



Antimicrobianos

Divisão de Moléstias Infecciosas e Tropicais
Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas –
FMRP/USP

■ BETA-LACTÂMICOS

■ **Penicilinas:**

- Penicilina G (Benzil-penicilina): penicilina cristalina, procaína e benzatina
- Penicilina V

■ **Penicilinas semi-sintéticas:**

- Oxacilina e Meticilina

■ **Aminopenicilinas:**

- Ampicilina e Amoxicilina

■ **Carbapenêmicos:**

- Imipenem, Meropenem e Ertapenem

■ **Inibidores da beta-lactamase:**

- **Ácido Clavulânico**/amoxicilina, **Tazobactam**/Piperacilina, **Sulbactam**/ampicilina

■ **Cefalosporinas:**

- Primeira geração: Cefalexina, Cefadroxil, Cefalotina, Cefazolina
- Segunda geração: Cefoxitina, Cefuroxime, Cefaclor
- Terceira geração: Ceftriaxone, Cefotaxime
- Terceira geração anti-Pseudomonas: Ceftazidime
- Quarta-geração: Cefepime

- **AMINOGLICOSÍDEOS:**
 - Estreptomicina, Amicacina, Gentamicina

- **MACROLÍDEOS:**
 - Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina,

- **LINCOSAMIDAS:**
 - Clindamicina

- **QUINOLONAS:**
 - Primeira geração: Ácido Nalidíxico
 - Segunda geração: Norfloxacina
 - Terceira geração: Ciprofloxacina, Ofloxacina
 - Quinolonas respiratórias: Levofloxacina, Moxifloxacina, Gatifloxacina

- **DERIVADOS DA SULFA:**
 - Sulfametoxazol, Sulfadiazina

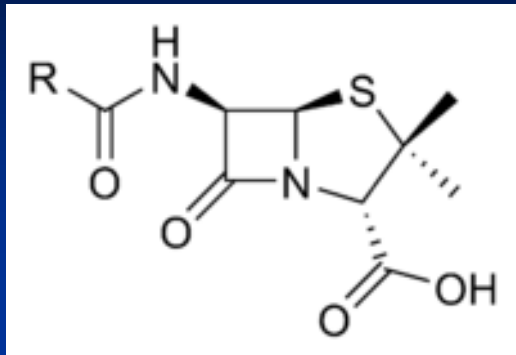
- **GLICOPEPTÍDEOS**
 - Vancomicina, Teicoplanina

- **TETRACICLINAS**
 - Tetraciclina e Doxiciclina

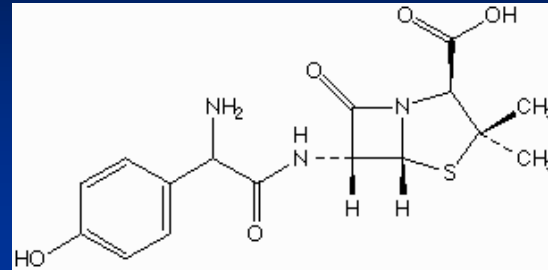
- **DERIVADOS IMIDAZÓLICOS**
 - Metronidazol

- **POLIMIXINAS:**
 - Colistina
 - Polimixina B

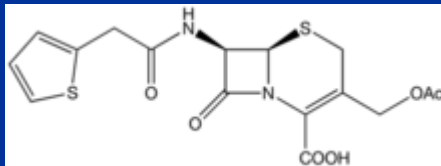
BETA-LACTÂMICOS



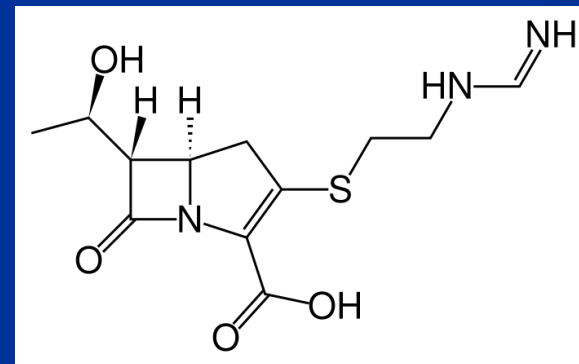
Estrutura geral das penicilinas



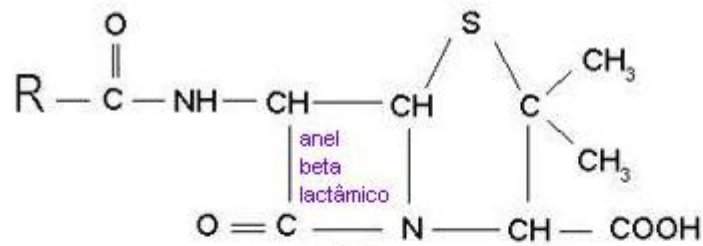
amoxicilina



cefalotina

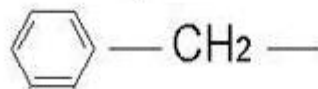


imipenem



**Sítio de ação da penicilinase
(quebra no anel β lactâmico)**

R = cadeia lateral. Em penicilinas naturais é



PENICILINAS NATURAIS

- Penicilina G (Benzil-penicilina): penicilina cristalina, procaína e benzatina
 - A obtenção da penicilina G (benzilpenicilina) por Fleming em 1928 a partir da fermentação do fungo *Penicillium notatum*/*Penicillium chrysogenum* permitiu o isolamento do ácido 6-amino penicilânico e desenvolvimento de novos compostos semi-sintéticos, modificando-se a cadeia lateral da molécula.
 - Principais indicações
 - bactérias gram-positivas não produtoras de penicilinase (estreptococos, corinebactérias),
 - cocos gram-negativos (*Neisseria meningitidis*),
 - espiroquetas.
- Penicilina V
 - Oral

PENICILINAS NATURAIS

- A penicilina **crystalina**: (sódica/potássica)
 - administrada por via parenteral (endovenosa)
 - Do total da dose administrada, 5-10% ultrapassa a barreira hemato-liquórica, com elevação de tal índice na presença de meninges inflamadas.
 - O intervalo de administração de 4 horas entre as doses

- A penicilina **crystalina**:
 - Está indicada no tratamento de meningite por *Neisseria meningitidis*
 - sífilis (forma neurológica)
 - infecções estreptocócicas (incluindo erisipela, endocardites e pneumonias)
 - Na suspeita de infecção pneumocócica grave, deve-se aguardar o perfil de sensibilidade do *Streptococcus pneumoniae* antes da introdução da penicilina.
 - A associação com aminoglicosídeos pode ser benéfica em endocardites

PENICILINAS NATURAIS

- A **penicilina procaína**:
 - administrada por via intra-muscular
 - intervalo de 12 horas entre as aplicações
- A penicilina procaína está indicada no tratamento das infecções de pequena ou média gravidade como **faringoamigdalite estreptocócica e erisipela**
- Outra possibilidade de uso é a complementação ambulatorial após início do uso da penicilina cristalina.

PENICILINAS NATURAIS

- A **penicilina benzatina** :
 - também é considerada uma penicilina de depósito, possuindo meia vida mais longa e nível sérico mais baixo que a forma procaína.
 - As indicações clínicas tratamento e prevenção de agentes microbianos sensíveis a concentrações séricas baixas de penicilina G:
 - **faringoamigdalite estreptocócica**
 - profilaxia para **febre reumática** (a cada 21 dias)
 - **sífilis** (excluindo a forma neurológica)

PENICILINAS NATURAIS

- A penicilina V :
 - Possui como principal característica a absorção oral.
 - A penicilina V está indicada nas infecções de pequena ou média gravidade (semelhante à penicilina procaína) e profilaxia de febre reumática.

PENICILINAS SEMI-SINTÉTICAS: (OXACILINA)

■ A Oxacilina

- Uso parenteral
- A principal característica da droga é a resistência à ação das penicilinas produzidas por *Staphylococcus aureus*.
- As indicações clínicas limitam-se ao tratamento de infecções ocasionadas por *Staphylococcus aureus*, sensíveis à oxacilina

AMINOPENICILINAS

(AMPICILINA/AMOXICILINA)

- A **Ampicilina** é efetiva contra:
- Aeróbias gram-positivas (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*)
- Bactérias anaeróbias gram-positivas (*Actinomyces israelii*)
- Determinadas bactérias aeróbias gram-negativas (*Neisseria meningitidis*)

AMINOPENICILINAS (AMPICILINA/AMOXICILINA)

- **A Amoxicilina**
- Apresenta absorção oral mais efetiva.
- Usadas no tratamento de infecções estreptocócicas

CARBAPENÊMICOS

■ IMIPENEM:

- O espectro de ação inclui bactérias gram-negativas, anaeróbios (exceto *Clostridium difficile*), cocos gram-positivos (exceto *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente e Enterococo) e *Nocardia* spp.
- Na prática clínica, o Imipenem deve ser reservado para infecções hospitalares graves por bactérias gram-negativas multirresistentes.

CARBAPENÊMICOS

■ MEROPENEM

- O **Meropenem** possui estrutura química e espectro antimicrobiano semelhante ao imipenem
- Comparativamente ao imipenem, o meropenem possui maior atividade contra bacilos gram-negativos (enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*) e menor eficácia contra cocos gram-positivos.

CARBAPENÊMICOS

■ ERTAPENEM:

- O **Ertapenem** é um carbapenem de espectro menor que os outros pois não tem ação sobre *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.
- É indicado para o tratamento de infecções em pacientes complicados e permite o uso em hospital-dia ou domiciliar por poder ser utilizado uma vez ao dia por via endovenosa ou intramuscular

INIBIDORES DE BETA-LACTAMASE + BETA-LACTÂMICO

- Os inibidores da beta-lactamase, **Ácido clavulânico**, **Sulbactam** e **Tazobactam**, são substâncias dotadas de baixo poder antimicrobiano, porém quando associadas a antibióticos beta-lactâmicos ocupam as enzimas beta-lactamase bacterianas, permitindo a ação das drogas associadas

INIBIDORES DE BETA-LACTAMASE + BETA-LACTÂMICO

- As betalactamases são enzimas que hidrolisam o anel beta-lactâmico, subclassificadas em **cromossômicas e plasmidiais**. Bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Moraxella catarrhalis* possuem plasmídios indutores. Por outro lado, as beta-lactamases cromossômicas são encontradas em cepas de *Bacteroides fragilis* e *Pseudomonas aeruginosa*

INIBIDORES DE BETA-LACTAMASE + BETA-LACTÂMICO

- **Ácido Clavulânico+Amoxicilina :**
 - atua nas beta-lactamases produzidas por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e bactérias anaeróbias
 - As infecções respiratórias altas (sinusite, otite, amigdalite) e infecções de cavidade oral com etiologia anaeróbica constituem as principais indicações clínicas.

INIBIDORES DE BETA-LACTAMASE + BETA-LACTÂMICO

- **Sulbactam+Ampicilina :**
 - perfil semelhante ao Ác.Clavulânico + amoxicilina
 - possui ação bactericida contra *Acinetobacter baumannii* resistente às cefalosporinas e quinolonas

INIBIDORES DE BETA-LACTAMASE + BETA-LACTÂMICO

- Tazobactam+Piperacilina :

- A principal indicação clínica é o tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias multi-resistentes em ambiente hospitalar.

CEFALOSPORINAS

- As cefalosporinas são antibióticos beta-lactâmicos semi-sintéticos que apresentam como núcleo principal o ácido 7-aminocefalosporânico. O núcleo foi isolado em 1961 a partir da cefalosporina-C, obtida do fungo *Cephalosporium acremonum*. Possuem efeito **bactericida**. A excreção da droga é predominantemente renal. Em pacientes com história de hipersensibilidade comprovada à penicilina, cerca de 3-7% também apresentarão reações de hipersensibilidade às cefalosporinas

CEFALOSPORINAS

■ PRIMEIRA GERAÇÃO

- As cefalosporinas de primeira geração apresentam atividade contra diversas bactérias aeróbias gram-positivas e gram-negativas, agentes de infecções comunitárias. Tais drogas não ultrapassam a barreira hemato-liquórica, mesmo em meninges inflamadas

CEFALOSPORINAS

■ PRIMEIRA GERAÇÃO

- Habitualmente são utilizados nas infecções por *Staphylococcus aureus* meticilino-sensível (abscessos cutâneos, foliculite, celulite,), determinados estreptococos (erisipela) e alguns bacilos gram-negativos entéricos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Proteus mirabilis*).
- As cefalosporinas de primeira geração são utilizadas habitualmente na antibioticoprofilaxia cirúrgica.

CEFALOSPORINAS

■ PRIMEIRA GERAÇÃO

- Cefalexina
- Cefalotina
- Cefazolina

CEFALOSPORINAS

- **SEGUNDA GERAÇÃO**
- As cefalosporinas de segunda geração foram desenvolvidas com o intuito de resistir à ação das cefalosporinases (beta-lactamases), sejam elas cromossômicas ou plasmidiais. Tais compostos apresentam ação contra bactérias gram-positivas (semelhante à cefalosporina de primeira geração), cocos gram-negativos, hemófilos e enterobactérias.
- Alguns representantes possuem ação contra *Bacteroides fragilis*. A *Pseudomonas aeruginosa* não é sensível ao uso de cefalosporina de segunda geração.

CEFALOSPORINAS

■ SEGUNDA GERAÇÃO

■ Cefoxitina

- Ocorre perda da atividade contra gram-positivos, se comparada às cefalosporinas de primeira geração. Com relação aos gram-negativos, há ampliação do espectro com a inclusão de determinados gêneros como *Haemophilus* spp.
- A bactéria anaeróbia *Bacteroides fragilis* também é sensível à cefoxitina.
- Desta forma, a cefoxitina tornou-se uma droga de grande uso **profilático** em procedimentos cirúrgicos gastro-intestinais.

CEFALOSPORINAS

- **SEGUNDA GERAÇÃO**
- A **Cefuroxima** é uma cefalosporina de 2^a geração que tem atividade contra *Haemophilus influenzae* e *E. coli* resistentes às cefalosporinas de 1^a geração. Há apresentação oral. Na apresentação endovenosa é utilizada para profilaxia de cirurgia neurológica e cardíaca.

CEFALOSPORINAS

■ TERCEIRA GERAÇÃO

- As cefalosporinas de terceira geração, aperfeiçoadas na década de 1980, caracterizam-se pela melhor atividade contra bacilos gram-negativos, aumento da meia vida da droga permitindo posologias mais cômodas, maior resistência à ação das beta-lactamases e concentrações líquóricas adequadas para o tratamento de meningites bacterianas

CEFALOSPORINAS

■ TERCEIRA GERAÇÃO

- O **Ceftriaxone** foi introduzida em 1980, apresentando formulações intramuscular e endovenosa.
- **Cefotaxima** foi a primeira cefalosporina de terceira geração utilizada na prática médica (1977)

CEFALOSPORINAS

- **CEFALOSPORINAS COM AÇÃO ANTI-PSEUDOMONAS**
- A Ceftazidima foi introduzida em 1980, destacando-se das demais cefalosporinas de terceira geração pela atividade anti-Pseudomonas apresentada
- O espectro de ação engloba principalmente as enterobactérias, *Haemophilus* spp e *Pseudomonas aeruginosa*. Apresenta atividade contra cocos gram-positivos inferior às cefalosporinas de primeira geração, destacando-se a **baixa atividade contra pneumococo**, sem justificativas para terapêuticas empíricas nas quais há a remota possibilidade de etiologia pneumocócica.

CEFALOSPORINAS

- **CEFALOSPORINAS DE QUARTA GERAÇÃO**
- As cefalosporinas de quarta geração foram desenvolvidas com o intuito de conservar a boa atuação contra bacilos gram-negativos (incluindo a *P.aeruginosa*) e ampliar o espectro na tentativa de recuperação da atividade contra bactérias gram-positivas.
- O Cefepime foi disponibilizado em 1984, podendo ser utilizado por via endovenosa ou intramuscular

CEFALOSPORINAS

- O espectro de ação para bacilos gram-negativos é semelhante à ceftazidima, mantendo a atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*. Em relação aos gram-positivos, possui atividade contra o *Staphylococcus aureus* meticilino-sensível e alguns estreptococos incluindo o pneumococo e excetuando os enterococos.
- As principais indicações do cefepime estão relacionadas às infecções hospitalares graves (pneumonias, meningites, etc) por bacilos gram-negativos sensíveis, sem etiologia determinada ou como antimicrobiano inicial no paciente neutropênico febril.

AMINOGLICOSÍDEOS

- Na década de 1940, a partir de pesquisas com Actinomicetos (*Streptomyces* e *Micromonospora*) desenvolveu-se a síntese de uma nova classe de drogas denominadas aminoglicosídeos, tendo a estreptomicina como primeira representante do grupo.
- Outros aminoglicosídeos sintetizados são: canamicina, neomicina, gentamicina, tobramicina e sisomicina. As modificações laboratoriais determinaram o surgimento de aminoglicosídeos semi-sintéticos como a amicacina e netilmicina.

AMINOGLICOSÍDEOS

- A classe de drogas apresenta pequena absorção oral. A distribuição ocorre de forma satisfatória nos líquidos cavitários (pleura, pericárdio, peritônio e líquido sinovial), parênquima pulmonar e vias urinárias (concentração muitas vezes superior à concentração sérica).
- A penetração líquórica é considerada ineficaz, mesmo em meninges inflamadas. A excreção é predominantemente renal, observando-se como importantes efeitos colaterais a nefro e ototoxicidade

AMINOGLICOSÍDEOS

■ ESTREPTOMICINA

- A **Estreptomicina** foi isolada em 1943 em meios de cultura de *Streptomyces griseus*.
- As indicações incluem o tratamento da **tuberculose** (casos resistentes às drogas de primeiro escolha ou intolerância), **brucelose, peste e tularemia**.

AMINOGLICOSÍDEOS

■ AMICACINA

- As indicações clínicas incluem **infecções graves por enterobactérias, bacilos gram-negativos** (sensíveis).

■ GENTAMICINA

- As indicações são semelhantes ao uso da amicacina.
- É terapia **adjuvante** (efeito sinérgico) no tratamento de **endocardites** por cocos gram-positivos.

■ TOBRAMICINA

MACROLÍDEOS

■ ERITROMICINA

- A eritromicina constitui opção terapêutica como substituto da penicilina em pacientes com antecedente de hipersensibilidade à droga.
- Constitui droga de primeira escolha em casos de difteria e coqueluche, Da mesma forma, é droga de escolha nas "pneumonias atípicas" provocadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e *Chlamydia pneumoniae*, assim como nas uretrites ocasionadas por *Chlamydia trachomatis* e *Ureaplasma urealyticum*.

MACROLÍDEOS

■ CLARITROMICINA

- Possui mecanismo e espectro de ação semelhantes ao da eritromicina.
- Diferentemente, sua atividade contra **estreptococos** (incluindo o pneumococo) e **estafilococos** é cerca de quatro vezes maior que a eritromicina.
- Também possui atividade contra *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium avium-intracellulare* e *Toxoplasma gondii*.

MACROLÍDEOS

■ CLARITROMICINA

- As indicações clínicas principais incluem **faringites**, **amigdalites**, **otites** e **sinusites** purulentas.
- As **pnemonias bacterianas**, como aquelas causadas por pneumococo *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* e *Mycoplasma pneumoniae* apresentam boa resposta clínica.

MACROLÍDEOS

■ AZITROMICINA

- A droga pode ser utilizada para o tratamento de **infecções respiratórias agudas** (otites, sinusites, pneumonias), **uretrites** e **cervicite** ocasionadas pela *Chlamydia trachomatis*, **cancro mole** (*H.ducreyi*) e doença de **Lyme** (*Borrelia burgdoferi*).

LINCOSAMIDAS

■ CLINDAMICINA

- efeito bacteriostático
- O espectro de ação envolve basicamente **bactérias aeróbias gram positivas e bactérias anaeróbias**
- As indicações clínicas incluem infecções comunitárias por *Staphylococcus aureus* (celulite, furunculose, etc), infecções de cavidade oral, osteomielite, infecções por bactérias anaeróbias (exceto *Clostridium difficile*) e alternativa para o tratamento de toxoplasmose e pneumocistose.

QUINOLONAS

■ PRIMEIRA GERAÇÃO:

■ ÁCIDO NALIDÍXICO

- Possui ação bactericida contra bactérias gram-negativas, porém sem atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*.
- A principal indicação é o tratamento de **infecções urinárias baixas** por enterobactérias do trato urinário

QUINOLONAS

■ SEGUNDA GERAÇÃO

■ NORFLOXACINA

- As indicações clínicas incluem **infecções urinárias baixas, profilaxia** de infecções urinárias recidivantes, **prostatites** nas quais o agente etiológico seja a *Escherichia coli* e **uretrite/cervicite** por *Neisseria gonorrhoeae*.

QUINOLONAS

■ TERCEIRA GERAÇÃO

■ CIPROFLOXACINA

- A ciprofloxacina pode ser utilizada no tratamento de infecções por enterobactérias, estafilococos, *Neisseria* spp e *Pseudomonas aeruginosa*
- As principais indicações incluem **infecções urinárias** altas e baixas, **salmoneloses** (incluindo febre tifóide), **shigeloses**, **osteomielites**, **infecções das vias biliares e respiratórias** (*Haemophilus* e enterobactérias)
- Deve-se ressaltar que a ciprofloxacina **não** apresenta atividade adequada contra estreptococos, em especial *Streptococcus pneumoniae*.

QUINOLONAS

■ QUINOLONAS RESPIRATÓRIAS:

■ LEVOFLOXACINA

- O espectro de ação inclui patógenos gram-positivos (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*)
- gram-negativos (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*)
- agentes como *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia* spp.

QUINOLONAS

- A levofloxacinina está indicada preferencialmente nas **infecções respiratórias** (alta e baixa)
- Outras indicações incluem infecções do trato urinário, gastrointestinal e partes moles.
- A **Moxifloxacinina** tem espectro semelhante

GLICOPEPTÍDEOS

- Os glicopeptídeos constituem uma classe **bactericida** de antimicrobianos, atuando na **inibição da síntese da parede celular bacteriana**
- Entre as principais drogas da classe de glicopeptídeos, destacamos a **Vancomicina** e a **Teicoplanina**

GLICOPEPTÍDEOS

■ VANCOMICINA

- O espectro de ação dos glicopeptídeos inclui **bactérias aeróbias e anaeróbias gram-positivas**
- As principais indicações clínicas envolvem infecções por agentes etiológicos como :
 - *Staphylococcus aureus* metilino-resistente
 - enterococo resistente à ampicilina
 - pneumococo resistente à penicilina
 - *Clostridium difficile* (colite induzida por uso de antimicrobianos)
 - *Staphylococcus epidermidis* (principalmente em pacientes com dispositivos intravasculares, próteses e imunossuprimidos).

GLICOPEPTÍDEOS

■ TEICOPLANINA

- A Teicoplanina foi sintetizada em 1978
 - O mecanismo de ação, espectro e eliminação são semelhantes à vancomicina
 - As indicações clínicas são semelhantes, com possibilidade de **administração ambulatorial por ser dose única diária e apresentações EV e IM** e alternativa terapêutica para reações de **hipersensibilidade à vancomicina.**

DERIVADOS IMIDAZÓLICOS

- O **Metronidazol** foi introduzido na prática médica em 1959, derivado do 5-nitroimidazólico. O mecanismo de ação envolve a inativação do DNA a partir da inibição enzimática. Inicialmente utilizado na terapêutica da tricomoníase, observou-se sua atividade amebicida e giardicida.
- Posteriormente, foi demonstrada sua ação contra bactérias **anaeróbias**. A droga apresenta formulações oral, parenteral e retal. A meia-vida sérica é de 7-10 horas.

DERIVADOS IMIDAZÓLICOS

- As indicações clínicas incluem: perfuração intestinal, peritonites e pelvi-peritonites, apendicite perfurada, aborto séptico, abscessos (hepático, cerebral, etc.) e colite pseudo-membranosa. O metronidazol também pode ser utilizado no tratamento combinado na úlcera por *Helicobacter pylori*.
- DOSE HABITUAL: Giárdia: 750mg/dia (8/8h)
E hystolytica: 1,5-2g/dia (8/8h)
Anaeróbios: 1,5-2g/dia (8/8h ou 12/12h) EV ou VO

POLIMIXINAS

(colistina / polimixina B)

- A colistina é uma droga lançada em 1952, do grupo das polimixinas, sendo um derivado da polimixina E. tem pouca atividade antimicrobiana, mas no organismo humano é hidrolisada liberando a polimixina E, que é ativa.
- O seu espectro abrange quase todos os bacilos gram-negativos aeróbios, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp e outros. No entanto, não possui atividade contra *Proteus* spp, *Providencia* spp e *Serratia* spp.

POLIMIXINAS

(colistina / polimixina B)

- A colistina é muito tóxica, apresentando principalmente nefrotoxicidade. Pode levar, também, a bloqueio neuromuscular e neurotoxicidade. Os efeitos colaterais levaram ao abandono de seu uso no início da década de 1980, com o advento de novas gerações de cefalosporinas. O surgimento de multi-resistência entre bacilos gram-negativos trouxe um novo interesse para a colistina, que é utilizada apenas para infecções por agentes resistentes a outras classes de drogas. Pode ser administrada por via endovenosa ou intra-muscular

POLIMIXINAS

(colistina / polimixina B)

- DOSE HABITUAL: 2,5 mg/Kg/dia, divididas em 2 doses. (máximo: 300 mg/dia).

1 milhão de unidades = 33,3 mg

GESTAÇÃO: desconhecido

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: ajuste não é necessário.

- Polimixina B tem mesmo espectro da colistina.

DOSE HABITUAL: 20.000UI/Kg/dia EV

GESTAÇÃO: desconhecido

INSUFICIÊNCIA RENAL: ajuste necessário

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA: não é necessário.

Obrigado