

**RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE INFECÇÕES CAUSADAS POR  
BACIOS GRAM-NEGATIVOS  
MULTIRRESISTENTES –  
Sociedade Brasileira de Infectologia (2024)**

**APRESENTAÇÃO**

Apresentamos as Recomendações Brasileiras para o tratamento de infecções causadas por Bacilos gram-negativos (BGN) Multirresistentes (MR) referentes às espécies: ***Enterobacteriales***, ***Pseudomonas aeruginosa***, ***Acinetobacter baumannii***, ***Stenotrophomonas maltophilia*** e ***Burkholderia spp.***

Estas recomendações tiveram como base uma análise crítica das recomendações das sociedades americana (*Infectious Disease Society of America -IDSA*) e europeia (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID*) de doenças infecciosas e a revisão dos trabalhos existentes, baseada no melhor grau de evidência que se conseguiu reunir, atentando-se para novos estudos que porventura pudesse surgir, ao longo do período e, por isso, ainda não incluída nos documentos, objetos da análise.

Além do melhor grau de evidência que se buscou para o embasamento destas recomendações, levou-se também em consideração a realidade brasileira, com as suas peculiaridades regionais, no que diz respeito à epidemiologia, aos mecanismos mais frequentes, teste de sensibilidade e detecção de mecanismos de resistência e antimicrobianos aprovados para uso clínico pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Desejamos que este trabalho seja de grande valia a todos os profissionais atuantes no atendimento de pacientes acometidos por infecções causadas por BGNs, assim como na orientação para formulação de protocolos de tratamentos dentro dos hospitais brasileiros. A seguir são apresentadas as tabelas com as principais recomendações, que ficarão para consulta pública de modo a permitir que diferentes partes interessadas revisem e forneçam sugestões sobre o conteúdo do documento. Esse processo é fundamental para garantir a transparência, a inclusão de diversas perspectivas para aprimorar a qualidade do documento, o qual será finalizado para publicação na sua versão integral.

Pensamos ainda que este documento possa impulsionar a discussão para ampliar o acesso a métodos diagnósticos e novos antimicrobianos também em hospitais públicos brasileiros. Para contribuir, pode escrever para [consultapublica@infectologia.org.br](mailto:consultapublica@infectologia.org.br)

**Alberto Chebabo**

Diretor Médico do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ

Gerente de Relacionamento Médico da DASA

Membro do Comitê Assessor de Emergências da Prefeitura do Rio de Janeiro e da SVS/MS

### **Princípios gerais**

A epidemiologia das infecções por BGN-MR brasileira é complexa e o agente etiológico, bem como seu perfil de sensibilidade e mecanismos de resistência presentes, podem variar entre instituições de uma mesma região e inclusive entre unidades de uma mesma instituição, sendo assim é de fundamental importância que os prescritores em conjunto com os laboratórios de microbiologia e, se necessário, contando com o apoio dos LACENs sejam capazes de conhecer a epidemiologia destas infecções, incluindo os principais fatores de risco para aquisição das mesmas em suas respectivas instituições.

### **Detecção de Carbapenemases**

Testes de detecção de carbapenemases podem representar um custo na rotina laboratorial, porém, os recomenda-se que laboratórios implementem testes rápidos (fenotípico, imunocromatográfico ou PCR) para a detecção de carbapenemases. Essa conduta é importante pois permite a seleção da terapia antimicrobiana mais apropriada enquanto se aguarda os resultados dos testes de sensibilidade.

Recomendamos que sejam realizados testes fenotípicos rápidos, como o Carba NP e o BlueCarba. Isolados identificados fenotipicamente como produtores de carbapenemases por esses testes podem então ser encaminhados para confirmação das classes das carbapenemases.

### **Tempo de tratamento**

Neste documento, não foram recomendados tempos de tratamento, que devem ser individualizados levando em consideração as evidências científicas, que, geralmente, respaldam o menor tempo de tratamento possível. O controle do foco infeccioso, como drenagem de abscessos e remoção de cateteres é de fundamental importância para redução do tempo de tratamento e adequada resolução da infecção.

### **Agente antimicrobiano de escolha**

Se determinado patógeno é sensível a um agente antimicrobiano de menor espectro de ação antimicrobiana, e esse agente esteja indicado para a síndrome infecciosa específica, deve ser dada preferência à prescrição do antimicrobiano de menor espectro, reduzindo, assim, o impacto secundário e indesejável na microbiota natural do paciente.

### **Dosagem do antimicrobiano**

As doses sugeridas neste documento levam em consideração as características dos BGN-MRs para as quais os antimicrobianos estão sendo indicados (Tabela 1).

**Tabela 1. Sugestão de dosagem de antibióticos para o tratamento de infecções por bacilos gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos em adultos, assumindo função renal e hepática normal**

|  |  |
|--|--|
| Amicacina                              | <b>Cistite não complicada:</b> 15 mg/kg, IV, uma vez ao dia<br><b>Pielonefrite ou infecções complicadas do trato urinário:</b> 15 mg/kg IV uma vez ao dia. <b>Outras Infecções:</b> 20 mg/kg IV uma vez ao dia.  |
| Ampicilina-sulbactam                   | <b>Administrar dose diária total de 9 a 12 gramas de sulbactam através de um dos seguintes esquemas:</b><br>9 g de ampicilina-sulbactam (6 g de ampicilina, 3 g de sulbactam) IV, 6/6 8/8h, em 4 horas, <b>ou</b><br>27 g de ampicilina-sulbactam (18 g de ampicilina, 9 g de sulbactam) IV em infusão contínua durante 24 horas   |
| Cefepima                               | <b>Cistite não complicada:</b> 2g IV 8/8h, infundida por 30 minutos<br><b>Outras infecções:</b> 2 g IV 8/8h, em 3 horas  |
| Ceftazidima                            | 2,0 g IV, 8/8 h, em 3 horas  |
| Ceftazidima-avibactam                  | 2,5 g IV, 8/8 h, em 2 ou 3 horas   |
| Ceftazidime-avibactam + aztreonam      | <b>Ceftazidima-avibactam:</b> 2,5 g, IV, 8/8 h, em 3 horas +<br><b>Aztreonam</b> 2 g, IV, 8/8 h em 3 horas (administrado simultaneamente)  |
| Ceftolozana-tazobactam                 | <b>Cistite não complicada:</b> 1,5 g, IV, 8/8h, em 1 hora<br><b>Outras infecções:</b> 3g IV, 8/8, em 3 horas   |
| Ciprofloxacino                         | <b>Cistite não complicada:</b> 400 mg IV 12/12 h ou 500 mg VO 12/12 h<br><b>Outras infecções ou infecções em qualquer sítio por <i>P. aeruginosa</i>:</b> 400 mg IV 8/8 h ou 750 mg VO 12/12 h   |
| Fosfomicina                            | <b>Cistite não complicada:</b> 3 g VO em dose única  |
| Gentamicina                            | <b>Cistite não complicada:</b> 5 mg/kg/dose IV uma vez ao dia<br><b>Pielonefrite ou infecções complicadas do trato urinário:</b> 7 mg/kg IV uma vez ao dia.  |
| Imipenem-cilastatina-relebactam        | 1,25 g, IV, 6/6 horas, em 30 minutos   |
| Levofloxacino                          | 750 miligramas IV ou VO a cada 24 horas  |
| Nitrofurantoína                        | <b>Cistite não complicada:</b> 100 mg, VO, 6/6h  |
| Polimixinas (Polimixina B e Colistina) | <b>Colistina:</b><br><b>Dose de ataque</b> (independente da gravidade da infecção, ou da taxa de filtração glomerular): 300 mg colistina (9.000.000 UI de colistimetato) em 1 hora. <b>Doses subsequentes</b> , iniciar 12 a 24 horas após dose de ataque: taxa de filtração glomerular >60ml/min: 300 mg colistina (9.000.000 UI de colistimetato)/ dia divididos de 8/8 ou 12/12h. Demais doses de manutenção, consultar diretrizes do consenso internacional sobre polimixinas (Tsuji BT, et al. Pharmacotherapy. 2019;39:10-39).<br><br><b>Polimixina B:</b> 2.5-3.0mg ou 25.000-30.000UI/kg/dia dividido de 12/12h: Dose de ataque para infecções graves: 2.0mg ou 20.000UI/kg. |
| Sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP)  | <b>Cistite não complicada:</b> 800+160 mg (SMX+TMP) IV/PO a cada 12 horas<br><b>Outras infecções:</b> 10-15 mg/kg/dia (componente TMP) IV/VO dividido de 6/6h, 8/8h ou 12/12h  |
| Tigeciclina                            | Dose de ataque: 200 mg IV, seguidos de 100 mg, IV, 12/12 h   |
| Tobramicina                            | <b>Cistite não complicada:</b> 5 mg/kg/dose IV uma vez ao dia  |

|  |   |
|--|---|
|  | <b>Pielonefrite ou infecções complicadas do trato urinário: 7 mg/kg IV uma vez ao dia</b> |
|--|---|

IV: intravenosa; VO: via oral; h, horas; mg/kg: miligramas por quilograma

## ***Enterobacterales* Resistente aos Carbapenêmicos (ERC)**

As *Enterobacterales* estão entre os isolados mais predominantes em infecções hospitalares em todo o mundo. A produção de carbapenemases representa o principal mecanismo de resistência aos carbapenêmicos. Embora KPC (classe A) seja a carbapenemase mais frequente na maioria dos hospitais brasileiros, o aumento da frequência de isolados produtores de NDM (classe B) tem aumentado, bem como a co-produção de carbapenemases de classes A e B.

Neste documento são considerados:

### **Antimicrobianos com atividade *in vitro*:**

- a. Categoria (S): “S entre parênteses” significa que não há pontos de corte para uso em monoterapia no antibiograma: Polimixina B ou colistina com CIM  $\leq$  2 mg/L ou aminoglicosídeos (S) para infecções sistêmicas
- b. Antimicrobianos sem critérios para interpretação dos resultados dos testes de sensibilidade para todas espécies de *Enterobacterales*
  - Tigeciclina: Só há pontos de corte estabelecidos para *Escherichia coli*. Isolados de outras espécies com CIM  $\leq$  0,5 mg/L foram considerados sensíveis.

### **Antimicrobianos com possibilidade de resgate da ação *in vivo*:**

1. Possuem janela terapêutica para otimização da posologia.
  - Meropenem: CIM 16-32 mg/L
  - Tigeciclina: CIM 1-2 mg/L

**Tabela 2. Recomendações terapêuticas para infecções por *Enterobacteriales* resistentes aos carbapenêmicos (ERC), considerando-se sensibilidade *in vitro* aos agentes indicados.**

| Sítio  | Preferencial  | Alternativo   |
|--|---|---|
| <b>ISOLADOS NÃO PRODUTORES DE CARBAPENEMASES</b>                               |   |   |
| Considerar as mesmas indicações sugeridas para isolados produtores de classe A |   |   |
| <b>ISOLADOS PRODUTORES DE CARBAPENEMASES</b>                                   |   |   |
| <b>Classe A (KPC, GES)</b>   |   |   |
| Cistite (Nota 1)   | Fosfomicina (Nota 2)<br>Nitrofurantoína (Nota 2)<br>Ciprofloxacino, levofloxacino<br>SMX-TMP      | Amicacina, gentamicina, tobramicina (Nota 3)  |
| Pielonefrite e ITU complicada  | Ciprofloxacino, levofloxacino (Nota 4)<br>Ceftazidima-avibactam, imipenem-relabactam (Nota 5 e 6) | Amicacina, gentamicina, tobramicina (Nota 7)<br>Colistina (ou Polimixina B) (Nota 8)                    |
| Pulmonar, Pele e Partes Moles, Primária de corrente sanguínea, Intra-abdominal | Ciprofloxacino, levofloxacino<br>Ceftazidima-avibactam, imipenem-relabactam (Notas 5 e 6)         | Polimixina B ou colistina em terapia combinada com meropenem, tigeciclina, ou aminoglicosídeos; Nota 9) |
| <b>Classe B (metalo-betalactamases: IMP, VIM e NDM) ± Classe A</b>             |   |   |
| ITU baixa (Nota 2)   | Fosfomicina (Nota 2)<br>Nitrofurantoína (Nota 2)<br>Ciprofloxacino, levofloxacino<br>SMX-TMP      | Amicacina, gentamicina, tobramicina (Nota 3)  |
| Pielonefrite e ITU complicada  | Ciprofloxacino, levofloxacino (Nota 4)<br>Ceftazidima-avibactam + aztreonam (Notas 10 e 11)       | Amicacina, gentamicina, tobramicina (Nota 7)<br>Polimixina (Nota 8)                                     |

|  |   |  |
|--|---|--|
| Pulmonar, Pele e Partes Moles, Primária de corrente sanguínea, intra-abdominal | Ciprofloxacino, levofloxacino (Nota 4)<br>Ceftazidima-avibactam + aztreonam (Notas 10 e 11) | Polimixina em terapia combinada com meropenem, tigeciclina, ou aminoglicosídeos; Nota 9) |
|--|---|--|

Nota 1. Por serem infecções de menor gravidade, antibióticos que apresentam concentração adequada no trato urinário podem ser utilizados em caso de sensibilidade. Nos casos em que nenhuma destas opções é possível, as recomendações para tratamento de pielonefrite devem ser utilizadas.

Nota 2. Fosfomicina ou nitrofurantoína são os agentes preferenciais somente para *E. coli*.

Nota 3. Quando o potencial de nefrotoxicidade é considerado aceitável, os aminoglicosídeos (amicacina tobramicina) são uma opção.

Nota 4. Ciprofloxacino ou levofloxacino pode ser prescrito por via oral quando o paciente estiver com condições de tratamento ambulatorial (hemodinamicamente estável, sem náusea e/ou vômitos e trânsito gastrointestinal normal).

Nota 5. Imipenem-relebactam tem atividade *in vitro* inferior à ceftazidima-avibactam contra *Enterobacterales* da família *Morganellaceae* (*Morganella* spp., *Proteus* spp. e *Providencia* spp.). Para as outras espécies de *Enterobacterales*, não há evidência que apoie o uso preferencial de um agente antimicrobiano em relação ao outro, nem o uso combinado desses agentes a outros antimicrobianos de classes distintas. Ambos devem ser utilizados em monoterapia.

Nota 6. Ceftazidima-avibactam e imipenem-relebactam não possuem atividade para isolados produtores de metalobetalactamase (MBL; classe B). Somente ceftazidima-avibactam possui atividade contra isolados produtoras de OXA-48. No Brasil, OXA-370 é a variante de OXA-48 mais frequentemente detectada.

Nota 7. Quando o potencial de nefrotoxicidade é considerado aceitável, os aminoglicosídeos são uma opção. Considerar tratamento em monoterapia com um dos agentes recomendados para as cistites complicadas, porém, não graves. Nas pielonefrites agudas, sugerimos que os aminoglicosídeos sejam utilizados em combinação com um segundo agente antimicrobiano preferencialmente categorizado como S, I ou (S), nessa ordem, ou com possibilidade de resgate da ação *in vivo*, como meropenem ou tigeciclina, se apresentarem as CIMs acima descritas. Os aminoglicosídeos devem ser a última a ser prescrita pelo maior potencial de nefrotoxicidade. A tigeciclina apresenta baixas concentrações urinárias e não deve estar entre as primeiras opções.

Nota 8. Para ITU, sugere-se que a colistina seja a opção preferencial por atingir maiores concentrações urinárias que a polimixina B.

Nota 9. Sugerimos que uma polimixina seja utilizada em combinação com um segundo agente antimicrobiano preferencialmente categorizado como S, I ou (S), nessa ordem, ou com possibilidade de resgate da ação *in vivo*, como meropenem ou tigeciclina, se apresentarem as CIMs acima descritas. Os aminoglicosídeos devem ser a última a ser prescrita pelo maior potencial de nefrotoxicidade.

Nota 10. Aztreonam não é hidrolisado pelas MBLs, mas pode ser hidrolisado por outras betalactamases produzidas pela bactéria. A combinação de ceftazidima-avibactam com aztreonam é associada à redução de falha terapêutica, mortalidade e tempo de internação em pacientes com bacteremia por *Enterobacterales* produtoras de MBL. Aztreonam deve ser infundido simultaneamente com ceftazidima-avibactam para melhor eficácia. Dados *in vitro* mostram que há sinergismo entre imipenem-relebactam e aztreonam, mas faltam dados clínicos sobre a segurança desta combinação.

Nota 11. A sensibilidade ao aztreonam-avibactam pode ser testada por disco-difusão ou fitas de gradiente. O sinergismo desta combinação também pode ser presumida pela técnica de pré-difusão em disco, ou eluição dos discos.

## ***P. aeruginosa* Resistentes aos Carbapenêmicos (PARC)**

### **Definição**

Embora o guideline da ESCMID e o documento guia da IDSA mencionem a classificação “difficult-to-treat resistance (DTR)”, optamos neste documento por utilizar apenas a classificação da OMS - *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos (PARC).

A resistência aos carbapenêmicos pode ser resultante da coexpressão de diferentes mecanismos (baixa permeabilidade da membrana externa (alteração de proteínas de membrana externa como OprD), hiperexpressão de bombas de efluxo (MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexXY e MexEF-OprN) e produção de AmpC) e/ou produção de carbapenemases. Também pode ocorrer a co-produção de carbapenemases de diferentes classes.

### **Sensibilidade *in vitro***

- A categoria "S" (sensível dose padrão): NÃO indica que há uma maior probabilidade de sucesso terapêutico do que para os antimicrobianos classificados como "I" (sensível, aumentando a exposição). **A categoria "I" indica a necessidade da prescrição de dose otimizada, em virtude de CIMs usualmente mais elevadas em para *P. aeruginosa* (curva de distribuição dos isolados abaixo do ECOFF mais desviada para à direita).**
- Os pontos de corte atuais para a polimixina B e a colistina refletem apenas os pontos de corte epidemiológicos (ECOFF) e escrito entre parênteses (S). “S entre parênteses” significa que não há pontos de corte para uso em monoterapia no antibiograma.
- Os pontos de corte clínicos para aminoglicosídeos são válidos apenas para infecções do trato urinário. Para outras infecções sistêmicas originadas de outro local, os ECOFFs são usados como ponto de corte, e apresentados entre parênteses (S), indicando que esses medicamentos podem ser usados apenas como parte da terapia combinada. “S entre parênteses” significa que não há pontos de corte para uso em monoterapia no antibiograma
- A detecção de carbapenemases, embora não essencial para a categorização da sensibilidade aos betalactâmicos, é útil para fins epidemiológicos e na seleção empírica do agente antimicrobiano mais apropriado para tratamento. Testes como CIM, Blue-Carba e Carba-NP, além de discos de carbapenêmicos com inibidores de beta-lactamases, são utilizados, mas apresentam limitações de sensibilidade e especificidade, especialmente para detecção da co-produção de carbapenemases. Os testes imunocromatográficos e moleculares são preferidos nesses casos.

**Tabela 3. Recomendações terapêuticas para infecções por *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos (PARC), considerando-se sensibilidade *in vitro* aos agentes indicados.**

| Sítio  | Preferencial   | Alternativo  |
|--|--|--|
| <b>ISOLADOS NÃO PRODUTORES DE CARBAPENEMASES (Nota 1)</b>                      |  |  |
| ITU baixa (Nota 2)   | Ciprofloxacino (Nota 2)<br>Amicacina, Tobramicina (Nota 3)<br>Piperacilina-tazobactam (Nota 4)<br>Ceftazidima, cefepima<br>Ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam (Nota 5) | Amicacina e tobramicina (Nota 6)<br>Colistina (ou polimixina B) (Nota 6)     |
| Pielonefrite e ITU complicada  | Ciprofloxacino (Nota 2)<br>Ceftazidima, cefepima,<br>Piperacilina-tazobactam (Nota 4)<br>Ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem-relabactam (Nota 5)                                   | Amicacina e tobramicina (Nota 6)<br>Colistina (ou polimixina B) (Nota 7 e 8) |
| Pulmonar, Pele e Partes Moles, Primária de corrente sanguínea, Intra-abdominal | Ciprofloxacino (Nota 1)<br>Ceftazidima, cefepima (Nota 1)<br>Piperacilina-tazobactam (Nota 4)<br>Ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam, imipenem-relabactam (Nota 5)                           | Polimixina B ou Colistina em terapia combinada (Nota 8)                      |
| <b>ISOLADOS PRODUTORES DE CARBAPENEMASES</b>                                   |  |  |
| Classe A (KPC, GES)  |  |  |
| ITU baixa (Nota 2)   | Ciprofloxacino (Nota 2)<br>Amicacina, Tobramicina (Nota 3)<br>Ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam (Nota 5)  | Colistina (ou polimixina B) (Nota 7)   |
| Pielonefrite e ITU complicada  | Ciprofloxacino (Nota 2)<br>Ceftazidima-avibactam, imipenem-  | Amicacina e tobramicina (Nota 6)<br>Colistina (ou polimixina B) (Nota 7 e 8) |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | relabactam (Nota 9)  |  |
| Pulmonar, Pele e Partes Moles, Primária de corrente sanguínea, Intra-abdominal | Ciprofloxacino<br>Ceftazidima-avibactam, imipenem-relabactam (Nota 9)  | Polimixina B ou colistina em terapia combinada (Nota 8)  |
| <b>Classe B (SPM, IMP, VIM e NDM) ± Classe A</b>                               |  |  |
| ITU baixa (Nota 2)   | Ciprofloxacino (Nota 2)<br>Amicacina, Tobramicina (Nota 3)<br>Colistina  | Ceftazidima-avibactam + aztreonam, (Nota 10)   |
| Pielonefrite e ITU complicada  | Ciprofloxacino (Nota 2)<br>Ceftazidima-avibactam + aztreonam, (Nota 10 e 11)<br>Polimixina B ou colistina combinada com Ceftazidima-avibactam + aztreonam (Nota 10 e 12) | Amicacina e tobramicina (Nota 6)<br>Colistina (ou Polimixina B) em terapia combinada com antimicrobiano que não ceftazidima-avibactam + aztreonam (Nota 8) |
| Pulmonar, Pele e Partes Moles, Primária de corrente sanguínea, Intra-abdominal | Ciprofloxacino<br>Ceftazidima-avibactam + aztreonam, (Nota 12)<br>Polimixina B ou colistina combinada com Ceftazidima-avibactam + aztreonam (Nota 10 e 12)               | Polimixina B ou colistina em terapia combinada com antimicrobiano que não ceftazidima-avibactam + aztreonam (Nota 8)                                       |

Nota 1. Se o isolado de *P. aeruginosa* for sensível a agentes de menor espectro (ceftazidima, cefepima, piperacilina-tazobactam, fluoroquinolonas, como ciprofloxacino, levofloxacino), estes devem ser preferidos em relação a outros agentes, evitando exposição desnecessária aos mesmos. A escolha do agente deve levar em consideração parâmetros farmacocinéticos e alvos farmacodinâmicos, bem como a gravidade, sítio, inóculo e controle de foco da infecção. Para infecções graves e/ou pacientes neutropênicos, considerar a prescrição de ceftolozana-tazobactam como tratamento preferencial. Na impossibilidade do uso desta combinação, considerar o uso de agentes tradicionais em combinação para os casos graves e/ou pacientes neutropênicos.

Nota 2. Prescrever preferencialmente ciprofloxacino por via oral quando o paciente estiver com condições de tratamento ambulatorial (hemodinamicamente estável, sem náusea e/ou vômitos e trânsito gastrointestinal normal).

Nota 3. Quando o potencial de nefrotoxicidade é considerado aceitável, os aminoglicosídeos (amicacina tobramicina) podem ser uma opção. O uso de gentamicina é não recomendado para o tratamento de *P. aeruginosa* e seus pontos de corte clínicos foram retirados do documento do BrCAST/EUCAST.

Nota 4. Quando for necessário a determinação da concentração inibitória mínima de piperacilina-tazobactam, sugere-se que seja utilizada a técnica de microdiluição em caldo. Apesar de amplamente utilizados com esta finalidade, os sistemas automatizados e os métodos de difusão em gradiente mostraram porcentagens inaceitáveis de erros muito graves (falsa sensibilidade) e erros leves em comparação à microdiluição em caldo.

Nota 5. Embora essas novas combinações de beta-lactâmicos com inibidores de betalactamases sejam contempladas como a primeira escolha no tratamento de várias infecções causadas por *P. aeruginosa*, seu uso deve ser racional e outras variáveis devem ser consideradas, como gravidade, inóculo, idade, comorbidades como disfunção renal e controle do foco infeccioso. Para casos graves, com instabilidade hemodinâmica e sem controle do foco, os novos beta-lactâmicos com inibidores de betalactamases devem ser considerados como a primeira escolha para o tratamento de *P. aeruginosa*. Para isolados não produtores de carbapenemases, sugere-se que a ceftolozana-tazobactam seja a opção preferencial para preservar a atividade de ceftazidima-avibactam e imipenem-relebactam para os isolados de ERC e PARC produtores de carbapenemases de classe A ou co- produção de carbapenemases classe A e B.

Nota 6. Quando o potencial de nefrotoxicidade é considerado aceitável, os aminoglicosídeos (amicacina e tobramicina) são podem ser uma opção. Considerar tratamento em monoterapia com um dos agentes recomendados para as cistites complicadas, porém, não graves. Nas pielonefrites agudas, sugerimos que os aminoglicosídeos sejam utilizados em combinação com um segundo agente antimicrobiano preferencialmente categorizado como S, I ou (S), nessa ordem, ou com possibilidade de resgate da ação in vivo, como meropenem, se apresentarem as CIMs acima descritas. A combinação aminoglicosídeos com polimixinas deve ser a última a ser prescrita pelo maior potencial de nefrotoxicidade.

Nota 7. Para ITU, a colistina é indicada por atingir maiores concentrações urinárias que a polimixina B.

Nota 8. Sugerimos que a colistina/polimixina B seja utilizada em combinação com um segundo agente antimicrobiano categorizado como S, I ou (S), exceto para infecções do trato urinário. Nesses casos, sugere-se que a colistina seja a opção preferencial por atingir maiores concentrações urinárias que a polimixina B. Os aminoglicosídeos devem ser a última opção a ser prescrita pelo maior potencial de nefrotoxicidade.

Nota 9. Não há evidência que apoie o uso preferencial de um agente antimicrobiano em relação ao outro, nem o uso combinado desses agentes a outros antimicrobianos de classes distintas. Ambos devem ser utilizados em monoterapia.

Nota 10. A combinação de ceftazidima-avibactam com aztreonam pode ser sinérgica contra certos isolados de *P. aeruginosa*, mas a sua eficácia pode variar dependendo das  $\beta$ -lactamases especificamente produzidas e/ou presença de mutações em PBP3.

Nota 11. Utilizar a combinação ceftazidima-avibactam com aztreonam contra PARC produtora de metalo-beta-lactamase, sem associação com um outro antimicrobiano, somente se houver teste de sensibilidade (CIM de aztreonam-avibactam  $\leq 8/4$  ou  $16/8$  mg/L), ou para infecções não graves. A sensibilidade à aztreonam-avibactam não pode ser inferida a partir do teste de sinergismo, e o mecanismo descrito na nota 10 pode estar presente.

Nota 12. Em infecções graves por PARC produtora de metalo-beta-lactamase e/ou em pacientes com instabilidade hemodinâmica, recomendamos que ceftazidima-avibactam com aztreonam seja associada a um outro antimicrobiano (primeira opção, uma polimixina), se não houver teste de sensibilidade ao aztreonam-avibactam (vide nota 10 e 11).

## ***Acinetobacter baumannii* Resistente aos Carbapenêmicos (ABRC)**

Embora a produção de carbapenemases de classe A (KPC) ou B (IMP-1, IMP-10, NDM-1) tenham sido descritas em isolados brasileiros de ABRC, a produção de carbapenemases de classe D, como OXA-23 e OXA-72, é a mais frequentemente detectada nestes isolados. Uma vez que não existem inibidores de carbapenemases de classe B disponíveis clinicamente, nem inibidores de classe D aprovados para uso clínico no Brasil, a detecção de carbapenemases é de menor relevância na rotina laboratorial quando o isolado apresentar resistência aos carbapenêmicos.

É recomendada a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) pela técnica de microdiluição em caldo para polimixina B/colistina, tigeciclina e ampicilina-sulbactam contra os isolados de *A. baumannii* resistente aos carbapenêmicos (ABRC).

Neste documento são considerados:

### **Antimicrobianos com atividade *in vitro*:**

- c. Categoria S ou I [sensível aumentando exposição] no antibiograma: Ciprofloxacino e SMX-TMP;
- d. Categoria (S) [S entre parênteses significa que não há pontos de corte para uso em monoterapia] no antibiograma: Polimixina B ou colistina com CIM  $\leq 2$  mg/L ou aminoglicosídeo (S)
- e. Antimicrobianos sem critérios para interpretação dos resultados dos testes de sensibilidade. Considerar com atividade *in vitro* se:
  - Tigeciclina: CIM  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/mL}$  (baseados nos pontos de corte PK/PD dos documentos anteriores do BrCAST e no documento “When there are no breakpoints in breakpoint tables?” versão 2024-02-29.)
  - Ampicilina-sulbactam: CIM  $\leq 8/4$   $\mu\text{g/mL}$  de (baseados nos pontos de corte PK/PD dos documentos anteriores do BrCAST e no documento “When there are no breakpoints in breakpoint tables?” versão 2024-02-29.).

### **Antimicrobianos com possibilidade de resgate da ação *in vivo*:**

1. Evidências de ação antimicrobiana em estudos de PK/PD com CIMs próximas das CIMs consideradas como atividade *in vitro*, **E**

2. Possuem janela terapêutica para otimização da posologia.

- Ampicilina-sulbactam: CIM 32/16 - 64/32 mg/mL (para o *A. baumannii* o componente ativo é sulbactam 16 ou 32 mg/mL);
- Tigeciclina: CIM 1 - 2 mg/mL;
- Meropenem: CIM 16 - 32 mg/mL.

**As polimixinas e os aminoglicosídeos não se enquadram nestas definições porque não preenchem os critérios acima.** Fluoroquinolonas e SMX-TMP poderiam ser consideradas; porém, faltam evidências da ação antimicrobiana em estudos de PK/PD com CIMs próximas das CIMs consideradas como atividade *in vitro*.

**Tabela 4. Recomendações terapêuticas para infecções por *A. baumannii* resistentes aos carbapenêmicos (ABRC), considerando-se sensibilidade *in vitro* aos agentes indicados.**

| Sítio   | Preferencial   | Alternativo  |
|---|--|--|
| Cistite   | Ampicilina-sulbactam<br>SMX-TMP<br>Ciprofloxacino  | Amicacina, gentamicina, tobramicina<br><br>Colistina/ Polimixina B (Nota 1)<br><br>Tigeciclina (nota 2)  |
| Pielonefrite e ITU complicada   | Ampicilina-sulbactam<br>SMX-TMP<br>Ciprofloxacino  | Amicacina, gentamicina, tobramicina em terapia combinada (Nota 3)<br><br>Colistina (ou polimixina B) em terapia combinada (nota 1 e 4)   |
| Pulmonar, Pele e Partes Moles, Primária de corrente sanguínea, Intra-abdominal (Nota 5) | Polimixina B/colistina + Ampicilina-sulbactam<br>Polimixina B/colistina + Tigeciclina (Nota 6)<br>Ampicilina-sulbactam + Tigeciclina (Nota 6)<br>Polimixina B/colistina OU Ampicilina-sulbactam OU Tigeciclina + SMX-TMP OU Ciprofloxacino | Polimixina B/colistina + tigeciclina (Nota 2, 6 e 7)<br><br>Polimixina B/colistina + ampicilina-sulbactam (Nota 8)<br><br>Polimixina B/colistina + meropenem (nota 9)<br><br>Polimixina B/colistina + aminoglicosídeo (Nota 10)<br><br>Polimixina B/colistina + Ampicilina-sulbactam + tigeciclina (nota 11) |

Nota 1. Para ITU, a colistina é indicada por atingir maiores concentrações urinárias que a polimixina B. Para ITU baixa sem sinais de gravidade, considerar monoterapia com um dos agentes que exibe atividade *in vitro*.

Nota 2. A tigeciclina exibe baixas concentrações urinárias, não sendo recomendada preferencialmente para o tratamento destas infecções.

Nota 3. Quando o potencial de nefrotoxicidade é considerado aceitável, os aminoglicosídeos são uma opção. Considerar tratamento em monoterapia com um dos agentes recomendados para as cistites complicadas, porém, não graves. Nas pielonefrites agudas, sugerimos que os aminoglicosídeos sejam utilizados em combinação com um segundo agente

antimicrobiano preferencialmente categorizado como S, I ou (S), nessa ordem, ou com possibilidade de resgate da ação *in vivo*, como meropenem, se apresentar as CIMs acima descritas. As polimixinas devem ser a última a ser prescrita pelo maior potencial de nefrotoxicidade.

Nota 4. Sugerimos reservar para ITUs de maior gravidade. Considerar tratamento em monoterapia com um dos agentes recomendados para as cistites complicadas, porém, não graves. Nas pielonefrites agudas, sugerimos que as polimixinas sejam utilizados em combinação com um segundo agente antimicrobiano preferencialmente categorizado como S, I ou (S), nessa ordem, ou com possibilidade de resgate da ação *in vivo*, como meropenem, se apresentar as CIMs acima descritas. Os aminoglicosídeos devem ser a última a ser prescrita pelo maior potencial de nefrotoxicidade.

Nota 5. Não há evidência clínica de superioridade de um esquema de combinação sobre outro, nem de esquemas contendo polimixinas sobre esquemas não contendo polimixinas.

Nota 6. A tigeciclina exibe baixas concentrações séricas, não sendo recomendada preferencialmente para o tratamento de infecções primárias de corrente sanguínea.

Nota 7. A tigeciclina é opção se preencher os critérios de possibilidade de resgate de ação *in vivo* (ver CIMs acima).

Nota 8. A ampicilina-sulbactam é opção se preencher os critérios de possibilidade de resgate de ação *in vivo* (ver CIMs acima).

Nota 9. Meropenem como última opção, no caso somente deste antimicrobiano preencher os critérios de possibilidade de resgate de ação *in vivo* (ver CIMs acima). Não utilizar como opção terapêutica em monoterapia mesmo que para ITU baixa sem sinais de gravidade.

Nota 10. Sugerimos que a combinação de polimixinas e aminoglicosídeos seja a última a ser prescrita pelo maior potencial de nefrotoxicidade.

Nota 11. Considerar a prescrição de 3 agentes se polimixina (S) e nenhum outro agente preencher os critérios de possibilidade de resgate de ação *in vivo* (ver CIMs acima).

## Recomendações terapêuticas para infecções por *S. maltophilia* e *Burkholderia* spp.

*S. maltophilia* e *Burkholderia* spp. são bacilos Gram-negativos, não fermentadores da glicose, com caráter ubiqüitário, presentes em ambientes úmidos, e no caso da *Burkholderia* spp. também no solo. Esses BGN destacam-se por já apresentarem diferentes mecanismos intrínsecos de resistência bacteriana.

*S. maltophilia* produzem betalactamases denominadas L1 (carbapenemase de classe B) e L2 (cefalosporinases) que conferem resistência intrínseca aos beta-lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, aztreonam e carbapenêmicos. Esta espécie também é intrinsecamente resistente aos aminoglicosídeos e à tetraciclina. Além disso, isolados de *S. maltophilia* frequentemente abrigam determinantes de resistência às quinolonas Smqnr que interferem na ligação da fluoroquinolona às topoisomerasas e hiperexpressão de bombas de efluxo.

No Brasil, os antimicrobianos que apresentam atividade contra *S. maltophilia* e são aprovados para uso clínico são: ceftazidima-avibactam, SMX-TMP, levofloxacino e tigeciclina. De acordo com as recomendações do BrCAST, existem pontos de corte somente para a combinação SMX-TMP. Isolados com CIM,  $\leq 0,001$ ; entre 0,002 e 4 e  $> 4$  mg/L são classificados como sensíveis, sensíveis aumentando a exposição e resistentes, respectivamente.

Neste documento são considerados:

### Antimicrobianos com atividade *in vitro*:

- a. Categoria S ou I [sensível aumentando exposição] no antibiograma: SMX-TMP;
- b. Antimicrobianos sem critérios para interpretação dos resultados dos testes de sensibilidade:
  - Aztreonam: CIM,  $\leq 16$  mg/L (Baseados nos dados de *P. aeruginosa*)
  - Ceftazidima-avibactam: CIM,  $\leq 8$  mg/L (Baseados nos dados de *P. aeruginosa*)
  - Tigeciclina: CIM  $\leq 0,5$  mg/L (baseados nos pontos de corte PK/PD dos documentos anteriores do BrCAST e no documento “When there are no breakpoints in breakpoint tables?” versão 2024-02-29.)
  - Levofloxacino: CIM  $\leq 0,5$  mg/L (baseados nos pontos de corte PK/PD dos documentos anteriores do BrCAST e no documento “When there are no breakpoints in breakpoint tables?” versão 2024-02-29.)

**Tabela 5. Recomendações terapêuticas para infecções por *S. maltophilia***

| <b>Opções terapêuticas (Notas 1)</b> |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Preferencial</b>                  | <b>Alternativo</b>                         |
| SMX-TMP + tigeciclina                | Ceftazidima-avibactam + aztreonam (Nota 2) |
| SMX-TMP + levofloxacino              |  |

Nota 1. Para tratamento de infecções moderadas e graves ou tratamento de infecções em hospedeiros imunocomprometidos, a terapia combinada tem sido uma estratégia recomendada embora as evidências clínicas corroborando essa recomendação sejam limitadas.

Nota 2. Ceftazidima-avibactam e aztreonam podem ser uma alternativa em pacientes com maior gravidade clínica e contraindicação para uso de outros antimicrobianos ou falha terapêutica aos esquemas iniciais com SMX-TMP. Recomenda-se a realização de teste de suscetibilidade (CIM). Utilizar a combinação ceftazidima-avibactam com aztreonam contra *S. maltophilia*, sem associação com um outro antimicrobiano, somente se houver teste de sensibilidade (CIM de aztreonam-avibactam  $\leq 8/4$  ou  $16/8$  mg/L), ou para infecções não graves. A sensibilidade à aztreonam-avibactam não pode ser inferida a partir do teste de sinergismo. Se combinação, considerar associação com uma das outras opções disponíveis.

## Recomendações terapêuticas para infecções pelo Complexo *Burkholderia cepacia*

O complexo *Burkholderia cepacia* (Bcc, *Burkholderia cepacia complex*) é constituído atualmente por 24 espécies geneticamente distintas, designadas genomovares, sendo considerado como o principal grupo de importância clínica. O tratamento das infecções causadas por Bcc é desafiador, já que essas bactérias apresentam resistência intrínseca e adquirida a muitas das classes de antibióticos, além de ser formadoras de biofilmes. A resistência intrínseca (penicilinas, cefalosporinas (exceto ceftazidima), aztreonam, aminoglicosídeos, fosfomicina e polimixinas) parece ser heterogênea entre os membros do complexo, refletindo uma característica específica de cada espécie.

O BrCAST e EUCAST não recomendam a realização de TSA para guiar a terapia de infecções por Bcc. Apesar da limitação das evidências, recomendamos que as infecções graves por Bcc sejam tratadas com SMX-TMP em combinação com meropenem ou ceftazidima ou levofloxacina. Há também relatos de caso que reportam o sucesso de ceftazidima-avibactam no tratamento de infecções causadas por Bcc. Não há evidência para sugerir o uso de ceftazidima-avibactam em monoterapia ou terapia combinada, nem se é o emprego de antimicrobianos, como o meropenem e a ceftazidima, em infusão prolongada teria benefício clínico sobre a administração rápida.

### Antimicrobianos com atividade *in vitro*:

- SMX-TMP: CIM  $\leq 4$  mg/mL (baseados nos pontos de corte de para o *A. baumannii* e *Stenotrophomonas maltophilia*. Obs: TMP:SMX na proporção de 1:19. Os pontos de interrupção são expressos como concentração de TMP) ;
- Meropenem: CIM  $\leq 2$  mg/mL (baseados nos pontos de corte PK/PD dos documentos anteriores do BrCAST e no documento “When there are no breakpoints in breakpoint tables?” versão 2024-02-29.)
- Ceftazidima: CIM  $\leq 4$  mg/mL (baseados nos pontos de corte PK/PD dos documentos anteriores do BrCAST e no documento “When there are no breakpoints in breakpoint tables?” versão 2024-02-29.)
- Ceftazidima-avibactam: CIM  $\leq 8/4$  mg/mL (baseados nos pontos de corte de *P. aeruginosa*).

**Antimicrobianos com possibilidade de resgate da ação *in vivo*:**

- Meropenem: CIM 16 - 32 mg/mL.
- Ceftazidima: CIM = 8 mg/mL (baseados nos pontos de corte de *P. aeruginosa*).

**Tabela 6. Recomendações terapêuticas para infecções pelo Complexo *Burkholderia cepacia***

| <b>Opções terapêuticas (Nota 1)</b>   |                                |
|---|--------------------------------|
| <b>Preferencial</b>   | <b>Alternativo</b>             |
| SMX-TMP + Meropenem (Nota 2)<br>SMX-TMP + Ceftazidima (Nota 2)<br>SMX-TMP + Levofloxacino | Ceftazidima-avibactam (Nota 3) |

Nota 1. Não há evidência que apoie o uso preferencial de um agente antimicrobiano em relação ao outro. Maior experiência clínica relatada com SMX-TMP.

Nota 2. Não há evidência de benefício clínico com a administração meropenem ou ceftazidima, em infusão prolongada.

Nota 3. Não há evidência para sugerir o uso de ceftazidima-avibactam em monoterapia ou terapia combinada

## **Enterobacterales Produtores de $\beta$ -lactamase de espectro estendido (ESBL)**

**Tabela 7. Recomendações terapêuticas para infecções por *Enterobacterales* produtores de  $\beta$ -lactamase de espectro estendido (ESBL), considerando-se sensibilidade *in vitro* aos agentes indicados.**

| <b>Sítio</b>   | <b>Preferencial</b>   | <b>Alternativo</b>  |
|--|---|---|
| Cistite (Nota 1)   | Fosfomicina (Nota 1)<br>Nitrofurantoína (Nota 1)<br>Ciprofloxacino, levofloxacino (Nota 2)<br>SMX-TMP(Nota 2) | Amicacina, gentamicina, tobramicina (Nota 3)<br>Ertapenem, imipenem, meropenem  |
| Pielonefrite e ITU complicada  | Ciprofloxacino, levofloxacino (Nota 2)<br>Ertapenem, imipenem, meropenem                                      | Amicacina, gentamicina, tobramicina (Nota 3 e 4)<br>Ceftolozana-tazobactam (Nota 5)                                     |
| Pulmonar, Pele e Partes Moles, Primária de corrente sanguínea, Intra-abdominal | Ertapenem, imipenem, meropenem (Nota 6)   | Ciprofloxacino, levofloxacino<br>Ceftolozana-tazobactam (Nota 5)<br>Ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam (Nota 7) |

Nota 1. Fosfomicina ou nitrofurantoína são os agentes preferenciais somente para *E. coli*.

Nota 2. Ciprofloxacino/ levofloxacino ou SMX-TMP podem ser prescrito por via oral quando o paciente estiver com condições de tratamento ambulatorial (hemodinamicamente estável, sem náusea e/ou vômitos e trânsito gastrointestinal normal).

Nota 3. Quando o potencial de nefrotoxicidade é considerado aceitável, os aminoglicosídeos são uma opção.

Nota 4. Considerar tratamento em monoterapia com um dos agentes recomendados para as cistites complicadas, porém, não graves. Nas pielonefrites agudas, sugerimos que os aminoglicosídeos sejam utilizados em combinação com um segundo agente antimicrobiano preferencialmente categorizado como S.

Nota 3. Deve-se avaliar os potenciais efeitos colaterais das fluoroquinolonas individualmente para cada paciente, tais como disglícemia (hipoglicemia ou hiperglicemia) em diabéticos, tendinopatias, incluindo rotura do tendão de Aquiles, confusão mental em idosos, além de sua contra-indicação em gestantes e crianças, devendo-se comparar com as opções terapêuticas anteriores.

Nota 4. Ciprofloxacino ou levofloxacino pode ser prescrito por via oral quando o paciente estiver com condições de tratamento ambulatorial (hemodinamicamente estável, sem náusea e/ou vômitos e trânsito gastrointestinal normal).

Nota 5. Apesar de ceftolozana-tazobactam ter demonstrado ser uma opção efetiva no tratamento de infecções causadas por isolados produtores de ESBL, esta combinação deve ser reservada para o tratamento de infecções por PARC ou mistas (ESBL + *P. aeruginosa*)

Nota 6. Os carbapenêmicos constituem a opção preferencial especialmente em pacientes com bacteremia e/ou sepse.

Nota 7. Embora ceftazidima-avibactam e imipenem-relebactam tenham atividade contra isolados produtores de ESBL, estes antimicrobianos devem ser reservados para o tratamento das infecções por BGN resistentes aos carbapenêmicos.

## **Enterobacterales Produtores de $\beta$ -lactamase AmpC**

**Tabela 8. Recomendações terapêuticas para infecções por *Enterobacterales* produtores de  $\beta$ -lactamase AmpC, considerando-se sensibilidade *in vitro* aos agentes indicados.**

| Sítio  | Preferencial   | Alternativo  |
|--|--|--|
| Cistite (Nota 1)   | Nitrofurantoína (Nota 1)<br>Ciprofloxacino, levofloxacino (Nota 2)<br>SMX-TMP (Nota 2)                             | Amicacina, gentamicina, tobramicina (Nota 3)<br>Cefepima<br>Ertapenem, imipenem, meropenem |
| Pielonefrite e ITU complicada  | Ciprofloxacino, levofloxacino (Notas 2)<br>SMX-TMP (Nota 2)<br>Cefepima (Nota 4)<br>Ertapenem, imipenem, meropenem | Amicacina, gentamicina, tobramicina (Nota 5)   |
| Pulmonar, Pele e Partes Moles, Primária de corrente sanguínea, Intra-abdominal | Cefepima (Nota 4)<br>Ertapenem, imipenem, meropenem (Nota 6)   | Ciprofloxacino, levofloxacino<br>Ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactan (Nota 7)       |

Nota 1. Nitrofurantoína são os agentes preferenciais para *E. coli* e podem ter atividade contra *Klebsiella* spp. e *Citrobacter* spp.

Nota 2. Ciprofloxacino/ levofloxacino ou SMX-TMP podem ser prescrito por via oral quando o paciente estiver com condições de tratamento ambulatorial (hemodinamicamente estável, sem náusea e/ou vômitos e trânsito gastrointestinal normal).

Nota 3. Quando o potencial de nefrotoxicidade é considerado aceitável, os aminoglicosídeos são uma opção.

Nota 4. Não recomendado em infecções por Enterobacterales com maior potencial de desrepressão de AmpC (*Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii* e *Klebsiella aerogenes*) que sejam I ou R a pelo menos uma cefalosporina de terceira geração.

Nota 5. Considerar tratamento em monoterapia com um dos agentes recomendados para as cistites complicadas, porém, não graves. Nas pielonefrites agudas, sugerimos que os aminoglicosídeos sejam utilizados em combinação com um segundo agente antimicrobiano preferencialmente categorizado como S.

Nota 6. Os carbapenêmicos constituem a opção preferencial especialmente em pacientes graves (instabilidade hemodinâmica, bacteremia e/ou focos infecciosos não controlados).

Nota 7. Embora ceftazidima-avibactam e imipenem-relebactam tenham atividade contra isolados produtores de AmpC, estes antimicrobianos devem ser reservados para o tratamento das infecções por BGN resistentes aos carbapenêmicos. O tratamento com ceftolozana-tazobactam não foi recomendado devido à falta de dados clínicos para respaldar o seu uso.