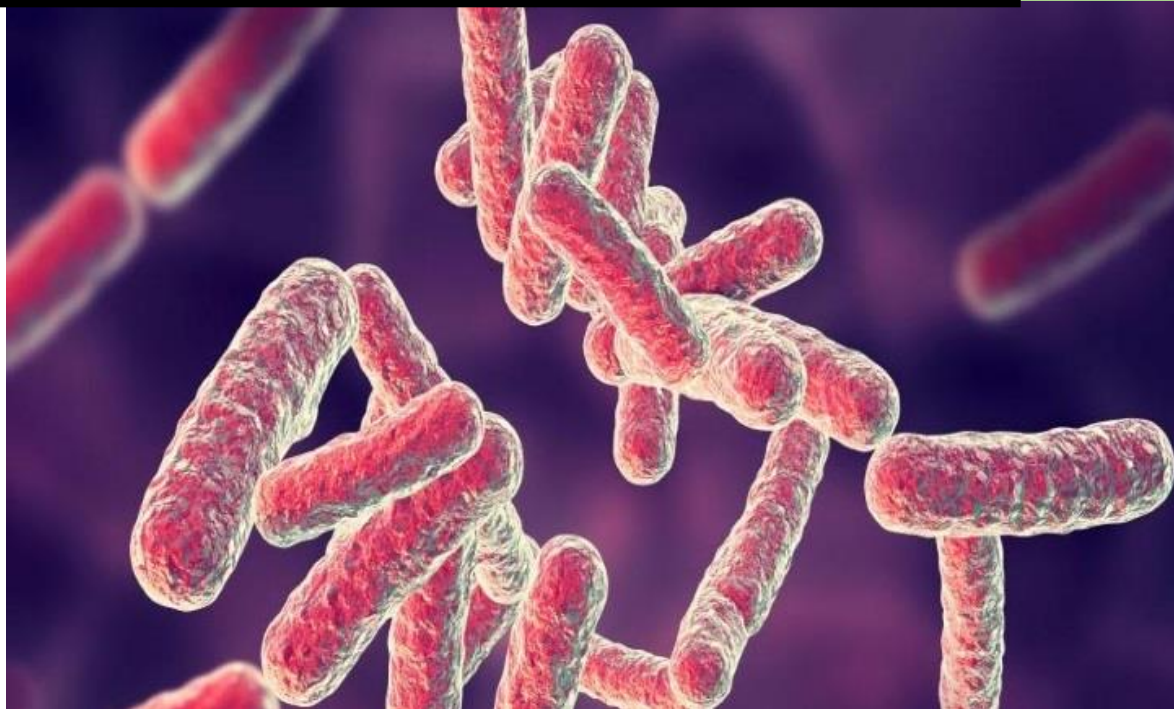


2021

Tratamento das principais infecções bacterianas gram-negativas na era da resistência bacteriana



Julival Fagundes Ribeiro

16/11/2021

**Tratamento das principais infecções
bacterianas gram-negativas na era da
resistência bacteriana**

Brasília - DF, 16 de novembro 2021

Tratamento das principais infecções bacterianas na era da resistência bacteriana

Dr. Julival Ribeiro –DF¹

Dra. Letícia Olivier Sudbrack –DF²

Derek Chaves Lopes –DF³

Nelson Silvestre Garcia Chaves – DF³

Gabriel Elias de Macedo – DF³

Luís Henrique Rossignolli Almeida Prado de Oliveira - DF³

Dra. Ana Cristina Gales - DF⁴

¹Doutor em Medicina Tropical pela UNB. Coordenador do Serviço de Controle de Infecção do HBDF/IGES/DF.

²Médica Infectologista do Serviço de Controle de Infecção do HBDF/IGES/DF

³ Acadêmico de medicina, Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS), Brasília, DF.

⁴ Revisão: Doutora em Infectologia - Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil. Professora adjunta e pesquisadora da Disciplina de Infectologia da EPM/UNIFESP, onde é diretora do Laboratório Alerta e Laboratório Especial de Microbiologia Clínica. Também é coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Infectologia desta mesma instituição.

AGRADECIMENTO

Agradecimento especial ao *Dr. Rodrigo Garbero*, membro do Núcleo de Controle de infecção do HBDF/IGESDF, por seus serviços prestados à confecção deste trabalho.

Sumário

Introdução.....	5
Epidemiologia:.....	6
Considerando essa grave situação descrita, seria possível minorar o problema da resistência bacteriana?.....	7
Como as novas tecnologias dos laboratórios de microbiologia podem auxiliar no gerenciamento dos antimicrobianos?	7
Racional das orientações.....	14
Terapia empírica.....	14
Terapia dirigida.....	14
Duração da terapia	14
Tratamento de Infecções por enterobacterias produtoras de betalactamases de espectro estendido (E-ESBL)	15
Pergunta 1: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento da cistite não complicada causada por E-ESBL?.....	16
Pergunta 2:Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de pielonefrite e infecções do trato urinário complicadas (ITUc) causadas por E-ESBL?	17
Pergunta 3: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causado por E-ESBL?.....	17
Pergunta 4: Há um papel para piperacilina-tazobactam no tratamento de infecções causadas por E-ESBL quando a sensibilidade <i>in vitro</i> à piperacilina-tazobactam é demonstrada?.....	18
Pergunta 5: Existe um papel para cefepime no tratamento de infecções causadas por E-ESBL quando a sensibilidade <i>in vitro</i> à cefepime é demonstrada?	19
Pergunta 6: Quais são os antimicrobianos preferidos no tratamento de infecções causadas por <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> ou <i>P. mirabilis</i> não sensíveis à ceftriaxona se o teste fenotípico confirmatório para ESBL for negativo?	19
Pergunta 7: Qual é o antibiótico preferido para tratamento de infecções da corrente sanguínea causadas por <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> ou <i>P. mirabilis</i> não sensíveis à ceftriaxona, se um gene blaCTX-M não for detectado usando uma plataforma molecular que inclui este alvo?.....	20
Tratamento de Infecções por Enterobacterias resistente aos Carbapenemicos (ERC)	21
Pergunta 1: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento da cistite não complicada causada por ERC?	22
Pergunta 2: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de pielonefrite e infecções complicadas do trato urinário (ITUc) causadas por ERC?	24
Pergunta 3: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por ERC resistente ao ertapenem, mas sensível ao meropenem, quando os resultados do teste de carbapenemase não estão disponíveis ou são negativos?	25
Pergunta 4: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por ERC resistentes a ertapenem e meropenem, quando os resultados do teste de carbapenemase não estão disponíveis ou são negativos?	25

Pergunta 5: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por ERC se houver produção de carbapenemase?	27
Pergunta 6: Qual é o papel das polimixinas no tratamento de infecções causadas por ERC?	28
Pergunta 7: Qual é o papel da terapia antibiótica combinada no tratamento de infecções causadas por ERC?	28
Tratamento de Infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de Difícil Tratamento (DTR).....	31
Pergunta 1: Quais são os antimicrobianos preferenciais para o tratamento da cistite não complicada causada por <i>P. aeruginosa</i> -DTR?	32
Pergunta 2: Quais são os antimicrobianos preferenciais para o tratamento de pielonefrite e infecções complicadas do trato urinário (ITUc) causadas por <i>P. aeruginosa</i> -DTR?.....	33
Pergunta 3: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por <i>P. aeruginosa</i> -DTR?	33
Pergunta 4: Qual é o papel da terapia combinada de antimicrobianos no tratamento de infecções causadas por <i>P. aeruginosa</i> -DTR?	35
Opções de tratamento para <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente para carbapenêmicos, aminoglicosídeos, polimixinas e tigeciclina.....	43
Conclusão:	46
Referências Bibliográficas	47

Introdução:

A resistência antimicrobiana é um problema global, sendo transversal à medicina humana, à medicina veterinária, à agricultura e ao meio ambiente.

Para minorar a resistência bacteriana aos antimicrobianos, é necessária uma abordagem multidisciplinar, respeitando o conceito de SAÚDE ÚNICA, que se traduz por meio da união indissociável entre a saúde animal, humana e ambiental. Dessa maneira todos devem estar envolvidos como parte integrante na busca da solução desse problema de saúde pública mundial, desde a comunidade, passando pelos agricultores, criadores de animais, veterinários, médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde. (1)(2)

Segundo Jim O'Neil, a resistência antimicrobiana não é um problema que pode ser resolvido por nenhum país, ou mesmo qualquer região. Vivemos em um mundo conectado onde pessoas, animais e alimentos viajam, e microrganismos viajam com eles.(3)

Em torno de 65% de todas as infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são causadas por organismos multirresistentes (BMR). Embora a resistência possa ser considerada uma consequência inevitável do uso dos antimicrobianos, o uso indevido destes é um fator importante que facilita o surgimento de resistência em todo o mundo.

A situação se agrava uma vez que a multirresistência aos antimicrobianos contribui para o aumento da morbidade e da mortalidade dos pacientes e dos custos relacionados à sua internação, sobretudo pela redução ou mesmo ausência de opções terapêuticas para o tratamento. Se nenhuma providência for tomada existe o risco de haver situações em que os médicos terão poucas opções, ou nenhuma, para tratar infecções bacterianas multirresistentes.

Medidas de prevenção e controle relativas a bactérias multirresistentes, aliadas à vigilância ativa das IRAS, devem ser tempestivas, identificando o germe precocemente para que as medidas de precaução adequadas sejam aplicadas prevenindo a transmissão dessas bactérias. Vale salientar a importância do ambiente como fonte de transmissão para alguns BMR.(4)(5)(6)(7)(8)(9)

A resistência a muitas classes de antimicrobianos reduz a probabilidade de cobertura empírica adequada, com possíveis consequências desfavoráveis ao paciente. O tratamento de infecções por bactérias gram-negativas e gram-positivas multirresistentes apresenta muitos desafios, principalmente em pacientes sépticos e graves, onde a antibioticoterapia deve ser administrada o mais precocemente possível.

Diante disso, até que se consiga identificar o patógeno, a avaliação do histórico médico do paciente e informações atualizadas sobre a epidemiologia e perfil de sensibilidade local são essenciais para avaliar o risco de BMR e orientar a escolha do tratamento empírico adequado, contribuindo para redução das taxas de morbimortalidade relativas a infecções.

Além disso, cada instituição de saúde deve dispor de um arsenal terapêutico amplo e constantemente atualizado, para que logre êxito em oferecer o melhor tratamento disponível para as infecções por bactérias MDR, sobretudo em pacientes críticos. (7)(8)(9)

Epidemiologia:

Apesar do nosso arsenal de antimicrobianos e vacinas, as doenças infecciosas continuam a ser uma ameaça real à saúde pública. É previsto que a resistência antimicrobiana vai levar à morte mais pessoas do que o câncer em 2050 se medidas adequadas ao seu controle não sejam empregadas agora (Tabela 1).

Tabela 1 – Taxa de mortalidade segundo a causa estimada para o ano de 2050.

Câncer	8.2 Milhões
Cólera	100.000–120.000
Diabetes	1.5 Milhões
Doença Diarreica	1.4 Milhões
Sarampo	130.000
Acidentes automobilísticos	1.2 Milhões
Tétano	60.000
Resistência Antimicrobiana	10 Milhões

Adaptado de Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. The Review of Antimicrobial Resistance. May 2016, Chaired by Jim O'Neill.

Nos EUA, a cada ano, mais de 2.8 milhões de pessoas contraem uma infecção por resistência a antimicrobianos e cerca de 35.000 morrem. Além disso, os custos anuais do combate às infecções bacterianas resistentes são estimados entre US \$ 21 bilhões e US \$ 34 bilhões até 2050. Na União Europeia (UE), a cada ano, as bactérias resistentes aos antimicrobianos causam mais de 670.000 infecções devido a bactéria resistentes, aproximadamente 33.000 mortes e o tratamento anual e os custos sociais foram estimados em cerca de 1,5 bilhões de euros.(10)

No Brasil, estudos publicados sobre vigilância de resistência bacteriana, relatam que entre mais de 20.000 genes detectados, o gene *bla*_{KPC} isolado de *K. pneumoniae* predomina, seguido por *bla*_{OXA-23} de *Acinetobacter spp.* *bla*_{OXA-48}. Isolados de *K. pneumoniae* e *Escherichia coli* produtores de ESBL, tem maior prevalência (40%–50% e 10%–18%), respectivamente. *K. pneumoniae* e bacilos gram-negativos não fermentadores (BGNNF) resistentes aos carbapenêmicos são freqüentemente

relatados em diferentes estudos, realizados em vários estados no Brasil. Entre os não fermentadores, a resistência aos carbapenêmicos é frequente em *P. aeruginosa* e enzimas do complexo OXA-23 em *A. baumannii* onde um fenótipo também emergiu nesses isolados que são apenas sensíveis à Colistina.

Tabela 2 – Evolução de infecções e mortes por bactérias multirresistentes nos EUA.

Bactéria Resistente	2012		2019		Evolução
	Infecções	Mortes	Infecções	Mortes	
Acinetobacter Resistente a Carbapenêmicos	11.700	1.000	8.500	700	↓
Enterobactérias Resistentes a Carbapenêmicos	11.800	1.000	13.100	1.100	↑
Pseudomonas Multidroga Resistente	46.000	3.900	32.600	2.700	↓
Enterobacterales Produtora de ESBL	131.900	6.300	197.400	9.100	↑

Fonte: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>

Considerando essa grave situação descrita, seria possível minorar o problema da resistência bacteriana?

Sim. Através de um *Programa de Gerenciamento de Uso de Antimicrobianos* que se refere a ações coordenadas destinadas a qualificar o uso dos antimicrobianos, no que tange à seleção, via de administração, dose e duração da terapia. Dessa forma se busca melhor resultado clínico no tratamento ou prevenção de infecção, resultando na redução da seleção de clones resistentes. (11)(12)(13)(14)(15)(16)

Além do que precisamos de novos antimicrobianos com alvos diferentes para se tratar as infecções, sobretudo MDR, a fagoterapia se tornar uma realidade na prática clínica e com o desenvolvimento de novas plataformas de vacinas, como estamos observando para a COVID-19, que tenhamos vacinas no futuro próximo para prevenir mais infecções. (17)(18)(19)(20)

Como as novas tecnologias dos laboratórios de microbiologia podem auxiliar no gerenciamento dos antimicrobianos?

Um laboratório de microbiologia clínica eficiente é fundamental na prevenção de disseminação e no tratamento adequado das bactérias multirresistentes. Atualmente, a grande maioria dos laboratórios de microbiologia libera o resultado da sensibilidade ao patógeno em cerca de 48 a 72 horas. A introdução de técnicas moleculares no diagnóstico de doenças infecciosas é um marco na detecção e caracterização de microrganismos, oferecendo resultados em tempo muito menor e com muito mais confiabilidade. Detecção precoce de genes de resistência aos

antimicrobianos favorece a adequação da antibioticoterapia e aplicação das medidas preventivas para evitar a disseminação de bactérias resistentes.

A inteligência artificial é uma nova e poderosa arma que pode ser aportada nos “Programas de Gerenciamento de Uso de Antimicrobianos” para qualificar o enfrentamento à resistência bacteriana.(21)(22)

Dessa forma, no momento atual em que determinadas BMR são endêmicas em vários hospitais é imprescindível que se disponha de um laboratório de microbiologia ágil e moderno, que permita verificar rapidamente o perfil de sensibilidade das bactérias aos antimicrobianos e oriente o tratamento adequado o mais precocemente possível. (11)(23)

Tabela 3 – Testes rápidos para identificação de patógeno disponíveis para laboratórios de microbiologia clínica.

TESTES	PATÓGENOS	TEMPO DE DETECÇÃO (minutos)
MALDI-TOF	Bactérias gram-positivas e gram-negativas, leveduras, fungos e micobactérias	10-30
ÁCIDO NUCLEICO	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Citrobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp.	120-150
ÁCIDO NUCLEICO PEPTÍDICO (PNA) FLUORESCENTE - FISH	<i>Staphylococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>E. coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i> spp.	90
PCR	<i>Staphylococcus Coagulase-negativo</i> <i>Staphylococcus aureus</i> sensível à oxacilina <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina	60

Adaptado de: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>. (24)(25)(26)(27)(28)(29)(30)

Tabela 4– Visão geral das betalactamases de acordo com a classificação de Ambler em bactérias gram-negativas.

Bactérias	Enzima	Resistência aos Antimicrobianos	Opções Terapêuticas considerando sensibilidade <i>in vitro</i>
Classe A –Serinas β-lactamases			
β-lactamases de espectro estendido (ESBL) - (<i>variantes TEM e SHV; CTX-M, GES</i>)	Qualquer bactéria gram-negativa pode abrigar genes codificadores dessas enzimas. Mais Frequentes: - Enterobacterales ✓ <i>Escherichia coli</i> ✓ <i>Klebsiella spp.</i> ✓ <i>Enterobacter spp.</i> ✓ <i>Proteus spp.</i> Menos frequentes: - Bacilos gram-negativos não fermentadores.	ESBLs são enzimas que inativam a maioria das penicilinas, cefalosporinas e aztreonam.	Aminoglicosídeo Amoxicilina-clavulanato* Ceftazidima-avibactam Ceftolozane-tazobactam Ciprofloxacina Levofloxacina Ertapenem Imipenem-cilastatina Meropenem Fosfomicina* Nitrofurantoína* Piperacilina+tazobactam Sulfametoxazol-trimetoprima
Carbapenemases (KPC, BKC, IMI, GES, NMC, FRI)	Família KPC - <i>Klebsiella pneumoniae</i> (<i>mais comum</i>) - <i>Citrobacter freundii</i> - <i>Enterobacter aerogenes</i> - <i>Enterobacter cloacae</i> - <i>Serratia spp.</i> - <i>Klebsiella oxytoca</i> - <i>Morganella morganii</i> - <i>Proteus mirabilis</i> - <i>Providencia stuartii</i> - <i>Serratia marcescens</i>	Todos os β-lactâmicos	Ceftazidima-avibactam, Polimixina B Tigeciclina Aminoglicosídeos Meropenem- vaborbactam Imipenem-cilastatina-relebactam Cefiderocol Eravaciclina Ciprofloxacina Levofloxacina Sulfametoxazol-trimetoprima Nitrofurantoina* Aminoglicosídeo
Classe B			
Metallo-β lactamases (MB, NDM, IMP, VIM, SPM)	NDM Mais frequentes em: - <i>K. pneumoniae</i> - <i>E.coli</i> Também tem sido encontrada em várias espécies de: - <i>Enterobactérias.</i> - <i>Acinetobacter spp.</i> - <i>Pseudomonas spp.</i> <i>P. aeruginosa</i> ST277 produtoras de SPM-1 (pouco frequente).	Todos os β lactâmicos (exceto aztreonam) e inibidores da β-lactamase. Embora o aztreonam seja estável contra MBLs, as cepas produtoras de NDM geralmente produzem ESBLs e/ou enzimas AmpC que são capazes de hidrolisar aztreonam.	Aztreonam** Polimixinas Tigeciclina Ciprofloxacina Levofloxacina, Sulfametoxazol-trimetoprima Nitrofurantoina Aminoglicosídeo Cefiderocol Ceftazidime-avibactam associado ao Aztreonam

Bactérias		Resistência aos Antimicrobianos	Opções Terapêuticas considerando sensibilidade in vitro
Classe C			
Cefalosporinas se uma bactéria produtora de AmpC poderá apresentar sensibilidade às cefalosporinas <i>in vitro</i> , mas pode desenvolver resistência ao longo do tratamento	Resistência induzível cromossomicamente: - <i>Enterobacter cloacae</i> - <i>Serratia marcescens</i> - <i>Citrobacter freundii</i> - <i>Proteus vulgaris</i> - <i>Providencia rettgeri</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ***	Penicilinas, cefalosporinas até a 3ª geração	Cefepime Carbapenêmicos Ceftazidima-avibactam Meropenem- vaborbactam Imipenem-cilastatina-relebactam Aminoglicosídeos Tigeciclina Fosfomicina*
Classe D			
Oxacilinas São enzimas que tem a capacidade de hidrolisar carbapenêmicos Enterobactérias - OXA-48 e variantes. <i>Acinetobacter spp.</i> OXA-23, OXA-24, OXA-40, OXA-48, OXA-51 e OXA-58 As enzimas da classe D com atividade de carbapenemase são muitas vezes referidas como CHDL (Carbapenem-Hydrolysing Class D β-lactamases) em <i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i> Enterobacterales	Perfil de atividade hidrolítica variável. Podem hidrolisar somente as penicilinas (OXA de espectro restrito); penicilinas e cefalosporinas de espectro estendido (OXA-ESBL) ou carbapenêmicos (OXA-carbapenemases).	Ceftazidima-avibactam (<i>atividade somente contra OXA-48</i>) Polimixinas Tigeciclina Cefiderocol

* Esses antimicrobianos só podem ser utilizados para o tratamento de cistite desde que confirmada à sensibilidade in vitro.

** Aztreonam não deve ser utilizado em monoterapia para o tratamento dessas infecções porque há coprodução de outras enzimas, além disso, pode haver seleção de mutante de PBP3 durante o tratamento com aztreonam. (24)(31)(32)(33)(34)(35)(36)(37)

***Ceftolozane-tazobactam tem atividade contra isolados de *P. aeruginosa* produtoras de AmpC.

Tabela 5 - Tipos de betalactamases que causam resistência em infecções causadas por bactérias gram-negativas

Tipos de betalactamases (enzimas)	Antibióticos que são inativados por essas enzimas	Exemplo de fenótipos associados com esse tipo de enzima	Inibidores de betalactamase com eficácia contra essas enzimas
Espectro reduzido (Enterobacterales)	Penicilinas	<i>Penicilinases Estafilocócicas</i> TEM-1, TEM-2, SHV-1	Ácido Clavulânico Tazobactam Sulbactam Avibactam Relebactam Vaborbactam
Betalactamase de espectro estendido (ESBL) (Enterobacterales)	Penicilinas Aztreonam Cefalosporinas de 1ª, 2ª, 3ª e 4ª geração.	SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1	Ácido Clavulânico Tazobactam Sulbactam Avibactam Vaborbactam Relebactam
Serina carbapenemases (ERC) (Enterobacterales)	Todos β-lactâmicos	KPC-1, BKC, IMI-1, SME-1	Avibactam Relebactam Vaborbactam
Metallo-beta-lactamases (CRE) (Enterobacterales)	Todos β-lactâmicos, exceto aztreonam	VIM-1, IMP-1, NDM-1	Nenhum disponível atualmente
Cefalosporinases em bactéria gram-negativa induzível (SPACE)	Cefalosporinas de 1ª e 2ª geração Cefamicinas	AmpC*, P-99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1	Avibactam Vaborbactam Relebactam
Enzimas tipo-OXA (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Acinetobacter baumannii</i>)	Oxacilina Oximino-β-lactâmicos Carbapenêmicos	Várias enzimas tipo OXA	Avibactam** Relebactam*** Vaborbactam***
Espectro reduzido (Enterobacterales)	Penicilinas	Penicilinases Estafilocócicas TEM-1, TEM-2, SHV-1	Ácido Clavulânico Tazobactam Sulbactam Avibactam Relebactam Vaborbactam
Betalactamase de espectro estendido (ESBL) (Enterobacterales)	Penicilinas Aztreonam Cefalosporinas de 1ª, 2ª, 3ª e 4ª geração	SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1	Ácido Clavulânico Tazobactam Sulbactam Avibactam Vaborbactam Relebactam
Serina carbapenemases (ERC) (Enterobacterales)	Todos β-lactâmicos	KPC-1, BKC, IMI-1, SME-1	Avibactam Relebactam** Vaborbactam***

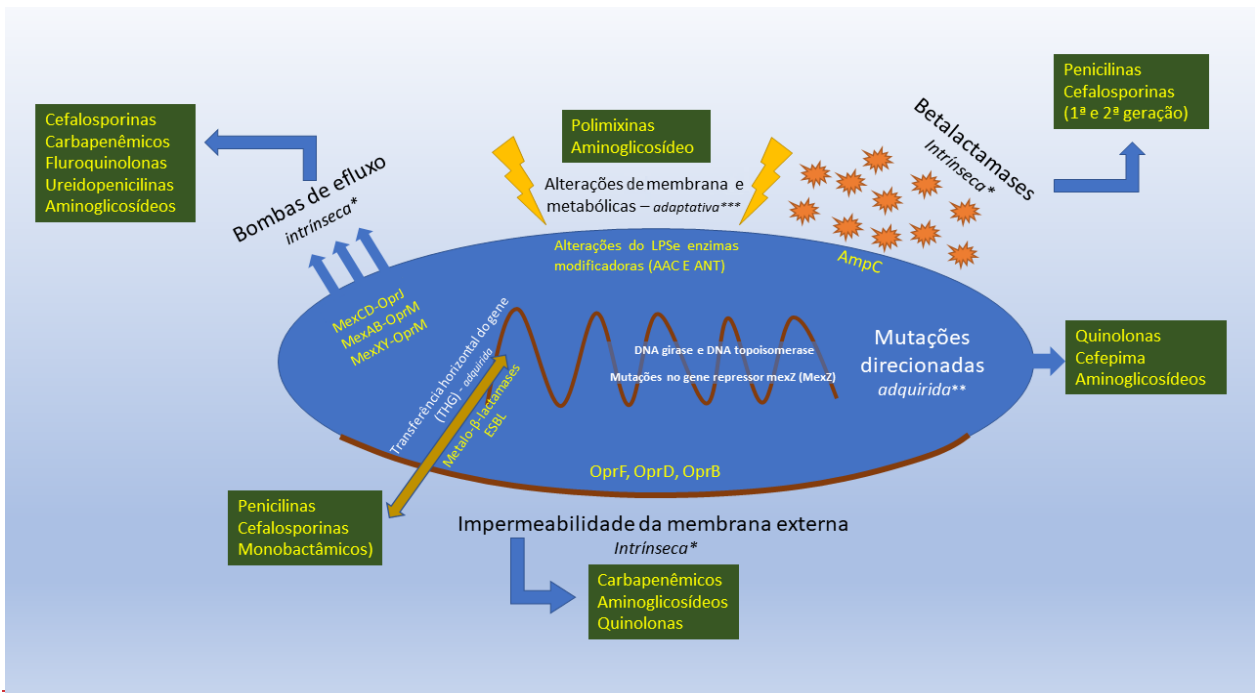
* Tazobactam – não inibe AmpC. (38) (39)

** Atividade variável em relação à Classe D (tipo OXA-48).

*** Resistência intrínseca para as carbapenemases de classe D (tipo OXA-48).

ERC - Enterobacteriaceae resistente a carbapenêmicos; ESBL, Betalactamases de Espectro Estendido; SPACE: *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Citrobacter spp.* e *Enterobacter spp.* (24)(40)(41)(42)

Figura 1- Mecanismos de resistências em *P. aeruginosa*



*Resistência intrínseca – é aquela que faz parte das características naturais, fenotípicas do microrganismo, transmitida apenas verticalmente à prole, ou seja, faz parte da herança genética do microrganismo.
 **Resistência adquirida – ocorre através de mutações espontâneas, que surgem durante o crescimento bacteriano e/ou aquisição de DNA exógeno, por transferência de genes de bactérias resistentes para as sensíveis, sendo por isso a mais preocupante devido à possibilidade de disseminação dos genes de resistência a uma população bacteriana.
 ***Resistência adaptativa – é observada em bactérias inicialmente sensíveis, que desenvolvem resistência após a exposição ao antibiótico devido a alterações transitórias na expressão gênica e/ou proteica e é reversível quando o estímulo é removido. O significado clínico da resistência adaptativa ainda é desconhecido. (40)(42)(43)

Tabela 6 – Antibióticos com atividade contra organismos resistentes aos carbapenênicos.

Agente	KPC	NDM	OXA-48	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Resistente a Carbapenênicos	<i>Acinetobacter baumannii</i> Resistente a Carbapenênicos	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Aztreonam-avibactam	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Vermelho	Verde
Cefderocol	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Ceftazidima-avibactam	Verde	Vermelho	Verde	Amarelo	Vermelho	Vermelho
Ceftalozona-tazobactam	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Vermelho	Amarelo
Eravacilina	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde
Fosfomicina venosa	Amarelo	Verde	Verde	Amarelo	Vermelho	Vermelho
Imipenem-relebacam	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho
Meropenem-vaborbactam	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho
Plazomicina	Verde	Amarelo	Verde	Amarelo	Vermelho	Vermelho
Polimixina / colisitina	Amarelo	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Amarelo
Tigeciclina	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde

Sensibilidade prevista: Verde - maior que 80% / Amarelo - entre 30 e 80% / Vermelho – resistência intrínseca e /ou sensibilidade prevista <30%.

KPC –*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases resistente, NDM – New Delhi metallo- beta-lactamases. (43)

Tabela 7 - Fatores de risco relacionados as bactérias multirresistentes (MDR)(44)

Bactéria MDR	Fatores de risco
MDR- ou CR-<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Mais de 10% de prevalência de resistência a uma única classe de antimicrobianos com atividade anti- <i>Pseudomonas</i> entre isolados clínicos de <i>P. aeruginosa</i> em uma unidade específica. Recebimento de antibiótico(s) intravenoso(s), especialmente carbapenêmicos ou fluoroquinolonas nos últimos 90 dias. Duração de internação prolongada (> 3 semanas) antes de PAH A presença de doença hepática crônica, diabetes mellitus ou admissão em unidades de terapia intensiva.
Espécies do complexo ou CR-<i>Acinetobacter baumannii</i> XDR- ou CR	Internação em uma unidade, onde os isolados do complexo <i>A.baumannii</i> -XDR são altamente prevalentes. Índice de comorbidade de Charlson ≥ 4 pontos. Internações hospitalares prolongadas (≥ 14 dias) ou ≥ 10 dias na UTI. Uma alta pontuação nos escores APACHE II (≥ 16) ou SAPSII. Recebimento prévio de cefepime, piperacilina-tazobactam ou agentes carbapenêmicos.
Espécies de Enterobacterales produtoras de ESBL ou resistentes a carbapenêmicos	Internação em uma instituição onde Enterobacterales produtoras de NDM são altamente prevalentes, ou contato com pacientes que são colonizados por isolados de Enterobacterales portadores de <i>bla</i> _{NDM} . Recebimento de agente(s) imunossupressor(es). Colonização prévia de isolados de <i>K. pneumoniae</i> ou <i>Enterobacter</i> spp. resistentes nas vias aéreas. Recebimento de fluoroquinolona ou cefalosporinas de amplo espectro. Pacientes com alta gravidade que requerem hospitalização em UTIs.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Uma internação na UTI, ou curso de internação hospitalar maior que 28 dias, ou uso de ventilador mecânico, com comorbidades como malignidade ou diabetes mellitus, entre outros.
Espécies de <i>Chryseobacterium</i> ou <i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	Recebimento recente de terapia de cefalosporinas de amplo espectro, carbapenêmicos, aminoglicosídeos ou colistina. Uso de cateter intravascular, linhas venosas centrais permanentes ou equipamento não invasivo (por exemplo, umidificadores). Administração recente de quimioterapia. Comorbidades subjacentes de malignidade ou diabetes mellitus em adultos. Condições de imunossupressão ou neutropenia independentemente da idade.

MDR, microrganismo multirresistente aos antimicrobianos. MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. APACHE, Avaliação Fisiológica Aguda e Crônica em Saúde. CR, resistente a carbapenêmicos. PAH, pneumonia adquirida em hospital. XDR, amplamente resistente aos antimicrobianos. UTI, unidade de terapia intensiva. ESBL, β -lactamase de espectro estendido. NDM, New Delhi Metallo- β -lactamase.(44)

São considerados fatores de risco pelo CDC para aquisição de bactérias multirresistentes:

- ✓ Doença ou condição subjacente, como diabetes, doença renal crônica ou lesões cutâneas;
- ✓ Pacientes imunossuprimidos;
- ✓ Uso anterior e/ou prolongado de antimicrobianos;
- ✓ Procedimentos invasivos, como diálise, e/ou uso de dispositivos médicos, como cateteres urinários, cateteres vasculares, intubação orotraqueal;
- ✓ Internações hospitalares anteriores ou visitas regulares (hemodiálise);
- ✓ Colonização anterior por microrganismo multirresistentes.

<https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/mdro/index.html/MDROGuideline2006.pdf>

Racional das orientações

As recomendações da Sociedade Americana de Infectologia (IDSA) sobre o tratamento de escolha e alternativo presumem que o organismo causador da infecção **foi identificado e a atividade in vitro dos antimicrobianos foi demonstrada**. A despeito do custo dos agentes não ter sido considerado pelo painel de especialistas para a indicação, sendo dois antimicrobianos sejam igualmente eficazes e seguros, a toxicidade, o custo e a disponibilidade local, são considerações importantes na seleção de um agente específico. O painel recomenda que especialistas em doenças infecciosas estejam envolvidos no manejo de pacientes com infecções resistentes a antimicrobianos, se possível. (45)

Terapia empírica

Quando for necessário iniciar uma terapia empírica é importante considerar fatores relacionados ao microrganismo, ao paciente e ao próprio medicamento, tais como: perfil de sensibilidade para os patógenos mais prováveis, fatores de risco para infecção por MDR, como infecção prévia (nos últimos seis meses) ou exposições a antimicrobianos nos últimos 30 dias. Por exemplo, se um curso de tratamento de piperacilina-tazobactam foi prescrito recentemente, considerar a cobertura empírica contra gram-negativo com uma classe diferente que oferece espectro comparável de atividade (por exemplo, meropenem).

Terapia dirigida

Com a disponibilidade da sensibilidade aos antimicrobianos é possível verificar se a terapia empírica inicial foi adequada. Na cistite, caso as culturas demonstrem que o antibiótico administrado empiricamente não possui atividade contra o organismo causador pode não ser necessário repetir a cultura, nem mudar o regime de antibiótico inicialmente planejado se houver ocorrido melhora clínica completa. Para todas as outras infecções, se os dados de sensibilidade aos antimicrobianos indicarem que a terapia usada empiricamente não possui atividade frente ao microrganismo, se deve adequar a terapia e reiniciar a contagem da duração do tratamento.

Duração da terapia

Atualmente a orientação é para realizar os menores tempos de tratamento necessários para obter uma resposta segura do quadro infeccioso, contudo, fatores importantes do hospedeiro relacionados ao estado imunológico, controle da fonte de infecção e a própria resposta clínica do paciente à terapia devem ser considerados na definição da duração do tratamento. Não são necessários cursos prolongados de tratamento antimicrobiano motivadas **exclusivamente** pelas infecções serem causadas por patógenos resistentes aos antimicrobianos, podendo-se utilizar a mesma lógica de planejamento de tempo que a das infecções causadas pela mesma espécie bacteriana com um fenótipo mais sensível.

Tratamento de Infecções por Enterobacterales produtoras de betalactamases de espectro estendido (E-ESBL)

A incidência de infecções por E-ESBL, nos EUA, aumentou em 53% entre 2012 e 2017, em grande parte devido ao aumento de infecções adquiridas na comunidade. β -lactamases de espectro estendido (ESBL) são enzimas capazes de hidrolisar a maioria das penicilinas, cefalosporinas e o aztreonam. E-ESBL geralmente permanecem sensíveis aos carbapenêmicos.

ESBLs não inativam agentes não betalactâmicos (tais como, ciprofloxacina, sulfametoxazol-trimetoprima, gentamicina). Entretanto, organismos que possuem genes ESBL, frequentemente abrigam outros genes de resistência/mutações que podem mediar a resistência para uma variedade de antimicrobianos.

Todos os organismos gram-negativos possuem o potencial de expressar genes ESBL, entretanto, eles são mais prevalentes em *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* e *Proteus mirabilis*. As enzimas CTX-M, particularmente CTX M-15, são as ESBLs mais comuns nos Estados Unidos. ESBLs diferentes de CTX-M com capacidades únicas de hidrólise foram identificadas, incluindo variantes β -lactamases do tipo TEM e SHV de espectro reduzido com substituições de aminoácidos.

O teste fenotípico para identificação de ESBL não é realizado rotineiramente pela maioria dos laboratórios clínicos de microbiologia. Entretanto, a não sensibilidade para ceftriaxona (CIM ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$), é frequentemente usada como um marcador para investigar produção de ESBL.

As questões abordadas nesta seção são as seguintes:

1. Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento da cistite não complicada causada por E-ESBL?
2. Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de pielonefrite e infecções do trato urinário complicadas (ITUc) causadas por E-ESBL?
3. Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por E-ESBL?
4. Há um papel para piperacilina-tazobactam no tratamento de infecções causadas por E-ESBL quando a sensibilidade *in vitro* à piperacilina-tazobactam é demonstrada?
5. Existe papel para cefepime no tratamento de infecções causadas por E-ESBL quando *in vitro* a sensibilidade à cefepime é demonstrada?
6. Quais são os antimicrobianos preferidos no tratamento de infecções causadas por *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* ou *P. mirabilis* não sensíveis à ceftriaxona se o teste de fenotípico confirmatório para ESBL for negativo?
7. Qual é o antibiótico preferido para o tratamento de infecções da corrente sanguínea causadas por *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* ou *P. mirabilis* não sensíveis à ceftriaxona, se um gene *bla*_{CTX-M} não for detectado usando uma plataforma molecular que inclui este alvo?

Pergunta 1: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento da cistite não complicada causada por E-ESBL?

Nas orientações desse documento, E-ESBL se refere produção de ESBL presumida ou confirmada por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* quando a atividade *in vitro* de antimicrobianos preferenciais e alternativos foi demonstrada. Na tabela 8, ao final desta seção há um esboço do tratamento de escolha ou alternativo para as infecções causadas por E-ESBL. O tratamento indicado para infecções por E-ESBL quer de escolha ou alternativo é proposto se assumindo que já tenha sido demonstrada atividade *in vitro*.

Recomendação: Nitrofurantoína e sulfametoxazol-trimetoprima são opções de tratamento preferenciais para cistite não complicada causada por E-ESBL.

Justificativa: Nitrofurantoína e sulfametoxazol-trimetoprima (SMT-TMP) - quando as taxas locais de resistência ao SMT-TMP não forem superiores a 20% - demonstraram ser opções seguras e eficazes para cistite.

Embora as fluoroquinolonas (ciprofloxacina ou levofloxacina) e carbapenêmicos sejam agentes eficazes contra a cistite por E-ESBL, seu uso para cistite é desencorajado quando alternativas seguras e eficazes estão disponíveis. Limitar o uso desses agentes serve tanto para preservar sua atividade para infecções futuras quanto para evitar as toxicidades associadas.

Amoxicilina-clavulanato, aminoglicosídeos em dose única e fosfomicina oral são opções alternativas para cistite E-ESBL. Amoxicilina-clavulanato é uma alternativa, ao invés de agente preferido, uma vez que dados de ensaios clínicos randomizados mostraram que está associado a uma taxa de falha clínica mais alta do que a ciprofloxacina para cistite, provavelmente devido à colonização bacteriana vaginal persistente. Os aminoglicosídeos são eliminados quase exclusivamente por via renal em sua forma ativa. Uma única dose intravenosa é geralmente eficaz para cistite, com toxicidade mínima, mas faltam dados de ensaios robustos.

A fosfomicina oral é um agente alternativo exclusivamente para o tratamento da cistite por *E. coli* produtora de ESBL, pois o gene *fosA*, intrínseco na *K. pneumoniae* e vários outros organismos gram-negativos, pode induzir hidrólise da droga e pode levar à falha clínica. Dados de ensaios clínicos randomizados indicam que a fosfomicina oral está associada a maior falha clínica do que a nitrofurantoína para cistite não complicada.

A doxiciclina não é recomendada para o tratamento da cistite por E-ESBL devido à sua excreção urinária limitada.

Pergunta 2: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de pielonefrite e infecções do trato urinário complicadas (ITUc) causadas por E-ESBL?

Recomendação: Ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacina, levofloxacina ou sulfametoxazol-trimetoprima são opções de tratamento de escolha para pielonefrite e ITUc causadas por E-ESBL.

Justificativa: As ITUc são definidas como aquelas que ocorrem em associação com uma anormalidade estrutural ou funcional do trato geniturinário, ou qualquer ITU em um paciente do sexo masculino.

Carbapenêmicos, trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacina e levofloxacina são todas as opções de tratamento de escolha para pacientes com pielonefrite e ITUc causadas por E-ESBL, com base na experiência clínica e na capacidade desses agentes de atingir altas concentrações na urina.

Se um carbapenêmico for iniciado e a sensibilidade à ciprofloxacina, à levofloxacina, ou à sulfametoxazol-trimetoprima for demonstrada é preferível descalonar para um desses agentes a completar o curso de tratamento com o carbapenêmico. Desta forma, se limita a exposição aos carbapenêmicos nestas as situações e se preserva sua atividade para futuras infecções mais resistentes aos antimicrobianos.

Nitrofurantoína e fosfomicina oral não atingem concentrações adequadas no parênquima renal e deve ser evitadas se o trato urinário superior está infectado. A doxiciclina não é recomendada para o tratamento de pielonefrite ou ITUc causada por E-ESBL devido à sua excreção urinária limitada.

Importante: o uso empírico de fluoroquinolonas só pode ser considerado em locais, onde o percentual de resistência for inferior a 10%.

Pergunta 3: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causado por E-ESBL?

Recomendação: Um carbapenêmico é preferido para o tratamento de infecções fora do trato urinário causado por E-ESBL.

Justificativa: Um carbapenêmico é recomendado como tratamento de primeira linha para infecções fora do aparelho trato urinárias causado por E-ESBL, pois está amplamente baseado em dados de um ensaio clínico randomizado multicêntrico controlado. Nesse ensaio clínico, a mortalidade em 30 dias foi reduzida para pacientes com infecções na corrente sanguínea por *E. coli* e *K. pneumoniae*, produtoras de ESBL, tratadas com meropenem em comparação àqueles que receberam piperacilina-tazobactam. Ensaio clínico comparáveis não estão disponíveis para infecções em outros sítios.

No entanto, esse documento recomenda extrapolar a evidência de infecções da corrente sanguínea por E-ESBL para outros locais comuns de infecção, como infecções intra-abdominais, infecções de pele e tecidos moles e pneumonia.

O papel da terapia sequencial parenteral-oral para infecções não urinárias por E-ESBL não foi formalmente avaliada. No entanto, a terapia sequencial parenteral-oral tem se mostrado um tratamento razoável para infecções da corrente sanguínea por *Enterobacterales*, incluindo aquelas causadas por isolados resistentes a antimicrobianos, após resposta clínica apropriada ter sido observada.

Com base nos conhecimentos de biodisponibilidade e nas concentrações séricas sustentadas de fluoroquinolonas e sulfametoxazol-trimetoprima oral, esses agentes são opções de tratamento razoáveis para pacientes com infecções por E-ESBL se:

- I. A sensibilidade ao agente oral é demonstrada;
- II. Os pacientes estão afebris e hemodinamicamente estáveis;
- III. O controle apropriado da fonte de infecção é alcançado;
- IV. Não há problemas com a absorção intestinal.

Os médicos devem evitar a terapia sequencial parenteral-oral com nitrofurantoína, fosfomicina, doxiciclina ou amoxicilina clavulanato para infecções da corrente sanguínea por E-ESBL. Nitrofurantoína e fosfomicina apresentam nível de concentração sérica baixa. Amoxicilina-clavulanato e doxiciclina atingem concentrações séricas não confiáveis e não são recomendados para infecções da corrente sanguínea por E-ESBL.

Pergunta 4: Há um papel para piperacilina-tazobactam no tratamento de infecções causadas por E-ESBL quando a sensibilidade *in vitro* à piperacilina-tazobactam é demonstrada?

Recomendação: Piperacilina-tazobactam deve ser evitada para o tratamento de infecções causadas por E-ESBL, mesmo se a sensibilidade à piperacilina-tazobactam for demonstrada. Se piperacilina-tazobactam foi iniciada como terapia empírica para cistite causada por um organismo posteriormente identificado como E-ESBL e ocorrer melhora clínica, nenhuma mudança ou extensão da antibioticoterapia é necessária.

Justificativa: Piperacilina-tazobactam demonstra atividade *in vitro* contra várias E-ESBL. No entanto, um ensaio randomizado e controlado de infecções da corrente sanguínea por E-ESBL indicou resultados inferiores com piperacilina-tazobactam em comparação à terapia com carbapenêmico. A eficácia da piperacilina-tazobactam no tratamento de infecções invasivas por E-ESBL pode ser diminuída pelo potencial de organismos aumentarem a produção da enzima ESBL ou pela presença de múltiplas β -lactamases. Além disso, a concentração inibitória mínima (CIM) da piperacilina-tazobactam pode ser imprecisa e/ou pouco reproduzível quando enzimas ESBL estão presentes.

Pergunta 5: Existe um papel para cefepime no tratamento de infecções causadas por E-ESBL quando *in vitro* a sensibilidade à cefepime é demonstrada?

Recomendação: Cefepime deve ser evitada para o tratamento de infecções por E-ESBL, mesmo que a sensibilidade à cefepime seja demonstrada. Se a cefepime foi iniciada como terapia empírica para cistite causada por um organismo posteriormente identificado como E-ESBL e ocorre melhora clínica, nenhuma alteração ou extensão da terapia antibiótica é necessária.

Justificativa: A CIM da cefepime pode ser imprecisa e/ou pouco reproduzível quando as enzimas ESBL estão presentes.

Pergunta 6: Quais são os antimicrobianos preferidos no tratamento de infecções causadas por *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* ou *P. mirabilis* não sensíveis à ceftriaxona se o teste de fenotípico confirmatório para ESBL for negativo?

Recomendação: Nessa situação a seleção do tratamento com antibiótico deve ser baseada nos resultados dos testes de sensibilidade se o teste fenotípico validado localmente não indicar a produção de ESBL.

Justificativa: A questão se refere a qual seria a melhor opção terapêutica para infecções causadas por um grupo de microrganismos (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* e *P.mirabilis*) onde o teste de sensibilidade (antibiograma) reportado demonstra não sensibilidade e à ceftriaxona e o teste para detecção de ESBL realizado no laboratório foi negativo. A resposta da questão sugere que a seleção da terapia neste caso pode ser baseada no resultado do antibiograma.

As justificativas usadas são:

- ✓ O CLSI não endossa nenhum teste fenotípico confirmatório para detecção de ESBL.
- ✓ Isolados não sensíveis à ceftriaxona (MIC, > 2 µg/mL), como é o exemplo da questão, devem ser considerados como potenciais produtores de ESBL.
- ✓ Os testes fenotípicos eventualmente realizados devem ser interpretados com cautela e necessariamente validados pelo laboratório.

A questão é colocada de forma genérica, uma vez que, não especifica sítio de infecção ou gravidade da mesma, restando como parâmetros para avaliação o perfil de sensibilidade do isolado e a presença/ausência de mecanismo de resistência. A visão sobre esta questão é que como o CLSI recomenda os testes fenotípicos para detecção de ESBL apenas para fins epidemiológicos ou controle de infecções, e não há um teste 100% seguro quanto a confiabilidade de seu resultado, e que a presença de ESBL não altera o resultado obtido no teste "*in vitro*"; nesta situação mencionada na questão o resultado do antibiograma se sobrepõe ao resultado do teste para ESBL e o isolado deveria ser avaliado como um produtor de ESBL para a escolha terapêutica.

Pergunta 6: Qual é o antibiótico preferido para tratamento de infecções da corrente sanguínea causadas por *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* ou *P. mirabilis* não sensíveis à ceftriaxona, se um gene *bla*_{CTX-M} não for detectado usando uma plataforma molecular que inclui este alvo?

Recomendação: A terapia com carbapenêmico é preferida se um gene *bla*_{CTX-M} não for detectado em isolados de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* ou *P. mirabilis* que não são sensíveis à ceftriaxona já que a ausência do gene *bla*_{CTX-M} não exclui a presença de outros genes produtores de ESBL.

Justificativa: Plataformas moleculares disponíveis comercialmente para detecção do gene β-lactamase em hemoculturas (por exemplo, Verigene® Gram-Negative Blood Culture Test, GenMarkePlex® Blood Culture Painel de identificação de Gram-negativos, etc.) limitam a detecção de ESBL aos genes *bla*_{CTX-M}. Na ausência de genes *bla*_{CTX-M} em *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *P. mirabilis* que não são sensíveis à ceftriaxona (isto é, ceftriaxona CIM ≥ 2 µg/mL) não se exclui a presença de outros genes codificadores de ESBL (por exemplo, *bla*_{SHV}, *bla*_{TEM}). Portanto, a terapia com carbapenêmicos é recomendada, pelo menos inicialmente.

Tabela 8– Opções de tratamento para *Enterobacterales* com produção presumida ou confirmada de betalactamases de espectro estendido (E-ESBL), assumindo sensibilidade *in vitro* para os agentes antimicrobianos da tabela.

Origem da infecção	Tratamento de Preferência	Tratamento Alternativo (opções de primeira linha indisponíveis ou não toleradas)
Cistite	Nitrofurantoína Sulfametoxazol-Trimetoprima	Amoxicilina-clavulanato Dose única de aminoglicosídeo Fosfomicina (somente para <i>E. coli</i>) Imipenem-cilastatina Ertapenem Meropenem Ciprofloxacina Levofloxacina
Pielonefrite ou ITUc ¹	Imipenem-cilastatina Ertapenem Meropenem Ciprofloxacina Levofloxacina Sulfametoxazol-trimetoprima	
Infecções fora do trato urinário	Imipenem-cilastatina Ertapenem Meropenem Terapia sequencial EV para VO ² : - Ciprofloxacina - Levofloxacina - Sulfametoxazol-Trimetoprima	Cefiderocol Aminoglicosídeo –monoterapia ³

¹ITUc: Infecções do Trato Urinário complicadas são definidas como ITUs que ocorrem em associação com uma anormalidade estrutural ou funcional do trato genitourinário, ou qualquer ITU em paciente do sexo masculino.

² Terapia sequencial EV para VO pode ser considerada se: - a sensibilidade do agente oral é comprovada, - paciente está afebril e hemodinamicamente estável, - controle da fonte de infecção é alcançada e - não há problema intestinal em relação à absorção do antimicrobiano.

³Limitado a infecções de corrente sanguínea não-complicadas com controle completo da origem da infecção.

Tratamento de Infecções por Enterobactérias resistente aos Carbapenêmicos (ERC)

ERC é responsável por mais de 13.000 infecções nosocomiais e contribui para mais de 1.000 mortes anualmente nos Estados Unidos. O CDC define ERC como membros da ordem *Enterobacterales* resistentes a pelo menos um antibiótico carbapenêmico ou produtor de uma enzima carbapenemase. Um isolado de ERC pode ser resistente a algum carbapenêmico (por exemplo, ertapenem), mas não ser a outros (por exemplo, meropenem).

ERC compreende um grupo heterogêneo de patógenos com múltiplos mecanismos potenciais de resistência, amplamente divididos entre aqueles que são produtores de carbapenemase e aqueles que não são produtores de carbapenemase. Os isolados produtores de carbapenemase respondem por aproximadamente metade de todas as infecções por ERC nos Estados Unidos.

As carbapenemases mais comuns nos Estados Unidos (EUA) são *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs), que podem ser produzidas por qualquer *Enterobacterales*. Outras carbapenemases que foram identificadas nos EUA incluem as metalo- β -lactamases (MBL), New Delhi Metalo- β -lactamases (NDM), Veronametalo- β -lactamase codificada por integron (VIM), Imipenem metalo- β -lactamases (IMP) e carbapenemases do tipo oxacilinase (por exemplo, OXA-48 e variantes derivadas).

O conhecimento sobre se um isolado clínico de ERC é produtor de carbapenemase e seu tipo específico é importante para orientar o tratamento antimicrobiano.

Testes fenotípicos, como o método de inativação de carbapenêmicos modificado e o teste Carba NP, podem diferenciar as ERC produtoras ou não de carbapenemase. O teste molecular pode identificar famílias específicas de carbapenemases (por exemplo, diferenciando uma KPC de uma carbapenemase OXA-48 e suas variantes).

Existem várias plataformas moleculares usadas nos laboratórios de microbiologia clínica dos EUA para identificar genes de carbapenemase (por exemplo, Verigene[®] Gram-Negative Blood Culture Test, GenMarkePlex[®] Blood Culture Identification Panel Gram-negativo, BioFire[®] FilmArray[®] Blood Culture Identification Panels, etc.).

Os testes fenotípicos e/ou genotípicos não são realizados por todos os laboratórios de microbiologia clínica. As recomendações de tratamento de escolha e alternativo para infecções por ERC se encontram na Tabela 9 ao final dessa seção. As recomendações de tratamento para infecções por ERC pressupõem que a atividade in vitro de antimicrobianos de escolha e alternativos foi previamente demonstrada.

As questões abordadas nesta seção são as seguintes:

1. Quais são os antimicrobianos preferenciais para o tratamento da cistite não complicada causada por ERC?
2. Quais são os antimicrobianos preferenciais para o tratamento de pielonefrite e infecções complicadas do trato urinário (UTIc) causadas por ERC?
3. Quais são os antimicrobianos preferenciais para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por ERC resistente ao ertapenem, mas sensível ao meropenem, quando os resultados do teste de carbapenemase não estão disponíveis ou são negativos?
4. Quais são os antimicrobianos preferenciais para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por ERC resistentes a ertapenem e meropenem, quando os resultados do teste de carbapenemase não estão disponíveis ou são negativos?
5. Quais são os antimicrobianos preferenciais para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por ERC se houver produção de carbapenemase?
6. Qual é o papel das polimixinas no tratamento das infecções causadas por ERC?
7. Qual é o papel da terapia combinada de antimicrobianos no tratamento de infecções causadas por ERC?

Pergunta 1: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento da cistite não complicada causada por ERC?

Recomendação: Ciprofloxacina, levofloxacina, sulfametoxazol-trimetoprima, nitrofurantoína ou uma dose única de um aminoglicosídeo são opções de tratamento preferenciais para cistite não complicada causada por ERC. A infusão padrão de meropenem é uma opção de tratamento preferencial para cistite causada por ERC resistente a ertapenem, mas sensível ao meropenem quando os resultados do teste de carbapenemase não estão disponíveis ou são negativos.

Justificativa: Dados de ensaios clínicos avaliando a eficácia dos agentes preferenciais para cistite ERC não estão disponíveis, no entanto, como esses agentes atingem altas concentrações na urina, espera-se que sejam eficazes para a cistite por ERC, quando ativos “*in vitro*”. Alguns agentes listados como opções alternativas para cistite por E-ESBL são recomendados como agentes preferenciais para cistite por ERC. Esses agentes são preferencialmente evitados no tratamento da cistite por E-ESBL, a fim de preservar sua atividade para infecções mais invasivas. Eles são os agentes preferidos contra a cistite por ERC porque geralmente há menos opções de tratamento contra essas infecções.

Os aminoglicosídeos são quase totalmente eliminados por via renal em sua forma ativa. Uma única dose intravenosa é geralmente eficaz para cistite, com toxicidade mínima.

As classes dos aminoglicosídeos são igualmente eficazes se a sensibilidade for demonstrada *in vitro*. Em geral, altas porcentagens de isolados clínicos de ERC são mais sensíveis à amicacina e à plazomicina do que aos outros aminoglicosídeos. A plazomicina pode permanecer ativa contra isolados resistentes à amicacina.

O meropenem é o agente preferido contra cistite por ERC para isolados que permanecem sensíveis ao meropenem, uma vez que a maioria desses isolados não produz carbapenemases. O meropenem deve ser evitado se o teste de carbapenemase for positivo, mesmo se a sensibilidade ao meropenem for demonstrada.

Se nenhum dos agentes preferenciais estiver ativo, ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam e cefiderocol são opções alternativas para cistite por ERC. Os dados são insuficientes para favorecer um agente em detrimento dos outros.

Embora um ensaio clínico tenha demonstrado mortalidade aumentada com cefiderocol em comparação com a melhor terapia disponível para tratamento contra uma variedade de infecções devido a bactérias gram-negativas resistentes a carbapenêmicos, esses achados não parecem se estender a infecções do trato urinário.

O uso de fosfomicina deve ser limitado à cistite por *E. coli*, porque o *genefosA* (intrínseco a certos organismos gram-negativos, como espécies de *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. *E Serratia marcescens*) podem hidrolisar a fosfomicina e levar à falha clínica.

Dados de ensaios clínicos randomizados indicam que a fosfomicina oral está associada a maior falha clínica do que a nitrofurantoína para cistite não complicada. (46)(47)(48)(49)(50)(51)

A colistina é uma opção alternativa para o tratamento da cistite por ERC apenas se nenhum dos agentes acima for uma opção. Colistina se converte em sua forma ativa no trato urinário, os médicos devem permanecer cientes do risco associado de nefrotoxicidade. A polimixina B não deve ser usada como tratamento para cistite por ERC devido à sua depuração predominantemente não renal.

Pergunta 2: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de pielonefrite e infecções complicadas do trato urinário (ITUc) causadas por ERC?

Recomendação: Ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam e cefiderocol são opções de tratamento preferidas para pielonefrite e ITUs causadas por ERC resistentes a ertapenem e meropenem. Meropenem em infusão estendida é uma opção de tratamento preferencial para pielonefrite e ITUc causadas por ERC resistente a ertapenem, mas sensível ao meropenem, quando os resultados do teste de carbapenemase não estão disponíveis ou são negativos.

Justificativa: As ITUc são definidas como uma ITU que ocorre em associação com uma anormalidade estrutural ou funcional do trato geniturinário, ou qualquer ITU em um paciente do sexo masculino. Ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam e cefiderocol são opções de tratamento preferenciais para o tratamento de pielonefrite e ITU causada por ERC resistentes a ertapenem e meropenem com base em ensaios clínicos randomizados que mostram a não inferioridade desses agentes aos agentes comparadores comuns usados em ITUs. Os dados são insuficientes para favorecer um agente em detrimento dos outros. Embora um ensaio clínico tenha demonstrado mortalidade aumentada com cefiderocol em comparação com a melhor terapia disponível contra uma variedade de infecções devido a bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos, esses achados não parecem se estender às ITUs.

O meropenem em infusão prolongada é um agente preferido contra a pielonefrite e ITUc por ERC que permanecem sensíveis ao meropenem, uma vez que a maioria desses isolados não produz carbapenemases. Meropenem deve ser evitado se o teste de carbapenemase for positivo, mesmo se a sensibilidade ao meropenem for demonstrada.

Em pacientes nos quais o potencial de nefrotoxicidade é aceitável, os aminoglicosídeos uma vez ao dia para um curso de tratamento completo são uma opção alternativa.

A plazomicina uma vez ao dia não foi inferior ao meropenem em um ensaio clínico randomizado, que incluiu pacientes com pielonefrite e ITUc causadas por Enterobacterales. As classes dos aminoglicosídeos são igualmente eficazes se a sensibilidade for demonstrada. Em geral, altas porcentagens de isolados clínicos de ERC são mais sensíveis à amicacina e à plazomicina do que aos outros aminoglicosídeos. A plazomicina pode permanecer ativa contra isolados resistentes à amicacina.

A fosfomicina oral não atinge concentrações adequadas no parênquima renal e deve ser evitada se o trato urinário superior estiver infectado.

Pergunta 3: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por ERC resistente ao ertapenem, mas sensível ao meropenem, quando os resultados do teste de carbapenemase não estão disponíveis ou são negativos?

Recomendação: A infusão prolongada de meropenem é o tratamento preferencial para infecções fora do trato urinário causadas por ERC resistente ao ertapenem, mas sensível ao meropenem, quando os resultados do teste de carbapenemase não estão disponíveis ou são negativos.

Justificativa: O meropenem em infusão estendida é recomendado para infecções fora do trato urinário por ERC que permanecem sensíveis ao meropenem, uma vez que a maioria desses isolados não produz carbapenemases. O meropenem deve ser evitado se o teste para carbapenemases for positivo, mesmo se a sensibilidade ao meropenem for demonstrada.

Ceftazidima-avibactam é um tratamento alternativo para infecções por ERC resistentes a ertapenem e sensíveis a meropenem, fora do trato urinário. No entanto, atualmente se prefere reservar ceftazidima-avibactam para o tratamento de infecções causadas por ERC resistentes a todos os carbapenêmicos, para preservar sua atividade. Quando a produção de carbapenemase está presente, as infecções devem ser tratadas como se o organismo causador fosse resistente ao meropenem, independentemente da concentração inibitória mínima (CIM) do meropenem. Não se recomenda o uso de meropenem-vaborbactam ou imipenem-cilastatina-relebactam para tratar infecções resistentes a ertapenem e sensíveis a meropenem causadas por ERC, uma vez que esses agentes não oferecem nenhuma vantagem significativa além do meropenem por infusão prolongada.

Pergunta 4: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por ERC resistentes a ertapenem e meropenem, quando os resultados do teste de carbapenemase não estão disponíveis ou são negativos?

Recomendação: Ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam são as opções de tratamento preferenciais para infecções fora do trato urinário causadas por ERC resistente a ertapenem e meropenem, quando os resultados dos testes de carbapenemase não estão disponíveis ou são negativos.

Justificativa: A grande maioria das infecções causadas por ERC resistentes a ertapenem e meropenem é causada por organismos que não produzem carbapenemases ou por organismos que produzem carbapenemases-KPC. Ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam são opções de tratamento preferidas para infecções por ERC resistentes a ertapenem e meropenem, sem informações adicionais sobre o status de carbapenemase. Esses

agentes estão associados a melhores desfechos clínicos e toxicidade reduzida em comparação com outros regimes comumente usados para tratar infecções por ERC, que geralmente são à base de polimixina.

Os estudos comparativos de eficácia entre os agentes preferidos são limitados. Um estudo observacional incluindo 131 pacientes com infecções por ERC, não encontrou nenhuma diferença nos resultados clínicos entre pacientes tratados com ceftazidima-avibactam ou meropenem-vaborbactam.

Significativamente menos informações clínicas estão disponíveis para imipenem-cilastatina-relebactam do que para outras opções de tratamento preferenciais para o tratamento de infecções por ERC. No entanto, a atividade *“in vitro”* desta combinação contra ERC, a experiência clínica com imipenem-cilastatina e a estabilidade do relebactam como um inibidor de β -lactamase sugerem que imipenem-cilastatina-relebactam é provavelmente eficaz para infecções por ERC.

Os dados disponíveis sugerem que o surgimento de resistência à ceftazidima-avibactam é mais comum do que o surgimento de resistência a meropenem-vaborbactam após a exposição aos respectivos agentes. À medida que cada um desses medicamentos é usado de forma mais extensa, é esperado que surjam dados adicionais sobre resistência e eficácia comparativa.

O cefiderocol é uma opção de tratamento alternativa para infecções por ERC, independentemente do mecanismo de resistência aos carbapenêmicos. Cefiderocol tem atividade *in vitro* confiável contra ERC, incluindo isolados com fenótipos altamente resistentes. Em um ensaio clínico, o cefiderocol foi comparado à melhor terapia disponível, que frequentemente consistia em regimes baseados em colistina, para o tratamento de infecções gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos. Nesse estudo 51% dos pacientes eram infectados com ERC. A mortalidade em 28 dias foi maior no braço do cefiderocol. Essas descobertas foram mais significativas para o tratamento de pneumonia e infecções da corrente sanguínea. Até que mais dados estejam disponíveis para definir em quais subpopulações o cefiderocol pode ser usado com eficácia e segurança, se recomenda que este seja reservado para infecções por ERC nas quais os agentes preferenciais não estão disponíveis devido à intolerância ou resistência.

Se um paciente está infectado com uma cepa ERC com status de carbapenemase desconhecido e o paciente recentemente viajou de uma área onde metalo- β -lactamases são endêmicas (por exemplo, Oriente Médio, Sul da Ásia, Mediterrâneo), tratamento com ceftazidima-avibactam mais aztreonam ou monoterapia com cefiderocol são recomendados. As abordagens de tratamento preferenciais para infecções causadas por produtores de metalo- β -lactamase também fornecem atividade contra bactérias produtoras de KPCs ou enzimas semelhantes à OXA-48.

Em pacientes com infecções intra-abdominais, a tigeciclina e a eravaciclina são opções de monoterapia aceitáveis. A tigeciclina em dose alta pode ser mais eficaz do que a tigeciclina em dose padrão para infecções intra-abdominais complicadas. Sua atividade é independente da presença ou tipo de carbapenemases.

O uso de tigeciclina ou eravaciclina deve geralmente ser limitado ao tratamento de infecções intra-abdominais. Esses agentes alcançam rápida distribuição nos tecidos após a administração, resultando em concentração limitada na urina e baixas concentrações séricas.

Pergunta 5: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por ERC se houver produção de carbapenemase?

Recomendação: Ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam são as opções de tratamento preferidas para infecções produtoras de KPC fora do trato urinário. Ceftazidima-avibactam em combinação com aztreonam, ou cefiderocol como monoterapia são opções de tratamento preferenciais para NDM e outras infecções por ERC produtoras de metalo- β -lactamase. Ceftazidima-avibactam é o tratamento preferencial para infecções por ERC produtoras de OXA-48.

Justificativa: Ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam têm atividade contra *Enterobacteriales* que produzem enzimas KPC, as carbapenemases mais comuns nos Estados Unidos. Se uma bactéria da ordem Enterobacteriales causadora de doença é produtora de carbapenemase, mas a enzima carbapenemase específica é desconhecida, é razoável tratar como se a cepa fosse produtora de KPC.

Os estudos comparativos de eficácia dos agentes preferenciais são limitados. Um estudo observacional incluindo 131 pacientes com infecções por ERC não encontrou nenhuma diferença nos resultados clínicos após o tratamento com ceftazidima-avibactam ou meropenem-vaborbactam.

Conforme descrito anteriormente, significativamente menos informações clínicas estão disponíveis para imipenem-cilastatina-relebactam, contudo, a atividade *in vitro* desta combinação contra ERC, experiência clínica com imipenem-cilastatina e a estabilidade de relebactam sugerem que ele provavelmente seja eficaz para infecções por ERC.

Os dados disponíveis sugerem que o surgimento de resistência à ceftazidima-avibactam é mais comum do que o surgimento de resistência a meropenem-vaborbactam após exposição aos respectivos agentes.

Se uma metalo- β -lactamase (isto é, NDM, VIM ou IMP) for identificada, as opções de antimicrobianos preferidas incluem ceftazidima-avibactam associada ao aztreonam ou monoterapia com cefiderocol. Os dados de resultados clínicos comparando essas duas estratégias de tratamento não estão disponíveis.

Se uma enzima semelhante à OXA-48 for identificada, ceftazidima-avibactam é preferível e cefiderocol é uma opção alternativa. Meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam têm atividade limitada ou nenhuma atividade contra ERC produtoras de enzimas derivadas de OXA-48.

Em pacientes com infecções intra-abdominais, a tigeciclina e a eravaciclina são opções de monoterapia aceitáveis. Conforme descrito anteriormente, a tigeciclina em dose alta pode ser mais eficaz do que a tigeciclina em dose padrão, conforme **tabela 5**. Suas atividades são independentes da presença de carbapenemas. Esses agentes alcançam rápida distribuição nos tecidos após a administração, resultando em concentração limitada na urina e baixas concentrações séricas, portanto, se recomenda utilizar tigeciclina ou eravaciclina apenas para o tratamento de infecções intra-abdominais.

Pergunta 6: Qual é o papel das polimixinas no tratamento de infecções causadas por ERC?

Recomendação: A polimixina B e a colistina devem ser evitadas no tratamento de infecções por ERC. A colistina pode ser considerada o último recurso para a cistite não complicada causada por ERC.

Justificativa: Os dados de ensaios clínicos controlados de observacionais indicam aumento da mortalidade e importante nefrotoxicidade associada a regimes baseados em polimixina em relação aos agentes anteriormente citados. Recomenda-se que esses agentes sejam evitados para o tratamento de infecções por ERC, com exceção da colistina como agente de último recurso contra a cistite por ERC. A polimixina B não deve ser usada como tratamento para cistite ERC, devido à sua depuração predominantemente não renal.

Pergunta 7: Qual é o papel da terapia antibiótica combinada no tratamento de infecções causadas por ERC?

Recomendação: A antibioticoterapia combinada (ou seja, o uso de um agente β -lactâmico em combinação com um aminoglicosídeo, fluoroquinolona ou polimixina) não é recomendada de rotina para o tratamento de infecções causadas por ERC.

Justificativa: Embora para pacientes em risco de infecções por ERC seja razoável a terapia combinada empírica com antimicrobianos para aumentar a probabilidade de pelo menos um agente terapêutico ser ativo, os dados não indicam que a terapia combinada continuada - *caso o agente β -lactâmico tenha demonstrado atividade in vitro* – ofereça qualquer benefício adicional. Em vez disso, o uso contínuo de um segundo agente aumenta a probabilidade de eventos adversos associados aos antimicrobianos.

Dados observacionais e ensaios clínicos comparando ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam a esquemas de combinação para tratar infecções por ERC não mostraram que o último tenha valor agregado.

Dados de estudos randomizados não estão disponíveis comparando esses agentes como monoterapia e como um componente da terapia combinada (por exemplo, ceftazidima-avibactam *versus* ceftazidima-avibactam e amicacina). No entanto, com base nos dados de resultados disponíveis, experiência clínica e toxicidades conhecidas associadas a aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e polimixinas, o painel de especialistas não recomenda terapia combinada para infecções por ERC, quando a sensibilidade a um agente β -lactâmico preferencial foi demonstrada.

Tabela 9 - Opções de antimicrobianos recomendados para tratamento de Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos (ERC), considerando sensibilidade “*in vitro*” aos agentes antimicrobianos na tabela.

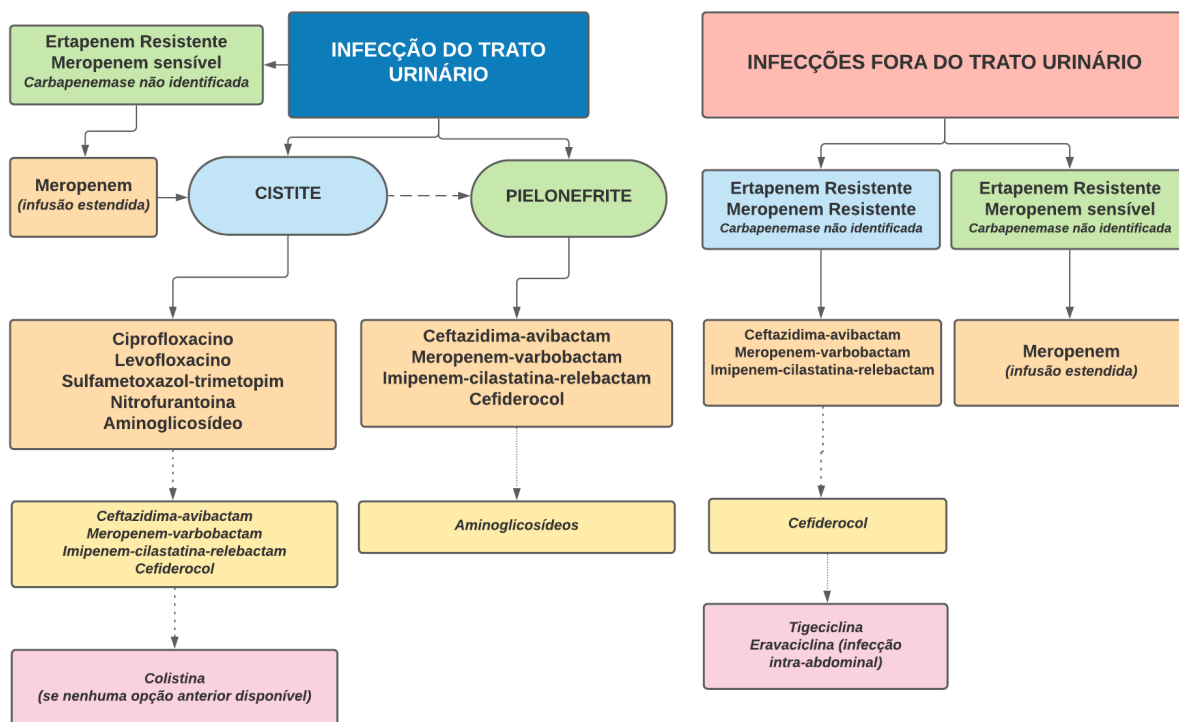
Origem da infecção	Tratamento de Preferência	Tratamento Alternativo (opções de primeira linha indisponíveis ou não toleradas)
Cistite	Ciprofloxacino, Levofloxacino Sulfametoxazol-Trimetoprima Nitrofurantoína Aminoglicosídeo em dose única Meropenem ¹ (infusão padrão): - Resistência a ertapenem e sensibilidade a meropenem - Testes para carbapenemase negativos ou indisponíveis	Ceftazidime-avibactam Meropenem-vaborbactam Imipenem-cilastatina Relebactam Cefiderocol Colistina(somente quando não houver opções alternativas)
Pielonefrite ou ITU ²	Ceftazidime-avibactam, Meropenem-vaborbactam, Imipenem-cilastatina-relebactam Cefiderocol	Aminoglicosídeos dose única diária
Infecção fora do trato urinário <u>Ertapenem – Resistência</u> <u>Meropenem – Sensibilidade</u> testes para carbapenemase negativos ou indisponíveis	Meropenem ¹ (infusão prolongada)	Ceftazidime-avibactam
Infecção fora do trato urinário <u>Ertapenem – Resistência</u> <u>Meropenem – Resistência</u> Testes para carbapenemase negativos ou indisponíveis	Ceftazidime-avibactam Meropenem-vaborbactam Imipenem-cilastatina-relebactam	Cefiderocol Tigeciclina Eravaciclina Infecções intra-abdominais
KPC identificada: Carbapenemase positiva Variante desconhecida ³	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam	Cefiderocol Tigeciclina Eravaciclina Infecções intra-abdominais
Metallo-β-lactamase identificada (Ex NDM, VIM, ou IMP)	Ceftazidime-avibactam + aztreonam, cefiderocol	Tigeciclina Eravaciclina Infecções intra-abdominais
Carbapenemase OXA-48 ou variantes for identificada	Ceftazidime-avibactam	Cefiderocol Tigeciclina Eravaciclina Infecções intra-abdominais

¹ A maioria das infecções causadas por ERC resistentes a ertapenem mas sensíveis ao meropenem são causadas por organismos que não produzem carbapenemases.

²ITUc: Infecções do Trato Urinário complicadas são definidas como ITUs que ocorrem em associação com uma anormalidade estrutural ou funcional do trato genitourinário, ou qualquer ITU em paciente do sexo masculino.

³ Grande maioria das infecções por Enterobactérias produtoras de carbapenemase nos EUA são devido a bactérias produtoras da *Klebsiella pneumoniae* e carbapenemase (KPC). Caso uma doença seja causada por enterobactérias produtoras de carbapenemase, mas o tipo específico da carbapenemase já desconhecido, é prudente se tratar como uma cepa produtora de KPC. Caso o paciente esteja infectado por uma ERC de status de carbapenemase desconhecido, e o paciente tenha viajado recentemente para uma área na qual as metallo-β-lactamases são endêmicas (como Oriente Médio, Ásia Meridional, Mediterrâneo), o tratamento com ceftazidime-avibactam + aztreonam ou monoterapia de cefiderocol é recomendado. O tratamento de preferência para infecções causadas por ERC produtoras metallo-β-lactamases também apresentam atividade contra KPC e enzimas OXA-48 e suas variantes.

Fluxograma1 - Opções de tratamento para Infecções por Enterobacterales Resistentes à Carbapenêmicos - Assumindo in vitro a Sensibilidade



Tratamento de Infecções por *Pseudomonas aeruginosa* de Difícil Tratamento (DTR)

O CDC relata que 32.600 casos de infecção por *P. aeruginosa* multirresistente ocorreram em pacientes hospitalizados nos EUA em 2017, resultando em 2.700 mortes. A multirresistência é definida como não sensibilidade a pelo menos um antibiótico em pelo menos três classes para as quais a sensibilidade à *P. aeruginosa* é geralmente esperada: penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenêmicos. Em 2018, o conceito de resistência de difícil tratamento (DTR) foi proposto. Neste documento de orientação, DTR é definido como *P. aeruginosa* exibindo não sensibilidade a todos os seguintes agentes: piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacina e levofloxacina.

A Tabela 10 descreve as recomendações de tratamento preferencial e alternativo para infecções *P. aeruginosa*-DTR. As recomendações de tratamento para infecções por *P. aeruginosa*-DTR pressupõem que a atividade in vitro de antimicrobianos preferenciais e alternativos foi demonstrada.

As questões abordadas nesta seção são as seguintes:

1. Quais são os antimicrobianos preferenciais para o tratamento da cistite não complicada causada por *P. aeruginosa*-DTR?
Quais são os antimicrobianos preferenciais para o tratamento de pielonefrite e infecções complicadas do trato urinário (ITUc) causadas por *P. aeruginosa*-DTR?
2. Quais são os antimicrobianos preferenciais para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por *P. aeruginosa*-DTR?
3. Qual é o papel da terapia combinada de antimicrobianos no tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa*-DTR?
4. Qual é o papel da terapia combinada de antimicrobianos no tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa*-DTR?

Pergunta 1: Quais são os antimicrobianos preferenciais para o tratamento da cistite não complicada causada por *P. aeruginosa*-DTR?

Recomendação: Ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatina-relebactam, cefiderocol ou uma dose única de um aminoglicosídeo são as opções de tratamento preferenciais para cistite não complicada causada por *P. aeruginosa*-DTR.

Justificativa: Ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatina-relebactam e cefiderocol são opções de tratamento preferenciais para cistite *P. aeruginosa*-DTR não complicada, com base em ensaios clínicos randomizados que mostram a não inferioridade desses agentes em relação a agentes comparadores comuns para infecções do trato urinário. Os dados são insuficientes para favorecer um dos agentes em relação aos outros, e os ensaios disponíveis geralmente não incluem pacientes infectados por patógenos com fenótipos DTR. Embora um ensaio clínico tenha demonstrado mortalidade aumentada com cefiderocol em comparação com a melhor terapia disponível contra uma variedade de infecções devido a bactérias gram-negativas resistentes a carbapenem, esses achados não parecem se estender a infecções do trato urinário.

Uma única dose de um aminoglicosídeo também é uma opção de tratamento preferencial. Os aminoglicosídeos são eliminados quase exclusivamente por via renal em sua forma ativa. Uma única dose intravenosa é geralmente eficaz para cistite, com toxicidade mínima, mas faltam dados de ensaio robustos para avaliar formalmente sua atividade para cistite. É improvável que a plazomicina proporcione qualquer benefício adicional contra *P. aeruginosa*-DTR se a resistência a todos os outros aminoglicosídeos for demonstrada.

A colistina, mas não a polimixina B, é uma consideração alternativa para o tratamento da cistite causada por *P. aeruginosa*-DTR à medida que se converte em sua forma ativa no trato urinário; os médicos devem permanecer cientes do risco associado de nefrotoxicidade. Não se recomenda o uso

de fosfomicina oral para cistite por *P. aeruginosa*-DTR, pois foi associada a uma elevada probabilidade de falha clínica. Isso se deve em parte à presença do gene *fosA*, que é intrínseco em *P. aeruginosa*.

Pergunta 2: Quais são os antimicrobianos preferenciais para o tratamento de pielonefrite e infecções complicadas do trato urinário (ITUc) causadas por *P. aeruginosa*-DTR?

Recomendação: Ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatina-relebactam e cefiderocol são as opções de tratamento preferenciais para pielonefrite e ITUc causadas por *P. aeruginosa*-DTR.

Justificativa: As ITU são definidas como uma ITU que ocorre em associação com uma anormalidade estrutural ou funcional do trato geniturinário, ou qualquer ITU em um paciente do sexo masculino. Ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatina-relebactam e cefiderocol são opções de tratamento preferidas para pielonefrite e ITUc causadas por DTR- *P. aeruginosa*, com base em ensaios clínicos randomizados que mostram a não inferioridade desses agentes em relação aos agentes comparadores comuns. Os dados são insuficientes para favorecer um dos agentes em relação aos outros e os ensaios disponíveis geralmente não incluem fenótipos DTR. Embora um ensaio clínico tenha demonstrado aumento da mortalidade com cefiderocol em comparação com a melhor terapia disponível contra uma variedade de infecções devido a bactérias gram-negativas resistentes a carbapenem, esses achados não parecem se estender às ITUs.

Em pacientes nos quais o potencial de nefrotoxicidade é considerado aceitável, os aminoglicosídeos uma vez ao dia são uma opção alternativa. É improvável que a plazomicina proporcione qualquer benefício adicional contra *P. aeruginosa*-DTR se a resistência a todos os outros aminoglicosídeos for demonstrada.

A fosfomicina oral deve ser evitada para pielonefrite e ITUc causadas por *P. aeruginosa*-DTR. Isso se deve à presença do gene *fosA* intrínseco em *P. aeruginosa*, que confere resistência à fosfomicina, e porque a fosfomicina oral não atinge concentrações adequadas no parênquima renal.

Pergunta 3: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por *P. aeruginosa*-DTR?

Recomendação: Ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam e imipenem-cilastatina-relebactam, como monoterapia, são as opções de tratamento preferenciais para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por *P. aeruginosa*-DTR.

Justificativa: Ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam e imipenem-cilastatina-relebactam, como monoterapia, são as opções preferenciais para o tratamento de infecções *P.*

aeruginosa-DTR fora do trato urinário, com base na atividade *in vitro* conhecida, estudos observacionais e dados de ensaios clínicos. A maioria desses estudos observacionais e dos dados de ensaios clínicos não incluem pacientes com infecções por *P. aeruginosa*-DTR. Os estudos de resultados clínicos comparando a eficácia desses três agentes para infecções *P. aeruginosa*-DTR não estão disponíveis.

A porcentagem de isolados clínicos de *P. aeruginosa* que são sensíveis à ceftolozana-tazobactam é geralmente maior do que as porcentagens de sensibilidade aos outros agentes comparadores. Isso provavelmente ocorre porque a ceftolozana não depende de um inibidor para restaurar a sensibilidade a uma droga inativa (isto é, a ceftolozana tem atividade independente contra *P. aeruginosa*-DTR. Nem a ceftazidima nem o imipenem são ativos contra *P. aeruginosa*-DTR.

Avibactam e relebactam expandem a atividade desses agentes principalmente por meio da inibição de AmpC, mas é improvável que outros mecanismos de resistência complexos sejam afetados. Uma vez que ceftolozana-tazobactam e ceftazidima-avibactam são semelhantes em seus mecanismos de ação, a resistência cruzada entre esses agentes pode ser observada.

Cefiderocol é uma opção alternativa de tratamento. Cefiderocol tem atividade *in vitro* confiável contra *P. aeruginosa*, incluindo isolados com fenótipos altamente resistentes. Em um ensaio clínico, o cefiderocol foi comparado à melhor terapia disponível, que frequentemente consistia em regimes baseados em colistina, para o tratamento de infecções gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos. Neste estudo 24% dos pacientes estavam infectados com *P. aeruginosa*. A mortalidade em 28 dias foi maior no braço do cefiderocol. Essas descobertas foram mais significativas para o tratamento de pneumonia e infecções da corrente sanguínea. Até que mais dados estejam disponíveis para definir subpopulações nas quais o cefiderocol possa ser usado com eficácia e segurança, além do trato urinário, o painel recomenda que este agente seja reservado para infecções por *P. aeruginosa*-DTR nas quais os agentes preferenciais não estão disponíveis devido à intolerância ou resistência.

A monoterapia com aminoglicosídeo (fora do trato urinário) é uma opção alternativa que deve ser limitada a infecções não complicadas da corrente sanguínea (ou seja, fonte urinária ou outras fontes para as quais o controle é alcançado, como a remoção de um cateter vascular infectado) quando não há opção de tratamento preferencial está disponível. É improvável que a plazomicina proporcione qualquer benefício adicional contra *P. aeruginosa*-DTR se a resistência a todos os outros aminoglicosídeos for demonstrada.

Pergunta 4: Qual é o papel da terapia combinada de antimicrobianos no tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa*-DTR?

Recomendação: A antibioticoterapia combinada não é recomendada de rotina para infecções causadas por *P. aeruginosa*-DTR se a sensibilidade *in vitro* a um antibiótico de primeira linha (isto é, ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam ou imipenem-cilastatina-relebactam) foi confirmada.

Justificativa: Embora para pacientes em risco de infecções por *P. aeruginosa*-DTR ser razoável a terapia empírica combinada com antimicrobianos (ou seja, a adição de um aminoglicosídeo ou polimixina a um agente β -lactâmico), para aumentar a probabilidade de pelo menos um agente terapêutico ser ativo, os dados atuais não indicam que a terapia combinada deva ser continuada caso o agente β -lactâmico demonstre atividade *in vitro* já que não oferece qualquer benefício adicional em relação à monoterapia com o β -lactâmico. Em vez disso, o uso contínuo de um segundo agente aumenta a probabilidade de eventos adversos associados a antimicrobianos.

Dados observacionais e ensaios clínicos que compararam ceftolozana-tazobactam e imipenem-cilastatina-relebactam administrados como monoterapia, a esquemas combinados no tratamento de infecções por *P. aeruginosa* resistentes não mostraram que a combinação seja superior.

Dados de ensaios randomizados comparando ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam ou imipenem-cilastatina-relebactam como monoterapia e em terapia combinada não estão disponíveis (por exemplo, ceftazidima-avibactam *versus* ceftazidima-avibactam e amicacina). Com base nos dados de resultados disponíveis, experiência clínica e toxicidades conhecidas associadas aos aminoglicosídeos e às polimixinas, é senso comum que a terapia combinada não é recomendada rotineiramente para infecções por *P. aeruginosa*-DTR, quando a sensibilidade a um agente β -lactâmico preferido foi demonstrada.

Se nenhum agente preferencial demonstrar atividade contra *P. aeruginosa*-DTR, mas houver sensibilidade comprovada para um aminoglicosídeo, este pode ser considerado em combinação com ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam ou imipenem-cilastatina-relebactam, preferencialmente selecionando um agente betalactâmico com inibidor de betalactamase para o qual a CIM está mais próxima de seu ponto de corte de sensibilidade. Por exemplo, ceftolozana-tazobactam e ceftazidima-avibactam apresentarem CIMs contra um isolado de *P. aeruginosa*-DTR > 128/4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (altamente resistente) e a CIM para imipenem-cilastatina-relebactam for de 4/4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (categoria intermediária), deve ser preferido o imipenem-cilastatina-relebactam em combinação com um aminoglicosídeo.

Faltam dados que demonstrem o benefício dessa abordagem e, portanto, ela deve ser considerada como último recurso. Da mesma forma, faltam dados para definir se esta abordagem produzirá resultados clínicos favoráveis em comparação com o cefiderocol, seja em monoterapia ou terapia combinada. Se nenhum aminoglicosídeo demonstrar atividade *in vitro*, pode ser considerada o uso da polimixina B em combinação com o β-lactâmico-inibidor de β-lactamase. A polimixina B é preferida à colistina para infecções não urinárias porque não é administrada como um pró-fármaco e, portanto, pode atingir concentrações plasmáticas mais confiáveis do que a colistina e porque tem um menor risco de nefrotoxicidade, contudo há limitações nos estudos que comparam as polimixinas quanto ao risco de nefrotoxicidade.

Tabela 10 – Opções de tratamento para *Pseudomonas aeruginosa* - (DTR), assumindo o padrão de sensibilidade *in vitro*.

Fonte de infecção	Tratamento de escolha	Tratamento alternativo (tratamento de escolha não disponível ou não tolerado)
Cistite	Ceftalozana-tazobactam Ceftazidima-avibactam Imipenem-relebactam Cefiderocol Aminoglicosídeo (dose única)	Colistina
Pielonefrite ou ITUc¹	Ceftalozana-tazobactam Ceftazidima-avibactam Imipenem-relebactam Cefiderocol	Aminoglicosídeo, 1 vez ao dia
Infecções fora do trato urinário	Ceftalozana-tazobactam Ceftazidima-avibactam, Imipenem-relebactam	Cefiderocol Aminoglicosídeo – Monoterapia (uso limitado a infecções da corrente sanguínea com completo controle da fonte de infecção) ²

¹ITUc: Infecções do Trato Urinário complicadas são definidas como ITUs que ocorrem em associação com uma anormalidade estrutural ou funcional do trato genitourinário, ou qualquer ITU em paciente do sexo masculino.

² Infecções de corrente sanguínea não-complicadas incluem infecções de corrente sanguínea por um foco urinário ou por infecção associada a cateter com a remoção do cateter vascular contaminado ou do cateter vesical de demora.

Tabela 11 – Dose sugerida de antibiótico para o tratamento de infecções por *Enterobacterales* produtoras de Betalactamase de espectro estendido (E-ESBL), *Enterobacterales* resistentes a carbapenêmicos (ERC) e *Pseudomonas aeruginosa* resistente de difícil tratamento (DTR)

Agente	Dose adulto padrão (assumindo funções renais e hepáticas normais)
Amicacina	Cistite 15 mg/kg/dose ¹ IV dose única
	Todas demais infecções: 20 mg/kg/dose ¹ IV EM dose única diária, com doses e intervalos subsequentes baseados na avaliação farmacocinética

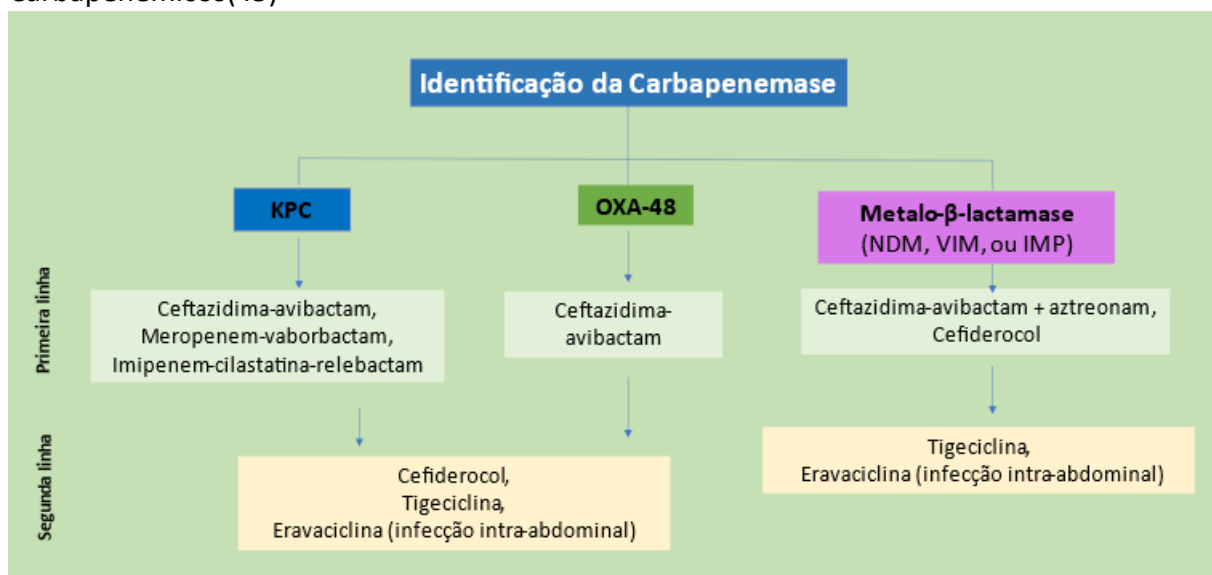
Amoxicilina-clavulanato	Cistite: 875/125 mg VO a cada 12h
Cefiderocol	2 g IV a cada 8h, infundido durante 3 horas
Ceftazidima-avibactam	2,5 g IV a cada 8h, infundido durante 3 horas
Ceftazidima-avibactam e aztreonam	Ceftazidima-avibactam: 2,5 g IV a cada 8h, infundido durante 3 horas
Ceftazidima-avibactam deve ser infundida simultaneamente ao aztreonam	MAIS Aztreonam: 2 g IV a cada 8h, infundido durante 3 horas
Ceftolozana-tazobactam	Cistite: 1.5 g IV a cada 8h, infundido durante 1 hora. Todas demais infecções: 3g IV a cada 8h, infundido durante 3 horas
Ciprofloxacino	400 mg IV a cada 8h ou 750 mg VO a cada 12h
Colistina (Polimixina E)	Consultar diretrizes do consenso internacional sobre polimixinas*
Eravaciclina	1 mg/kg/dose IV a cada 12h
Ertapenem	1 g IV a cada 24h, infundido durante 30 minutos
Fosfomicina	Cistite: 3 g VO x 1 dose
Gentamicina	Cistite: 5 mg/kg/dose ¹ IV uma única vez Todas demais infecções: 7 mg/kg/dose ¹ IV x 1 dose, doses e intervalos subsequentes baseados na avaliação farmacocinética.
Imipenem-cilastatina	Cistite (infusão padrão): 500 mg IV a cada 6h, infundido durante 30 minutos. Demais infecções (infusão prolongada): 500 mg IV a cada 6h; infundido durante 3 horas.
Imipenem-cilastatina-relebactam	1,25 g IV a cada 6h, infundido durante 30 minutos.
Levofloxacina	750 mg IV/VO a cada 24h.
Meropenem	Cistite (infusão padrão): 1 g IV a cada 8h. Todas demais infecções (infusão prolongada): 2 g IV a cada 8h, infundido durante 3 horas.
Meropenem-vaborbactam	4g IV a cada 8h, infundido durante 3 horas.
Nitrofurantoína	Cistite: 100 mg VO a cada 6h.
Plazomicina	Cistite: 15 mg/kg ¹ IV x1 dose. Todas demais infecções: 15 mg/kg ¹ IV x 1 dose, com doses e intervalos subsequentes baseados na avaliação farmacocinética.
Polimixina B	Consultar diretrizes do consenso internacional sobre polimixinas e outros artigos (46)(47)(48)(49).
Tigeciclina	Infecções intra-abdominais não-complicadas (dose padrão): 100 mg IV x 1 dose, seguida de 50 mg IV a cada 12h. Infecções intra-abdominais complicadas (dose ampliada): 200 mg IV x 1 dose, seguida de 100 mg IV a cada 12h.

Tobramicina	Cistite: 7 mg/kg/dose1 IV x 1 dose.
	Todas demais infecções: 7 mg/kg/dose1 IV x 1 dose; doses e intervalos subsequentes baseados na avaliação farmacocinética.
Sulfametoxazol-Trimetoprima	Cistite:800-160 mg IV ou VO a cada 12h. Outras infecções: 8-10 mg/kg/dia detrimetoprima IV/VO dividido a cada 8-12h; dose máxima 320 mg VO a cada 8h.

1 Recomenda-se utilizar o peso corporal ajustado para pacientes >120% do peso corporal ideal para a dosagem de aminoglicosídeo.

Outras opções e tratamento para *Enterobacterales* resistente a Carbapenêmicos

Fluxograma 2 – Outras opções e tratamento para *Enterobacterales* resistente a Carbapenêmicos(45)



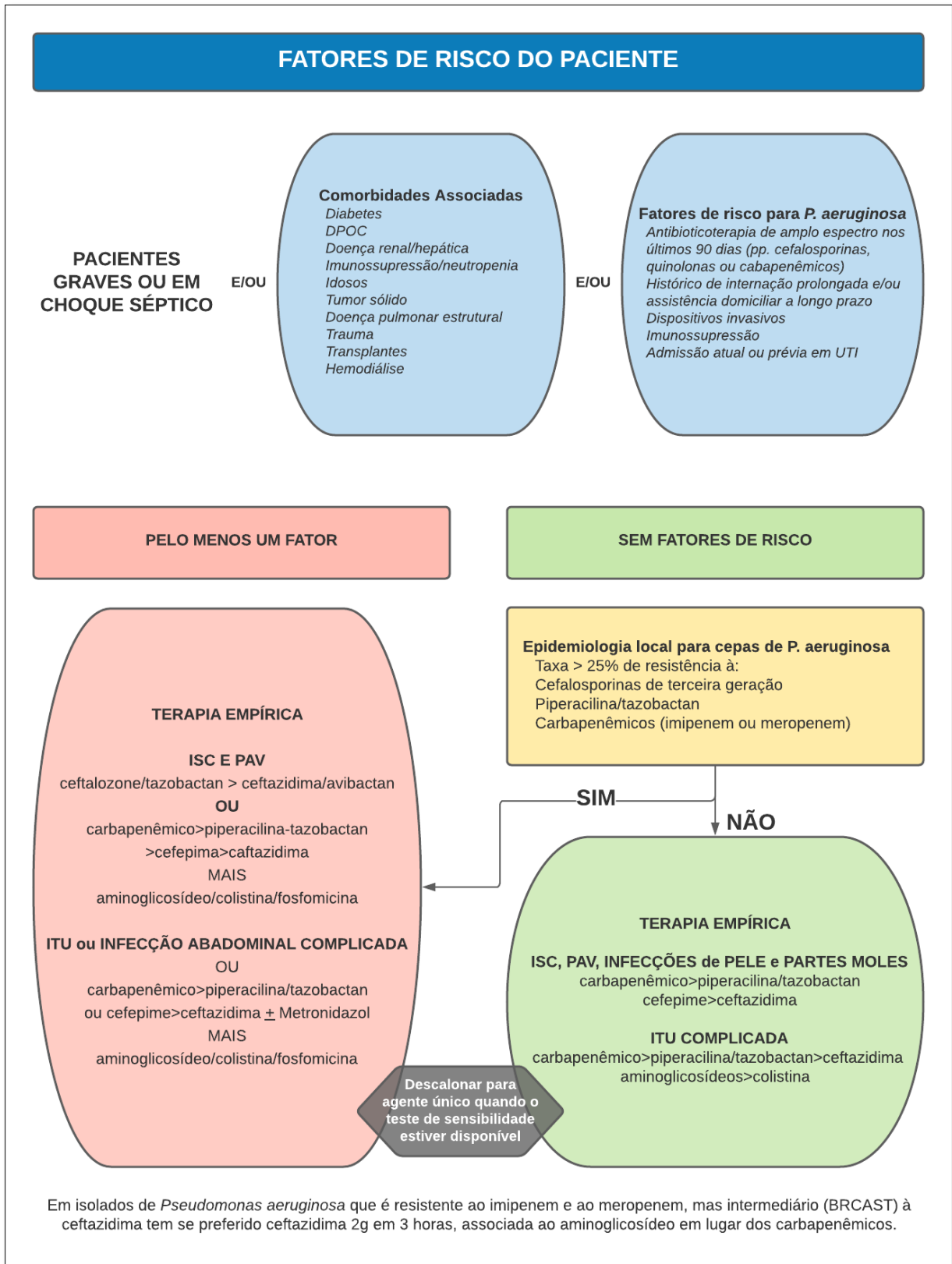
Foi publicado em junho de 2021 uma revisão sobre as estratégias de tratamento para infecções por *Enterobacterales*, incluindo não somente antibióticos tradicionais, que tem mantido sua atividade contra ERC, como também novos antibióticos aprovados especificamente para este grupo, fagoterapia e antibióticos em desenvolvimento que ainda estão em estudos clínicos. A Tabela 12 resume os principais pontos desse artigo. (50)

Tabela 12 – Novos antibióticos para tratamento de CRE.

Agente	Classe terapêutica	Atividade contra Classe A	Atividade contra Classe B	Atividade contra Classe D	Notas
Aztreonam	Monobactâmico	-	+	+	Não recomendado. ERC frequentemente coexiste produção de ESBL, o que torna o aztreonam ineficaz.
Colistina, polimixina	Polimixinas	+/-	+/-	+/-	Eficácia limitada, toxicidade importante.
Fosfomicina	Análogo Fosfoenolpiruvato	+	+	+	Usado primariamente para ITU.
Tigeciclina	Tetraciclina	+/-	+/-	+/-	Tipicamente utilizado em terapia combinada.
Ceftazidima-avibactam	Cefalosporina com inibidor de betalactamase	+	-	+	Aprovado pelo FDA para ITUc, IAC (com metronidazol), PH/PAV. Pode ser usado em combinação com o aztreonam para tratamento de infecções por NDM.
Meropenem-Varbocactam	Carbapenêmico com inibidor de betalactamase	+	-	-	Aprovado pelo FDA para ITUc, IAC, PH/PAV.
Imipenem-Relebactam	Carbapenêmico com inibidor de betalactamase	+	-	-	Aprovado pelo FDA para ITUc, IAC, PH/PAV.
Plazomicina	Aminoglicosídeo	+	+	+	CRE carreadores de NDM frequentemente são resistentes à plazomicina por outro mecanismo independente das carbapenemases (mutação ribossomal) aprovado para UTIc pelo FDA, não aprovada pela EMA.
Evaraciclina	Tetraciclina	+	+	+	Aprovada pelo FDA para IAC
Omadaciclina	Tetraciclina	+	+	+	Aprovada pelo FDA para IPPML e PAC, não aprovada pela EMA.
Cefiderocol	Cefalosporina	+	+	+	Aprovado para ITUc, PH/PAV. Possível relação com maior mortalidade em infecções fora do trato urinário (CREDIBLE study).
Fagoterapia	N/A	+	+	+	Poucos ensaios clínicos mostrando eficácia para requer especificidade para infectar a bactéria, muitas vezes levando a atraso significativo para iniciar o tratamento.
Zidebactam*	Inibidor de betalactamase	+	+/-	+	Desenvolvido para associação com Cefepime (em estudo).
Taniborcactam*	Inibidor de betalactamase	+	+	+	Desenvolvido em associação com cefepime estudos em fase 3.
LYS228*	Monobactâmico	+	+	+/-	Nenhum estudo atual em andamento
Nacubactam	Inibidor de betalactamase	+	+/-	+	Combinado com meropenem, iniciando estudos de fase 2.

ITUc Infecção do trato urinário complicada / PH pneumonia hospitalar / PAV pneumonia associada à ventilação mecânica / PAC pneumonia comunitária / IPPML infecção de pele e pares moles / FDA U.S. Food and Drug Administration / EMA European Medicines Agency. * Antibióticos em desenvolvimento.

Fluxograma 3 - Tratamento empírico de acordo de acordo com os fatores de risco na suspeita de infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.(41)



Em isolados de *P.aeruginosa* de acordo com o EUCAST/BRCAST o I (intermediário) significa que é sensível com aumento da exposição ao antibiótico. Para *P. aeruginosa*, em que as cefalosporinas de terceira e quarta-geração, piperacilina/tazobactam e aztreonam são I. ou seja, é recomendado a utilização de doses mais altas.

Tabela 13 – Regimes e dosagem recomendados (se as taxas de depuração da creatinina \geq 50 mL/min) para pacientes com pneumonia adquirida em hospital, cuja etiologia é provavelmente relacionada a *Pseudomonas aeruginosa*. (44)

Avaliação clínica de gravidade e risco	Antibiótico(s) recomendado(s)
Estável hemodinamicamente, riscos baixos de BGN-MDR.	Qualquer agente antipseudomonas (exceto monoterapia IV com aminoglicosídeo).
Hemodinamicamente instável ou apresenta maiores riscos de adquirir patógenos BGN-MDR.	Monoterapia com qualquer um dos seguintes antibióticos, incluindo:
	* Ceftolozana-tazobactam: 1,5 g IV a cada 8 h.
	Ceftazidima-avibactam: 2,5 g IV a cada 8 h ou
	Piperacilina-tazobactam: 4,5 g IV a cada 6 h.
	Ceftazidima: 2 g IV a cada 8 h.
	Cefepime: 2 g IV (infusão prolongada) a cada 12 h ou a cada 8 h.
	Imipenem/cilastatina de sódio: 500 mg IV a cada 6 h ou 1 g IV a cada 8 h.
	Meropenem: 1–2 g IV a cada 8 h.
	Cefoperazona-sulbactam: 4 g IV a cada 12 h.
	+ (qualquer um dos agentes não β -lactâmicos abaixo) Ciprofloxacina: 400 mg IV a cada 8 h (preferencial) ou, alternativamente, levofloxacina: 750 mg IV, uma vez ao dia
Colistina (66,8 mg / frasco): 5 mg / kg de ataque IV, então $2,5 \text{ mg} \times (1,5 \times \text{ClCr} + 30)$ IVD a cada 12 h. \pm Colistimetato sódico em aerossol (2 MU / frasco): 1–2 frascos a cada 12 h ou 8 h, ou \pm Amicacina: 15–20 mg / kg IV uma vez ao dia, se bacteremia complicada, combinada com infecção do trato urinário e suscetível <i>in vitro</i> para amicacina.	

* Ceftolozana-tazobactam - na tabela 11 a dose é recomendada é : 3 g IV a cada 8h, infundido durante 3 horas.

Fluxograma 4 - Opções de tratamento para *Pseudomonas aeruginosa* de acordo com o mecanismo de resistência aos carbapenêmicos.(51)

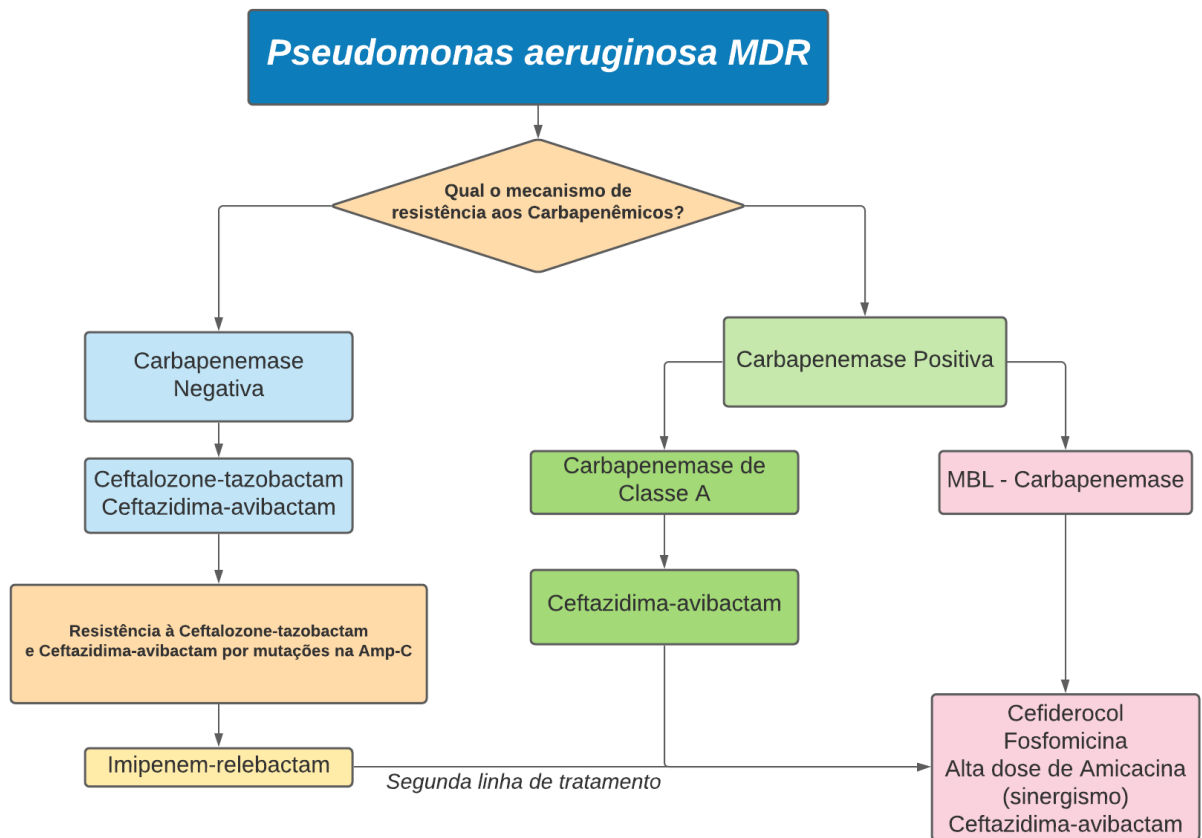


Tabela 14-Fatores e risco para para colonização ou infecção com *Acinetobacter* multirresistente (52) (53) (54) (55) (56)

Admissão à unidade de terapia intensiva atual ou anterior
Internação em UTI
Portador intestinal de <i>A.baumannii</i> resistente a carbapenêmicos
Presença de um cateter venoso central
Uso de esteroides durante o tratamento para Covid-19
Ventilação mecânica
Uso prévio de fluoroquinolona
Hemodiálise
Uso prévio de vancomicina
Uso prévio de aminoglicosídeos
Cirurgia recente
Uso prévio de cefalosporinas
Uso prévio de carbapenêmicos (imipenem)
Paciente acamados (restrito ao leito)
Malignidade
Terapia glicocorticoide
Uso prévio de metronidazol
Tempo de permanência na UTI
Bacteremia por <i>A.baumannii</i> resistente a carbapenêmicos nos últimos 30 dias

Opções de tratamento para *Acinetobacter baumannii* resistente para carbapenêmicos, aminoglicosídeos, polimixinas e tigeciclina. (51) (57) (58) (59)(60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67)

- As opções de tratamento são limitadas.
- Múltiplos mecanismos de resistência associados, incluindo reduzida permeabilidade da membrana, hiper expressão de sistemas de efluxo, produção de carbapenemases das classes B e D.
- Nenhum dos novos betalactâmicos associados com inibidores de β -lactamases (meropenem/vaborbactam, Imipenem/relebactam, ceftazidime/avibactam, ceftolozana/tazobactam) são ativos contra *A.baumannii* resistente a carbapenêmicos.
- Plazomicina não tem melhor atividade comparada aos aminoglicosídeos
- *A.baumannii* parece ser intrinsicamente resistente à fosfomicina.
- Atualmente as opções disponíveis para *Acinetobacter baumannii* resistente – CAPT incluem: minociclina, eravaciclina e cefiderocol.

- Eravaciclina é mais potente comparada à tigeciclina e pode ser uma opção contra cepas de *A.baumannii* resistente à tigeciclina.

- Minociclina tem sido proposta como opção e tem sido utilizada contra isolados de *A.baumannii* os carbapenêmicos, entretanto sua atividade contra isolados CAPT não está bem estabelecida, especialmente, considerando que os pontos de corte necessitam ser validados por estudos clínicos randomizados e controlados.

- Ampicilina-sulbactam e sulfametoxazol-trimetoprima têm sido empregados contra *A.baumannii* resistente a carbapenêmicos; porém, a resposta da sulfametoxazol-trimetoprima para o tratamento de infecções causadas por cepas resistentes – CAPT ainda é pouco conhecida. O teste de sensibilidade de ampicilina-sulbactam é problemático com taxas de erros inaceitáveis pelas metodologias de disco-difusão e fitas de gradiente.

- Polimixina usada em combinação sinérgica com rifampicina, carbapenêmicos, ampicilina-sulbactam, fosfomicina, glicopeptídeos, tigeciclina e minociclina são muitos estudados; porém, predominantemente contra isolados de *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos e sensíveis às polimixinas e os benefícios clínicos não têm sido observados por muitos estudos.

- Em relação às polimixinas – o consenso internacional tem recomendado se usar polimixina B ao invés de colistina devido que a polimixina B tem melhor farmacocinética e menos nefrotóxica. A polimixina B deve ser a droga de escolha, exceto em cistite, em que colistina deve ser preferencialmente prescrita. Entretanto, o uso de combinação para tratar *A. baumannii* - CAPT resistente são baseados em resultados de estudos *in vitro* e em modelos animais e com dados clínicos limitados. Por exemplo, colistina com rifampicina para tratar pneumonia ou meningite pós-cirúrgica por *A. baumannii* resistente à colistina. De nota, a sinergia entre colistina e agentes que não têm atividade contra bactérias gram-negativas (tais como linezolida e vancomicina), sugere que a colistina pode exercer um efeito permeabilizante inibitório que permite a entrada de outras antimicrobianos no interior da bactéria.

- Alta doses de ampicilina/sulbactam combinada com meropenem e polimixina é uma combinação que tem sido utilizada para o tratamento de pneumonia associada à ventilação mecânica em *A. baumannii* resistente – CAPT.

- Tigeciclina tem sido proposta, entretanto tem sido usada na grande maioria em *Acinetobacter baumannii* sensível combinada com outro agente ativo *in vitro* (predominantemente a colistina).

- Resumo – agentes antigos incluindo (minociclina, ampicilina-sulbactam e sulfametoxazol - trimetoprima) podem ser uma opção contra *A. baumannii* resistente - CAPT se demonstrada a atividade *in vitro* e utilizadas principalmente em combinação com outros agentes. Entre os agentes aprovados

atualmente, eravaciclina e cefiderocol são outras opções. Aumento de mortalidade de pacientes com infecção por *Acinetobacter* spp. foi observada com o uso de cefiderocol. Se nenhum dos agentes acima são ativos ou se os novos agentes não estão disponíveis, polimixina, tigeciclina e sulbactam usado em combinação sinérgica pode ser útil, entretanto o papel desses agentes contra *A. baumannii* resistente precisa ser ainda determinado. Estudos têm demonstrado ação sinérgica entre ampicilina-sulbactam, meropenem e polimixina contra *A. baumannii* resistentes às polimixinas.

Tabela 15 - Regimes de antibióticos recomendados e a dosagem (se taxas de depuração da creatinina >50 mL/min) para pacientes com pneumonia adquirida em hospital ou associada à ventilação mecânica relacionada a espécies do complexo *Acinetobacter baumannii* extensivamente resistentes e Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos (44).

Organismos Causativos	Antibiótico(s) recomendado(s)
Complexo CR- ou XDR- <i>Acinetobacter baumannii</i>	Ampicilina / sulbactam (0,5 / 1 g / frasco): 3 g IV a cada 6 h (se suscetível <i>in vitro</i> e hemodinamicamente estável). Até 18 g ao dia.
	Colistimetato de sódio em aerossol (2 MU / frasco): 2 frascos a cada 8 h (se sensibilidade <i>in vitro</i> e hemodinamicamente estável).
	Outras opções: *Meropenem em alta dose, ou doripenem, ou *imipenem / cilastatina, mais sulbactam: 2,0 g IV a cada 6 h, ou alternativamente colistina (66,8 mg / frasco): 2,5-5,0 mg / kg / dia IV (dividido em 2-3 vezes por dia, se a função renal estiver normal).
	± Colistimetato de sódio aerossolizado (2 MU / frasco): 1-2 frascos a cada 12 horas ou a cada 8 horas, ou ± Amicacina: 15-20 mg / kg IV uma vez ao dia, se bacteremia complicada e / ou infecção do trato urinário, e sensibilidade <i>in vitro</i> à amicacina.
	Tigeciclina: 50 mg IV a cada 12 h (após 150-200 mg de ataque) mais um *carbapenêmico anti-pseudomonas (se necessário).
CR-Enterobacteriaceae spp.	Independentemente da condição hemodinâmica ou gravidade - Tigeciclina: 50 mg IV a cada 12 h (após 150-200 mg de ataque) mais *Meropenem: 2 g IV a cada 8 h, e Colistina (66,8 mg / frasco): 1 frasco IV a cada 8 h, ou 2 frascos IV a cada 12h após dose de ataque adequada se ClCr for normal (ou alternativamente, Fosfomicina: 2 g IV a cada 6 h).
	Ceftazidima-avibactam: 2,5 g IV a cada 8 h (contra KPC, ou ERC produtora parcial de OXA-48 e variantes).
	Esquema duplo de carbapenêmicos (ertapenem: 1 g IV uma vez ao dia mais *meropenem ou *doripenem em alta dose contra produtores de KPC que são resistentes <i>in vitro</i> à colistina.

*Infusão prolongada, CR = resistente a carbapenêmico e XDR = panresistente.

Conclusão:

Como podemos observar neste texto, o problema da resistência bacteriana aos antibióticos é um fenômeno global, que acontece mesmo se tratando corretamente as infecções, porém um maior impacto na seleção de clones resistentes é advindo do uso indiscriminado de antimicrobianos.

Para minorar o problema é necessária uma educação permanente de todos os profissionais envolvidos na atenção à saúde (saúde única), laboratórios de microbiologia capacitados, acesso a terapias específicas para combater bactérias MDR e serviços de prevenção e controle de infecções para aplicar as medidas preventivas para evitar a disseminação intra-hospitalar dessas bactérias. Além de que precisamos de novos antimicrobianos com alvos diferentes para se tratar as infecções, sobretudo MDR, a fagoterapia se tornar uma realidade na prática clínica e com os avanços que vivemos nesse momento, em relação as novas plataformas de desenvolvimento de vacinas para a COVID-19, que elas sirvam de base para desenvolvimento de vacinas para prevenção de infecções causadas por bactérias.

Os programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos emergem como novas tecnologias de gestão assistencial que podem contribuir de forma significativa para a qualificação das prescrições e maior adequação dos tratamentos antimicrobianos, principalmente quando as equipes enfrentarem os desafios vividos atualmente com as infecções por bactérias multirresistentes e panresistentes.

Além disso, a telemedicina e a inteligência artificial poderão auxiliar nas escolhas dos melhores tratamentos intra-hospitalares e atuar mesmo auxiliando as prescrições em centros menores ou na própria comunidade.

Referências Bibliográficas

1. What is One Health? - One Health Commission [Internet]. [cited 2021 Aug 24]. Available from: https://www.onehealthcommission.org/en/why_one_health/what_is_one_health/
2. W M, W M, B B van, F J. Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2015 [cited 2021 Aug 28];370(1670). Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rstb.2014.0083>
3. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016.
4. Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. [cited 2021 Aug 24]; Available from: www.gov.br/anvisa/pt-br
5. M M, L J-M, Di P V, G-E C, V E, B E, et al. A five-component infection control bundle to permanently eliminate a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* spreading in an intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control* 2021 101 [Internet]. 2021 Aug 19 [cited 2021 Aug 24];10(1):1–13. Available from: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-021-00990-z>
6. DHL N, K M, JJ L, WX K, OT N, W Z, et al. Environmental colonization and onward clonal transmission of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in a medical intensive care unit: the case for environmental hygiene. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2018 Apr 10 [cited 2021 Aug 28];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644052/>
7. K M, D F. Antibacterial Treatment of Selected High-Touch Objects and Surfaces within Provision of Nursing Care in Terms of Prevention of Healthcare-Associated Infections. *Healthcare* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Aug 24];9(6). Available from: [/pmc/articles/PMC8228692/](https://pmc/articles/PMC8228692/)
8. M C, E C, F K, C B, C DC, F R, et al. Specific antibacterial activity of copper alloy touch surfaces in five long-term care facilities for older adults. *J Hosp Infect* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Aug 24];104(3):283–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31809775/>
9. S K, JC L. Controlling the Diffusion of Multidrug-Resistant Organisms in Intensive Care Units. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 24];40(4):558–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31585481/>
10. Biggest Threats and Data | Antibiotic/Antimicrobial Resistance | CDC [Internet]. [cited 2021 Aug 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>
11. T B A A, R AA, H T, B NL. World Health Organization Report: Current Crisis of Antibiotic Resistance. *Bionano science*. 2019 Dec 1;9(4):778–88.
12. SS J, IM G, WS L, PR H. New Drugs for Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms: Time for Stewardship. *Drugs* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Aug 28];79(7):705–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972660/>
13. S JLM, G AC. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. *Brazilian J Microbiol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Aug 28];47(Suppl 1):31. Available from: [/pmc/articles/PMC5156504/](https://pmc/articles/PMC5156504/)
14. A TM, M MF, C ED La, P CJ, R MA, C-M P. et al. In Vitro Susceptibility to Ceftazidime/Avibactam and Comparators in Clinical Isolates of Enterobacterales from Five Latin American Countries. *Antibiot* 2020, Vol 9, Page 62 [Internet]. 2020 Feb 5 [cited 2021 Aug 28];9(2):62. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/2/62/htm>
15. JC G-B, TM A, G E, AC G, G L-H, W C, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 23];19(2):197–213. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32813566/>
16. AJ B. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 23];32(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31567571/>

17. S AK, G V, K A. Role of Phage Therapy in COVID-19 Infection: Future Prospects. Bacteriophages [Working Title] [Internet]. 2021 Mar 25 [cited 2021 Aug 28]; Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/75947>
18. A A, B B, M E, F A, A E-S, M F A, et al. Learning From Mistakes: The Role of Phages in Pandemics. Front Microbiol [Internet]. 2021 Mar 17 [cited 2021 Aug 28];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33815346/>
19. A I, S B O. Why and How Vaccines Work. Cell [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2021 Aug 28];183(2):290–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064982/>
20. J C, P S, J E C, B P, A H, A G, et al. Vaccine innovations for emerging infectious diseases-a symposium report. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 28];1462(1):14–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31659752/>
21. A V, V P H, O H L. Modern Tools for Rapid Diagnostics of Antimicrobial Resistance. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2021 Aug 23];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32760676/>
22. M P, G R, J A, M A A, D A, L B, et al. AI-based mobile application to fight antibiotic resistance. Nat Commun [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Aug 23];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33608509/>
23. M S-B, M K, C C-A, A A, M B, A G, et al. Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Aug 23];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31923281/>
24. D E. et al. Inpatient antibiotic resistance: Everyone’s problem - PubMed. J Fam Pract [Internet]. 2018 Feb [cited 2021 Aug 28];67(2):E1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29400898/>
25. Global Antimicrobial Resistance Diagnostics Market, Strategies, Trends & Forecasts Report 2021-2024 - ResearchAndMarkets.com | Business Wire [Internet]. [cited 2021 Aug 28]. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20210126005527/en/Global-Antimicrobial-Resistance-Diagnostics-Market-Strategies-Trends-Forecasts-Report-2021-2024---ResearchAndMarkets.com> . Acessado em 10 de março de 2021.
26. T F C. The role for rapid molecular diagnostic tests for infectious diseases in precision medicine. <https://doi.org/10.1080/2380899320181425611> [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 28];3(1):69–77. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23808993.2018.1425611>
27. M W, S A-O, A G, R K, J A M-O, F R, et al. Reporting elevated vancomycin minimum inhibitory concentration in methicillin-resistant Staphylococcus aureus: consensus by an International Working Group. Future Microbiol [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Aug 28];14(4):345–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30724113/>
28. M K, M S S, L F W, S G J, N E B, A S L, et al. Implementation of infectious diseases rapid molecular diagnostic tests and antimicrobial stewardship program involvement in acute-care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Aug 28];42(5):609–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059776/>
29. C G C, A C R, L C G O, M A J, A C G. Rapid detection of ceftazidime/avibactam resistance by MALDI-TOF MS. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Aug 28];73(9):2579–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29878121/>
30. F B, T P, L J-H, M T, W T-H, L J C, et al. A Rapid Single-Cell Antimicrobial Susceptibility Testing Workflow for Bloodstream Infections. Biosens 2021, Vol 11, Page 288 [Internet]. 2021 Aug 22 [cited 2021 Sep 2];11(8):288. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6374/11/8/288/htm>
31. T S, K K, K M. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. J intensive care [Internet]. 2020 Jan 28 [cited 2021 Aug 28];8(1). Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015881/>
32. E R, PL W, F B. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2015 Dec 12 [cited 2021 Aug 28];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26261001/>
 33. T PD, D Y, B RA, J JK, S PJ, Group ARL. A Primer on AmpC β -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2019 Sep 27 [cited 2021 Aug 28];69(8):1446. Available from: [/pmc/articles/PMC6763639/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708513/)
 34. G DA, P DG, B P, M S, M T. Molecular Mechanisms, Epidemiology, and Clinical Importance of β -Lactam Resistance in Enterobacteriaceae. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2021 Aug 28];21(14):1–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32708513/>
 35. K B. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Aug 28];62(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30061284/>
 36. A LN, D ALC. Bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases: que bla bla bla é esse? *J Infect Control* [Internet]. 2017 Mar 14 [cited 2021 Aug 28];6(1):16–25. Available from: <https://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/173>
 37. K AC, Z AP. Can ceftolozane-tazobactam treat nosocomial pneumonia? *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):1266-1267.
 38. J R-B, B G-G, I M, A P. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Aug 28];31(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29444952/>
 39. DL P, B I, A S. New treatment options for multiresistant gram negatives. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Aug 28];33(2):214–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068644/>
 40. G SL, H REW. *Pseudomonas aeruginosa* : new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog Dis* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2021 Aug 28];67(3):159–73. Available from: <https://academic.oup.com/femspd/article/67/3/159/2398791>
 41. M B, A V, A C, E R, B G. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context* [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 28];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29872449/>
 42. P P, R G, P G. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes Dis* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Aug 28];6(2):109–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194018/>
 43. PD T, AJ H. Defining the Role of Novel β -Lactam Agents That Target Carbapenem-Resistant Gram-Negative Organisms. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Aug 28];8(3):251–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30793757/>
 44. SS J, YC C, WC L, WS L, PR H, CW H. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Jan 19 [cited 2021 Aug 28];9(1):275. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31963877/>
 45. PD T, SL A, RA B, AJ M, D van D, CJ C. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 Apr 8 [cited 2021 Aug 28];72(7):e169–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106864/>
 46. BT T, JM P, AP Z, M P, GL D, A F, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Aug 31];39(1):10–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30710469/>

47. N SC, A MAK, V T, Z Q (Tony), Li J. Rescuing the Last-Line Polymyxins: Achievements and Challenges. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Aug 31];73(2):679–728. Available from: <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/73/2/679>
48. Z AP, N RL. Nephrotoxicity of Polymyxins: Is There Any Difference between Colistimethate and Polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2021 Aug 31];61(3). Available from: [/pmc/articles/PMC5328560/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2685328560/)
49. F NH, S DR, M J, N SAB, C-M FE, M FS, et al. Pharmacodynamic evaluation of suppression of in vitro resistance in *Acinetobacter baumannii* strains using polymyxin B-based combination therapy. *Sci Reports* 2021 111 [Internet]. 2021 May 31 [cited 2021 Aug 31];11(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-90709-2>
50. 7. K T, D van D. Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and future directions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 31]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34169446>
51. S K, EI K, A G. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Aug 31];48(6):835–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32875545/>
52. F R, S A, C R, D JL, G C, Go J, N, R P, S M, P V, P B, B X. Revisión sistemática de la literatura y análisis de expertos sobre los factores de riesgo asociados a infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos en pacientes adultos en España [A systematic review and expert's analysis of risk factors of infections in adults due to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii* in Spain]. *Rev Esp Quimioter*. 2021 Aug;34(4):298-307. Spanish.
53. R A, G F, C G, B C, OA, A F, M E, P F, V M. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID19 patients hospitalized in intensive care unit. *Infection*. 2021 Jun 27:1–10.
54. B G, E A, B H, O P, A E, B N, C MA. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis*. 2008 Jan;12(1):16-21.
55. K A, B F, G M, P F, U MP, S P, De R R, M P, R G, C A, A R, Z R, D E. Multidrug-Resistant Infections and Outcome of Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience. *Microb Drug Resist*. 2021;27(9):1167.
56. Y EK, H WL. Risk Factors for Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections in a Mass Burn Casualty Incident. *J Burn Care Res*. 2019 Oct 16;40(6):823-827
57. S, A, C E, P, L.J.V. The role of combination therapy in the treatment of severe infections caused by carbapenem resistant gram-negatives: a systematic review of clinical studies. *BMC Infect Dis* 21, 545 (2021).
58. N C. G, J C, AM. Dawn of a New Age: Novel Agents for the Treatment of Carbapenem-Resistant *A. baumannii*. *Contagion*, June 2021 (Vol. 06, No. 3), Volume 06, Issue 03.
59. I B, D Y, B RA, P DL. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Dec 21;63(1): e 01110-18. K I, VE, P ZD, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance and Mechanisms. *Pathogens*. 2021 Mar 19;10(3):373.
60. A-M JC, Y J, N L, M PT, S K, Sh Z, et al. In Vitro Synergy of Colistin in Combination with Meropenem or Tigecycline against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiot* 2021, Vol 10, Page 880 [Internet]. 2021 Jul 20 [cited 2021 Aug 31];10(7):880. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/7/880/htm>
61. Guide to Treatment of Suspected or Confirmed Infection with Enterobacterales or *Acinetobacter* resistant to carbapenems. Health Protection Surveillance Center, 2019. Dublin, Ireland.

62. A D, Or AF, H G, E N WS, G IM. *Acinetobacter baumannii* Infections in Hospitalized Patients, Treatment Outcomes. *Antibiotics (Basel)*. 2021 May 25;10(6):630.
63. R, A, G F, CG. *et al.* Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit. *Infection* (2021).
64. S W, C D, T S, JT P, N P, S W. Colistin plus Sulbactam or Fosfomycin against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Improved Efficacy or Decreased Risk of Nephrotoxicity? *Infect Chemother*. 2021 Mar;53(1):128-140.
65. L J, S Y, Z F, F B, Z Z, L L, W G. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Mar;24:136-147.
66. O S, C R, N AT, L JR. Losing the Battle but Winning the War: Can Defeated Antibacterials Form Alliances to Combat Drug-Resistant Pathogens? *Antibiotics (Basel)*. 2021 May 28;10(6):646.
67. K S, A R, A A. Virulence Potential and Treatment Options of Multidrug-Resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*. 2021;9(10):2104. Published 2021 Oct 6.