



Protocolo de Atenção à Saúde

Protocolo de tratamento antimicrobiano contra bactérias gram-negativas multirresistentes

Área(s): Câmara Técnica de Infectologia.

Portaria SES-DF Nº 454 de 27 de setembro de 2024, publicada no DODF Nº 188 de 01/10/2024.

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

Foram consultados livros e diretrizes de tratamento, além das bases de dados Pubmed, Medline, Cochrane e LILACS.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Bactérias multirresistentes (BMR) gram negativas, métodos diagnósticos, gerenciamento de antimicrobianos, resistência microbiana, novos antimicrobianos (ATM).

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Período referenciado: 2018 a 2024.

Artigos relevantes: 26 (Vide referências).

1.4 Listagem de Siglas

ABRC - *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATM - Antimicrobianos

BLEE - Betalactamases de Espectro Estendido

BMR - Bactérias multirresistentes

CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar CIM - Concentração Inibitória Mínima

DF - Distrito Federal

ERC - Enterobacterales Resistentes a Carbapenêmicos

HM - Higiene das mãos

IMP - Imipenemase

IPCS - Infecção Primária de Corrente Sanguínea

IRAS - Infecção Relacionada à Assistência à Saúde

ISC - Infecção do sítio cirúrgico

ITU - Infecção do Trato Urinário

ITU-AC - Infecção urinária associada à cateter urinário

ITUc - Infecção do Trato Urinário complicada

IV - Intravenoso

KPC - Carbapenemase *Klebsiella Pneumoniae*

LPS - Lipopolissacarídeos

MBL - Metallo-beta-lactamase

NDM - Metaloenzima New Delhi

NMC - Carbapenemase não metaloenzima

OMS - Organização Mundial da Saúde

OXA - Oxacilinase

PAV - Pneumonia Associada à Ventilação mecânica

PK - Farmacocinética

PD - Farmacodinâmica

RDT - Resistência de Difícil Tratamento

SME - Carbapenemase *Serratia marcescens*

TSA - Teste de Sensibilidade Antimicrobiana

UTI - Unidades de Terapia Intensiva

VIM - Metallo-beta-lactamase Verona Integron-mediated

VO - Via oral

2- Introdução

A multirresistência bacteriana é um problema de saúde pública global, reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das principais ameaças à saúde humana. Infecções por Bactérias Multirresistentes (BMR), tanto gram-positivas quanto gram-negativas, representam importantes causas de morbidade e mortalidade, bem como de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) ao redor do mundo¹. Dados recentes da Rede Europeia de Vigilância da resistência aos antimicrobianos (ATM) destacam a ampla disseminação de BMR na maioria dos países daquele continente. Nos EUA, estima-se que ocorram 3 milhões de infecções por BMR e cerca de 35 mil mortes por ano². Segundo a OMS, as infecções por BMR provocam cerca de 700.000 óbitos/ano, com projeção de alcançar 10 milhões de mortes em 2050, caso não se implementem medidas de controle eficazes.

No Brasil, os indicadores da prevalência de multirresistência bacteriana também são muito elevados. Nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) para adultos, o perfil microbiológico das Infecções Primárias de Corrente Sanguínea (IPCS) e Infecções do Trato Urinário (ITU) por *Klebsiella pneumoniae*, por exemplo, mostram, respectivamente, resistência de: 71,2% e 69,9% para cefalosporinas de 3ª e 4ª geração; 60,6% e 54,1% para carbapenêmicos; 15,9% e 17,5% para colistina; e 49,8% e 47,3% para ceftazidima + avibactam, conforme boletim da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) mais recente³.

O cenário de multirresistência bacteriana no Distrito Federal (DF) também é preocupante. Dados do último relatório GRSS/DIVISA N° 03/2024 evidenciam que houve piora considerável nas taxas de IPCS e ITU associada à cateter vesical (ITU-AC) por bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos. Em UTIs para adultos do DF, no ano de 2023, dos isolados de *Klebsiella pneumoniae* causadoras de IPCS, 85,7% foram resistentes aos carbapenêmicos, bem como 87,1% dos isolados de *Acinetobacter baumannii* e 60,9% dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa*⁴.

No contexto da multirresistência, os efeitos devastadores da pandemia de covid-19 contribuíram para intensificar a incidência de BMR, especialmente pelo uso massivo e indiscriminado de antimicrobianos (ATM), que se mostrou mais acentuado nesse período. Ademais, a redução da adesão às precauções (padrão e contato), a higiene inadequada das mãos, associada à gravidade dos pacientes, uso massivo de dispositivos invasivos, longos períodos de internação e uso de imunossupressores em larga escala, colaboraram para a extensão desse panorama desfavorável.

Os perfis de resistência são cada vez mais complexos, com múltiplos mecanismos, a maioria deles de difícil detecção pelas técnicas laboratoriais convencionais atualmente disponíveis. Portanto, a incorporação de novas tecnologias fenotípicas e moleculares é

prioritária para o diagnóstico microbiológico preciso e célere. A identificação rápida de microrganismos e a caracterização dos seus mecanismos de resistência levam à administração de terapia antimicrobiana apropriada e redução do uso de ATM de amplo espectro com melhora dos desfechos clínicos¹⁵.

Outra consequência da expansão das BMR é o surgimento de infecções bacterianas que são essencialmente intratáveis com o arsenal de opções terapêuticas disponíveis. Neste sentido, diversos esforços estão em curso para desenvolver ATM com mecanismos de ação que possam atuar contra essas cepas resistentes, resultando no lançamento, na última década, de novos betalactâmicos e de associações de betalactâmicos/inibidores de betalactamase, ora já conhecidos (tazobactam) ou novos (avibactam, varbocatam e outros). Estes novos ATM são capazes de atuar nos mecanismos de resistência antimicrobiana, e podem apresentar ação sobre bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos. Dessa forma, é fundamental a incorporação dessas novas tecnologias nos guias terapêuticos locais, em consonância com os consensos e diretrizes nacionais e internacionais.

3- Justificativa

O presente protocolo visa orientar o uso de ATM para infecções por bactérias gram-negativas multirresistentes em adultos, considerando a incorporação de métodos diagnósticos capazes de identificar a resistência a carbapenêmicos, por meio de testes de sensibilidade laboratoriais, e considerando a incorporação dos ATM ceftazidima + avibactam e ceftolozane + tazobactam, em consenso com diretrizes internacionais vigentes.

É necessário que os profissionais prescritores tenham acesso facilitado a um protocolo que os auxiliem na tomada de decisão quanto ao melhor esquema antimicrobiano para cada situação, de acordo com os respectivos mecanismos de resistência das BMR.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

A41.9 - Septicemia não especificada

A41.5 - Septicemia por outros microorganismos gram-negativos

B96.5 - *Pseudomonas (aeruginosa) (mallei) (pseudomallei)*, como causa de doenças classificadas em outros capítulos

B96.2 - *Escherichia coli [E. Coli]*, como causa de doenças classificadas em outros capítulos

B96.1 - *Klebsiella pneumoniae [K. pneumoniae]*, como causa de doenças classificadas em outros capítulos

B96.4 - *Proteus (mirabilis) (morganii)*, como causa de doenças classificadas em outros capítulos

N30 - Cistite

N39.0 - Infecção do trato urinário de localização não especificada

U88 - Agente resistente à múltiplos antibióticos

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

Para diagnóstico clínico de Infecções por BMR, faz-se necessário descrever os seguintes conceitos⁵:

Sepse: apresentação grave de infecção com disfunção orgânica e risco de morte causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção;

- Choque séptico: apresentação grave de infecção com disfunção orgânica e risco de morte causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção associada a anormalidades circulatórias e celulares/metabólicas refratárias, causando aumento substancial da mortalidade;
- Infecções graves: aquelas com sepse ou choque séptico;
- Infecções de baixo e alto risco: com base na pontuação da escala INCREMENT (modelo preditivo validado para mortalidade causada por betalactamase de espectro estendido- BLEE ou produtora de carbapenemases):
 - Infecções de baixo risco de mortalidade são definidas como infecções originadas do trato urinário ou vias biliares após o controle da fonte;
 - Infecções de alto risco são definidas como as outras que não são de baixo risco.
- ITU complicada: aquelas que ocorrem em associação com alguma anormalidade estrutural ou funcional do trato urinário ou em paciente do sexo masculino;
- *Pseudomonas aeruginosa* com Resistência de Difícil Tratamento (RDT): *Pseudomonas aeruginosa* resistente a todos os seguintes ATM: piperacilina + tazobactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem + cilastatina, ciprofloxacino e levofloxacino;
- Concentração Inibitória Mínima (CIM): menor concentração do antimicrobiano que visualmente inibe por completo o crescimento bacteriano⁶;
- Ceftazidima + avibactam: cefalosporina antipseudomonas de 3ª geração, combinada com um novo inibidor de betalactamase, o avibactam, com ação sobre *Enterobacterales* gram-negativos resistentes a carbapenêmicos, por produção de carbapenemase do tipo KPC ou OXA-48. Aprovada para tratamento de ITU complicada, infecção intra-abdominal (em combinação com metronidazol)

e pneumonia nosocomial ou associada à ventilação mecânica;

- Cefotolozane + tazobactam: cefalosporina de geração avançada, derivada da molécula de ceftazidima, combinada com inibidor de betalactamase tazobactam, o que lhe confere ação potente contra *Pseudomonas aeruginosa*. Aprovada para o tratamento de ITU complicada, infecção intra-abdominal (em combinação com metronidazol) e pneumonia nosocomial ou associada à ventilação mecânica.

A resistência bacteriana envolve mecanismos que podem ser didaticamente divididos em intrínsecos e adquiridos. Os mecanismos de resistência bacteriana intrínsecos compreendem um fenômeno natural que antecede a antibioticoterapia e estão presentes em todas as espécies bacterianas. As bactérias gram-negativas são intrinsecamente resistentes a muitos ATM devido à presença da membrana externa composta de moléculas lipídicas ligadas covalentemente a unidades polissacarídicas, chamados de lipopolissacarídeos (LPS)⁷. Cada molécula lipídica liga-se a um grande número de cadeias de ácidos graxos, contribuindo para reduzir a fluidez da membrana, portanto, aumentando o limiar de permeabilidade. Além disso, existem porinas que permitem a passagem de substratos necessários para o crescimento bacteriano, mas que restringem o influxo de ATM. Outro mecanismo de resistência intrínseca é a bomba de efluxo⁸. Ela pode ser específica a um substrato e exportar apenas uma molécula, ou pode ser de espectro mais amplo e exportar classes de moléculas antimicrobianas estruturalmente distintas. Estudos revelaram fenótipos bacterianos que envolvem elementos adicionais codificados cromossomicamente que utilizam a inserção de transposons ou inativação de genes, ocasionando cepas mutantes intrinsecamente resistentes⁹.

Os mecanismos de resistência adquiridos envolvem alterações no material genético bacteriano, por meio de indução de mutação do DNA ou introdução de genes de resistência entre gêneros ou espécies diferentes de bactérias. Estas mutações podem resultar nos mecanismos de resistência a seguir:

- 1) Alteração de permeabilidade da membrana: alterações nas porinas específicas da membrana celular externa, impedindo a entrada dos antimicrobianos pelo espaço periplasmático e para o interior da célula;
- 2) Alteração do sítio de ação do ATM: aquisição de genes que podem codificar um novo produto resistente aos ATM, substituindo o alvo de ligação original;
- 3) Bombas de efluxo: aquisição de genes que promovem o bombeamento ativo de ATM do meio intracelular para o extracelular;
- 4) Mecanismos enzimáticos: a classificação proposta por Ambler baseia-se na estrutura molecular das enzimas e inclui todas as betalactamases, descritas em quatro classes: A, B,

C e D. As classes A, C e D são compostas por enzimas com serina no sítio ativo; a classe B, é composta por enzimas com zinco em seu sítio ativo, também são denominadas metalobetalactamases (MBL)¹⁰.

Quadro 1. Carbapenemases em *Enterobacterales*.

| Classe Ambler | Enzimas principais | Sítio ativo |
|--------------------------|--------------------|-------------|
| A | KPC, NMC, SME | Serina |
| B (metalobetalactamases) | VIM, IMP, NDM | Zinco |
| D | OXA-48 | Serina |

KPC - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NMC - Não metaloenzima carbapenemase; SME - *Serratia marcescens* carbapenemase; VIM - Verona integron-mediated metallo-beta-lactamase; IMP - imipenemase; NDM - New Delhi metalobetalactamase; OXA - oxacilinase.

Fonte: Adaptado de Sawa, 2020.

As enzimas com capacidade de hidrolisar os carbapenêmicos, chamadas de carbapenemases, pertencem às classes A, B e D. Uma única bactéria pode acumular vários genes de resistência e inclusive produzir mais de um tipo de carbapenemase. Frequentemente ocorre confusão no uso da sigla KPC como sinônimo de “*Klebsiella* Produtora de Carbapenemase”. No entanto a sigla KPC se refere a um tipo de carbapenemase (classe A), que pode ser produzida também por outras bactérias, embora tenha sido primeiramente identificada em cepas de *Klebsiella pneumoniae*.

O conhecimento do mecanismo molecular responsável pelo fenótipo de resistência aos carbapenêmicos é fundamental, pois cada classe de enzimas confere perfis de suscetibilidade variáveis que requerem diferentes estratégias de tratamento. As MBLs são particularmente preocupantes devido à sua capacidade de hidrolisar todas as classes de betalactâmicos, exceto monobactams (aztreonam). Porém, é comum a sobreposição de outras betalactamases que inativam o aztreonam. Neste caso, para evitar a hidrólise do aztreonam associa-se ceftazidima + avibactam¹¹.

Embora a carbapenemase do tipo KPC continue sendo a mais comum, a detecção de *Enterobacterales* Resistentes a Carbapenêmicos (ERC) por produção de outras carbapenemases vem aumentando. Em um recente estudo de vigilância multicêntrico, a maioria das *Enterobacterales* resistentes ao meropenem produzia carbapenemases do tipo KPC (47,4%), seguido por MBLs (20,6%) e betalactamases do tipo OXA-48 (19,0%)¹¹.

Desta forma a identificação da carbapenemase específica (por testes fenotípicos e/ou de biologia molecular) que confere resistência aos ATM, com vistas a melhor orientação da antibioticoterapia é primordial e deve fazer parte da rotina dos laboratórios de microbiologia.

6- Critérios de Inclusão

Pacientes adultos, em regime de internação hospitalar, com infecção causada por BMR gram-negativas identificadas por meio de cultura com Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA) e testes fenotípicos e/ou moleculares com identificação de mecanismo de resistência.

7- Critérios de Exclusão

- Pacientes sem infecção identificada ou com infecção presumida, inclusive colonizados por BMR gram-negativas;
- Pacientes com infecções cuja etiologia provável não inclui BMR gram-negativas;
- Pacientes que não estejam internados;
- Pacientes com infecções para as quais não tenham sido realizados exames de cultura e TSA, bem como testes fenotípicos e/ou moleculares de identificação do(s) mecanismo(s) de resistência.

8- Conduta

O tratamento eficaz das infecções por BMR gram-negativas se alicerça em linhas gerais na terapia antimicrobiana adequada e medidas não farmacológicas.

8.1 Conduta Preventiva

A prevenção de infecções por BMR gram-negativas se faz com a adesão a medidas gerais de prevenção às IRAS, descritas a seguir de forma resumida.

O estabelecimento de políticas de prevenção de IRAS e a padronização de protocolos de implantação e manutenção de dispositivos invasivos devem ser priorizados. O acompanhamento da execução de processos de trabalho deve ser proposto, além da adoção de indicadores de resultado, avaliação criteriosa da estrutura assistencial e vigilância epidemiológica das IRAS, visando a máxima redução desses agravos⁹.

Pacotes de medidas de prevenção de infecções associadas aos procedimentos invasivos são um conjunto de protocolos assistenciais que fornecem resultados robustos na prevenção das IRAS, quais sejam: pneumonia relacionada à ventilação mecânica (PAV), infecção primária da corrente sanguínea (IPCS), infecção urinária associada à cateter urinário (ITU-C) e infecção do sítio cirúrgico (ISC)¹². A higiene das mãos (HM) deve fazer parte de todos os pacotes de prevenção de IRAS e devem ser realizadas campanhas educativas sobre o tema de forma regular.

8.2 Tratamento Não Farmacológico

O tratamento não farmacológico das infecções bacterianas implica em adoção de

medidas como, principalmente, controle do foco infeccioso por meio de drenagem de abscessos e retirada, ou troca, de dispositivos e próteses. Em casos mais específicos, a abordagem cirúrgica se impõe como em alguns casos de endocardite, empiema e osteomielite. Em se tratando de infecções urinárias, principalmente as de repetição, ressalta-se a necessidade da pesquisa e correção de obstruções das vias urinárias e

alterações da dinâmica urológica.

Outros tratamentos não farmacológicos devem ser individualizados e dirigidos, tais como: fisioterapia; mudança de estilo de vida; controle de comorbidades (diabetes, obesidade, etc.); tratamento cirúrgico; assistência psicológica; dentre outros.

8.3 Tratamento Farmacológico

As infecções por BMR são complexas e a terapia antimicrobiana precisa ser individualizada. Todos os elementos relacionados ao indivíduo, ao(s) microrganismo(s), às características dos ATM e ao perfil epidemiológico local precisam ser ponderados pelo prescritor, conforme listados no quadro 2.

Quadro 2. Fatores a serem considerados na escolha do tratamento antimicrobiano.

| Fatores Relacionados ao Indivíduo | | Fatores Relacionados ao Microrganismo | Fatores Relacionados ao Antimicrobiano | |
|--|-------------------------|---------------------------------------|--|---|
| Estado imunológico | Topografia da infecção | Gênero / espécie | Apresentação farmacológica | Concentração adequada no sítio de infecção |
| Próteses / dispositivos | Gravidade | Produção de biofilme | Via de administração | Dose adequada/ dose de ataque |
| Presença de abscessos | Idade | Mecanismos de resistência | Farmacocinética (PK) | Interação medicamentosa |
| Estado nutricional | IMC | Produção de toxina | Farmacodinâmica (PD) | Sinergismo |
| Uso recente de ATM | Comorbidades | Inóculo bacteriano | Espectro de atividade | Compatibilidade de administração |
| Viabilidade do trato gastrointestinal e vascular | Alergias | Virulência | Terapia sequencial | Reações adversas |
| Gravidez | Função renal e hepática | Susceptibilidade antimicrobiana | Contra- indicações | Concentração adequada no sítio de infecção |
| Colonização por BMR | | Resistências intrínsecas | Dose adequada/ dose de ataque | Fatores de correção (função renal, hepática, peso, albumina...) |

Fonte: Adaptado de Veronesi, 2019.

A coleta de amostras clínicas para realização de exame de culturas deve ser feita em

todos os casos de infecções complicadas (por exemplo: infecção urinária em gestantes, infecções em imunossuprimidos, sepse, IRAS), infecções refratárias ao tratamento inicial ou nos casos com necessidade de internação. Ademais, é essencial que os resultados de culturas sejam monitorados, e caso ocorra crescimento bacteriano, seja realizada coloração de Gram para orientar a terapêutica. Em caso de urgência, inicia-se o tratamento o mais rápido possível, pois o sucesso depende da precocidade com que o ATM adequado é iniciado. A terapia empírica tem o objetivo de garantir cobertura antimicrobiana ágil, considerando o sítio de infecção, a origem comunitária ou nosocomial e o perfil microbiológico da unidade de saúde, até que se obtenha o resultado das culturas. Reitera-se que o tratamento empírico não prescinde da coleta de amostras para cultura antes do seu início.

A partir da identificação da(s) bactéria(s), e do seu perfil de sensibilidade, o tratamento deve ser direcionado para o agente isolado. O ATM de escolha deve ser o de menor espectro dentre os que se apresentem como sensíveis ou intermediários (sensível aumentando exposição), considerando os fatores elencados no quadro 2.

Vale ressaltar que entre 2019 e 2020, o Comitê Europeu de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos (EUCAST) e o Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BRCAS), alteraram a definição da categoria de sensibilidade “I” (intermediário) que passou a significar “Sensível Aumentando Exposição”. A exposição inclui dose, modo de administração, velocidade de infusão e tanto a farmacocinética geral quanto no local da infecção.

O tratamento das infecções causadas por BMR não implica em aumento do tempo de uso do ATM. Além disso, é primordial que, para o sucesso terapêutico, o foco infeccioso seja controlado.

Para o melhor manejo da terapia antimicrobiana em infecções graves e/ou por bactérias com sensibilidade intermediária no TSA, é importante ressaltar o conceito de PK/PD. A farmacocinética (PK) estuda a concentração ao longo do tempo, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do ATM. Enquanto a farmacodinâmica (PD) estuda os mecanismos da ação de um fármaco e seu efeito farmacológico resultante. A relação entre a concentração e o efeito farmacológico, isto é, a relação PK-PD pode ser utilizada para otimizar e individualizar a terapia medicamentosa^{13,14}.

Assim, torna-se fundamental que os profissionais tenham acesso facilitado a um protocolo que os auxiliem na tomada de decisão quanto ao melhor esquema antimicrobiano para cada situação, de acordo com os respectivos mecanismos de resistência das BMR.

Os principais tratamentos com ATM estão indicados conforme o tipo de microrganismo, perfil e mecanismos de resistência.

A) Tratamento de Enterobacterales produtores de Betalactamases de Espectro Estendido (BLEE)

As BLEE são enzimas com capacidade de hidrolisar a maioria das penicilinas, cefalosporinas e o aztreonam, ocasionando resistência a estes antimicrobianos¹⁵. Todos os microrganismos gram-negativos possuem potencial de expressar genes BLEE, mas são mais prevalentes em *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* e *Proteus mirabilis*¹⁵.

As principais indicações de tratamento de infecções por Enterobacterales produtoras de BLEE estão listadas a seguir e resumidas no quadro 3.

Quadro 3. Opções terapêuticas para infecções por Enterobacterales produtores de BLEE.

| Sítio de infecção | Tratamento - Primeira escolha | Alternativas (se primeira opção não disponível ou intolerância) |
|---|---|---|
| Cistite | Nitrofurantoína, Sulfametoxazol-trimetropina | Aminoglicosídeo (dose única), ciprofloxacina, levofloxacina, ertapenem, imipenem-cilastatina, meropenem |
| Pielonefrite ou infecções do trato urinário complicadas | Ciprofloxacina, levofloxacina, sulfametoxazol-trimetoprima, ertapenem (este último somente na ausência de choque séptico) | Imipenem-cilastatina, meropenem, aminoglicosídeo |
| Infecções fora do trato urinário | Meropenem, imipenem-cilastatina, ertapenem (somente na ausência de choque séptico)* | Nenhuma |

*Considerar o sequenciamento para terapia oral com ciprofloxacino, levofloxacino ou sulfametoxazol-trimetoprima.

Fonte: adaptado de IDSA²⁶.

Cistite não complicada

- **Primeira escolha:** nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprima.
- **Alternativa:** aminoglicosídeo em dose única, ciprofloxacino ou levofloxacino. O uso de carbapenêmicos deve ser restrito a casos em que não haja ATM de menor espectro ou intolerância aos outros supracitados.
 - Piperacilina-tazobactam e cefepima não são recomendados para cistite por *Enterobacterales* produtoras de BLEE, mesmo se a sensibilidade *in vitro* for confirmada. Caso estes ATMs tenham sido iniciados empiricamente e apresente boa resposta, com posterior identificação de *Enterobacterales* produtoras de BLEE, não é necessário realizar mudança no tratamento.

Pielonefrite e ITU complicada (ITUc)

- **Primeira escolha:** ciprofloxacino, levofloxacino, sulfametoxazol+trimetoprima,

ertapenem.

- Alternativa: meropenem, imipenem, aminoglicosídeos.
- Observações:
 - a) O uso de carbapenêmicos deve ser restrito a casos em que não haja ATM de menor espectro ou intolerância aos outros supracitados; Em pacientes com sepse e choque séptico, deve-se utilizar meropenem ou imipenem;
 - b) Em pacientes sem choque séptico, pode-se utilizar ertapenem;
 - c) Para ITUc em pacientes sem choque séptico, recomenda-se aminoglicosídeos apenas quando ativos *in vitro*, para terapias de curta duração, e quando a toxicidade renal for tolerável;
 - d) Se o tratamento for iniciado com um carbapenêmico, apresentando boa resposta clínica, e posteriormente for demonstrada a sensibilidade ao ciprofloxacino e/ou ao sulfametoxazol+trimetoprima, a terapia sequencial via oral pode ser realizada com um desses medicamentos, como forma de limitar a exposição a carbapenêmicos e a indução de resistência;
 - e) O medicamento piperacilina-tazobactam não é recomendado para ITUc e pielonefrite causadas por *Enterobacterales* produtoras de BLEE, mesmo se a sensibilidade *in vitro* for confirmada, pois estudos demonstraram resultados inferiores aos carbapenêmicos. O mesmo foi evidenciado para cefepima com CIM < 2mcg/mL.

Infecções fora do trato urinário

- Primeira escolha: meropenem, imipenem ou ertapenem (reservar este apenas para infecções sem choque séptico).
- Alternativa: Não há esquemas alternativos para esses agravos.
- Observações:
 - a) A terapia sequencial para via oral com ciprofloxacino, levofloxacino ou sulfametoxazol+trimetoprima pode ser considerada para IPCS causada por *Enterobacterales* após resposta clínica satisfatória com terapia endovenosa, se:
 - i. A sensibilidade ao agente oral foi confirmada;
 - ii. O paciente está hemodinamicamente estável;
 - iii. Houve adequado controle do foco infeccioso;
 - iv. Não há problemas com absorção intestinal; e
 - v. Há garantia do uso oral do antimicrobiano pelo paciente.
 - b) Nitrofurantoína não é recomendada, pois apresenta concentração sérica baixa;
- B)** Piperacilina-tazobactam não é recomendada para infecções causadas por *Enterobacterales* produtoras de BLEE fora do trato urinário, mesmo se a

sensibilidade *in vitro* for confirmada, pois estudos demonstraram resultados inferiores aos carbapenêmicos. O mesmo foi evidenciado para o cefepima com CIM < 2mcg/mL. Tratamento de *Enterobacterales* produtores de Beta-lactamase do tipo Amp-C

A produção aumentada de betalactamase do tipo AmpC em *Enterobacterales* geralmente ocorre por um dos três mecanismos: expressão genética cromossomal induzível, “desrepressão” cromossômica, ou genes Amp-C mediados por plasmídeo. A resistência à cefalosporinas de 3ª geração pode se desenvolver no curso do tratamento, mesmo que exista sensibilidade *in vitro* no TSA^{5,15}.

As principais *Enterobacterales* de importância clínica com risco elevado de produção de betalactamase induzível do tipo Amp-C são: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella aerogenes*¹⁵.

Sabe-se que as bactérias *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* e *Providencia* spp. raramente produzem betalactamase AmpC. Desta forma, para estas bactérias, o ATM deve ser selecionado de acordo com o resultado do TSA. Se não houver resposta clínica adequada ao tratamento com cefalosporina de 3ª geração, e se há controle adequado de foco, considerar a hipótese de emergência de resistência ao ATM prescrito. Em situações com elevada carga bacteriana, ou com limitações de controle de foco (ex: ventriculite, endocardite), recomenda-se utilizar preferencialmente cefepima, mesmo que o TSA demonstre sensibilidade à ceftriaxona.

Quando a CIM de cefepima for > 4mcg/mL, deve-se suspeitar de produção de BLEE e evitar este ATM, sendo carbapenêmicos a classe antimicrobiana preferencial¹⁵.

Piperacilina-tazobactam não é opção terapêutica para tratamento de *Enterobacterales* com alto risco de produção de Amp-C, pois o tazobactam não é capaz de proteger a piperacilina da hidrólise da Amp-C *in vitro*.

Cistite não complicada

- Primeira escolha: nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprima.
- Alternativa: ciprofloxacino, levofloxacino, aminoglicosídeo em dose única.

Pielonefrite e Infecção do Trato Uninário complicada (ITUc)

- Primeira escolha: sulfametoxazol-trimetoprima, ciprofloxacino, levofloxacino.
- Alternativa: aminoglicosídeo (se a nefrotoxicidade for aceitável).

Outras infecções (exceto graves)

- Primeira escolha: sulfametoxazol-trimetoprima, ciprofloxacino, levofloxacino, cefepima*, aminoglicosídeos. Alternativa: ertapenem, meropenem, imipenem.

*Nas situações onde cefepima apresentar:

CIM \leq 2 = pode ser utilizado;

CIM \geq 4 = utilizar carbapenêmico.

Outras infecções graves

- Primeira escolha: cefepima*.
- Alternativa: meropenem, imipenem, ceftazidima + avibactam.

*Nas situações onde cefepima apresentar:

CIM \leq 2 = pode ser utilizado;

CIM \geq 4 = utilizar carbapenêmico.

- Observações:

a) A terapia sequencial para via oral com ciprofloxacino, levofloxacino ou sulfametoxazol + trimetoprima pode ser considerada nas situações de melhora clínica em que:

- i. A sensibilidade ao agente oral foi confirmada;
- ii. O paciente está hemodinamicamente estável;
- iii. Houve adequado controle do foco infeccioso;
- iv. Não há problemas com absorção intestinal; e
- v. Há garantia do uso oral do antimicrobiano pelo paciente.

b) Não utilizar ceftazidima + avibactam para *Enterobacterales* produtores de betalactamase Amp-C quando houver sensibilidade aos carbapenêmicos. Reservar tais ATM para microrganismos resistentes a carbapenêmicos.

C) Esquemas de Tratamento de Enterobacterales Resistentes a Carbapenêmicos (ERC)

Enterobacterales resistentes aos carbapenêmicos (ERC) são definidos como isolados que manifestam resistência *in vitro* a pelo menos um membro da classe (ertapenem, imipenem + cilastatina, meropenem). As ERCs compreendem uma ampla gama de microrganismos que desenvolveram resistência aos carbapenêmicos por vários mecanismos, divididos em produtores de carbapenemases (classificação de Ambler A, B, D - vide quadro 1) e não produtores de carbapenemases (alterações da PLP, bomba de efluxo e diminuição da permeabilidade).

Entre as carbapenemases, a mais prevalente é a serino-carbapenemase tipo KPC, encontrada em quaisquer gêneros de *Enterobacterales*, a qual tem a capacidade de hidrolisar todos os tipos de betalactâmicos. Esta carbapenemase NÃO é restrita apenas à *Klebsiella pneumoniae*. Além disso, carbapenemases tipo metalobetalactamases

(dependentes de zinco), que preservam a atividade do aztreonam, e que comumente estão associadas à presença de outras betalactamases tipo BLEE, vêm aumentando sua frequência. Finalmente, as carbapenemases do grupo D de Ambler, principalmente a OXA- 48, também se somam ao leque de mecanismos enzimáticos encontrados nesse tipo de bactéria. Portanto, a identificação do tipo de resistência enzimática nas ERCs possui grande relevância na escolha adequada de esquemas antimicrobianos.

Cistite não complicada

Casos sensíveis no TSA:

- Primeira escolha: nitrofurantoína, sulfametoxazol + trimetoprima.
- Alternativa: ciprofloxacino, levofloxacino, aminoglicosídeo em dose única.
- Observações:
 - a) Se houver resistência ao ertapenem, mas sensibilidade ao meropenem, o meropenem poderá ser utilizado em infusão estendida, quando o teste de carbapenemase for negativo ou não realizado.
 - b) Caso se verifique resistência a todos os ATM citados acima e for detectada carbapenemase do tipo KPC ou OXA-48 (ou se não for possível realizar identificação de carbapenemase), utilizar ceftazidima + avibactam.
 - c) Caso se verifique resistência a todos os ATM citados acima e for detectada carbapenemase do tipo NDM, utilizar ceftazidima + avibactam MAIS aztreonam. Realizar teste de sinergismo destes ATMs para definir a continuidade deste esquema terapêutico.

Pielonefrite e Infecção do Trato Uninário complicada (ITUc)

- Primeira escolha: ciprofloxacino, levofloxacino, sulfametoxazol + trimetoprima e ceftazidima + avibactam, quando houver resistência aos anteriores.
- Alternativa: aminoglicosídeo (se a nefrotoxicidade for tolerável).
- Observações:
 - a) Se houver resistência ao ertapenem e sensibilidade ao meropenem, o meropenem poderá ser utilizado em infusão estendida, em dose máxima, quando o teste de carbapenemase for negativo ou não realizado. Se o teste de carbapenemase for positivo, o meropenem deve ser evitado mesmo que a sensibilidade a este ATM seja demonstrada.
 - b) Se o potencial de nefrotoxicidade for aceitável, e houver sensibilidade aos

aminoglicosídeos, estes podem ser utilizados em **dose única diária** como alternativa terapêutica. Caso se verifique resistência a todos os ATM citados acima e for detectada carbapenemase do tipo KPC ou OXA-48 (ou se não for possível realizar identificação de carbapenemase), utilizar ceftazidima + avibactam.

- c) Caso se verifique resistência a todos os ATM citados acima e for detectada carbapenemase do tipo NDM, utilizar ceftazidima + avibactam MAIS aztreonam. Realizar teste de sinergismo destes ATMs para definir a continuidade deste esquema terapêutico.

Infecção fora do sistema urinário por ERC resistente à ertapenem, mas sensível ao meropenem com teste de carbapenemase negativo ou não realizado

- Primeira escolha: meropenem em infusão estendida (em dose máxima).
- Observações:
 - a) Ceftazidima + avibactam é uma alternativa terapêutica para os casos de maior gravidade/complexidade.

Infecção fora do sistema urinário por ERC e teste de carbapenemase negativo ou não realizado

- Primeira escolha: ceftazidima + avibactam
- Alternativa: Para infecções intra-abdominais, usar como alternativa a tigeciclina em alta dose (independente da presença de carbapenemase) ou ceftazidima + avibactam MAIS metronidazol.
- Observações:
 - a) Tigeciclina nunca deve ser utilizada para ITU ou ICS devido às baixas concentrações urinária e sérica. Caso a tigeciclina seja utilizada para o tratamento de infecções por ERC, deve-se utilizá-la em dose aumentada, conforme tabela⁴.

Infecção fora do sistema urinário por ERC produtora de carbapenemase do tipo KPC ou OXA-48

- Primeira escolha: ceftazidima + avibactam
- Alternativa: Para infecções intra-abdominais, usar como alternativa a tigeciclina em alta dose ou ceftazidima + avibactam MAIS metronidazol.
- Observações:
 - a) Tigeciclina nunca deve ser utilizada para ITU ou ICS devido às baixas concentrações urinária e sérica. Caso a tigeciclina seja utilizada para o

tratamento de infecções por ERC, deve-se utilizá-la em dose aumentada, conforme tabela⁴.

b) ERC e polimixinas

O tratamento com polimixina B ou colistina em monoterapia apresenta maior mortalidade e importante nefrotoxicidade quando comparado às opções acima mencionadas. Portanto, estas opções não devem ser utilizadas em monoterapia.

Exceção: Para a cistite não complicada por ERC, a colistina pode ser uma alternativa terapêutica adequada em monoterapia, embora não preferencial.

ERC e terapia combinada

Quando houver sensibilidade apenas à ceftazidima + avibactam e disponibilidade deste, a terapia combinada (ex: ceftazidima + avibactam somado a outro ATM) não é recomendada.

Quando houver sensibilidade à ceftazidima + avibactam, mas indisponibilidade deste, a terapia combinada entre outros ATMs deve ser considerada. Neste caso, não há combinação preferencial de ATMs.

D) Tratamento de *Pseudomonas aeruginosa* com resistência de difícil tratamento

P. aeruginosa é considerada multirresistente quando não apresenta sensibilidade a pelo menos um ATM em 3 classes diferentes para as quais a sensibilidade a esse microrganismo é geralmente esperada: penicilinas anti-pseudomonas, cefalosporinas anti-pseudomonas, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenêmicos (exceto ertapenem). O conceito de resistência de difícil tratamento (RDT) foi proposto em 2018, sendo definido para os isolados de *P. aeruginosa*, como a resistência a todos os seguintes agentes: piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacina e levofloxacina¹⁸.

Cistite não complicada

- Primeira escolha: amicacina EV em dose única, ceftolozana + tazobactam, ceftazidima + avibactam.

Pielonefrite e infecções do trato urinário complicadas (ITUc)

- Primeira escolha: ceftolozana + tazobactam OU ceftazidima + avibactam.
- Alternativa: Amicacina em **dose única diária** - considerar para pacientes em que o

potencial de nefrotoxicidade é aceitável.

Infecções fora do trato urinário Primeira escolha: ceftolozana + tazobactam, ceftazidima + avibactam, como monoterapia.

- Alternativa: amicacina (uma vez ao dia): limitada às situações em que as opções de tratamento preferenciais não estejam disponíveis e quando a nefrotoxicidade for tolerável.
- Observações:
 - a) A antibioticoterapia combinada não é recomendada de rotina para infecções causadas por *P. aeruginosa* - RDT se houver sensibilidade *in vitro* a algum dos ATM preferenciais.
 - b) Caso não haja sensibilidade a nenhum dos ATM preferenciais, mas houver sensibilidade à amicacina, esta pode ser considerada em combinação com ceftolozana + tazobactam ou ceftazidima + avibactam (escolher preferencialmente aquele com CIM mais próxima de seu ponto de corte de sensibilidade).
 - c) Se não for demonstrada atividade *in vitro* à amicacina, pode ser considerada a associação de polimixina B com ceftolozana + tazobactam ou ceftazidima + avibactam (escolher preferencialmente aquele com CIM mais próxima de seu ponto de corte de sensibilidade) em infecções não-urinárias.
 - d) O tratamento de infecções por *P. aeruginosa* - RDT com ceftolozana + tazobactam ou ceftazidima + avibactam aumenta o risco de resistência aos mesmos em possíveis tratamentos subsequentes.

E) Tratamento de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos (ABRC)

O *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos, com frequência é resistente também a outras classes de ATMs, reduzindo as já limitadas opções terapêuticas. Os principais mecanismos de resistência do *A. baumannii* são:

- a) Resistência aos carbapenêmicos:
 - Carbapenemases tais como OXA-24/40-simile e OXA-23-simile;
 - Betametaloenzimas e outras serino-carbapenemases ampliando sua capacidade de resistência aos carbapenêmicos.
- b) Resistência ao sulbactam: ainda não é completamente compreendida. Está associada à modificação de PLP e à produção de betalactamases;
- c) Resistência aos aminoglicosídeos: presença de enzimas modificadoras de aminoglicosídeos ou metiltransferases da 16S rRNA;

d) Resistência às quinolonas: mutações codificadas cromossomicamente.

A terapia combinada com ampicilina + sulbactam em altas doses e pelo menos uma droga que demonstre atividade no TSA entre os ATM disponíveis (polimixina, aminoglicosídeos, tigeciclina, quinolona, sulfametoxazol + trimetoprima), deve ser a primeira escolha, sempre que possível.

Atualmente, pelo BRCAST, não existe ponto de corte para ampicilina + sulbactam no TSA de *A. baumannii*. Entretanto, devido à potente ação do sulbactam contra este patógeno, ampicilina + sulbactam deve compor todos os esquemas de tratamento de ABRC. A condução de infecções por ABRC requer orientação do infectologista.

• Observações:

- a) Ampicilina + sulbactam, administrada sempre em altas doses, está associada a melhores desfechos, devendo ser usada como parte do esquema, ainda que não apresente atividade no TSA.
- b) Tigeciclina, quando fizer parte do esquema combinado, deve ser utilizada em altas doses (quadro 5).
- c) Polimixina B, quando fizer parte do esquema combinado, deve ser utilizada em altas doses (quadro 5).
- d) Combinação de meropenem com polimixina B está contraindicada.
- e) ATM em nebulização está contraindicado.
- f) Após resposta clínica satisfatória, pode ser considerado o seguimento com apenas um dos ATM sensíveis, de acordo com o TSA.

F) Tratamento de *Stenotrophomonas maltophilia*

S. maltophilia é um bacilo gram-negativo não fermentador que possui um extenso leque de genes de resistência aos ATM, implicando em resistência a cefalosporinas, carbapenêmicos, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas e tetraciclina. O manejo adequado das infecções por *S. maltophilia* é complexo, pois não há pontos de corte clínicos nos testes microbiológicos, com opções de tratamento limitadas e escassez de dados baseados em resultados robustos. Nesse contexto, atualmente, pelo BRCAST, somente existe ponto de corte no TSA para sulfametoxazol-trimetropima e a condução de casos de infecção por *S. maltophilia* requer orientação de infectologista^{16,17}.

Infecções leves

- Primeira escolha: sulfametoxazol + trimetropima em monoterapia.

Infecções moderadas a grave

Deve ser considerada a utilização de dois agentes antimicrobianos, sendo um deles, preferencialmente, sulfametoxazol + trimetoprima. Consultar infectologista para definir o melhor ATM para associação. Quando houver resposta clínica favorável, pode ser considerada a transição para a monoterapia com sulfametoxazol + trimetoprima.

- Observação:

Ceftazidima + avibactam associado ao aztreonam deve ser considerada no tratamento de infecções mais graves quando há resistência à sulfametoxazol + trimetoprima.

8.3.1 Fármaco(s)

Os medicamentos disponibilizados pela SES/DF podem ser consultados na Relação de Medicamentos, conforme sítio eletrônico <https://www.saude.df.gov.br/remedf>.

Os locais de dispensação de cada medicamento também podem ser consultados na Relação de Medicamentos do Distrito Federal (REME-DF).

Quadro 4. Medicamentos padronizados disponibilizados pela SES-DF.

| MEDICAMENTO (nome, apresentação) | LOCAL DE DISPENSAÇÃO (nível de atenção) |
|--|---|
| Ampicilina + sulbactam pó para solução injetável (2000 mg + 1000 mg) /frasco-ampola | Uso hospitalar |
| Aztreonam pó para solução injetável 1 g frasco ampola | Uso hospitalar |
| Cefepima pó para solução injetável 1 g frasco-ampola | Uso hospitalar |
| Ceftazidima + avibactam solução injetável 2000 mg + 500 mg | Uso hospitalar |
| Ceftolozana + tazobactam solução injetável 1000 mg + 500 mg | Uso hospitalar |
| Ciprofloxacino (cloridrato) comprimido 500 mg | UBS e uso hospitalar |
| Ciprofloxacino solução injetável 200 mg/100 ml bolsa ou frasco 100 ml sistema fechado de infusão | Uso hospitalar |
| Ertapenem pó para solução injetável 1 g frasco-ampola | Uso hospitalar |
| Gentamicina (sulfato) solução injetável 20mg/ml ampola 1ml | Uso hospitalar |
| Gentamicina solução injetável 40 mg/ml ampola 2 ml | Uso hospitalar |
| Imipenem + cilastatina sódica pó para solução injetável 500 mg + 500 mg frasco-ampola | Uso hospitalar |
| Levofloxacino comprimido 250 mg | Uso hospitalar |
| Levofloxacino solução injetável 500 mg/100 ml bolsa ou frasco 100 ml sistema fechado de infusão | Uso hospitalar |
| Metronidazol solução injetável 5 mg/ml bolsa ou frasco 100ml sistema fechado de infusão | Uso hospitalar |
| Moxifloxacino solução injetável 400 mg/250ml bolsa ou frasco 250ml sistema fechado de infusão | Uso hospitalar |
| Meropenem pó injetável 1 g | Uso hospitalar |
| Nitrofurantoina cápsula 100 mg | UBS e uso hospitalar |
| Nitrofurantoina suspensão oral 5 mg/ml frasco 100 ml a 120 ml com doseador (manipulado) | Uso hospitalar |

| | |
|--|----------------------|
| Piperacilina + tazobactan pó liofilizado para solução injetável 4,0 g + 500 mg frasco-ampola | Uso hospitalar |
| Polimixina B injetável 500000 UI frasco-ampola | Uso hospitalar |
| Tigeciclina pó liofilizado para solução injetável 50 mg frasco-ampola | Uso hospitalar |
| Sulfametoxazol + trimetoprima solução injetável (400 mg + 80 mg) /5 ml ampola 5 ml | UBS e uso hospitalar |
| Sulfametoxazol + trimetoprima suspensão oral (200 + 40 mg) /5ml frasco 100 ml com doseador | Uso hospitalar |
| Sulfametoxazol + trimetoprima comprimido 400 mg + 80 mg | Uso hospitalar |

8.3.2 Esquema de Administração

As indicações de via de administração e doses recomendadas estão incluídas no quadro 4.

Quadro 5. Antimicrobianos, posologia e microrganismo alvo / mecanismo de resistência.

| Agente | Dosagem em adultos (função renal e hepática normais) | Microrganismo alvo / Mecanismo de resistência |
|---|---|--|
| Amicacina | Cistite: 15mg/kg IV em dose única. Todas as outras infecções: 15 mg/kg IV 1x ao dia. | E-BLEE, E-AmpC, ERC, <i>P. aeruginosa</i> RDT |
| Ampicilina + sulbactam | 9g IV de 8/8h, infusão em 4h OU 27g IV a cada 24h em infusão contínua. Para infecções leves causadas por isolados de ABRC, é razoável administrar 3g IV de 4/4h sobretudo se intolerância ou toxicidade impedem seu uso em altas doses. | ABRC |
| Cefepima | Cistite: 1g IV de 8/8h Todas as outras infecções: 2g IV de 8/8h, infusão em 3h. | E-AmpC |
| Ceftazidima-avibactam | 2,5g IV de 8/8h, infusão em 3h. | ERC, <i>P. aeruginosa</i> RDT |
| Ceftazidima + avibactam MAIS aztreonam | 2g IV de 8/8h, infusão em 3h MAIS aztreonam: 2g IV de 8/8h, infusão em 3h, simultaneamente | ERC produtoras de betametaloactamases, <i>S. maltophilia</i> |
| Ceftolozana-tazobactam | Cistite: 1,5g IV de 8/8h, infusão em 1h. Todas as outras infecções: 3g IV de 8/8h, infusão em 3h. | <i>P. aeruginosa</i> RDT |
| Ciprofloxacina | Cistite e infecções leves: 400mg IV de 12/12h ou 500mg VO de 12/12h. (exceto <i>Pseudomonas spp.</i>) Infecções graves e <i>Pseudomonas spp.</i>: 400mg IV de 8/8h ou 500mg VO de 8/8h. | E-BLEE, E-AmpC |
| Ertapenem | 1g IV a cada 24h, infusão em 30 minutos. | E-BLEE, E-AmpC |
| Gentamicina | Cistite: 5mg/kg IV em dose única Todas as outras infecções: 7mg/kg IV 1x ao dia. | E-BLEE, E-AmpC, ERC, <i>P. aeruginosa</i> -RDT |
| Imipenem-cilastatina | Cistite (infusão padrão): 500mg IV de 6/6h, infusão em 30 minutos. Todas as outras infecções (Infusão estendida): 500mg IV de 6/6h, infusão em 3h. | E-BLEE, E-AmpC, ERC (Resistente a ertapenem e sensível a imipenem) |

| | | |
|---------------------------------|---|---|
| Levofloxacina | 750mg IV/VO a cada 24h. | E-BLEE, E-AmpC, <i>S.maltophilia</i> |
| Moxifloxacina | 400 mg IV a cada 24h. | E-BLEE, E-AmpC, <i>S.maltophilia</i> |
| Meropenem | Cistite (infusão padrão): 1g IV de 8/8h. Todas as outras infecções: 2g IV de 8/8h, infusão em 3h. | E-BLEE, E-AmpC, ERC (Resistente a ertapenem e sensível a meropenem) |
| Nitrofurantoina | Cistite: 100mg VO de 6/6h | Cistite por E-BLEE Cistite por E-AmpC |
| Polimixina B | 20.000 a 25.000 UI/Kg IV- 1ª dose, 12.500 a 15.000 UI/Kg de 12/12h IV, demais doses | <i>P. aeruginosa</i> RDT, ABRC |
| Tigeciclina | 200mg IV - 1ª dose, 100mg IV de 12/12h, demais doses | ERC, ABRC, <i>S. maltophilia</i> |
| Sulfametoxazol/ trimetoprima | Cistite: 160mg (componente trimetoprima) IV/VO de 12/12h Outras infecções: 10-15mg/kg/dia (componente trimetoprima) IV/VO, intervalos de 8-12h (dose máxima de 960mg do componente trimetoprima por dia) | E-BLEE, E-AMpC, <i>S. maltophilia</i> |

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

O tempo de tratamento das infecções deve ser individualizado. No entanto, com finalidade de padronizar a média de tempo de tratamento, estabeleceu-se na literatura tempos em dias (7, 14, 21, etc.) de acordo com cada infecção e ATM escolhido. Novos estudos têm contribuído para desconstruir o paradigma da duração pré-definida da antibioticoterapia.

Ressalta-se que uma infecção causada por BMR não implica em aumento do tempo de tratamento. Os critérios para interrupção dependem da resposta clínica e de fatores que contribuem para a resolução do quadro, como descrito no item tratamento farmacológico e não farmacológico.

9- Benefícios Esperados

Resolução da infecção e restabelecimento global da saúde do paciente, além de prevenção de sequelas e de recidiva ou recorrência.

10- Monitorização

As infecções bacterianas são, em sua maioria, de caráter agudo ou subagudo, sendo a avaliação da eficácia do tratamento realizada durante a internação. O acompanhamento da equipe assistencial, com destaque para farmácia clínica, é de grande importância na avaliação dos efeitos adversos e interações medicamentosas.

Sugere-se que os infectologistas em conjunto com a equipe de farmácia clínica

executem uma avaliação sistemática da correta indicação dos tratamentos com ceftazidima + avibactam ou ceftolozana-tazobactam desde a primeira prescrição e pelo menos a cada 7 dias (ou antes, se resultados de culturas indicarem resistência ou houver deterioração clínica). Adicionalmente, é recomendável o preenchimento da ficha de utilização de ATM e que conste na evolução médica os ATM utilizados previamente pelo paciente, bem como os resultados das culturas e respectivos TSA.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

O acompanhamento pós-tratamento pode ser instituído quando o quadro infeccioso ocasionou sequelas (por exemplo: valvulopatia pós endocardite, nefropatia pós sepse urinária).

Em casos inicialmente já atendidos em esquema ambulatorial, a consulta de retorno precoce consiste em seguimento adequado dos pacientes.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

É obrigatório informar ao paciente ou ao responsável legal, os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso do ATM que constam neste Protocolo. O TER não é obrigatório.

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Após a publicação deste protocolo serão programadas capacitações para infectologistas, médicos intensivistas e, posteriormente, clínicos gerais a respeito das melhores práticas para o uso dos novos antimicrobianos. A capacitação dos microbiologistas dos laboratórios e dos farmacêuticos clínicos também será programada. O indicador de adesão à capacitação pode ser mensurado por meio da fórmula: total de profissionais de cada especialidade ou área da saúde que participaram da capacitação / total de profissionais de cada especialidade ou área da saúde de cada hospital.

Para este protocolo não é viável estabelecer indicador de resultado, uma vez que a definição de sucesso ou falha terapêutica é subjetiva diante dos múltiplos fatores envolvidos em pacientes graves. Entretanto existem estudos bem delineados que já estabelecem a eficácia destes novos antimicrobianos e que consolidam as recomendações técnicas que constam neste protocolo.

Conforme a Portaria nº 2616 de 1998 do Ministério da saúde, o Núcleo de Controle de Infecção Hospitalar (NCIH) é responsável pela Vigilância Epidemiológica das IRAS de cada unidade de saúde, devendo analisar e divulgar periodicamente os indicadores epidemiológicos dos respectivos setores. Esses dados são enviados à Gerência de Risco

em Serviços de Saúde (GRSS/DIVISA) que monitora as IRAS e perfil epidemiológico de multirresistência a nível distrital. O gerenciamento de ATM é atribuição do NCIH de cada hospital, juntamente com Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica, cabendo-lhes o desenho das melhores estratégias para o uso adequado de ATM. A ANVISA estabeleceu a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, disponível no endereço

eletrônico: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/DiretrizGerenciamentoAntimicrobianosANVISA2023FINAL.pdf>, que deve ser implementada e conduzida para minimizar o surgimento e a disseminação da resistência antimicrobiana, por meio da promoção do uso racional de antimicrobianos

Sugere-se que a prescrição de ceftazidima + avibactam ou ceftolozana-tazobactam seja:

- Reservada para infecções por BMR, sem outras alternativas terapêuticas no TSA;
- Orientada por infectologista;
- Vinculada ao preenchimento obrigatório e completo da Ficha de Prescrição de Antimicrobianos, incluindo as informações de resultados dos exames microbiológicos (cultura, identificação e TSA) e uso prévio de ATM

14- Referências Bibliográficas

1. WHO. Antimicrobial Resistance. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 14 de novembro de 2022.
2. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019.
3. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 30. Avaliação Nacional dos indicadores de IRAS e RM 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/boletins-e-relatorios-das-notificacoes-de-iras-e-outros-eventos-adversos-1/boletins-e-relatorios-das-notificacoes-de-iras-e-outros-eventos-adversos>>. Acesso em: 22 de maio de 2024.
4. Relatório GRSS/DIVISA N° 03/2024. ANÁLISE DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE E RESISTÊNCIA MICROBIANA NOS HOSPITAIS DO DISTRITO FEDERAL - ANO 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/boletins-e-relatorios-das-notificacoes-de-iras-e-outros-eventos-adversos-1/copy_of_RelatrioGRSSN.032024IRASeRMHospitais2023PDF.pdf>. Acesso em: 22 de maio de 2024.
5. 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 Apr;28(4):521-547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34923128.
6. BRcast. Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos. Disponível em: <<https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/09/Redefinic%CC%A7a%CC%83o-das-Categorias-dos-Testes-de-Sensibil-S-I-e-R.pdf>>
7. Girgis HS, Hottes AK, Tavazoie S. Genetic Architecture of Intrinsic Antibiotic Susceptibility. PLoS ONE 4(5), 2009.
8. Blake KL, Alex J O'Neill AJ. Transposon library screening for identification of genetic loci participating in intrinsic susceptibility and acquired resistance to antistaphylococcal agents. Antimicrob Chemother, 2013, Jan;68(1):12-6.
9. Cox G, Wright GD. Mini Review: Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. International Journal of Medical Microbiology. 2013.
10. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, Spencer J. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. J Mol Biol. 2019 Aug 23;431(18):3472-3500. doi: 10.1016/j.jmb.2019.04.002. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30959050; PMCID: PMC6723624.
11. Tiseo G, Brigante G, Giacobbe DR, Maraolo AE, Gona F, Falcone M et al. Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM).

Int J Antimicrob Agents. 2022 Aug;60(2):106611. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106611. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35697179.

12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa, 2017.

13. BAUER L. A. Applied Clinical Pharmacokinetics. McGraw-Hill. 2 ed. 2008.

14. DIPIRO J.T., SRUILL W. J., WADE W. E., BLOUIN R. A., PRUEMER J. M. Concepts in Clinical Pharmacokinetics. American Society of Health-system Pharmacists. 5 ed., 2010.

15. MANDELL, Gerald L.; DOUGLAS, R. Gordon, Jr.; BENNETTS, John E. . Principles and practice of infectious diseases. 9 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2v, 2019.

16. VERONESI, RICARDO; FOCACCIA, ROBERTO. Tratado de infectologia. 6. ed. São Paulo, SP: Atheneu, 2020. 2 V

17. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. J Intensive Care. 2020 Jan 28;8:13. doi: 10.1186/s40560-020-0429-6. PMID: 32015881; PMCID: PMC6988205.

18. Biagi M, Tan X, Jurkovic M, Vialichka A, Meyer K, Mendes RE. Activity of Potential Alternative Treatment Agents for *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Nonsusceptible to Levofloxacin and/or Trimethoprim-Sulfamethoxazole. Journal of Clinical Microbiology. February 2020. Volume 58. Issue 2.

19. Gil-Gil T, Martínez JL, Blanco P. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: a review of current knowledge. Expert Review of Anti-infective Therapy. Accepted author version posted online: 13 Feb 2020.

20. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an Emerging Global Opportunistic Pathogen. Clinical Microbiology Reviews. January 2012. Volume 25 Number 1. El-Lababidi RM, Rizk JG. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin - Review Article. Annals of Pharmacotherapy. 2020. 1-17.

21. Cook MA, Wright GD. The past, present, and future of antibiotics. Science Translational Medicine. Vol 14, Issue 657, Aug 2022.

22. Peterson E, Kaur P. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. Frontiers in Microbiology. November 2018, Volume 9, Article 2928.

23. Rai J, Randhawa GK, Kaur M. Recent advances in antibacterial drugs. International Journal of Applied and Basic Medical Research, Jan-Jun 2013, Vol 3, Issue 1.

24. Fuente-Nunez C, Torres MFD, Francisco J. M. Mojica FJM, Lu TK. Next-generation precision antimicrobials: towards personalized treatment of infectious diseases. Curr Opin Microbiol. 2017 June; 37: 95-102.

25. Alvarez-Ortega C, Wiegand I, Olivares J, Hancock REW, Martínez JL. The intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to β -lactams. Virulence 2:2, 144-146; March/April 2011.

26. Pranita D. Tamma, Emily L. Heil, Julie Ann Justo, Amy J. Mathers, Michael J. Satlin, Robert A. Bonomo, Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. Infectious Diseases Society of America 2024; Version 4.0. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Acessado em 17/07/2024.

Elaboradores:

1. Clarisse Lisboa de Aquino Rocha.
Médica Infectologista. RTD de Infectologia - Colaboradora - SES/DF. Membro da Câmara Técnica de Infectologia.
2. Cláudia Neto Gonçalves Neves da Silva.
Médica Infectologista. Membro da Câmara Técnica de Infectologia.
3. Eveline Fernandes do Nascimento Vale.
Médica Infectologista. Membro da Câmara Técnica de Infectologia
4. José David Urbaz Brito
Médico Infectologista. RTD de Infectologia - Titular - SES/DF
1. Lívia Vanessa Ribeiro Gomes Pansera.
Médica Infectologista. Presidente da Câmara Técnica de Infectologia.
3. Luiza Moraes de Matos.
Médica Infectologista. Membro da Câmara Técnica de Infectologia.