterapia empírica na PAC grave onde o paciente apresente um dos fatores de risco acima são piperacilina-tazobactam (4,5 g a cada 6 horas), cefepime (2 g a cada 8 horas), ceftazidima (2 g a cada 8 horas), meropenem (1 g a cada 8 horas) OU imipenem (500 mg a cada 6 horas ASSOCIADO a vancomicina (15 mg/kg a cada 12 horas, ajuste com base nos níveis) ou linezolida (600 mg a cada 12 h).

A duração recomendada da antibioticoterapia para é de 5 a 7 dias. Não há evidências de que cursos prolongados conduzam a melhores resultados, mesmo em pacientes gravemente doentes, a menos que sejam imunocomprometidos. O paciente deve estar afebril há 48-72 horas e não deve ter sinais de instabilidade clínica associada à PAC antes da interrupção da antibioticoterapia.

**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA - AMIB**

Rua Arminda, 93 7º andar Vila Olímpia, São Paulo-SP 04545-100  
Tel. (11) 5089-2642 [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br) [associados@amib.org.br](mailto:associados@amib.org.br)



## **Cobertura empírica para vírus influenza**

O uso do antiviral oseltamivir (75 mg VO a cada 12 horas durante 5 dias) deve ser empregado empiricamente na síndrome respiratória aguda grave. O início do tratamento dentro de 2 dias do início dos sintomas ou da hospitalização apresenta os melhores resultados, embora possa haver benefícios até 4 ou 5 dias após o início dos sintomas. Não é necessário aumentar a dose para 150 mg em duas doses diárias para pacientes críticos, como inicialmente recomendado pela OMS. Este esquema de dose dobrada não determinou melhora em nenhum desfecho clínico nesta população de pacientes.

## **Terapia antiviral para SARS-CoV-2**

### **1. Lopinavir/ritonavir.**

A combinação de inibidores da protease do HIV lopinavir/ritonavir foi testada durante a epidemia de SARS-CoV-2 em Wuhan, na China, devido a seu possível efeito sobre os coronavírus causadores da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e da Síndrome Respiratória no Oriente Médio (MERS). Os pacientes tinham 18 anos de idade ou mais, diagnosticados através de RT-PCR, com pneumonia confirmada radiologicamente e com saturação de oxigênio (SaO<sub>2</sub>) de 94% ou menos em ar ambiente ou uma razão PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mgHg. Os pacientes estavam sob uma variedade de modos de suporte ventilatório, desde nenhum tipo até ventilação mecânica invasiva ou mesmo ECMO. Participaram do estudo 199 pacientes, sendo 99 pacientes designados aleatoriamente para receber lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg duas vezes ao dia por 14 dias) e 100 pacientes apenas para tratamento usual. Infelizmente, a combinação lopinavir/ritonavir não levou a melhora clínica mais rápida comparado aos pacientes submetidos apenas ao tratamento usual (mediana, 16 dias vs. 16 dias). O tempo de eliminação viral entre os grupos também não diferiu, com a porcentagem de pacientes com RNA viral detectável para SARS-CoV-2 semelhante nos dois grupos em qualquer dia de amostragem. Portanto, em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 grave, nenhum benefício foi observado com o tratamento com lopinavir/ritonavir a mais que o tratamento padrão.

### **2. Cloroquina ou hidroxicloroquina**

A cloroquina e seu metabólito, a hidroxicloroquina, são agentes antimaláricos amplamente utilizados que provocam efeitos imunomodulatórios e, portanto, também são usados para tratar condições autoimunes (por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide). Um informe sugeriu que seu uso em mais de 100 pacientes mostrou "que era superior ao controle na inibição da exacerbação da pneumonia, melhorando os achados de imagem pulmonar, promovendo uma negatificação viral e diminuindo o tempo da doença", mas os dados ainda não foram publicados [212]. Um recente documento de consenso recomendou fosfato de cloroquina 500 mg duas vezes ao dia por no mínimo 5 dias, com modificações de dose se ocorrerem efeitos colaterais gastrointestinais graves [213]. Como a cloroquina não está disponível em alguns países, a hidroxicloroquina é uma alternativa. Um estudo recente na China explorou vários esquemas de dosagem de cloroquina e hidroxicloroquina usando modelos farmacocinéticos fisiologicamente baseados. O estudo constatou que a hidroxicloroquina é mais potente que a cloroquina na inibição



de SARS-CoV-2 in vitro. Com base nesses modelos, uma dose de carga de hidroxicloroquina de 400 mg duas vezes ao dia seguida de 200 mg duas vezes ao dia por 4 dias foi recomendada. Na pendência dos resultados dos estudos em andamento, a diretriz da *Surviving Sepsis Campaign* para o manejo de adultos graves com COVID-19 absteu-se de emitir uma recomendação a favor ou contra a cloroquina.

3. Remdesivir

O remdesivir é um análogo da adenosina, que se incorpora nas cadeias virais de RNA resultando no término prematuro de sua cópia. O remdesivir é considerado o medicamento mais promissor como candidato a agente terapêutico pela OMS. O remdesivir demonstrou eficácia inibição de SARS-CoV-2, MERS-CoV e SARS-CoV em estudos in vitro em animais. Atualmente, há relatos de casos publicados, porém não há estudos publicados sobre o uso do remdesivir na COVID-19. Existem estudos randomizados controlados em andamento que visam examinar a eficácia e segurança de remdesivir intravenoso para COVID-19 tanto grave como para leve e moderada.

4. Interferon

O interferon recombinante, geralmente associado à ribavirina, foi usado em doentes com MERS e SARS. A maior coorte de pacientes críticos com MERS mostrou que interferon e ribavirina não reduziram a mortalidade nem aumentaram a eliminação viral. A eficácia de diferentes interferons contra SARS-CoV-2 é desconhecida neste momento. Dados não publicados indicam que o IFN- $\beta$  inibe o SARS-CoV-2 em cultivo celular e os interferons foram priorizados para estudo no COVID-19 pela OMS.

5. Outros agentes em investigação incluem nitazoxanida, um agente antiprotozoário com potencial antiviral, o favipiravir, um antiviral inibidor seletivo da RNA polimerase e o tocilizumab, uma imunoglobulina humanizada bloqueadora do receptor de IL-6, entre outros.

## REFERÊNCIAS

1. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e45-e67.
2. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019;23:214.
3. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
4. 212. Gao J, Tian Z, Yang X, (2020) Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*; 4:72-73.
5. 213. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia (2020) [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 43: E019. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009



6. Alhazzani W , Møller MH, Arabi YM , Loeb L, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.sccm.org/getattachment/Disaster/SSC-COVID19-Critical-Care-Guidelines.pdf>.

**ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA - AMIB**  
Rua Arminda, 93 7º andar Vila Olímpia, São Paulo-SP 04545-100  
Tel. (11) 5089-2642 [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br) [associados@amib.org.br](mailto:associados@amib.org.br)

