

**Atualização do
tratamento das principais infecções
bacterianas gram-negativas na era da
resistência bacteriana**

Brasília - DF, 16 de janeiro de 2025

Tratamento das principais infecções bacterianas na era da resistência bacteriana

Dr. Julival Ribeiro –DF¹

Dr. Tazio Vanni²

Dra. Letícia Olivier Sudbrack –DF³

Dra. Fabiana Futiwaki³

Dr. Lucas Garcia de Souza Godoy³

Dra. Juliana Li Ting Matos Sun Barreto³

Dr. Lino Neves da Silveira³

Dra. Raquel Nascimento Matias³

Dr. Raphael Primo Martins de Sousa⁴

Dra. Ana Cristina Gales – SP⁵

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

²Doutor em Saúde Pública pela London School of Hygiene and Tropical Medicine (2012). Pós-doutor pela International Agency for Research on Cancer da OMS (2013), médico Infectologista do Serviço de Controle de Infecção do HBDF/IGES/DF.

³Médico (a) Infectologista do Serviço de Controle de Infecção do HBDF/IGES/DF.

⁴Residente de Terapia Intensiva da SES-DF

⁵Revisão: Doutora em Infectologia - Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil. Professora associada 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. Vice-coordenadora do Instituto Paulista de Resistência Antimicrobiana (ARIES).

Sumário

Introdução:	7
Epidemiologia:	8
Considerando essa grave situação descrita, seria possível minorar o problema da resistência bacteriana?	9
Como as novas tecnologias dos laboratórios de microbiologia podem auxiliar no gerenciamento dos antimicrobianos?	9
Racional das orientações	16
Terapia empírica	16
Terapia dirigida	16
Duração da terapia	16
Tratamento de Infecções por Enterobacterales produtoras de betalactamases de espectro estendido (E-ESBL)	17
Pergunta 1: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento da cistite não complicada causada por E-ESBL?	18
Pergunta 2: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de pielonefrite e infecções do trato urinário complicadas (ITUc) causadas por E-ESBL?	19
Pergunta 3: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causado por E-ESBL?	19
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?	20
Pergunta 5: Existe um papel para cefepime no tratamento de infecções causadas por E-ESBL quando <i>in vitro</i> a sensibilidade à cefepime é demonstrada?	21
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?	21
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 <i>bla</i>_{CTX-M} não for detectado usando uma plataforma molecular que inclui este alvo?	22
Pergunta 8: Qual é o papel das combinações de inibidores de β-lactamase e cefiderocol para o tratamento de infecções causadas por ESBL-E?	22
Tratamento de Infecções por Enterobactérias resistente aos Carbapenêmicos (ERC)	23
Pergunta 1: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento da cistite não complicada causada por ERC?	25
Pergunta 2: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de pielonefrite e infecções complicadas do trato urinário (ITUc) causadas por ERC?	26
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?	27

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?	28
Pergunta 5: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por ERC se houver produção de carbapenemase?	30
Pergunta 6: Qual é o papel das polimixinas no tratamento de infecções causadas por ERC?	31
Pergunta 7: Qual é o papel da terapia antibiótica combinada no tratamento de infecções causadas por ERC?	32
Tratamento de Infecções por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de Difícil Tratamento (DTR)	34
Pergunta 1: Quais são os antimicrobianos preferenciais para o tratamento da cistite não complicada causada por <i>P. aeruginosa</i>-DTR?	35
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?	36
Pergunta 3: Quais são os antimicrobianos preferidos para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por <i>P. aeruginosa</i>-DTR?	37
Pergunta 4: Qual é o papel da terapia combinada de antimicrobianos no tratamento de infecções causadas por <i>P. aeruginosa</i>-DTR?	38
Pergunta 5: Quais são os antibióticos preferidos para o tratamento de <i>P. aeruginosa</i>-DTR que produzir enzimas metalo-β-lactamase?	39
Pergunta 6: Qual é a probabilidade de surgimento de resistência da <i>P. aeruginosa</i>-DTR isoladas aos agentes β-lactâmicos mais recentes quando usados para tratar infecções por <i>P. aeruginosa</i>-DTR?	40
Pergunta 7: Qual é o papel dos antibióticos nebulizados para o tratamento de problemas respiratórios por infecções causadas por <i>P. aeruginosa</i>-DTR?	40
Enterobacterales produtores de AmpC β-lactamase (E-AmpC), espécies de <i>Acinetobacter baumannii</i> resistentes a carbapenêmico (CRAB) e <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>.	42
Enterobacterales produtoras de β-lactamase AmpC	45
Pergunta 1: Quais Enterobacterales devem ser considerados de risco moderado a alto para produção clinicamente significativa de AmpC devido a um gene ampC induzível?	45
Pergunta 2: Quais características devem ser avaliadas na seleção de antibióticos para organismos com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível?	45
Pergunta 3: Qual é o papel da cefepima no tratamento de infecções causadas por Enterobacterales com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível?	46
Pergunta 4: Qual é o papel da ceftriaxona no tratamento de infecções causadas por Enterobacterales com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível?	46
Pergunta 5: Qual é o papel da piperacilina-tazobactam no tratamento de infecções causadas por Enterobacterales com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível?	46

Pergunta 6: Qual é o papel das combinações mais recentes de β-lactâmicos e β-lactâmicos + inibidores de β-lactamase para o tratamento de infecções causadas por Enterobacterales com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível?	46
Pergunta 7: Qual é o papel da terapia não β-lactâmica no tratamento de infecções causadas por Enterobacterales com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível?	47
<i>Acinetobacter baumannii</i>	47
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenêmico (ABRC)	54
Pergunta 1: Qual é a abordagem geral para o tratamento de infecções causadas por ABRC?	55
Pergunta 2: Qual é o papel da terapia combinada de antibióticos no tratamento de infecções causadas por ABRC?	55
Pergunta 3: Qual é o papel da ampicilina-sulbactam no tratamento de infecções causadas por ABRC?	56
Pergunta 4: Qual é o papel das polimixinas no tratamento das infecções causadas por ABRC?	56
Pergunta 5: Qual é o papel dos derivados de tetraciclina no tratamento de infecções causadas por ABRC?	56
Pergunta 6: Qual é o papel da infusão prolongada de meropenem no tratamento de infecções causadas por ABRC?	57
Pergunta 7: Qual é o papel da terapia com cefiderocol para o tratamento de infecções causadas por ABRC?	57
Pergunta 8: Qual é o papel das rifamicinas no tratamento de infecções causadas por CRAB?	57
Pergunta 9: Qual é o papel dos antibióticos nebulizados no tratamento das infecções respiratórias causadas por ABRC?	57
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	58
Pergunta 1: Qual é a abordagem geral para o tratamento de infecções causadas por <i>S. maltophilia</i>?	58
Pergunta 2: Qual é o papel do sulfametoxazol-trimetoprima no tratamento das infecções causadas por <i>S. maltophilia</i>?	58
Pergunta 3: Qual é o papel dos derivados de tetraciclina no tratamento de infecções causadas por <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>?	58
Pergunta 4: Qual é o papel das fluoroquinolonas no tratamento das infecções causadas por <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>?	59
Pergunta 5: Qual é o papel do cefiderocol no tratamento das infecções causadas por <i>S. maltophilia</i>?	59
Pergunta 6: Qual é o papel da ceftazidima-avibactam e do aztreonam no tratamento de infecções causadas por <i>S. maltophilia</i>?	59
Pergunta 7: Qual é o papel da ceftazidima no tratamento das infecções causadas por <i>S. maltophilia</i>?	59
Outras opções e tratamento para <i>Enterobacterales</i> resistente a Carbapenêmicos	59

Opções de tratamento para <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente para carbapenêmicos, aminoglicosídeos, polimixinas e tigeciclina.	65
Conclusão:	68
Referências Bibliográficas	69

Introdução:

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

Para enfrentar a resistência bacteriana aos antimicrobianos, é necessária uma abordagem multidisciplinar, respeitando o conceito de UMA SÓ SAÚDE, 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. O mundo atual é conectado, no qual pessoas, animais e alimentos viajam, e, conseqüentemente, microrganismos com eles(3).

Em torno de 65% de todas as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são causadas por bactérias 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 rapidamente implementadas, identificando o patógeno precocemente para que as medidas de precaução adequadas sejam aplicadas, prevenindo a transmissão dessas bactérias. Vale salientar a importância do ambiente hospitalar como fonte de transmissão para algumas BMR(4–9).

A resistência a muitas classes de antimicrobianos reduz a probabilidade de cobertura empírica adequada, com possíveis desfechos 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 mais precocemente possível.

Diante disso, até que se consiga a identificação laboratorial do patógeno, a avaliação do histórico médico do paciente, dos fatores de risco para BMR e de informações atualizadas sobre a epidemiologia e perfil de sensibilidade local são essenciais orientar a escolha do tratamento empírico adequado, com o objetivo de reduzir as taxas de morbimortalidade relativas a IRAS.

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(7–9).

Epidemiologia:

Apesar do arsenal de antimicrobianos e vacinas, as doenças infecciosas continuam a ser uma ameaça real à saúde pública. É previsto que a resistência antimicrobiana supere a mortalidade pelo câncer em 2050, caso medidas adequadas ao seu controle não sejam empregadas (Tabela 1).

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

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

Adaptado de *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*(3)

Nos EUA, a cada ano, mais de 2.8 milhões de pessoas contraem uma infecção por microrganismo resistente 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, aproximadamente 33.000 mortes e o tratamento anual e os custos sociais foram estimados em cerca de 1,5 bilhões de euros, conforme descrito na Tabela 2. De acordo com dados do CDC, ao comparar os números de 2019 e 2022, houve aumento significativo de infecções por Enterobacterales produtoras de carbapenemase, *Acinetobacter* resistente a carbapenêmico e *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente(10–12).

Tabela 2 - Evolução de infecções e mortes por bactérias multirresistentes nos Estados Unidos da América

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

Referência: CDC, Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019 (11)

No Brasil, estudos publicados sobre vigilância de resistência bacteriana relatam que entre mais de 20.000 genes detectados, os genes *bla*_{KPC} e *bla*_{NDM} isolado de *K. pneumoniae* predominam, já entre as espécies de *Acinetobacter spp* o gene *bla*_{OXA-23} é o preponderante. 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 frequentemente 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(13–15).

Recentemente, dados de detecção de carbapenemase de hospitais brasileiros, incluídos no conjunto de dados do sistema de informação laboratorial público, mostraram um aumento percentual anual para *bla*_{NDM} de 41,1% e uma diminuição para *bla*_{KPC} de 4,0% em Enterobacterales, e um aumento anual para *bla*_{NDM} de 71,6% e para *bla*_{KPC} de 22,2% em *P. aeruginosa* comparando os períodos pré-pandemia (outubro de 2017 a março de 2020) e pós-pandemia (abril de 2020 a setembro de 2022). Esses dados confirmam o declínio da detecção de *bla*_{SPM} em *P. aeruginosa*(16).

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

Sim. Através de um *Programa de Gerenciamento de Uso de Antimicrobianos* com o objetivo de qualificar o uso dos antimicrobianos, no que tange à escolha do medicamento, 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(10,13,14,17–19).

Além disso, há necessidade de novos antimicrobianos, com alvos diferentes para se tratar as infecções, sobretudo BMR, a fagoterapia pode tornar-se uma realidade na prática clínica e com o desenvolvimento de novas plataformas de vacinas, como se observa para a COVID-19(20–22).

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 BMR. 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 Tabela 3 exemplifica os principais testes rápidos e moleculares para identificação de patógenos em laboratórios de microbiologia clínica. 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, GenMarkPlex® Blood Culture Identification Panel gram-negativo, BioFire® FilmArray® Blood Culture Identification Panels etc.)

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 spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratiaspp.</i> <i>Acinetobacterspp.</i> <i>Proteusspp.</i> <i>Citrobacterspp.</i>	120-150

	<i>Enterobacterspp.</i>	
ÁCIDO NUCLEICO PEPTÍDICO (PNA) FLUORESCENTE - FISH	<i>Staphylococcus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida spp.</i>	90
PCR	<i>Staphylococcus coagulase-negativo</i> <i>Staphylococcus aureus</i> sensível à oxacilina <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina	60

Referência: [https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance\(23-29\)](https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance(23-29)).

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 (30,31).

Considerando 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 (10,32).

Principais mecanismos de resistência das bactérias gram-negativas

Existem três principais modos pelos quais as bactérias desenvolvem resistência aos antibióticos:

1. Controle do transporte dos antibióticos através de suas membranas (redução da permeabilidade da porina, aumento do efluxo ou diminuição da entrada de antibióticos).
2. Proteção da bactéria contra os efeitos do antibiótico por meio de mutações genéticas ou alterações pós-traducionais que modificam o alvo do antibiótico.
3. Inativação enzimática do antibiótico por hidrólise ou modificação da molécula do próprio antibiótico.

Dentre as enzimas que hidrolisam antibióticos, as betalactamases estão entre as mais importantes na prática clínica, sendo o principal mecanismo de resistência do grupo das Enterobacterales. Uma das classificações utilizadas para as betalactamases é a da Ambler, resumida na Tabela 4.

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

Enzima	Bactérias	Resistência aos Antimicrobianos
Classe A –Serinas β-lactamases		
<p>β-lactamases de espectro estendido (ESBL)</p> <p>- (variantes TEM e SHV; CTX-M, GES)</p>	<p>Qualquer bactéria gram-negativa pode abrigar genes codificadores dessas enzimas.</p> <p>Mais Frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enterobacterales <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Escherichia coli</i> ✓ <i>Klebsiella spp.</i> ✓ <i>Enterobacter spp.</i> ✓ <i>Proteus spp.</i> <p>Menos frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bacilos gram-negativos não fermentadores. 	<p>ESBLs são enzimas que inativam a maioria das penicilinas, cefalosporinas e aztreonam.</p> <p>São inibidas pelos inibidores de β-lactamases clássicos.</p>
<p>Carbapenemases (KPC, BKC, IMI, GES, NMC, FRI)</p>	<p>Família KPC</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Klebsiellapneumoniae</i> (mais comum) - <i>Citrobacterfreundii</i> - <i>Enterobacteraerogenes</i> - <i>Enterobactercloacae</i> - <i>Serratiaspp.</i> - <i>Klebsiella oxytoca</i> - <i>Morganellamorganii</i> - <i>Proteusmirabilis</i> - <i>Providencia stuartii</i> - <i>Serratiamarcescens</i> 	<p>Todos os β-lactâmicos</p> <p>São inibidas pelos novos inibidores de β-lactamases.</p>
Classe B		
<p>Metallo-β lactamases - MBL (NDM, IMP, VIM, SPM)</p>	<p>NDM</p> <p>Mais frequentes em:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>K. pneumoniae</i> - <i>E. coli</i> <p>Também tem sido encontrada em várias espécies de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Enterobactérias.</i> - <i>Acinetobacter spp.</i> - <i>Pseudomonas spp.</i> <p><i>P. aeruginosa</i> ST277 produtoras de SPM-1 (pouco frequente).</p>	<p>Todos os β lactâmicos (exceto aztreonam).</p> <p>Embora o aztreonam seja estável contra MBLs, as cepas produtoras de KPC ou NDM geralmente produzem ESBLs e/ou enzimas AmpC que são capazes de hidrolisar aztreonam.</p> <p>São inibidas somente pelo EDTA e derivados thiol</p>
Bactérias		Resistência aos Antimicrobianos

Classe C		
<p>Cefalosporinas - uma bactéria carrega o gene produtor de AmpC poderá apresentar sensibilidade às cefalosporinas <i>in vitro</i>, mas pode desenvolver resistência ao longo do tratamento</p>	<p>Resistência induzível cromossomicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Enterobactercloacae</i> - <i>Klebsiella aerogenes</i> - <i>Serratiamarcescens</i> - <i>Citrobacterfreundii</i> - <i>Proteusvulgaris</i> - <i>Providencia rettgeri</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i>*** 	<p>Penicilinas, cefalosporinas até a 3ª geração.</p> <p>Não são inibidas pelos inibidores de β-lactamases clássicos.</p>
Classe D		
<p>Oxacilinas: Oxacilinas de espectro estrito que só hidrolisam oxacilina (OXA-1 e -2); Oxacilinas capazes de hidrolisar oxacilina e cefalosporinas de espectro estendido (grupo da OXA-10) e OXA-carbapenemases (OXA-48, OXA-23).</p>	<p><i>Acinetobacter baumannii</i> Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i></p>	<p>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).</p> <p>Enterobactérias- OXA-48 e variantes (OXA-370).</p> <p><i>Acinetobacter spp.</i> OXA-23, OXA-24, OXA-40, OXA-48, OXA-51 e OXA-58</p> <p>Em <i>Acinetobacterspp.</i>, as enzimas da classe D com atividade de carbapenemase são muitas vezes referidas como CHDL (Carbapenem-Hydrolysing Class D β-lactamases)</p>

A tabela 5 descreve, evolutivamente, os principais tipos de betalactamases relevantes para a prática clínica.

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	Penicilinas Estafilocócicas TEM-1, TEM-2, SHV-1	Ácido Clavulânico Tazobactam Sulbactam

			Avibactam Relebactam Vaborbactam
Betalactamases 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-2, 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***

* Tazobactam – não inibe AmpC.(33,34)

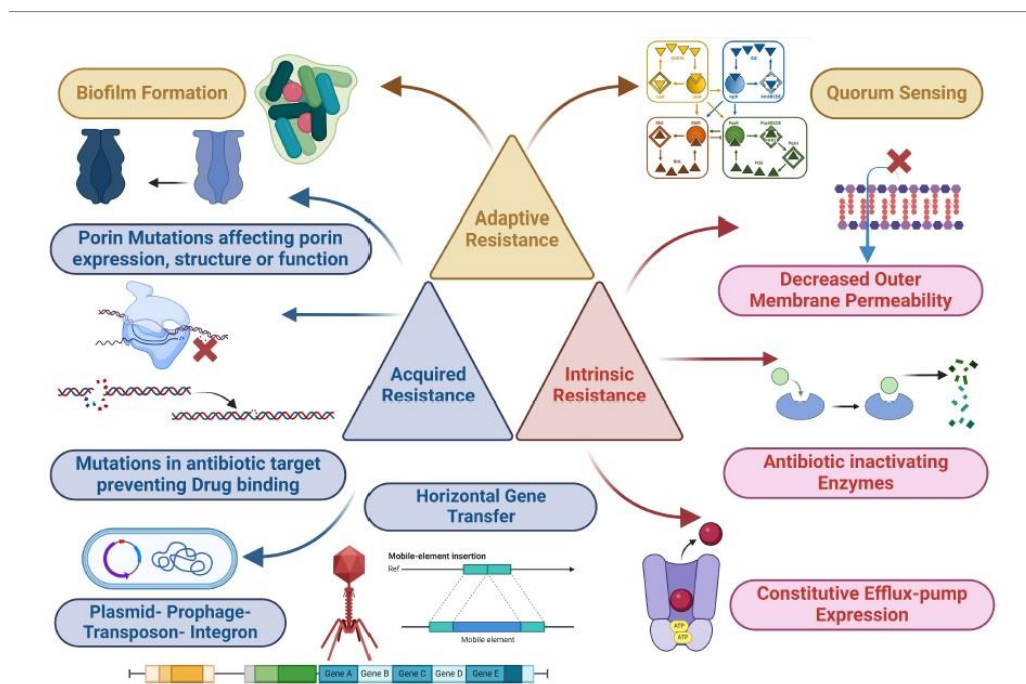
** Atividade variável em relação à Classe D (tipo OXA-48).

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

ERC - Enterobacteriaceae resistente a carbapenêmicos; ESBL, Betalactamases de Espectro Estendido; SPACE: *Serratiamarcescens*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Citrobacter spp.* e *Enterobacterspp*(23,35–37).

Pseudomonas aeruginosa desenvolve um espectro de mecanismos de resistência que desafiam as terapias antibióticas tradicionais. A resistência intrínseca envolve fatores como baixa permeabilidade da membrana externa, bombas de efluxo do tipo Mex e β -lactamase AmpC. Esses elementos estabelecem coletivamente um nível de resistência basal presente em todas as cepas. A resistência adquirida inclui mutações que influenciam os alvos dos antibióticos e a aquisição de enzimas modificadoras ou plasmídeos de resistência, como demonstrado na figura 1(38).

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



Referência: Elfadadny et al., 2024 (38)

Uma outra importante BMR é o *Acinetobacterbaumanii* (AB), que pode expressar também um amplo espectro de resistência às principais classes de antimicrobianos. O AB utiliza a sua notável adaptabilidade genética como uma das principais estratégias para desenvolver resistência. Além disso, essa bactéria é capaz de formar biofilmes, prolongando assim a sua sobrevivência em dispositivos médicos, como tubos endotraqueais, cateteres, entre outros.

A resistência aos antibióticos do grupo carbapenêmico em AB tem como principal mecanismo de resistência a expressão da enzima β -lactamase OXA carbapenemases (por exemplo, OXA 24/40, OXA-23) sendo a OXA-23 reconhecida como sendo a mais predominante em nível global. AB resistentes aos carbapenêmicos podem também produzir metalo- β -lactamases e serina carbapenemases adicionais, limitando ainda mais a utilidade de agentes β -lactâmicos.

Além disso, há descrição também de mecanismos adicionais como o aumento do efluxo, redução da entrada e proteção contra o antibiótico.

Já a resistência do AB às polimixinas possui como mecanismos:

(a) Modificação do lipídeo A dos lipopolissacarídeos (LPS) devido a mutações genéticas dificultando a ligação da polimixina ao seu alvo bacteriano modificado.

(b) Mutações em genes essenciais para a biossíntese do lipídeo A, relacionadas à deficiência do lipídeo A.

(c) Expressões associadas a defeitos na permeabilidade e resistência osmótica da membrana externa, levando a um aumento significativo na MIC das polimixinas.

(d) Concentração inadequada de cofatores necessários para a formação de LPS, que é fundamental para a sensibilidade às polimixinas.

(e) Hiperexpressão de bombas de efluxo.

A resistência do AB aos aminoglicosídeos envolve três mecanismos distintos: (1) Atividade enzimática que altera as moléculas dos AGs, enfraquecendo sua capacidade de ligação. (2) Modificação do sítio de ação do AGs pela metiltransferase 16S rRNA. (3) Limitação da entrada de AGs devido à perda de permeabilidade ou reativação de bombas de efluxo.

Múltiplos mecanismos estão associados à resistência ao sulbactam: (1) Hiperexpressão de TEM-1; (2) Mutação em PBP-3; (3) Hiperexpressão de ampC (ADC-30); (4) Efluxo e produção de OXA-23 (menos compreendidos) (39–42).

Mutações nas regiões determinantes de resistência às quinolonas no cromossomo bacteriano geralmente mediam resistência às fluoroquinolonas.

Fatores de risco relacionados às bactérias multirresistentes

Deve-se considerar o risco de um paciente ser portador de uma cepa de bactéria multirresistente. Os seguintes fatores são considerados de risco para uma colonização para bactéria MDR (43):

1. Doença ou condição subjacente, como diabetes, doença renal crônica ou lesões cutâneas;
2. Pacientes imunossuprimidos;
3. Uso anterior e/ou prolongado de antimicrobianos;
4. Procedimentos invasivos, como diálise, e/ou uso de dispositivos médicos, como cateteres urinários, cateteres vasculares, intubação orotraqueal;

Internações por Covid-19 em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) favoreceram o aumento na incidência de bactérias multirresistentes nos pacientes, incluindo *A. baumannii*. A tabela 6 descreve os principais fatores por grupo de bactérias gram-negativas (44–46).

Tabela 6 - Fatores de risco relacionados às bactérias multirresistentes (MDR)

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.
	Internação em uma unidade, onde os isolados do complexo <i>A. baumannii</i> -XDR são altamente prevalentes.

Espécies do complexo ou CR-<i>Acinetobacter baumannii</i> XDR-ou CR	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 cefepima, 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>Enterobacterspp.</i> resistentes nas vias aéreas.
	Recebimento de fluoroquinolonas ou cefalosporinas de amplo espectro.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Pacientes com alta gravidade que requerem hospitalização em UTIs.
	Fatores de risco para BSI (Bacteremia) por <i>S. maltophilia</i> , comparados com o grupo de controle, incluem o uso prévio de antibióticos, especialmente carbapenêmicos, permanência em unidades de terapia intensiva pediátrica, uso de ventilador mecânico, cateteres intravasculares e duração da hospitalização(47).
Espécies de <i>Chryseobacterium</i> ou <i>Elizabethkingiameningoseptica</i>	Recebimento recente de terapia de cefalosporinas de amplo espectro, carbapenêmicos, aminoglicosídeos ou colistina.
	Uso de cateter intravascular, linhas cateteres venosos 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(43).

Fatores e risco para colonização ou infecção com <i>Acinetobacter</i> multirresistente
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)
Pacientes acamados (restrito ao leito)
Malignidade
Terapia com glicocorticoide
Uso prévio de metronidazol
Tempo de permanência na UTI
Bacteremia por <i>A. baumannii</i> resistente a carbapenêmicos nos últimos 30 dias

Referências: (44,48–51)

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 confirmada**. O painel recomenda que especialistas em doenças infecciosas estejam envolvidos no manejo de pacientes com infecções resistentes a antimicrobianos, se possível(52).

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 BMR (tabela 6). 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 houve 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 o tratamento pelo menor tempo necessário para obter uma resposta clínica segura. Contudo, fatores importantes do hospedeiro relacionados ao estado imunológico, controle do foco da infecção e a própria resposta clínica do paciente à terapia devem ser considerados na definição da duração do tratamento. Não é necessário prolongar o curso do tratamento antimicrobiano apenas pelo fato de a infecção ser causada por patógenos resistentes. O planejamento da duração do tratamento pode seguir a mesma lógica aplicada às infecções causadas pela mesma espécie bacteriana com fenótipo mais sensível.

No entanto, no cenário da vida real, especialmente em pacientes com infecções graves que frequentemente estão em condições críticas, com choque e disfunção de múltiplos órgãos, o conselho de encurtar a duração do tratamento com antibióticos não é predominantemente seguido. A duração do tratamento com antibióticos deve ser adaptada às características individuais do paciente e à gravidade da infecção.

Para infecções comuns em pacientes críticos e imunocompetentes, como pneumonia adquirida no hospital ou pneumonia associada ao ventilador, um curso curto de 7 dias ou menos pode ser eficaz, desde que um antibiótico ativo seja usado nas doses adequadas e o foco da infecção seja controlado, quando aplicável.

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, ciprofloxacinosulfametoxazol-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 adquirir e expressar os genes codificadores de ESBL; entretanto, eles são mais prevalentes em *Escherichia coli*, *Klebsiellapneumoniae*, *Klebsiellaoxytoca* e *Proteusmirabilis*. As enzimas CTX-M, particularmente CTX-M-15, são as ESBLs mais comuns nos Estados Unidos e no Brasil. 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 [concentração inibitória mínima (CIM) $\geq 2 \mu\text{g/mL}$], é frequentemente usada como um marcador para investigar a produção de ESBLs.

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

Nas orientações desse documento, E-ESBL se refere à produção de ESBL presumida ou confirmada por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* quando a atividade *in vitro* de antimicrobianos recomendados 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 a atividade *in vitro* já tenha sido demonstrada.

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. Em muitas regiões brasileiras, entretanto, essas taxas de resistência ao SMT-TMP são superiores a 20%.

Embora as fluoroquinolonas (ciprofloxacino ou levofloxacino) 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.

Aminoglicosídeos em dose única e fosfomicina oral são opções alternativas para cistite E-ESBL. 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 causar a modificação da molécula de fosfomicina e levar à falha clínica. Dados de ensaios clínicos randomizados indicam que a fosfomicina oral está associada à 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. Além disso, o painel não mais sugere a prescrição de amoxicilina-clavulanato, pois um ensaio clínico randomizado mostrou maior taxa de falha na cura da cistite e as maiores taxas de insucesso parecem associadas à colonização por infecções vaginais persistentes. Deste modo, faltam dados robustos que respaldem a eficácia da amoxicilina-clavulanato oral no tratamento da cistite não complicada causada por ESBL-E.

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

Recomendação: Ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacino, levofloxacino 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, sulfametoxazol-trimetoprima, ciprofloxacino e levofloxacino são todas 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 for demonstrada sensibilidade ao ciprofloxacino, levofloxacino, ou ao sulfametoxazol-trimetoprima é preferível descalonar para um desses agentes do que 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 devem 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.

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

Recomendação: Um carbapenêmico é recomendado para o tratamento de infecções fora do trato urinário causado por E-ESBL, dentre os quais, meropenem, imipenem-cilastatina e ertapenem. Para pacientes em estado crítico e/ou apresentando hipoalbuminemia, meropenem e imipenem-cilastatina são os carbapenêmicos de escolha para o tratamento. Após a resposta clínica apropriada ser alcançada, a transição para o tratamento oral com sulfametoxazol-trimetoprima, ciprofloxacino ou levofloxacino devem ser considerados se a sensibilidade *in vitro* for demonstrada.

Justificativa: Um carbapenêmico é recomendado como tratamento de escolha para infecções fora do trato urinário 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. Estudos clínicos semelhantes 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:

- A sensibilidade ao agente oral é demonstrada;
- Os pacientes estão afebris e hemodinamicamente estáveis;
- O controle apropriado da fonte de infecção é alcançado;
- 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 concentrações séricas baixas. 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(53).

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 ESBL ou pela presença de múltiplas β lactamases. Além disso, a CIM da piperacilina-tazobactam pode ser imprecisa e/ou pouco reprodutível quando enzimas ESBLs estão presentes.

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

Recomendação: Cefepima deve ser evitada para o tratamento de infecções urinárias por E-ESBL, mesmo que a sensibilidade à cefepima seja demonstrada. Se a cefepima 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. A cefepima também não é indicada para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por ESBL-E.

Justificativa: A CIM da cefepima pode ser imprecisa e/ou pouco reprodutível quando as ESBL estão presentes.

Pergunta 6: Quais são os antimicrobianos recomendados no tratamento de infecções causadas por *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* ou *P. mirabilis* não sensíveis à ceftriaxona se o teste 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 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.
- ✓ No Brasil são adotadas as recomendações do EUCAST/BrCAST, os quais também não endossam a realização de testes fenotípicos para detecção de ESBL para a prescrição da terapia antimicrobiana, mas somente para finalidades epidemiológicas.
- ✓ 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 a sua gravidade, 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, bem como EUCAST/BrCAST, recomendam que os testes fenotípicos para detecção de ESBL sejam realizados 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 7: Qual é o antibiótico recomendado 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, GenMarkPlex® 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 7 - 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

Origem da infecção	Tratamento preferencial	Tratamento Alternativo <i>(tratamento preferencial indisponível ou não tolerado)</i>
Cistite	Nitrofurantoína Sulfametoxazol-trimetoprima	Dose única de aminoglicosídeo Fosfomicina (somente para <i>E. coli</i>) Imipenem-cilastatina Ertapenem Meropenem Ciprofloxacino

		Levofloxacino Piperacilina-tazobactan
Pielonefrite ou ITUc ¹	Imipenem-cilastatina Ertapenem Meropenem Ciprofloxacino Levofloxacino Sulfametoxazol-trimetoprima	Aminoglicosídeo –monoterapia ³
Infecções fora do trato urinário	Imipenem-cilastatina Ertapenem Meropenem	Cefiderocol Aminoglicosídeo –monoterapia ³
	Terapia sequencial EV para VO ² : - Ciprofloxacino - Levofloxacino - Sulfametoxazol-trimetoprima	

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

²Terapia 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.

Pergunta 8: Qual é o papel das novas combinações de β-lactâmicos com inibidores de β-lactamase e cefiderocol para o tratamento de infecções causadas por ESBL-E?

Recomendação:As combinações de β-lactâmicos com inibidores de β-lactamases, como ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam, e o cefiderocol devem ser reservados preferencialmente para o uso no tratamento de infecções causadas por organismos que exibem resistência aos carbapenêmicos.

Enterobacterales produtoras de β-lactamase AmpC (E-AmpC)

As β-lactamases AmpC são enzimas capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas da 1ª a 3ª geração, cefamicinas e inibidores de betalactamases. Além disto, muitas destas bactérias quando expostas a certos betalactâmicos, podem ser induzidas, e, ainda, podem adquirir resistência a um antibiótico betalactâmico, ao qual se mostravam anteriormente sensível, durante a terapêutica com esse antibiótico (seleção de mutantes desreprimidos).

As β -lactamases AmpC são enzimas produzidas em níveis basais por um grupo de Enterobacterales e organismos gram-negativos não fermentadores de glicose. Sua função é principalmente auxiliar na reciclagem da parede celular.

O aumento na produção de AmpC em enterobactérias ocorre por um destes três mecanismos:

- Indução da expressão do gene *ampC* cromossômico;
- Desrepressão estável do gene *ampC* cromossômico;
- Expressão constitutiva de genes *ampC* (frequentemente transportados em plasmídeos, eventualmente, integrados no cromossomo).

Além disso, a produção aumentada da enzima AmpC, resultante da expressão induzível do gene *ampC*, pode ocorrer na presença de antibióticos específicos, resultando em quantidade suficiente da enzima no espaço periplasmático para aumentar as CIMs de certos antibióticos, especialmente ceftriaxona, cefotaxima e ceftazidima. Nesse cenário, um isolado de Enterobacterales que inicialmente apresenta sensibilidade à ceftriaxona pode manifestar resistência a esse agente após o início do tratamento com ceftriaxona.

Pergunta 1: Quais Enterobacterales devem ser considerados de risco moderado a alto para produção clinicamente significativa de AmpC devido a um gene *ampC* induzível?

Recomendação: *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes* e *Citrobacter freundii* apresentam risco moderado a alto de produção de AmpC clinicamente significativa.

Pergunta 2: Quais características devem ser avaliadas na seleção de antibióticos para organismos com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível?

Recomendação: Vários antibióticos β -lactâmicos apresentam risco relativamente alto de induzir AmpC. Tanto a capacidade de induzir genes *ampC* quanto a incapacidade de resistir à hidrólise de AmpC devem informar a tomada de decisão sobre o antibiótico.

Embora piperacilina-tazobactam, ceftriaxona, ceftazidima e aztreonam sejam indutores relativamente fracos de AmpC, estas enzimas são capazes de causar a hidrólise desses agentes, o que os torna pouco eficazes para o tratamento de infecções por organismos com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC. Por outro lado, a cefepima tem a vantagem de ser um indutor fraco de AmpC e de resistir à hidrólise pela AmpC.

Pergunta 3: Qual é o papel da cefepima no tratamento de infecções causadas por Enterobacterales com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível?

Recomendação: A cefepima é sugerida para o tratamento de infecções causadas por organismos com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC (isto é, *E. cloacae*, *K. aerogenes* e *C. freundii*) quando a CIM da cefepima é ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$. Um carbapenêmico é recomendado quando a CIM de cefepima é ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$, assumindo que a sensibilidade aos carbapenêmicos seja demonstrada, pois a coprodução de ESBL pode estar presente.

Pergunta 4: Qual é o papel da ceftriaxona no tratamento de infecções causadas por Enterobacterales com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível?

Recomendação: A ceftriaxona (ou ceftazidima) não é recomendada para o tratamento de infecções invasivas causadas por organismos com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível (isto é, *E. cloacae*, *K. aerogenes* e *C. freundii*). A ceftriaxona pode ser uma opção de tratamento razoável para cistite não complicada causada por esses organismos quando a sensibilidade é demonstrada.

Pergunta 5: Qual é o papel da piperacilina-tazobactam no tratamento de infecções causadas por Enterobacterales com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível?

Recomendação: A piperacilina-tazobactam não é sugerida para o tratamento de infecções graves causadas por Enterobacterales com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível.

Pergunta 6: Qual é o papel das combinações mais recentes de β -lactâmicos e β -lactâmicos + inibidores de β -lactamase para o tratamento de infecções causadas por Enterobacterales com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível?

Recomendação: Apesar do aumento da potência de β -lactâmicos mais recentes (isto é, cefiderocol) e agentes de combinação de β -lactâmicos + inibidores de β -lactamase (isto é, ceftazidima-avibactam, imipenem-cilastatina-relebactam e meropenem-vaborbactam) contra infecções por E-AmpC em comparação com piperacilina-tazobactam, o painel sugere que esses agentes sejam preferencialmente reservados para o tratamento de infecções causadas por organismos que exibem resistência aos carbapenêmicos.

Pergunta 7: Qual é o papel da terapia com agentes não β -lactâmicos no tratamento de infecções causadas por Enterobacterales com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível?

Recomendação: Sulfametoxazol-trimetoprima ou fluoroquinolonas podem ser considerados para o tratamento de infecções invasivas causadas por organismos com risco moderado a alto de produção clinicamente significativa de AmpC induzível, por via intravenosa ou como terapia oral, de acordo com o estado clínico do paciente, provável fonte de infecção, e capacidade de ingerir e absorver antibióticos orais e após a sensibilidade aos antibióticos ser demonstrada. Nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprima ou uma única dose intravenosa de um aminoglicosídeo podem ser considerados para cistite E-AmpC não complicada.

Tratamento de Infecções por Enterobactérias resistentes aos Carbapenêmicos (ERC)

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 são *Klebsiellapneumoniae* 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), Verona-metalo- β -lactamase codificada por integron (VIM), Imipenem-metalo- β -lactamases (IMP) e carbapenemases do tipo oxacilinase (por exemplo, OXA-48 e suas variantes).

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). Os testes fenotípicos e/ou genotípicos não são realizados por todos os laboratórios de microbiologia clínica.

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

Recomendação: Nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprima, ciprofloxacino ou levofloxacino são as opções preferenciais para cistite não complicada causada por ERC. Uma dose única de um aminoglicosídeo, fosfomicina oral (somente para *E. coli*), colistina, ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam ou cefiderocol, são opções alternativas de tratamento para cistite não complicada causada por ERC.

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 recomendados 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. Os 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.

Se nenhum dos agentes preferenciais for ativo, ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam e cefiderocol são opções terapêuticas alternativas para cistite por ERC não complicada, visando preservar a atividade desses agentes para infecções por ERC mais invasivas. Os estudos não corroboram o uso de um agente em detrimento dos outros, porém todos são considerados opções.

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 gene *fosA* (intrínseco a certos organismos gram-negativos, como espécies de *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. e *Serratia marcescens*) podem inativar a molécula da 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 (54–58).

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 recomendados para o tratamento de pielonefrite e infecções complicadas do trato urinário (ITUc) causadas por ERC?

Recomendação: Sulfametoxazol-trimetoprima, ciprofloxacino ou levofloxacino são opções de tratamento preferenciais para pielonefrite e ITUc causada por ERC, se a sensibilidade *in vitro* for demonstrada. Ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam e cefiderocol também são opções de tratamento preferenciais para pielonefrite e ITUc, causadas por ERC resistentes a ertapenem e meropenem. Os aminoglicosídeos são opções alternativas de tratamento. Apesar de se esperar que a minoria das ERC retenha a sensibilidade ao sulfametoxazol-trimetoprima, ciprofloxacino ou levofloxacino, esses agentes são todos os agentes preferenciais para tratar a pielonefrite por ERC ou ITUc se a sensibilidade *in vitro* for demonstrada.

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.

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. Os 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 recomendados para o tratamento de infecções fora do trato urinário causadas por ERC 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, quando os resultados dos testes de carbapenemase não estão disponíveis ou são negativos. Para pacientes com infecções por ERC que receberam atendimento médico nos últimos 12 meses em países com prevalência relativamente alta de organismos produtores de metalo- β -lactamase ou que já tiveram uma cultura clínica ou de vigilância na qual um organismo produtor de metalo- β -lactamase foi identificado, as opções de tratamento preferidas incluem a combinação de ceftazidima-avibactam mais aztreonam, ou cefiderocol como monoterapia, enquanto aguarda os resultados dos testes de sensibilidade e dos testes de carbapenemase.

Anteriormente, era comum administrar meropenem por meio de infusão prolongada em combinação com um segundo agente, frequentemente polimixinas ou aminoglicosídeos, para tratar infecções causadas por isolados de ERC com MICs de meropenem tão altos quanto 8-16 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos sugeriram que o meropenem em infusão prolongada poderia continuar a ser eficaz contra organismos com MICs de carbapenem nessa faixa. No entanto, dados subsequentes de observação e ensaios clínicos indicaram maior mortalidade e nefrotoxicidade associadas a regimes baseados na associação de carbapenêmicos em infusão prolongada com polimixinas ou aminoglicosídeos, em comparação com os mais recentes β -lactâmicos e agentes inibidores de β -lactamase no tratamento de infecções por ERC. Portanto, o uso de carbapenêmicos de infusão prolongada, com ou sem a adição de um segundo agente antimicrobiano, para tratar infecções por ERC é desaconselhado.

Justificativa: O antibiótico ceftazidima-avibactam demonstra eficácia contra a maioria das Enterobactérias produtoras de enzimas carbapenemase, incluindo KPC e OXA-48. Por outro lado, os antibióticos meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam são eficazes contra a maioria das Enterobactérias que produzem a enzima KPC, mas não são eficazes contra aquelas que produzem a carbapenemase OXA-48. No entanto, nenhum desses antibióticos, incluindo o ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam, é eficaz contra Enterobactérias produtoras de metalo- β -lactamase, como a NDM. A maioria dos casos de ERC nos Estados Unidos não envolve a produção de carbapenemases, ou se envolve, é geralmente a enzima KPC. Portanto, ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam

são opções altamente prováveis de tratamento eficaz para ERC que não produzem carbapenemases. Não parece haver diferenças significativas na eficácia entre esses agentes quando a sensibilidade foi confirmada.

O cefiderocol é considerado uma alternativa viável no tratamento de infecções por ERC, especialmente fora do trato urinário. Este composto é uma conjugação sintética de uma cefalosporina e um sideróforo do tipo catecol, que se liga ao ferro, facilitando a entrada nas células bacterianas por meio de transportadores de ferro ativos. Uma vez dentro do espaço periplasmático, a porção da cefalosporina se separa do ferro e se liga principalmente à Proteína Ligadora de Penicilina 3 (PBP3) para inibir a síntese da parede celular bacteriana.

Cefiderocol é altamente provável de ser eficaz contra isolados clínicos de ERC, abrangendo Enterobactérias produtoras das cinco principais enzimas carbapenemases, bem como ERC que não produzem carbapenemases. Devido à necessidade de preservar a eficácia do cefiderocol para infecções causadas por patógenos onde outros agentes β -lactâmicos podem ter atividade limitada, como Enterobactérias produtoras de metalo- β -lactamase ou bactérias gram-negativas não fermentadoras, o uso de cefiderocol é sugerido como uma alternativa eficaz para infecções causadas por ERC produtoras de não metalo- β -lactamase.

Pergunta 4: Quais são os antimicrobianos recomendados 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 agentes que não produzem carbapenemases ou por microrganismos 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 recomendados 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, recomenda-se 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. 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.

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.

Pergunta 5: Quais são os antimicrobianos recomendados 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 preferenciais para infecções produtoras de KPC fora do trato urinário. Cefiderocol é uma opção alternativa de tratamento. 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 8**. Suas atividades são independentes da presença de carbapenemases. 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, fluoroquinolonas 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 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, a terapia combinada para infecções por ERC não é recomendada, quando a sensibilidade a um agente β -lactâmico preferencial foi demonstrada.

Tabela 8 - Opções de antimicrobianos recomendados para tratamento de Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos (ERC), considerando sensibilidade “*in vitro*” aos agentes antimicrobianos

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

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

²ITU: 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 Klebsiellapneumoniaecarbapenemase (KPC). Caso uma doença seja causada por enterobactérias produtoras de carbapenemase, mas o tipo específico da carbapenemases 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 metalo-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 metalo-β-lactamases também apresentam atividade contra KPC e enzimas OXA-48 e suas variante. No Brasil, a maioria ainda é KPC, mas NDM tem aumentado a frequência em vários centros brasileiros.

Figura 2 Opções de tratamento para Infecções por Enterobacteriales Resistentes aos Carbapenêmicos - Assumindo a Sensibilidade in vitro

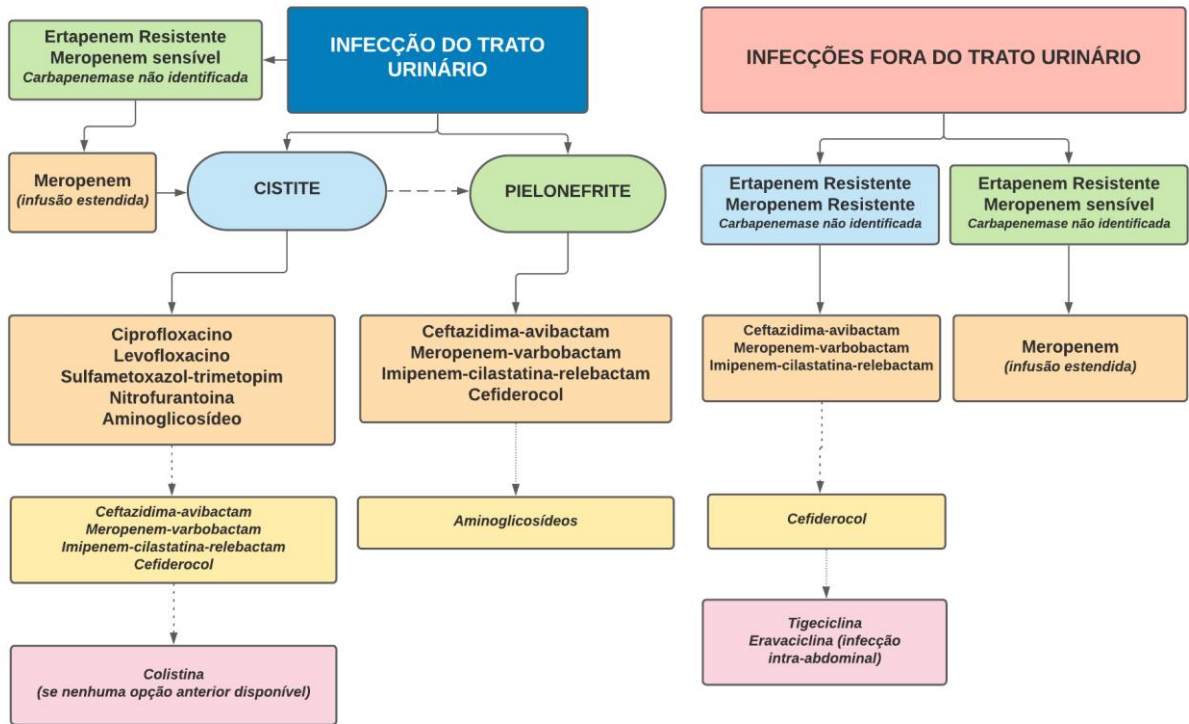
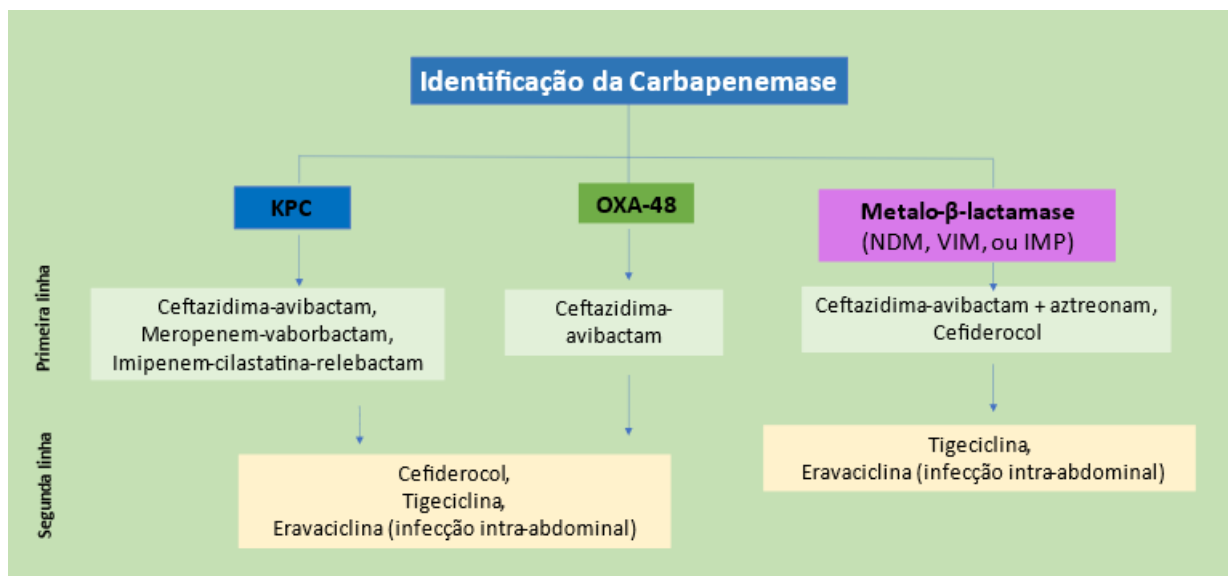


Figura 3 - Outras opções e tratamento para Enterobacteriales resistente a Carbapenêmicos



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 baseado nos critérios do CLSI. Neste documento de orientação, DTR é definido como *P. aeruginosa* exibindo não sensibilidade (intermediário/resistente) a todos os seguintes agentes: piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacino e levofloxacino. No Brasil, o BrCAST não utiliza o termo **intermediário** como correspondente a cepas com redução da sensibilidade. O que o CLSI denomina de intermediário, o BrCAST entende como patógenos sensível ao aumentar a exposição ao antimicrobiano.

A Tabela 9 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.

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-cilastatinarelebactam e cefiderocol são as opções de tratamento preferenciais para cistite não complicada causada por *P. aeruginosa*-DTR. Uma dose única de tobramicina ou amicacina é uma alternativa tratamento 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 carbapenêmico, esses achados parecem não se aplicar 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 carbapenêmico, 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 recomendados 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. Cefiderocol é uma opção alternativa de tratamento para 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 inclui pacientes com infecções por *P. aeruginosa*-DTR. Estudos clínicos comparando simultaneamente 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 a ceftolozana-tazobactam e a 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 estejam 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 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 escolha (isto é, ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam ou imipenem-cilastatina-relebactam) foi confirmada.

Justificativa: Embora para pacientes em risco de infecções por *P. aeruginosa*-DTR possa 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 recomendado 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 µg/mL (altamente resistente) e a CIM para imipenem-cilastatina-relebactam for de 4/4 µg/mL (categoria intermediária pelo CLSI), deve ser priorizado 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.

Pergunta 5: Quais são os antibióticos recomendados para o tratamento de *P. aeruginosa*-DTR que produzem enzimas metalo-β-lactamase?

Recomendação: Para pacientes infectados com *P. aeruginosa*-DTR que são produtores de metalo-β-lactamase, o tratamento preferencial é o cefiderocol.

Justificativa: Dados clínicos sobre o uso de cefiderocol como tratamento para pacientes acometidos por *P. aeruginosa* produtores de metalo-β-lactamase são limitados. Sete pacientes com infecções por *P. aeruginosa* produtora de metalo-β-lactamase foram incluídas em dois ensaios clínicos de cefiderocol. Embora os números sejam muito pequenos para tirar conclusões significativas, 71% (5 de 7 pacientes) recebendo cefiderocol alcançaram a cura em comparação com nenhum dos cinco pacientes no braço de terapia alternativa, que geralmente consistia em terapia baseada em polimixina ou meropenem.

Existem relatos de casos sucesso clínico com a combinação de ceftazidima-avibactam com aztreonam no tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa* produtoras de metalo-β-lactamase. Teoricamente é possível que a inibição simultânea de mais de uma PBP por ceftazidima (PBP1a/1b, PBP3) e aztreonam (PBP3) possa adicionar algum benefício em relação ao aztreonam isolado. Embora

o avibactam possa inibir as enzimas AmpC (também chamadas de PDC –*Pseudomonas-DerivedCephalosporinase*), outros mecanismos geralmente estão presentes em *P. aeruginosa*-DTR provavelmente dificultando a atividade do aztreonam.

Pergunta 6: Qual é a probabilidade de surgimento de resistência da *P. aeruginosa*-DTR isoladas aos agentes β -lactâmicos mais recentes quando usados para tratar infecções por *P. aeruginosa*-DTR?

Recomendação: O surgimento de resistência é uma preocupação com todos os β -lactâmicos usados para tratar infecções por *P. aeruginosa*-DTR. Os dados disponíveis sugerem que a frequência pode ser a mais alta para ceftolozane-tazobactam e ceftazidima-avibactam.

Pergunta 7: Qual é o papel dos antibióticos nebulizados para o tratamento de problemas respiratórios por infecções causadas por *P. aeruginosa*-DTR?

Recomendação: Não é sugerido uso de antibióticos nebulizados para o tratamento de infecções respiratórias causadas por *P. aeruginosa*-DTR.

Tabela 9 - Opções de tratamento para *Pseudomonas aeruginosa* - (DTR), assumindo o padrão de sensibilidade *in vitro*.

Fonte de infecção	Tratamento preferencial	Tratamento alternativo <i>(tratamento de escolha não disponível ou não tolerado)</i>
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 ²

¹ITUc: Infecções do Trato Urinário complicadas são definidas como ITUs que ocorrem em associação com uma anormalidade estrutural ou funcional do trato geniturinário, 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 à cateter com a remoção do cateter vascular contaminado ou do cateter vesical de demora.

A tabela 10 resume as doses sugeridas para tratamento de infecções por gram-negativos multirresistentes.

Tabela 10 - 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

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.
Levofloxacino	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/dose ¹ IV x 1 dose.
	Todas demais infecções: 7 mg/kg/dose ¹ 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 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.

***Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmico (ABRC)**

As infecções *A. baumannii* resistentes a carbapenêmicos (ABRC) representam importantes desafios em ambientes de saúde. O manejo das infecções por ABRC é difícil por vários motivos. Há dificuldade na distinção entre colonização e infecção nos pacientes enfermos por razões atribuíveis ao estado clínico subjacente do hospedeiro, como pacientes em ventilação mecânica e queimaduras extensas, ou se o ABRC representa o verdadeiro patógeno capaz de contribuir para piora clínica e desfechos que culminam na mortalidade, levando à incerteza sobre a necessidade de introduzir a antibioticoterapia. Também é desafiador determinar se os desfechos negativos são atribuíveis à infecção por AB e à antibioticoterapia ou a fatores ligados ao hospedeiro.

A pneumonia hospitalar e a pneumonia associada à ventilação (PAV) causadas pelo AB são comuns, com uma incidência variando de 40% a 95%. Elas estão associadas a um mau prognóstico, aumento da hospitalização e custos, e taxas de mortalidade que podem chegar a 45% a 85%.

Infelizmente, o AB é altamente resistente à maioria dos antibióticos comumente disponíveis e colistina, tigeciclina e sulbactam são algumas das poucas opções terapêuticas existentes. O uso de carbapenêmicos, frequentemente em combinação com outros antibióticos, é essencial no tratamento de infecções graves. No entanto, nos últimos anos, houve um aumento na presença de cepas de AB resistentes a carbapenêmicos, especialmente ao meropenem.

Diferentes séries de estudos relatam que a bacteremia causada pelo AB ocorre em uma faixa de incidência de 36% a 64%, com uma taxa bruta de mortalidade de 34% a 43,4%. Um dos fatores de risco para a bacteremia é o uso frequente de dispositivos invasivos ou procedimentos em pacientes, como intubação orotraqueal, ventilação mecânica, cateteres venosos centrais, cateteres arteriais, cateteres vesicais, tubos nasogástricos e drenos torácicos ou abdominais.

Além disso, uma vez que *A. baumannii* exibe resistência a carbapenêmicos, geralmente adquire resistência à maioria dos outros antibióticos com atividade contra *A. baumannii*, restringindo ainda mais as poucas opções terapêuticas. Há particularidades nas opções de antimicrobianos com ação sobre o ABRC, algumas listadas abaixo:

1. Polimixinas

As polimixinas são antibióticos eficazes in vitro contra o *A. baumannii*. Existem dois tipos principais de polimixinas: polimixina B e polimixina E (colistina), que têm estruturas semelhantes e atividade antibacteriana in vitro comparável. Segundo as diretrizes do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e do European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), a concentração inibitória mínima (CIM) para “sensibilidade” antibacteriana é semelhante para ambas as polimixinas, sendo ≤ 2 mg/L. Desde 2020, os pontos de corte para colistina estão incluídos entre parênteses. Isto indica que estes agentes não devem ser utilizados em monoterapia e que basicamente o ponto de corte citado separa a população sem mecanismo de resistência daquela com mecanismo de resistência (59).

O mecanismo de ação das polimixinas envolve, em parte, a desorganização ou ruptura das membranas externa e interna da bactéria por meio de um processo de captação própria, inicialmente com a ligação das polimixinas carregadas positivamente à carga negativa dos lipopolissacarídeos (LPS) na membrana externa da bactéria, através de interações eletrostáticas e hidrofóbicas.

2. Polimixina E ou colistina

Atualmente, a polimixina E, também conhecida como colistina, é o medicamento da classe das polimixinas mais frequentemente utilizado para tratar infecções causadas pelo AB e é o mais extensamente pesquisado até o momento. De acordo com as Diretrizes Internacionais de Consenso

para o Uso otimizado das polimixinas, é geralmente aconselhável optar pela polimixina B, a menos que a infecção seja do trato urinário, pois a colistina é administrada sob a forma de colistinametanosulfonato de sódio (CSM), um pró-fármaco inativo que se transforma na forma ativa, colistina, nos tecidos. Cerca 70% do CSM administrado é excretado pelos rins, enquanto apenas trinta por cento dele é convertido em colistina. Durante esse processo, a colistina ativa é excretada tanto pelos rins como por outros tecidos, atingindo os locais das infecções.

3. Polimixina B

Esse medicamento é administrado diretamente em sua forma ativa. A eliminação do medicamento ocorre principalmente fora dos rins. A maior parte dos estudos sobre a farmacodinâmica das polimixinas foi conduzida com a colistina. Esta substância exibe rápida atividade bactericida dependente da concentração contra o AB e *Pseudomonas aeruginosa*, com um efeito pós-antibiótico mínimo. No entanto, o melhor parâmetro para descrever sua atividade antimicrobiana (índice PK/PD) é a relação entre a área sob a curva da concentração-tempo livre e a concentração inibitória mínima (AUC/CIM).

A nefrotoxicidade é o efeito adverso mais comum e limitante da administração desses medicamentos quando administrados por via intravenosa (pode chegar a 60%), pois tanto a polimixina B quanto a colistina se acumulam nos túbulos renais. Essas concentrações extremamente elevadas nas células tubulares renais resultam em alterações significativas na morfologia mitocondrial, perda do potencial da membrana citoplasmática, apoptose e interrupção do ciclo celular.

4. Tigeciclina

A tigeciclina é uma glicilciclina com atividade contra bacilos gram-negativos e cocos gram-positivos. No entanto, ela foi aprovada apenas pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para infecções abdominais complicadas, infecções da pele e tecidos moles e pneumonia adquirida na comunidade. Não há indicação para infecções sanguíneas ou do trato urinário. A FDA emitiu um alerta sobre o aumento do risco de mortalidade associado à tigeciclina em comparação com outros antibióticos para tratamento de infecções graves semelhantes. Esse risco foi mais evidente em pacientes com pneumonia hospitalar grave (HAP) ou PAV: portanto, o medicamento não é recomendado para tratamento dessas condições. A dose padrão envolve uma dose inicial de 100 mg, seguida por 50 mg a cada 12 horas. Recentemente, alguns especialistas sugeriram uma dose dobrada (200 mg de dose inicial, seguida de 100 mg a cada 12 horas) para otimizar os parâmetros de pK/pD e a eficácia antibacteriana, especialmente em pacientes obesos com HAP ou PAV.

5. Sulbactam

O sulbactam é um inibidor de beta-lactamase com ação bactericida contra várias cepas de AB resistentes a outros medicamentos. É frequentemente comercializado em combinação com um beta-lactâmico, como ampicilina-sulbactam ou cefoperazona-sulbactam. A principal ação do sulbactam é a ligação irreversível às betalactamases produzidas pela bactéria, resultando na inibição da atividade da beta-lactamase contra o beta-lactâmico. Entretanto, este antimicrobiano exibe atividade contra AB principalmente pela sua alta afinidade às proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs), característica esta que destaca o sulbactam de outros inibidores de beta-lactamase é sua eficácia contra o AB. Para obter a máxima eficácia, a administração recomendada envolve uma infusão prolongada de quatro horas para cada dose, com uma dose sugerida de 3 g de sulbactam a cada 8 horas, especialmente em casos em que a sensibilidade do *A. baumannii* está reduzida (CIM de até 8 mg/L).

6. Cefiderocol

O cefiderocol é uma cefalosporina sideróforo com um mecanismo único de penetração na membrana externa de bactérias gram-negativas. Ele utiliza o sistema de captação de ferro da bactéria para acessar o interior da célula. O cefiderocol possui atividade potente contra uma ampla variedade de enterobactérias e bacilos gram-negativos não fermentadores, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* e AB, mesmo em cepas resistentes aos carbapenêmicos. Essa nova cefalosporina não é afetada pelas metalo-beta-lactamases VIM ou NDM, nem pelas carbapenemases da classe D (OXA-23 ou OXA-51), que são os principais mecanismos enzimáticos do AB para inativar beta-lactâmicos.

O estudo CREDIBLE avaliou a eficácia e a segurança do cefiderocol em comparação com a melhor terapia disponível (MTD) no tratamento de infecções graves causadas por patógenos resistentes aos carbapenêmicos, independentemente do local da infecção. Embora os resultados tenham sido globalmente semelhantes entre cefiderocol e MTD em termos de resultados clínicos e microbiológicos, em pacientes com infecções causadas pelo *A. baumannii*, a taxa de mortalidade foi mais alta no grupo tratado com cefiderocol em comparação com o grupo MTD (50% versus 18%). Com base nesses resultados, as diretrizes europeias (ESCMID e ESICM) e americanas do IDSA desaconselham o uso preferencial do cefiderocol em infecções causadas pelo *A. baumannii*. Se o medicamento for prescrito devido à falta de outras opções, ele deve ser administrado em combinação com outro antibiótico conhecido por ser eficaz in vitro.

Pergunta 1: Qual é a abordagem geral para o tratamento de infecções causadas por ABRC?

Recomendação: O tratamento recomendado pela IDSA é sulbactam-durlobactam combinado a imipenem. Ou ampicilina-sulbactam em altas doses (dose diária total de 9 gramas do componente sulbactam) em combinação com pelo menos 1 outro agente (polimixina B, minociclina, tigeciclina ou cefiderocol), se sulbactam-durlobactam não estiver disponível.

A duração ideal do tratamento com antibióticos para infecções causadas pelo AB não foi claramente estabelecida. Alguns estudos consideram um tratamento curto com menos de 10 dias, enquanto outros definem um tratamento longo como 10 dias ou mais. Além disso, a definição de tratamento longo pode variar, sendo considerada de 7 a 8 dias em alguns estudos.

Um estudo clássico comparou um curso de antibióticos de 8 dias com 15 dias em pacientes com pneumonia associada ao ventilador (PAV). Os resultados mostraram que um curso curto de 8 dias é viável em pacientes com PAV, mesmo no contexto de infecções causadas por bacilos gram-negativos não fermentadores.

Guias clínicos recomendam um curso curto de 7 dias em vez de um curso mais longo em pneumonia adquirida no hospital e PAV, mesmo em infecções causadas por bacilos gram-negativos não fermentadores como o *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter baumannii*.

É importante destacar que a redução da duração do tratamento com antibióticos pode estar associada a um menor risco de eventos adversos relacionados a medicamentos. Cada dia adicional de terapia com antibióticos foi associado a um aumento de 4% nas chances de experimentar um evento adverso.

Pergunta 2: Qual é o papel da terapia combinada de antibióticos no tratamento de infecções causadas por ABRC?

Recomendação: A terapia combinada com pelo menos dois agentes, sempre que possível, é sugerida para o tratamento de infecções por ABRC, pelo menos até que a melhora clínica seja observada, devido aos dados clínicos limitados que suportam qualquer agente antibiótico em monoterapia.

Pergunta 3: Qual é o papel da ampicilina-sulbactam no tratamento de infecções causadas por ABRC?

Recomendação: Ampicilina-sulbactam em altas doses, como componente da terapiacombinada, é sugerida como um agente alternativo para o ABCR. Esta abordagem é sugerida apenas quando a indisponibilidade de sulbactam-durlobactam impede seu uso.

Os laboratórios brasileiros seguem as recomendações do BrCAST/EUCAST, onde não existem critérios de interpretação para ampicilina-sulbactam devido à falta de correlação entre resultados dos testes de sensibilidade *in vitro* e o desfecho clínico dos pacientes. Resultados de falsa sensibilidade são frequentemente observados quando as metodologias de disco-difusão e fitas de gradiente são utilizadas para predizer a CIM de ampicilina-sulbactam. Além disso, a maioria dos isolados de ABRC pertencem a clones internacionais que apresentam alta CIMs para ampicilina-sulbactam. Uma possibilidade difícil de ser empregada na rotina laboratorial seria a determinação da CIM para ampicilina-sulbactam por microdiluição em caldo. CIM de ampicilina-sulbactam de 8/4 mg/L são consideradas como baixas por vários autores(60).

Para maiores detalhes consultar a Nota Técnica nº 347/2021 - CGLAB/DAEVS/SVS/MS, que dispõe de orientações para auxiliar os laboratórios de microbiologia do Brasil na escolha de antimicrobianos a serem testados e reportados no teste de sensibilidade a antimicrobianos, principalmente frente a isolados de *Acinetobacter* spp resistentes aos carbapenêmicos, baseado nas recomendações do BrCAST – 2021. Do ponto de vista prático, como ampicilina-sulbactam é recomendada pelos especialistas americanos mesmo quando a não sensibilidade à ampicilina-sulbactam é observada, os médicos poderiam prescrever ampicilina-sulbactam sem necessariamente ter a determinação da CIM para ABRC(61).

Pergunta 4: Qual é o papel das polimixinas no tratamento das infecções causadas por ABRC?

Recomendação: A polimixina B pode ser considerada em combinação com pelo menos um outro agente para o tratamento de infecções por ABRC. A monoterapia com polimixina é desaconselhada pelos seguintes motivos:

- As concentrações séricas de polimixina atingidas quando doses habituais são empregadas são altamente variáveis e podem ser inadequadas para uma atividade bactericida efetiva.
- Dosagens necessárias para tratar infecções sistêmicas se aproximam do limiar da nefrotoxicidade, tornando a janela terapêutica estreita (ou seja, ~2µg/mL pode ser necessária para atingir uma redução de 1-log¹⁰ em crescimento bacteriano, mas este também é o limiar associado à nefrotoxicidade).
- A atividade das polimixinas endovenosas no fluido de revestimento epitelial pulmonar é subótima e, geralmente, não resulta em morte bacteriana adequada nos pulmões.
- Há vários relatos de falha clínica e surgimento de resistência durante a monoterapia com polimixina.

Pergunta 5: Qual é o papel dos derivados de tetraciclina no tratamento de infecções causadas por ABRC?

Recomendação: Minociclina em altas doses ou tigeciclina em altas doses podem ser consideradas em combinação com pelo menos um outro agente para o tratamento de infecções por ABRC. O painel prefere a minociclina à tigeciclina devido à longa experiência clínica com esse agente e à disponibilidade de pontos de corte do CLSI.

No Brasil, não dispomos da formulação endovenosa de minociclina, nem dos critérios para determinação da sensibilidade para polimixina pelo BrCAST/EUCAST. A monoterapia com tigeciclina não é recomendada devido a relatos de surgimento de resistência durante o tratamento e altas taxas de falha clínica relatadas.

Pergunta 6: Qual é o papel da infusão prolongada de meropenem no tratamento de infecções causadas por ABRC?

Recomendação: Meropenem ou imipenem-cilastatina não são sugeridos para o tratamento de infecções por CRAB, com exceção da administração concomitante com sulbactam-durlobactam.

Dados *in vitro* sugerem que as terapias de combinação tripla consistida de (1) meropenem, ampicilina-sulbactam e minociclina ou (2) meropenem, ampicilina-sulbactam e polimixina B podem levar à erradicação do ABRC. Contudo, dois grandes ensaios avaliaram o papel da monoterapia com colistinaversus colistina associada ao meropenem e nenhum estudo demonstrou um benefício com a combinação de colistina mais meropenem para o tratamento de Infecções por ABRC. Uma análise secundária do primeiro estudo investigou a associação entre a presença de sinergia *in vitro* entre colistina-meropenem e resultados clínicos em pacientes que receberam a combinação de colistina mais meropenem; porém, resultados como a melhora clínica não foram observados mesmo quando a sinergia *in vitro* estava presente.

Pergunta 7: Qual é o papel da terapia com cefiderocol para o tratamento de infecções causadas por ABRC?

Recomendação: Cefiderocol deve ser limitado ao tratamento de infecções ABRC refratárias a outros antibióticos ou nos casos em que a intolerância a outros agentes impeça seu uso. Quando o cefiderocol é usado para tratar infecções ABRC, o painel sugere a prescrição do agente como parte de um regime combinado.

Pergunta 8: Qual é o papel das rifamicinas no tratamento de infecções causadas por CRAB?

Recomendação: Apesar dos estudos *in vitro* e em animais promissores (particularmente para rifabutina), o uso de rifabutina ou outras rifamicinas como um componente da terapia ABRC não é recomendado até que um benefício seja confirmado em estudos de desfechos clínicos.

Pergunta 9: Qual é o papel dos antibióticos nebulizados no tratamento das infecções respiratórias causadas por ABRC?

Recomendação: O painel não sugere a adição de antibióticos nebulizados para o tratamento de infecções respiratórias causadas por ABRC. Vários estudos investigaram o uso de colistina nebulizada em comparação com a combinação de colistina nebulizada e colistina intravenosa, ou colistina intravenosa isolada, no tratamento da pneumonia associada ao ventilador (PAV). Apesar do achado de uma melhoria clínica significativa com o uso de colistina nebulizada em comparação com as outras duas abordagens, há dificuldades para adoção dessa prática, como, por exemplo, congestão ou colapso alveolar, falta de inaladores adequados para aerossolizar a partícula e efeitos adversos com a terapia inalatória.

Opções de tratamento para *Acinetobacter baumannii* resistente para carbapenêmicos, aminoglicosídeos, polimixinas e tigeciclina

- As opções de tratamento são limitadas(34,44,62–71).
- Múltiplos mecanismos de resistência associados, incluindo reduzida permeabilidade da membrana, hiperexpressão 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, ceftolozanatazobactam) é ativo contra *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos.
- Plazomicina não tem melhor atividade comparada aos outros aminoglicosídeos;
- *A. baumannii* parece ser intrinsecamente resistente à fosfomicina;
- Atualmente as opções disponíveis para *Acinetobacter baumannii* resistente incluem: sulbactam-durlobactam, minociclina, eravaciclina e cefiderocol.
- Eravaciclina é mais potente comparada à tigeciclina e pode ser uma opção contra cepas de *A. baumannii* resistente à tigeciclina. Já a Minociclina não possui uma atividade bem estabelecida para este fim, 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 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, como discutido anteriormente.

- Em relação às polimixinas o uso de combinação para tratar *A. baumannii* - CAPT resistente é baseado 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 outros antimicrobianos no interior da bactéria.

Tabela 11 - 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* com resistência extensiva

Organismos Causativos	Antibiótico(s) recomendado(s)
Complexo CR- ou XDR- <i>Acinetobacter baumannii</i>	<p>Ampicilina / sulbactam (0,5 / 1 g / frasco): 9 g IV de ampicilina-sulbactam (6 g de ampicilina, 3 g de sulbactam) a cada 8 h infundidas por 4 horas. Até 27 g ao dia.</p> <p>Associado a uma ou duas dos seguintes fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polimixina B ou colistina - Minociclina ou tigeciclina (200 mg de dose inicial, seguida de 100 mg a cada 12 horas) - Amicacina: 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 <p>Outras opções:</p> <p>* Sulbactam-durlobactam mais imipenem / cilastatina, mais: 2,0 g IV a cada 6 h</p>

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

Novos Antibióticos Aprovados contra o AB

Dois novos medicamentos com atividade contra o AB foram recentemente aprovados, mas a experiência clínica ainda é limitada, são eles:

1. Durlobactam: Este é um inibidor de beta-lactamase de amplo espectro que também possui uma atividade intrínseca contra o *A. baumannii*. Ele melhora a atividade de vários beta-lactâmicos contra o *A. baumannii*, especialmente quando combinado com outro inibidor de beta-lactamase, o sulbactam. Em maio de 2023, o sulbactam-durlobactam (Xacduro®), foi aprovado nos Estados Unidos para uso em pacientes com 18 anos de idade ou mais, no tratamento de pneumonia hospitalar e PAV causadas por isolados sensíveis de *A. baumannii*(72).

2. Eravaciclina: Trata-se de uma tetraciclina com amplo espectro de atividade contra bacilos gram-negativos (exceto *P. aeruginosa*) e cocos gram-positivos, incluindo anaeróbios. A US-FDA aprovou o eravaciclina (Xerava[®]) para o tratamento de infecções intra-abdominais complicadas em adultos com 18 anos de idade ou mais, em agosto de 2018. A eravaciclina demonstrou atividade contra bactérias produtoras de carbapenemases e contra *A. baumannii* resistente a carbapenêmicos. As diretrizes mais recentes da IDSA para o tratamento de infecções sugerem o uso de minociclina entre os derivados de tetraciclina em vez de eravaciclina seja utilizada no tratamento de infecções por *A. baumannii* até que dados clínicos suficientes estejam disponíveis. Recentemente, Alosaimy e colaboradores reportaram os resultados para 46 pacientes tratados com eravaciclina para *A. baumannii*, onde a maioria dos isolados era resistente aos carbapenêmicos (69,5%). A mortalidade em 30 dias foi 23,9% com baixa incidência de eventos adversos possíveis relacionados à eravaciclina (2,1%)(73). Embora os dados clínicos sejam limitados, a eravaciclina parece ser uma opção promissora.

Tabela 12 - Antibióticos com atividade contra organismos resistentes aos carbapenêmicos

Agente	KPC	NDM	OXA-48	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Resistente a Carbapenêmicos	<i>Acinetobacter baumannii</i> Resistente a Carbapenêmicos	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Aztreonam-avibactam	Verde	Verde	Verde	Amarelo	Vermelho	Verde
Cefiderocol	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Ceftazidima-avibactam	Verde	Vermelho	Verde	Amarelo	Vermelho	Vermelho
Ceftolozana-tazobactam	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Amarelo	Vermelho	Amarelo
Eravacilina	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde
Fosfomicina EV	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Vermelho	Vermelho
Imipenem-relebactam	Verde	Vermelho	Amarelo	Verde	Vermelho	Vermelho
Meropenem-vaborbactam	Verde	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho	Vermelho
Plazomicin	Verde	Amarelo	Verde	Amarelo	Vermelho	Vermelho
Polimixina / Colistina	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo	Amarelo

Tigeciclina						
-------------	--	--	--	--	--	--

3. Sensibilidade prevista: Verde - maior que 80% / Amarelo - entre 30 e 80% / Vermelho – resistência intrínseca e/ou sensibilidade prevista <30%.KPC –*Klebsiellapneumoniae*carbapenemases resistente, NDM – New Delhi metalo-beta-lactamases(74).

Stenotrophomonasmaltophilia

Pergunta 1: Qual é a abordagem geral para o tratamento de infecções causadas por *S. maltophilia*?

Recomendação: São opções recomendadas para o tratamento de infecções por *S.maltophilia*: (1) o uso de dois dos seguintes agentes: cefiderocol, minociclina, sulfametoxazol-trimetoprima ou levofloxacino ou (2) a combinação de ceftazidima-avibactam e aztreonam.

Pergunta 2: Qual é o papel do sulfametoxazol-trimetoprima no tratamento das infecções causadas por *S. maltophilia*?

Recomendação: Sulfametoxazol-trimetoprima, como componente da terapia combinada, é uma opção para o tratamento de infecções por *S. maltophilia*.

Pergunta 3: Qual é o papel dos derivados de tetraciclina no tratamento de infecções causadas por *Stenotrophomonasmaltophilia*?

Recomendação: Minociclina em alta dosagem em combinação com um segundo agente ativo, pelo menos até que a melhora clínica seja observada, é sugerido para o tratamento de infecções moderadas a graves por *S. maltophilia*. Devido aos dados *in vitro* ligeiramente mais favoráveis com a minociclina, disponibilidade de pontos de corte CLSI, formulação oral e provavelmente melhor tolerabilidade da minociclina em relação à tigeciclina, a minociclinatem sido preferida em relação à tigeciclina, embora a tigeciclina também seja uma opção de tratamento para infecções por *S. maltophilia*. No Brasil, devido à indisponibilidade da formulação endovenosa de minociclina e a ausência de pontos de corte estabelecidos pelo BrCAST/EUCAST, a tigeciclina deve ser prescrita quando houver a indicação clínica do uso combinado com tetraciclina.

Pergunta 4: Qual é o papel das fluoroquinolonas no tratamento das infecções causadas por *Stenotrophomonasmaltophilia*?

Recomendação: O surgimento de resistência durante a terapia com levofloxacina é uma preocupação. Se administrado para o tratamento de infecções moderadas a graves por *S.*

maltophilia, a levofloxacina só deve ser considerada em combinação com um segundo agente ativo (sulfametoxazol-trimetoprima, minociclina, tigeciclina ou cefiderocol).

Pergunta 5: Qual é o papel do cefiderocol no tratamento das infecções causadas por *S. maltophilia*?

Recomendação: O cefiderocol como componente da terapia combinada, pelo menos até que a melhora clínica seja observada, é o agente preferido para o tratamento de infecções por *S. maltophilia*.

Pergunta 6: Qual é o papel da ceftazidima-avibactam e do aztreonam no tratamento de infecções causadas por *S. maltophilia*?

Recomendação: A combinação de ceftazidima-avibactam e aztreonam é sugerida como tratamento preferido nas infecções graves por *S. maltophilia* quando nem sulfametoxazol-trimetoprima ou minociclina são considerados opções de tratamento viáveis.

Pergunta 7: Qual é o papel da ceftazidima no tratamento das infecções causadas por *S. maltophilia*?

Recomendação: A ceftazidima não é uma opção de tratamento sugerida para infecções por *S. maltophilia* devido à presença de genes β -lactamase intrínsecos a *S. maltophilia* que tornam a ceftazidima inativa.

A Tabela 13 resume as opções terapêuticas e as doses dos antimicrobianos recomendados para tratamento de infecções causadas por Enterobacterales produtoras de β -lactamaseAmpC (E-AmpC, *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (ABRC) e *S. maltophilia*.

Tabela 13 - Dose sugerida de antibiótico para o tratamento de infecções causadas por bactérias resistentes: Enterobacterales produtoras de β -lactamaseAmpC (E-AmpC, *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (ABRC) e *S. maltophilia*

Agente	Dosagem	Organismo
Amicacina	Cistite: Dose 15 mg/kg/IV em dose única Todas demais infecções: 20 mg/kg/dose IV. Em Dose única diária, com doses e intervalos subsequentes baseados na avaliação clínica.	E-AmpC
Ampicilina - sulbactam	Ampicilina- sulbactam: 9 g IV a cada 8 h infundida em 4 h ou 27g ao dia em infusão contínua. Infecções leves por ABRC sensível a ampicilina-sulbactam é razoável se	ABRC

	administrar 3g IV a cada 4h – sobretudo se há intolerância ou passado de toxicidade com altas doses.	
Cefepima	Cistite: 1 g IV cada 8h Todas demais infecções: 2 g IV cada 8h, infundida em 3 horas.	E-AmpC – cefepima (com CIM ≤2 mcg/mL)
Cefiderocol	2 g IV q8h, infundida em 3 horas.	ABRC e <i>S. maltophilia</i>
Ceftazidima-avibactam e aztreonam	Ceftazidima-avibactam: 2.5g IV cada 8h, infundida em 3 horas MAIS Aztreonam: 2 g IV cada 8h, infundida em 3 horas, simultaneamente à ceftazidima-avibactam	<i>S. maltophilia</i>
Ciprofloxacino	400 mg IV cada 8h ou 750 mg VO cada 12h	E-AmpC
Colistina	Referir-se ao Guia de Consenso Internacional sobre polimixinas	ABRC
Eravaciclina	1 mg/kg/dose IV cada 12h	ABRC e <i>S. maltophilia</i>
Ertapenem	1 g IV cada 24h, infundida em 3 horas	E-AmpC
Gentamicina	Cistite :Dose 7 mg/kg/IV em dose única Todas demais infecções: 7 mg/kg/dose IV. Em Dose única diária, com doses e intervalos subsequentes baseados na avaliação clínica	E-AmpC
Imipenem-cilastatina	Cistite (Infusão padrão) 500 mg IV cada 6h, infundida em 3 horas. Todas demais infecções: (infusões estendidas): 500 mg IV cada 6h; infundida em 3 horas.	E-AmpC. ABRC (associar no mínimo dois outros antibióticos).
Levofloxacino	750 mg IV/PO cada 24h	E-AmpC e <i>S. maltophilia</i>
Meropenem	Cistite (infusão padrão): 1 g IV cada 8h. Todas demais infecções por E-AmpC: 1-2g IV cada 8h, considerar, infundir em 3 horas. Todas demais infecções: ABRC: 2g IV a cada 8h, infundida em 3 horas	E-AmpC. ABRC (associar no mínimo dois outros antibióticos).
Minociclina	200mg IV/VO cara 12h	ABRC e <i>S. maltophilia</i>
Nitrofurantoína	Cistites: (Macrofantina) 100 mg VO cada 6 h	E-AmpC
Plazomicina	Cistite: 15 mg/kg ao dia IV x 1 dose Todas demais infecções: 15 mg/kg IV x 1 dose, doses subsequentes e intervalo das doses baseando em avaliação farmacocinética e clínica	E-AmpC e ABRC
Polimixina B	Referir-se ao Guia de Consenso Internacional sobre polimixinas (46)(47)(48)(49)	ABRC

Tigeciclina	200 mg IV x 1 dose, seguida de 100 mg IV cada 12h	ABRC e <i>S. maltophilia</i>
Tobramicina	Cistite: 5 mg/kg/dose IV x 1 dose Todas demais infecções 7 mg/kg/dose IV x 1 dose; doses subsequentes e intervalo das doses baseando em avaliação farmacocinética e clínica	E-AmpC
Sulfametoxazol-trimetoprima	Cistite: 400mg +80mg (Sulfametoxazol-trimetoprima), IV/VO cada 12h. Todas demais infecções: 10-15 mg/kg/dia (do componente trimetoprima)IV/VO dividida cada 8-12h	E-AmpC e <i>S. maltophilia</i>

AmpC-E: Enterobacterales produtoras de β -lactamase; ABRC- *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos (ABRC); *Stenotrophomonas maltophilia*

Futuras opções terapêuticas para tratamento de bactérias gram-negativas resistentes a carbapenêmicos

No contexto de atualização das opções terapêuticas, este documento resume na Tabela 14 algumas novas medicações que estão em desenvolvimento. Tratam-se de alternativas para otimizar a via de administração, por exemplo, o sulopenem como carbapenêmico pela via oral, ou para ampliar o espectro de inibição de carbapenemases (58,74–78).

Tabela 14 - Novos antibióticos para tratamento de patógenos prioritários

Agente	Classe terapêutica	Atividade contra Classe A	Atividade contra Classe B	Atividade contra Classe D	Notas
Aztreonam-avibactam	Monobactâmico+ IBL*	+	+	OXA-48	Não tem atividade contra isolados de <i>A. baumannii</i> produtores de carbapenemases de classe D.
Cefepima-enmetazobactam	Cefalosporina + IBL	ESBL	-	-	Enmetazobactam é um IBL derivado de tazobactam
Cefepima-Zidebactam	Cefalosporina + IBL	+	+/-	OXA-48	Zidebactam além de inibir a hidrólise de cefepima, tem alta afinidade pela proteína ligadora de penicilina (PBP2). Inibe isolados produtores de IMP, NDM e VIM
Cefepima-Taniborbactam	Cefalosporina + IBL	+	+	OXA-48	Apresenta atividade contra isolados produtores de carbapenemases de classe B, como NDM, VIM, mas não contra isolados produtores de IMP
Sulopenem	Penem	ESBL	-	-	Possui uma pró-droga, sulopenemetadroxil, para administração por via oral.

IBL- inibidor de betalactamase;

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 métodos diagnósticos e terapias específicas para combater bactérias MDR e serviços de prevenção e controle de infecções para aplicar as medidas preventivas para evitar a ocorrência de infecções e disseminação intra-hospitalar de 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 às 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 surgem como novas ferramentas 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 pan-resistentes.

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

Referências Bibliográficas

1. Commission OH. What is One Health?
2. Woolhouse M, Ward M, Van Bunnik B, Farrar J. Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2015;370(1670).

3. O'Neill J. TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS. *Indian J Heal Care Med Pharm Pract* [Internet]. 2024;5(1):50–6. Available from: <https://apo.org.au/node/63983>
4. Brasil. Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Agência Nac Vigilância Sanitária. 2017;2ª EDIÇÃO(Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde Medidas):1–122.
5. Meschiari M, Lòpez-Lozano JM, Di Pilato V, Gimenez-Esparza C, Vecchi E, Bacca 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* [Internet]. 2021;10(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00990-z>
6. Ng DHL, Marimuthu K, Lee JJ, Khong WX, Ng OT, Zhang W, 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*. 2018;7(1):1–8.
7. Krause M, Dolák F. Antibacterial treatment of selected high-touch objects and surfaces within provision of nursing care in terms of prevention of healthcare-associated infections. *Healthc*. 2021;9(6).
8. Colin M, Charpentier E, Klingelschmitt F, Bontemps C, De Champs C, Reffuveille F, et al. Specific antibacterial activity of copper alloy touch surfaces in five long-term care facilities for older adults. *J Hosp Infect* [Internet]. 2020;104(3):283–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.11.021>
9. Kernéis S, Lucet JC. Controlling the Diffusion of Multidrug-Resistant Organisms in Intensive Care Units. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(4):558–68.
10. Talebi Bezmin Abadi A, Rizvanov AA, Haertlé T, Blatt NL. World Health Organization Report: Current Crisis of Antibiotic Resistance. *Bionanoscience*. 2019;9(4):778–88.
11. CDC. Antibiotic Resistance Threats in The United States 2019. *Cdc*. 2019;10(1).
12. Centers for Disease Control and Prevention. Antimicrobial Resistance Threats in the United States, 2021–2022. 2022;2021–2. Available from: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/update-2022.html>
13. Sampaio JLM, Gales AC. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. *Brazilian J Microbiol* [Internet]. 2016;47:31–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.002>
14. Appel TM, Mojica MF, De La Cadena E, Pallares CJ, Radice MA, Castañeda-Méndez P, et al. In vitro susceptibility to ceftazidime/avibactam and comparators in clinical isolates of enterobacteriales from five Latin American Countries. *Antibiotics*. 2020;9(2):1–7.
15. Ministério da Saúde. Microrganismos resistentes aos carbapenêmicos e sua distribuição no Brasil, 2015 a 2022. Ministério da Saúde. 2024;55(2):1–18.
16. Kiffer CRV, Rezende TFT, Costa-Nobre DT, Marinonio ASS, Shiguenaga LH, Kulek DNO, et al. A 7-Year Brazilian National Perspective on Plasmid-Mediated Carbapenem Resistance in Enterobacteriales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* Complex and the Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Their Occurrence. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2023;77(Suppl 1):S29–37. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad260>
17. Jean SS, Gould IM, Lee W Sen, Hsueh PR. New Drugs for Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms: Time for Stewardship. *Drugs* [Internet]. 2019;79(7):705–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01112-1>
18. García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, Gales AC, Levy-Hara G, Cornistein W, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther*

- [Internet]. 2021;19(2):197–213. Available from: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1813023>
19. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;609–16.
 20. Alsaadi A, Beamud B, Easwaran M, Abdelrahman F, El-Shibiny A, Alghoribi MF, et al. Learning From Mistakes: The Role of Phages in Pandemics. *Front Microbiol.* 2021;12(March).
 21. Iwasaki A, Omer SB. Why and How Vaccines Work. *Cell.* 2020;183(2):290–5.
 22. Cable J, Srikantiah P, Crowe JE, Pulendran B, Hill A, Ginsberg A, et al. Vaccine innovations for emerging infectious diseases—a symposium report. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1462(1):14–26.
 23. Wiskirchen DE, Wu U, Summa M, Perrin A. Inpatient antibiotic resistance: Everyone’s problem. *J Fam Pract.* 2018;67(2):E1–11.
 24. Business Wire. Global Antimicrobial Resistance Diagnostics Market, Strategies, Trends & Forecasts [Internet]. 2021 [cited 2024 Aug 21]. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20210126005527/en/Global-Antimicrobial-Resistance-Diagnostics-Market-Strategies-Trends-Forecasts-Report-2021-2024---ResearchAndMarkets.com>
 25. Tenover F. The role for rapid molecular diagnostic tests for infectious diseases in precision medicine. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* [Internet]. 2018;69–77. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23808993.2018.1425611>
 26. Wilcox M, Al-Obeid S, Gales A, Kozlov R, Martínez-Orozco JA, Rossi F, et al. Reporting elevated vancomycin minimum inhibitory concentration in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Consensus by an International Working Group. *Future Microbiol.* 2019;14(4):345–52.
 27. Maiko Kondo, Matthew S Simon, Lars F Westblade, Stephen G Jenkins, N Esther Babady, Angela S Loo DPCSRN. Implementation of Infectious Diseases Rapid Molecular Diagnostic Tests and Antimicrobial Stewardship Program Involvement in Acute Care Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(5):609–11.
 28. Carvalhaes CG, Ramos AC, Oliveira LCG de, Juliano MA, Gales AC. Rapid detection of ceftazidime/avibactam resistance by MALDI-TOF MS. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(9):2579–82.
 29. Forsyth B, Torab P, Lee JH, Malcom T, Wang TH, Liao JC, et al. A rapid single-cell antimicrobial susceptibility testing workflow for bloodstream infections. *Biosensors.* 2021;11(8).
 30. Vasala A, Hytönen VP, Laitinen OH. Modern Tools for Rapid Diagnostics of Antimicrobial Resistance. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10(July).
 31. Pascucci M, Royer G, Adamek J, Asmar M Al, Aristizabal D, Blanche L, et al. AI-based mobile application to fight antibiotic resistance. *Nat Commun* [Internet]. 2021;12(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-21187-3>
 32. Serra-Burriel M, Keys M, Campillo-Artero C, Agodi A, Barchitta M, Gikas A, 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.* 2020;15(1):1–14.
 33. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, ampC-, and carbapenemase-producing enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2):1–42.
 34. Paterson DL, Isler B, Stewart A. New treatment options for multiresistant gram negatives. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33(2):214–23.
 35. Gellatly SL, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa*: New insights into pathogenesis and host defenses. *Pathog Dis.* 2013;67(3):159–73.
 36. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context.* 2018;7:1–18.

37. Pachori P, Gothwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. *Genes Dis* [Internet]. 2019;6(2):109–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.04.001>
38. Elfadadny A, Ragab RF, AlHarbi M, Badshah F, Ibáñez-Arancibia E, Farag A, et al. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. *Front Microbiol*. 2024;15(April):1–20.
39. Krizova L, Poirel L, Nordmann P, Nemeč A. TEM-1 β -lactamase as a source of resistance to sulbactam in clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(12):2786–91.
40. Moussa SH, Shapiro AB, McLeod SM, Iyer R, Carter NM, Tsai Y kuo, et al. Molecular drivers of resistance to sulbactam-durlobactam in contemporary clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;10(11):28.
41. Yang Y, Fu Y, Lan P, Xu Q, Jiang Y, Chen Y, et al. Molecular epidemiology and mechanism of sulbactam resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates with diverse genetic backgrounds in China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(3).
42. McLeod SM, Shapiro AB, Moussa SH, Johnstone M, McLaughlin RE, De Jonge BLM, et al. Frequency and mechanism of spontaneous resistance to sulbactam combined with the novel β -lactamase inhibitor ETX2514 in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2):1–5.
43. Jean SS, Chang YC, Lin WC, Lee W Sen, Hsueh PR, Hsu CW. Epidemiology, treatment, and prevention of nosocomial bacterial pneumonia. *J Clin Med*. 2020;9(1).
44. Russo A, Gavaruzzi F, Ceccarelli G, Borrazzo C, Oliva A, Alessandri F, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit. *Infection* [Internet]. 2022;50(1):83–92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01643-4>
45. Miller LOL, Kern L de S, Martini C de DT, Miller RG, Rosa MP da, Hartwig DD. Complexo *Acinetobacter calcoaceticus* - *Acinetobacter baumannii* (ACB): ocorrência e perfil de resistência aos carbapenêmicos e polimixina B durante pandemia de SARS-CoV-2 em Pelotas, RS. *Res Soc Dev*. 2022;11(1):e42811125128.
46. V.M. de Carvalho Hessel Dias, F.Tuon, P. de Jesus Capelo, J.P. Telles, C.M.C.B. Fortaleza CPB. Trend analysis of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and antimicrobial consumption in the post-COVID-19 era: an extra challenge for healthcare institutions. *J Hosp Infect*. 2022;120(January):43–7.
47. Bilen, Nimet Melis; Sahbudak Bal, Zumrut; Güner Özenen, Gizem; Yildirim Arslan, Sema; Ozek, Gulcihan; Ozdemir Karadas, Nihal; Yazici, Pinar MD; Cilli, Feriha; Kurugöl Z. Risk Factors for Infection and Mortality Associated With *Stenotrophomonas maltophilia* Bloodstream Infections in Children; Comparison With *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2023;42(5):374–80. Available from: https://journals.lww.com/pidj/abstract/2023/05000/risk_factors_for_infection_and_mortality.5.aspx
48. Ferrer R, Soriano A, Cantón R, Del Pozo JL, García-Vidal C, Garnacho-Montero J, et al. 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. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34(4):298–307.
49. Baran G, Erbay A, Bodur H, Öngürü P, Akinci E, Balaban N, et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis*. 2008;12(1):16–21.
50. Karruli A, Boccia F, Gagliardi M, Patauner F, Ursi MP, Sommese P, et al. Multidrug-Resistant Infections and Outcome of Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience. *Microb Drug Resist*. 2021;27(9):1167–75.
51. Yeong EK, Huang WL. Risk Factors for Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections in a Mass Burn Casualty Incident. *J Burn Care Res*. 2019;40(6):823–7.

52. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis*. 2022;74(12):2089–114.
53. Henderson A, Paterson DL, Chatfield MD, Tambyah PA, Lye DC, De PP, et al. Association between Minimum Inhibitory Concentration, Beta-lactamase Genes and Mortality for Patients Treated with Piperacillin/Tazobactam or Meropenem from the MERINO Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):E3842–50.
54. Kate Shannon . GODPJSJMCFRN. 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. *Physiol Behav*. 2016;176(1):139–48.
55. Nang SC, Azad MAK, Velkov T, Tony Zhou Q, Li J. Rescuing the last-line polymyxins: Achievements and challenges. *Pharmacol Rev*. 2021;73(2):679–728.
56. Zavascki AP, Nation RL. Nephrotoxicity of polymyxins: Is there any difference between colistimethate and polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):1–10.
57. Fedrigo NH, Shinohara DR, Mazucheli J, Nishiyama SAB, Carrara-Marroni FE, Martins FS, et al. Pharmacodynamic evaluation of suppression of in vitro resistance in *Acinetobacter baumannii* strains using polymyxin B-based combination therapy. *Sci Rep [Internet]*. 2021;11(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90709-2>
58. Tompkins K, van Duin D. Treatment for carbapenem-resistant Enterobacterales infections: recent advances and future directions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(10):2053–68.
59. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Colistin Breakpoints-guidance document 2021 Background. 2022;0(October 2021):1–2. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Colistin_guidance_2021.pdf
60. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):521–47.
61. Brasil. Nota Técnica nº 347/2021 - CGLAB/DAEVS/SVS/MS. 2021; Available from: <https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/09/NOTA-TECNICA-ACINETOBACTER-2021.pdf>
62. Kumar S, Anwer R, Azzi A. Virulence potential and treatment options of multidrug-resistant (Mdr) *acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*. 2021;9(10):1–20.
63. Rafailidis P, Panagopoulos P, Koutserimpas C, Samonis G. Current Therapeutic Approaches for Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antibiotics*. 2024;13(3):1–20.
64. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. 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;48(6):835–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01520-6>
65. Savoldi A, Carrara E, Piddock LJV, Franceschi F, Ellis S, Chiamenti M, et al. 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*. 2021;21(1):1–11.
66. Nicole C. Griffith JCAM. Dawn of a New Age: Novel Agents for the Treatment of Carbapenem-Resistant *A baumannii*. *Contagion [Internet]*. 2021;1. Available from: <https://www.contagionlive.com/view/dawn-of-a-new-age-novel-agents-for-the-treatment-of->

carbapenem-resistant-a-baumannii

67. Papazachariou A, Tziolos RN, Karakonstantis S, Ioannou P, Samonis G, Kofteridis DP. Treatment Strategies of Colistin Resistance Acinetobacter baumannii Infections. *Antibiotics*. 2024;13(5):1–15.
68. Abdul-Mutakabbir JC, Yim J, Nguyen L, Maassen PT, Stamper K, Shiekh Z, et al. In vitro synergy of colistin in combination with meropenem or tigecycline against carbapenem-resistant acinetobacter baumannii. *Antibiotics*. 2021;10(7).
69. Saelim W, Changpradub D, Thunyaharn S, Juntanawiwat P, Nulsopapon P, Santimaleeworagun W. Colistin plus sulbactam or fosfomycin against carbapenem-resistant acinetobacter baumannii: Improved efficacy or decreased risk of nephrotoxicity? *Infect Chemother*. 2021;53(1):128–40.
70. Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, et al. 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. *J Glob Antimicrob Resist [Internet]*. 2021;24:136–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.021>
71. Oh S, Chau R, Nguyen AT, Lenhard JR. Losing the battle but winning the war: Can defeated antibacterials form alliances to combat drug-resistant pathogens? *Antibiotics*. 2021;10(6).
72. Susan J. Keam. Sulbactam/Durlobactam: First Approval. *AdisInsight Rep*. 2023;83:1245–1252.
73. Sara Alosaimy, Taylor Morrisette, Abdalhamid M. Lagnf, Leonor M. Rojas, Madeline A. King, Benjamin M. Pullinger, Athena L. V. Hobbs, Nicholson B. Perkins III, Michael P. Veve, Jeannette Bouchard, Tristan Gore, Bruce Jones, James Truong, Justin Andrade, GI MJR. Clinical Outcomes of Eravacycline in Patients Treated predominately for carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. *Microbiol Spectr*. 2022;10(5):1–8.
74. Tamma PD, Hsu AJ. Defining the role of novel β -lactam agents that target carbapenem-resistant gram-negative organisms. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(3):251–60.
75. Šurbatović M, Perić A, Rakić G, Jevđić J. Antibiotic treatment of critically ill patients with sepsis: From FK/FD to novel drugs. *Galen Med J*. 2023;2(5):14–22.
76. Hamrick JC, Docquier JD, Uehara T, Myers CL, Six DA, Chatwin CL, et al. VNRX-5133 (Taniborbactam), a broad-spectrum inhibitor of serine- And metallo- β -lactamases, restores activity of cefepime in enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3):1–19.
77. Wagenlehner FM, Gasink LB, McGovern PC, Moeck G, McLeroth P, Dorr M, et al. Cefepime–Taniborbactam in Complicated Urinary Tract Infection. *N Engl J Med*. 2024;390(7):611–22.
78. Macesic N, Uhlemann AC, Peleg AY. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet*. 2025;405(10474):257–72.