

INFEÇÕES POR BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS

Evidências para o uso
da terapia antibiótica
de combinação

Dr. Guilherme C. Furtado

Autor:

Dr. Guilherme C. Furtado

Infectologista, mestre e doutor em Infectologia pela Unifesp; fez pós-doutorado no Center for Antiinfective Research and Development, Division of Infectious Diseases, Hartford Hospital, Hartford, USA; é coordenador do Grupo de Discussão de Antimicrobianos em Doentes Críticos do Hospital São Paulo, EPM-UNIFESP, além de infectologista do Hospital do Coração (HCor).

Infecções por bactérias gram-negativas

Evidências para o uso da terapia antibiótica de combinação

Infecções causadas por bactérias resistentes a carbapenêmicos, notadamente *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), têm emergido como um problema de saúde pública mundial dada a sua propagação dinâmica e limitação terapêutica (Kontopidou et al., 2013). Infecções ocasionadas por cepas de KPC geralmente acometem pacientes críticos e estão associadas com altas taxas de morbidade, mortalidade, prolongamento na hospitalização e custos (Daikos et al., 2009; Souli et al., 2008). Percentagens substanciais dos pacientes hospitalizados são colonizados por esses microrganismos, que vêm causando vários surtos de infecções hospitalares graves, incluindo bacteremia e pneumonia associada à ventilação mecânica (Nordmann et al., 2010; Tumbarello et al., 2014).

Desde a descrição inicial de KPC no Brasil (Monteiro et al., 2009), várias publicações têm demonstrado a sua disseminação em todo o país

e sua presença em diversos gêneros e espécies bacterianas (Pavez et al., 2009), inclusive bacilos gram-negativos não fermentadores (Almeida et al., 2012). A disseminação de enterobactérias produtoras de KPC é um grave problema clínico e epidemiológico em diversas instituições de saúde brasileiras.

A seleção de um regime de tratamento eficaz para infecções por enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC) é um grande desafio. Dados publicados sugerem que os benefícios de sobrevida podem ser associados com regimes que incluam dois ou mais medicamentos que apresentam atividade contra o isolado e, paradoxalmente, a melhoria parece ser produzida por regimes de combinação que incluem um carbapenêmico (Akova et al., 2012; Tumbarello et al., 2012; Qureshi et al., 2012; Daikos et al., 2014).

Meropeném é um antibiótico carbapenêmico da classe 2, parenteral com um amplo espectro

de ação *in vitro*, contra a maioria dos patógenos gram-positivos, gram-negativos e bactérias anaeróbias (Pfaller e Jone, 1997; Zhanel et al., 2008; Mohr, 2008). Meropeném é cerca de 2-16 vezes mais ativo contra gram-negativos anaeróbios e 4-16 vezes mais ativo contra *Enterobacteriaceae* quando comparado ao imipenem (Zhanel et al., 1998). É mais ativo *in vitro* do que o imipenem contra *Pseudomonas aeruginosa* (Blumer, 1997). Com relação a KPC, ao se determinar com precisão a concentração inibitória mínima (CIM) do meropeném, permite-se aplicar princípios farmacodinâmicos (PD) para otimização de regime de doses, administrando doses mais elevadas e utilizando infusões prolongadas ou contínuas.

Meropeném tem demonstrado eficácia clínica no tratamento de ampla variedade de infecções severas, tais como infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório inferior incluindo pacientes com fibrose cística, infecções de pele e partes moles, pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia nosocomial (Mohr, 2008).

Aproximadamente 70% da dose de meropeném é eliminada por via renal, sendo que essa característica traz a vantagem de permitir, com segurança clínica comprovada em estudos, a utilização de regimes com dosagens elevadas, otimizando a farmacocinética/farmacodinâmica do composto (Gales et al., 2012).

Um estudo comparou a farmacocinética do meropeném por infusão contínua e por administração intermitente em 15 pacientes críticos e demonstrou que, para cepas bacterianas comumente encontradas em pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI), a administração intermitente de 2 g de meropeném a cada 8 horas durante dois dias e seguida por infusão contínua diária de 3 g de meropeném (depois da dose de ataque de 2 g) atingiu 100% $T > MIC$. (Thalhammer et al., 1999).

Em modelos de simulação farmacocinética, o regime de dose de 2g de 8/8h por 3h de meropeném, administrada por infusão durante três horas, demonstrou uma alta probabilidade de atingir 40% $fT > CIM$ (parâmetro de eficácia

dos carbapenêmicos), contra organismos com CIMs de meropeném de até 16 $\mu\text{g/ml}$ (Kuti et al., 2003). Em teoria, essa dose deve manter uma atividade bactericida contra todos os organismos com CIMs de até 16 $\mu\text{g/ml}$, incluindo isolados produtores de KPC.

No estudo de Furtado et al. (2015), foi observado que infusão prolongada e altas doses de meropeném (2g de 8/8h por 3h) alcançaram fração cumulativa de resposta ideal (FCR=92,5%) para *Klebsiella pneumoniae* (Figura 1). É digno de nota que muitas cepas de *Klebsiella pneumoniae* nesse estudo eram produtoras de carbapenemases, com CIMs elevadas para meropeném, e que, mesmo assim, uma dose mais elevada utilizada em um modelo de infusão prolongada apresentou um excelente perfil farmacodinâmico em cepas com CIMs inclusive dentro da faixa de resistência (CIM $\geq 4\mu\text{g/ml}$).

No estudo de Nicolau et al. (2008), a administração de 1 g de meropeném em infusão estendida (durante três horas) apresentou uma alta probabilidade de alcançar o alvo farmacodinâmico ($fT > CIM \geq 40\%$) em infecções com CIM igual a 4 $\mu\text{g/ml}$, superior à probabilidade alcançada com infusão em 30 minutos. A infusão em três horas também se mostrou superior à infusão em *bolus*.

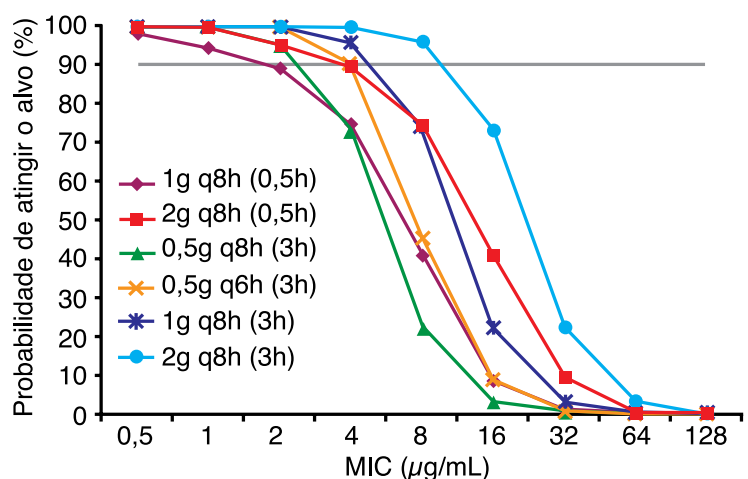


FIGURA 1
Probabilidade de atingir o alvo (40% $fT > CIM$) em isolados de *Klebsiella pneumoniae* com meropeném.

Lorente et al. avaliaram pacientes com pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) que receberam meropeném por infusão prolongada ou por infusão de 30 minutos (1 g durante 30 minutos a cada 6 horas). O grupo que recebeu meropeném por infusão prolongada teve uma taxa de cura clínica superior à do grupo que recebeu infusões de 30 minutos (taxa de cura 90,5% versus 59,6%; P= 0,001).

Vários estudos observacionais têm avaliado a eficácia da terapia combinada versus monoterapia no tratamento de infecção de corrente sanguínea causadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (Qureshi et al., 2012; Daikos et al., 2014; Zarkotu et al., 2011). Os benefícios da terapia combinada incluem a redução na terapia antimicrobiana inadequada inicial, potenciais efeitos sinérgicos e supressão de resistência emergente (Petrosillo et al., 2013). É interessante notar que a combinação de meropeném, polimixina B ou tigeciclina foi associada com uma redução significativa na mortalidade, mesmo em pacientes que receberam terapia empírica inadequada. (Morrill et al., 2015).

Em um estudo tipo coorte com 661 pacientes, Tumbarello et al. (2015) concluíram que os efeitos protetores da terapia combinada foram altamente significativos em pacientes críticos com isolados produtores de KPC, com APACHE III ≥ 15 e choque séptico e naqueles que tinham recebido terapia empírica inadequada. Houve uma associação entre sobrevivência em 14 dias e terapia combinada entre os pacientes com infecções de corrente sanguínea. Para os pacientes cujos regimes de associação incluíram meropeném, as taxas de mortalidade em 14 dias foram significativamente menores do que aqueles da monoterapia.

Em vários estudos prévios, combinações de fármacos que incluíam meropeném tiveram melhor desempenho do que outros regimes de múltiplas drogas, sugerindo que carbapenêmicos são componentes importantes no tratamento de infecções cepas produtoras de KPC, especialmente em infecções de corrente sanguínea (Tumbarello et al., 2012; Qureshi et al., 2012; Daikos et al., 2014).

Daikos et al. (2014) avaliaram a eficácia de esquemas de tratamento, dividindo os pacientes que receberam terapia de combinação em dois grupos com base na inclusão de um carbapenem. A respectiva análise mostrou que os regimes contendo meropeném (combinado a um aminoglicosídeo ou tigeciclina ou polimixina B) resultaram numa menor taxa de mortalidade (19,3%), potencialmente indicando efeito aditivo ou mesmo sinérgico entre esses antimicrobianos. Conclusões análogas foram apresentadas em dois estudos realizados nos Estados Unidos e Itália, que incluíram coorte de pacientes infectados com *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases (Qureshi et al., 2012; Tumbarello et al., 2012). Além disso, uma recente revisão sistemática da literatura, incluindo 432 pacientes com ICS por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase, chegou à conclusão de que o tratamento com regimes de associação, especialmente aqueles que contêm um carbapenêmico, eram muito superiores a monoterapia com polimixina B ou tigeciclina (Daikos et al., 2012).

Qureshi et al. (2012) demonstraram em seu estudo que a sobrevida em pacientes com *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC foi significativamente melhor quando a terapia combinada foi administrada, em vez da monoterapia. Várias combinações parecem ser eficazes, porém os regimes de combinações bem-sucedidas para os pacientes desse estudo foram polimixina B ou tigeciclina em associação com um carbapenêmico (meropeném ou imipenem).

Dados de estudos tempo-morte bacteriana (do inglês *time-kill*) também indicaram que carbapenêmicos exercem efeitos sinérgicos com polimixina B contra cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemase (Elemam et al., 2010; Pournaras et al., 2011).

De acordo com a Nota Técnica da Anvisa de 2013, a terapêutica para infecções por enterobactérias multirresistentes deve se basear na utilização de polimixina B em associação com meropeném. Deve-se evitar a utilização de monoterapia pelo risco de rápido desenvolvimento de resistência (Anvisa, 2013).



Caso clínico

Paciente do sexo feminino, obesa, com 87 anos de idade, procedente de São Paulo-SP, encontra-se internada no hospital há seis semanas após quadro inicial de celulite extensa em membro inferior esquerdo. Apresentou secundariamente várias complicações infecciosas (pneumonia, candidemia, infecção de PICC). Esteve internada na UTI por 10 dias, inclusive em ventilação mecânica e uso de droga vasoativa. Fez uso nesse período de vários antimicrobianos, entre os quais, meropeném 1 g de 8/8h, daptomicina, linezolid e anidulafungina.

Antecedente de internação há três meses por infecção do trato urinário por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente por três semanas em outro serviço.

Estava no apartamento em programação de alta apenas em uso de cateter venoso central (CVC), quando apresentou quadro de rebaixamento do nível de consciência, tremores e febre. Estava pouco cooperativa, hipo-hidratada. Saturação de oxigênio de 91%, sem O₂ suplementar. Ausculta cardíaca com RCR, 2T, BNF,S/S. Ausculta pulmonar com MV presente, EC finos em bases. Abdome globoso, flácido, indolor. Ext. Edema 1+/4. CVC com sinais de hiperemia na inserção. Foi feita então hipótese diagnóstica de infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central.

Foram coletados exames laboratoriais incluindo urina 1 e urocultura, dois pares de hemocultura. Realizou-se RX de tórax. A paciente foi transferida para a UTI novamente.

Resultados de exames laboratoriais

Hb = 11.1 Ht = 36.4; Leucócitos = 15.840 (6-83-0.3-10.3-5.9); Plaquetas = 141.000; Ureia = 90; Creatinina = 1.45; AST = 37 U/L; ALT = 45 U/L GGT = 72 U/L; PCr = 79.7 mg/l; VHS = 60mm; Rx tórax = Pequeno derrame pleural em hemitórax E.

Devido ao uso prévio de vários esquemas de antimicrobianos, incluindo meropeném, e infecção prévia por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente em trato urinário em internação prévia recente, foi iniciado meropeném na posologia de 2 g cada 8 h IV (infusão em 3 h), polimixina B 25.000UI/Kg de ataque IV seguido de 15.000UI/Kg a cada 12 h, e daptomicina 500mg 1x/dia IV. Realizou-se retirada do cateter venoso central e enviou-se a ponta para cultura. Paciente teve evolução clínica satisfatória, com melhora progressiva do quadro clínico e dos exames laboratoriais.

Em 12 horas, as hemoculturas apresentaram crescimento de bacilos gram-negativos nos dois pares coletados. Foi suspensa a daptomicina. No dia seguinte, o resultado final da hemocultura confirmou o crescimento de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos, sensível a polimixina B, amicacina e gentamicina. A ponta do CVC também demonstrou crescimento de *Klebsiella pneumoniae* com mesmo perfil de sensibilidade.

Houve melhora progressiva do quadro clínico da paciente, tendo a mesma alta da UTI após cinco dias. A paciente fez uso do esquema antimicrobiano por dez dias sem intercorrências. Teve alta dois dias após término da antibioticoterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kuti, J. L.; Dandekar, P. K.; Nightingale, C. H.; and Nicolau, D. P.. 2003. Use of a Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J. Clin. Pharmacol.*43:1116-1123.
2. Pavez, M.; Mamizuka, E. M.; Lincopan, N. Early dissemination of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 53, n. 6, p. 2702, Jun 2009.
3. Monteiro, J. et al. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 53, n. 1, p. 333-4, Jan 2009.
4. Almeida, AC. et al. First description of KPC-2-producing *Pseudomonas putida* in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 56, n. 4, p. 2205-6, Apr 2012.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NOTA TÉCNICA Nº 01/2013 Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes. Brasília, 17/04/2013.
6. Furtado, G.H.; Cardinal, L.; Macedo, R.S.; Silva, J.O.; Medeiros, E.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment of intravenous β -lactâmicos regimens against Gram-negative bacteria isolated in Brazilian teaching hospital. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2015; 48(5):539-545.
7. Mohr, J.F. III. Update on the Efficacy and Tolerability of Meropenem in the Treatment of Serious Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47:S41-510
8. Kontopidou, F.; Giamarellou, H.; Katerelos, P.; Maragos, A.; Kiomis, I.; Trika-Graphakos, E.; Valakis, C.; Maltezou, H.C. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-center study on clinical outcome and therapeutic options. *Clinical microbiology and infection*. 2014 Feb;20(2):O117-23.
9. Daikos, G.L.; Petrikos, P.; Psichogiou, M et al, Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53:1868-1873.
10. Souli, M.; Galani, I.; Antoniadou, A. et al. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Greek university hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:364-373.
11. Kuti, J.L.; Dandekar, P.K.; Nightingale, C.H.; Nicolau, D.P. Use of Monte Carlo simulation to designed an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. *J Clin Pharmacol*. 2003; 43:1116-23.
12. Nicolau, D.P. Pharmacodynamic optimization of β -lactams in the patient care setting. *Crit Care*. 2008; 12(Sup IV):2.
13. Lorente, L.; Lorenzo, L.; Martin, M.M.; Jimenez, A.; Mora, M.L. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 219-23.
14. Zhanel, G.G.; Simor, A.E.; Vercaigne, L.; Mandell, L. Canadian Carbapenem Discussion Group. Imipenem and meropenem: Comparison of *in vitro* activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects. *Can J Infect Dis*. 1998; 9(4):215-28.
15. Thalhammer, F.; Traunmüller, F.; El Menyawi, I. et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:523-7.
16. Pfaller, M.A.; Jones, R.N. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 1997; 28:157-163.
17. Akova, M.; Daikos, G.L.; Tzouveleki, L. et al. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 439-48.
18. Tumbarello, M.; Viale, P.; Viscoli, C. et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 943-50.
19. Qureshi, Z.A.; Paterson, D.L.; Potoski, B.A. et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2108-13.
20. Daikos, G.L.; Tsaousi, S.; Tzouveleki, L.S. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2322-8.
21. Tumbarello, M.; Treccarichi, E.M.; De Rosa, F.G.; Giannella, M.; Giacobbe, D.R.; Bassetti, M.; et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2133-43.
22. Elemam, A.; Rahimian, J.; Doymaz, M. *In vitro* evaluation of antibiotic synergy for polymyxin B-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3558-62.
- Pournaras, S.; Vrioni, G.; Neou, E. et al. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Enterobacteriaceae* strains by time-kill assay. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 244-7.
23. Daikos, G.L.; Markogiannakis, A.; Souli, M.; Tzouveleki, L.S. 2012. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 10:1393- 1404.
24. Tumbarello, M.; Treccarichi, E.M.; Tumietto, F. et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*.2014; 58: 3514-20.
25. Nordmann, P.; Naas, T.; Poirel, L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1791-8.
26. Petrosillo, N.; Giannella, M.; Lewis, R.; Viale, P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11:159-77.
27. Zarkotou, O.; Pournaras, S.; Tselioti, P. et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1798-803.
28. Morrill, H.J.; Pogue, J.M.; Kaye, K.S.; LaPlante, K.L. Treatment Options for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2015 May 5; 2(2): ofv050.
29. Zhanel, G.G.; Simor, A.E.; Vercaigne, L.; Mandell, L. & the Canadian Carbapenem Group. Imipenem e meropenem: comparison of *in vitro* activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects. *Can J Infect Dis*. 1998; 9(4): 215-228.
30. Nation RL, Velkov T, Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? *Clinical Infectious Diseases* 2014 Jul;59(1):88-94.

FISIOLÓGICO (cloreto de sódio 0,9%). **Indicações:** restabelecimento de fluido e eletrólitos. Repositora de água e eletrólitos em caso de alcalose metabólica de grau moderado, em carência de sódio e como diluente para medicamentos. **Contraindicações:** hipernatremia, retenção hídrica e hiperclorêmia. **Precauções e Advertências:** cautela em hipertensos, com insuficiência cardíaca, insuficiência renal, edema pulmonar, pré-eclâmpsia e obstrução do trato urinário. Avaliações clínicas e determinações laboratoriais são necessárias para monitorar mudanças no balanço de fluido, concentrações eletrolíticas e balanço ácido-base. Cuidado em pacientes recebendo corticosteróides, corticotropina ou medicamentos que causam retenção de sódio. **Gravidez:** Categoria C. Podem ser necessários volume e velocidade de infusão reduzidos em pacientes idosos, especialmente se insuficiência cardíaca e renal. **Interações Medicamentosas:** Avaliar as características da compatibilidade dos outros medicamentos que serão diluídos ou dissolvidos. Incompatível com anfotericina B; precipitação com o glucagon. **Reações Adversas:** febre, trombose venosa ou flebite no local de injeção, extravasamento, hipervolemia, vômito, diarreia, taquicardia, hipertensão, falência renal, edema pulmonar, embolia ou pneumonia. **Posologia:** deve ser adaptada com as necessidades de líquidos e eletrólitos. M.S.: 1.0043.1047. USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. – CAE: 0800 704 3876 - euroatende@eurofarma.com.br.

CONTRAINDICAÇÃO: hipernatremia. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** incompatibilidade com anfotericina B.

MEROMAX (meropeném tri-hidratado). **Indicações:** patologias ocasionadas por bactérias multiresistentes, como pneumonia associada ao uso de ventiladores mecânicos, meningite, sepse e fibrose cística. **Contraindicações:** hipersensibilidade à formulação, a carbapenênicos, penicilinas ou outros beta-lactâmicos. Contraindicado na faixa etária abaixo de 18 anos. **Precauções e Advertências:** pode ocorrer supercrescimento de microrganismos não-sensíveis. Considerar o diagnóstico de colite pseudomembranosa se diarreia. **Gravidez:** Categoria B de risco na gravidez. Não deve ser administrado em mulheres que estejam amamentando, a menos que os benefícios justifiquem o risco. Não deve ser usado em indivíduos com peso < 50 kg. Portadores de doença hepática devem ter a função hepática monitorada. **Interações Medicamentosas:** a probenecida provoca aumento da sua concentração plasmática. Pode reduzir os níveis de ácido valpróico. Conceda um período mínimo de 24 horas entre a última dose de meropeném e a vacina contra a febre tifóide. **Reações Adversas:** reações locais após injeção intravenosa, angioedema, anafilaxia, exantema, eritema multiforme, síndrome de stevens-johnson, necrólise epidérmica tóxica, vômito, diarreia, eosinofilia, leucopenia, coombs positivo, aumentos nas transaminases, na bilirrubina, na fosfatase alcalina e na desidrogenase láctica, cefaleia, parestesia, convulsões, candidíase. **Posologia:** Infusão contínua intravenosa de 3 horas, a cada 8 horas. Deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal, pacientes geriátricos e em hemodiálise. M.S.: 1.0043.1008 VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO A HOSPITAIS. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. – CAE: 0800 704 3876 - euroatende@eurofarma.com.br.

CONTRAINDICAÇÃO: hipersensibilidade. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** a probenecida provoca aumento da sua concentração plasmática.

SULFATO DE POLIMIXINA B. **Indicações:** Infecções agudas causadas por cepas susceptíveis de *Pseudomonas aeruginosa*. Infecções graves causadas por cepas susceptíveis de *H. influenzae*, *E. coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, quando drogas com menor potencial tóxico são ineficazes ou contraindicadas. **Contraindicações:** hipersensibilidade, gravidez. **Precauções e Advertências:** quando utilizado IM ou intratecal, usar apenas a pacientes hospitalizados. A função renal deve ser determinada, com frequente monitoramento e do nível plasmático da droga. Pacientes com problemas renais e retenção de compostos nitrogenados devem utilizar uma dosagem reduzida. Pacientes com nefrotoxicidade devido ao sulfato de polimixina B apresentam albuminúria, perda celular e azotemia. Oligúria e um BUN crescente, são indicativos para uma interrupção do tratamento. A via IM só deve ser usada se for a única disponível (dor). Pode selecionar e aumentar crescimento de microrganismos não susceptíveis. **Interações Medicamentosas:** Drogas neurotóxicas e/ou nefrotóxicas, relaxantes musculares curarínicos. Descontinuar terapia se houver sinal de paralisia respiratória. **Reações Adversas:** irritabilidade, ataxia, parestesia perioral, turvação da visão. Paralisia respiratória devido a neurotoxicidade. Reações nefrotóxicas e neurotóxicas, febre, rash cutâneo, dor nos locais da injeção IM e tromboflebite. **Posologia:** IV - Adultos: 15.000 a 25.000 UI/Kg/dia. Reduzir em 15.000UI/Kg se comprometimento renal. Infusões podem ser dadas a cada 12 horas; sem exceder 25.000 UI/Kg/dia. Deve-se ajustar dose para crianças. IM - 25.000 a 30.000 UI/Kg/dia em intervalos de 4 a 6 horas. Reduzir a dose se houver comprometimento renal. Intratecal - Adultos e crianças > 2 anos: 50.000UI 1x/dia durante 3-4 dias, e então 50.000 UI 1x/dia por pelo menos 2 semanas após as culturas do fluido cérebro-espinhal se apresentarem negativas e a concentração de glicose voltar ao normal. MS: 1.0043.0918. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO A HOSPITAIS. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. – CAE: 0800 704 3876 - euroatende@eurofarma.com.br.

CONTRAINDICAÇÃO: hipersensibilidade. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** drogas nefrotóxicas.

MEROMAX[®]

meropeném tri-hidratado



MS 1.0043.1047 MS 8.0164.799.04



MS 1.0043.1008

sulfato de polimixina B

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999



MS 1.0043.0918

Linha Hospitalar
Disponível com código bidimensional DataMatrix nas embalagens primárias.



WWW.EUROFARMA.COM.BR

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Uso hospitalar. Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde.