

DIRETRIZ BRASILEIRA PARA GRAM-NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

O Guia Completo que Você Precisava!

A gente conta o que ninguém te conta
sobre o novo guideline da SBI



SUMÁRIO

Introdução	3
Entendendo os mecanismos de resistência: por que isso importa?	4
→ Carbapenemases: as vilãs da história	4
→ Esbl e Ampc: as coadjuvantes que complicam	4
Interpretando os testes de sensibilidade: o guia prático	5
→ Enterobacterales resistentes a carbapenêmicos (CRE): o tratamento detalhado	6
→ CRE Produtoras de Carbapenemase Classe A (KPC)	6
CRE Produtoras de Carbapenemase Classe B (Metallo-beta-lactamase - MBL)	7
CRE Produtoras de Carbapenemase Classe D (OXA-48-like)	8
CRE Não Produtoras de Carbapenemase	9
Acinetobacter baumannii Resistente a Carbapenêmicos (CRAB): O Pesadelo das UTIs	10
Pseudomonas aeruginosa Resistente a Carbapenêmicos (CRPA): A Especialista em Resistência	11
→ CRPA Não Produtora de Carbapenemase	11
CRPA Produtora de Carbapenemase (geralmente MBL)	12
Enterobacterales Produtoras de ESBL e AmpC: As Mais Comuns	12
Stenotrophomonas maltophilia: A Naturalmente Resistente	145
Burkholderia cepacia complex (Bcc): O Pesadelo da Fibrose Cística	16
Infecções em Sítios Difíceis de Tratar: Considerações Especiais	17
→ CONSIDERAÇÕES FINAIS: O Que a Diretriz Nos Ensina	18
Referência	19

INTRODUÇÃO

E aí, pessoal! Preparados para mergulhar de cabeça no novo guideline da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) para o tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas multirresistentes (MDR-GNB)? 🍷

A situação no Brasil é crítica. Dados recentes da ANVISA mostram que em UTIs brasileiras, 14,2% dos isolados de *Klebsiella pneumoniae* são resistentes a carbapenêmicos (CRKP), seguidos por 9,8% de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos (CRAB) e quase um quarto dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa* em UTIs são resistentes a carbapenêmicos. Isso não é brincadeira!

Neste ebook, vamos destrinchar as principais recomendações da SBI, com doses, mecanismos de resistência, considerações farmacocinéticas e tudo o que você precisa para tomar decisões embasadas na linha de frente. Vamos te dar não apenas o "o quê", mas também o "por quê" e o "como".

Pegue seu café (ou chá, ou energético, sem julgamentos aqui), ajuste o jaleco e venha com a gente. Tá na mão!

ENTENDENDO OS MECANISMOS DE RESISTÊNCIA: POR QUE ISSO IMPORTA?

Antes de falarmos de tratamento, precisamos entender o inimigo. A diretriz enfatiza que conhecer o mecanismo de resistência é fundamental para escolher a terapia adequada. Não é mais suficiente saber apenas que a bactéria é "resistente a carbapenêmicos". Precisamos saber como ela é resistente.

CARBAPENEMASES: AS VILÃS DA HISTÓRIA

As carbapenemases são enzimas que degradam os carbapenêmicos (e muitos outros beta-lactâmicos). Elas são classificadas em classes moleculares, e cada classe tem suas particularidades:

CLASSE A (SERINA-BETA-LACTAMASES):

- KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) - A mais comum no Brasil.
- Hidrolisam penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos.
- Inibidas por: Avibactam, Relebactam, Vaborbactam.

CLASSE B (METALO-BETA-LACTAMASES - MBL):

- NDM (New Delhi metalo-beta-lactamase) - Frequência crescente no Brasil.
- VIM, IMP, SPM-1 (esta última comum em *P. aeruginosa* no Brasil).
- Requerem zinco para sua atividade.
- Hidrolisam praticamente todos os beta-lactâmicos, exceto o Aztreonam.
- NÃO são inibidas pelos inibidores de beta-lactamase convencionais (clavulanato, tazobactam, avibactam, relebactam).

CLASSE D (OXACILINASES):

- OXA-48 e variantes (OXA-370 é a principal no Brasil).
- OXA-23 (principal em *A. baumannii* no Brasil).
- Hidrolisam carbapenêmicos de forma variável.
- OXA-48 é inibida por Avibactam; outras OXAs não são.

ESBL E AMPC: AS COADJUVANTES QUE COMPLICAM

ESBL (EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES):

- Hidrolisam penicilinas, cefalosporinas de 1ª a 4ª geração, e aztreonam.
- Não hidrolisam carbapenêmicos.
- Inibidas por clavulanato, tazobactam, avibactam, relebactam, vaborbactam.
- Principais: CTX-M, TEM, SHV.

AMPC:

- Beta-lactamases cromossômicas ou plasmidiais.
- Hidrolisam penicilinas, cefalosporinas de 1ª a 3ª geração.
- Resistentes a clavulanato e tazobactam.
- Inibidas por: Avibactam, Relebactam (os novos inibidores).
- Principais produtoras: Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Providencia.

Por que isso importa? Porque uma bactéria pode produzir múltiplas enzimas ao mesmo tempo. Por exemplo, uma *K. pneumoniae* pode produzir KPC + ESBL + AmpC. Entender isso ajuda a prever qual antibiótico vai funcionar.

INTERPRETANDO OS TESTES DE SENSIBILIDADE: O GUIA PRÁTICO

A diretriz adota os critérios do BrCAST/EUCAST para interpretação dos testes de sensibilidade. Aqui vão alguns pontos-chave:

CATEGORIA "S" (SUSCETÍVEL)

- A bactéria é suscetível na dose padrão do antibiótico.

CATEGORIA "I" (SUSCETÍVEL COM AUMENTO DE EXPOSIÇÃO)

- A bactéria pode ser tratada com doses mais altas ou infusão estendida/contínua.
- Importante: Para *P. aeruginosa* e *S. maltophilia*, o "I" deve ser lido como "S" se o regime de dose otimizado for usado.

CATEGORIA "R" (RESISTENTE)

- A bactéria não deve ser tratada com aquele antibiótico, mesmo em doses altas.

ENTEROBACTERIALES RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS (CRE): O TRATAMENTO DETALHADO

Agora vamos ao que interessa: como tratar cada tipo de CRE.

1. CRE PRODUTORAS DE CARBAPENEMASE CLASSE A (KPC)

A KPC é a carbapenemase mais comum no Brasil. Felizmente, temos opções eficazes.

INFECÇÕES SISTÊMICAS (PNEUMONIA, INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA, INFECÇÃO INTRA-ABDOMINAL, INFECÇÃO DE PELE E PARTES MOLES)

Tratamento Preferencial:

- Ceftazidima-avibactam 2,5g IV a cada 8h (infusão de 3h) OU
- Imipenem-cilastatina-relebactam 1,25g IV a cada 6h (infusão de 30min)

Por que essas drogas? O Avibactam e o Relebactam são inibidores de beta-lactamase que inibem eficazmente a KPC, restaurando a atividade da Ceftazidima e do Imipeném, respectivamente. Estudos clínicos mostraram que essas drogas são superiores às polimixinas em termos de eficácia e segurança.

QUAL ESCOLHER: CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM OU IMIPENEM-RELEBACTAM?

- Não há estudos comparativos diretos entre as duas drogas.
- A diretriz sugere que a Ceftazidima-avibactam pode ser preferida devido ao seu espectro antimicrobiano mais estreito (o que pode ser melhor para stewardship).
- O Imipenem-relebactam tem atividade in vitro um pouco menor contra Enterobacterales da família Morganellaceae (Morganella, Proteus, Providencia), mas isso raramente é um problema clínico.
- Na prática: Use o que estiver disponível e que o paciente tolerar. Ambas são excelentes opções.

ALTERNATIVAS (QUANDO AS PREFERENCIAIS NÃO ESTÃO DISPONÍVEIS):

- Polimixina B ou Colistina + um segundo agente com atividade in vitro (Aminoglicosídeo, Fluoroquinolona, Tigeciclina).
- Ciprofloxacino ou Levofloxacino (se sensível).
- TMP-SMX (se sensível).

OBSERVAÇÃO SOBRE MONOTERAPIA COM BL/BLI:

- A diretriz sugere que a monoterapia com Ceftazidima-avibactam ou Imipenem-relebactam é recomendada.
- Não há evidência de que adicionar um segundo antimicrobiano melhore os resultados clínicos no tratamento de KPC.
- A adição de um segundo agente pode ser considerada em pacientes gravemente enfermos ou imunocomprometidos, mas isso deve ser individualizado.

PIELONEFRITE AGUDA (APN) E INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO COMPLICADA (CLUTI)

Tratamento Preferencial:

- Ceftazidima-avibactam 2,5g IV a cada 8h OU
- Imipenem-cilastatina-relebactam 1,25g IV a cada 6h

Alternativas:

- Amicacina, Gentamicina ou Tobramicina (se sensível).
- Polimixina B ou Colistina (se sensível).
- Ciprofloxacino, Levofloxacino (se sensível).
- TMP-SMX (se sensível).
- Aztreonam (se não houver produção de ESBL/AmpC concomitante).
- Tigeciclina (última opção devido à baixa concentração urinária).

Dica para ITU: Para cistite não complicada, se houver sensibilidade, Fosfomicina ou Nitrofurantoína são excelentes opções e poupam os antibióticos de amplo espectro.

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO NÃO COMPLICADA (ULUTI - CISTITE)

Tratamento Preferencial:

- Fosfomicina 3g PO dose única OU
- Nitrofurantoína 100mg PO a cada 6h (se sensível).

Alternativas:

- Aminoglicosídeos (dose única).
- Polimixinas (último caso).

2. CRE PRODUTORAS DE CARBAPENEMASE CLASSE B (METALO-BETA-LACTAMASE - MBL)

As MBLs são o terror dos infectologistas. A NDM está se tornando cada vez mais comum

INFECÇÕES SISTÊMICAS

Tratamento Preferencial:

- Ceftazidima-avibactam 2,5g IV a cada 8h + Aztreonam 2g IV a cada 8h (administrar simultaneamente, infusão de 3h).

O pulo do gato: As MBLs não são inibidas pelo Avibactam. Mas por que essa combinação funciona? Porque as bactérias produtoras de MBL quase sempre também produzem ESBL e/ou AmpC. O Aztreonam é estável contra MBLs, mas é degradado por ESBL e AmpC. O Avibactam protege o Aztreonam da degradação por essas outras enzimas, permitindo que ele atue contra a bactéria. É um verdadeiro trabalho em equipe! 🐱

Alternativas:

- Polimixinas em terapia dupla ou tripla.
- Cefiderocol (quando disponível - ainda não está amplamente disponível no Brasil).
- Ceftazidima ou Cefepime (se houver sensibilidade in vitro, o que é raro).

Observação importante:

- O uso de Aztreonam sozinho só é viável se não houver produção concomitante de ESBL ou AmpC, o que é muito raro.
- A combinação Ceftazidima-avibactam + Aztreonam deve ser usada sem adicionar uma polimixina em infecções não graves.

PIELONEFRITE AGUDA (APN) E INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO COMPLICADA (CLUTI)

Tratamento Preferencial:

- Ceftazidima-avibactam + Aztreonam (mesmas doses).

Alternativas:

- Aminoglicosídeos (se sensível).
- Aztreonam (se não houver ESBL/AmpC concomitante, o que é improvável).
- Polimixinas (último caso).

3. CRE PRODUTORAS DE CARBAPENEMASE CLASSE D (OXA-48-LIKE)

As OXA-48 são menos comuns no Brasil, mas estão presentes. A variante OXA-370 é a principal.

TRATAMENTO

Tratamento Preferencial:

- Ceftazidima-avibactam 2,5g IV a cada 8h.

Por quê? O Avibactam inibe eficazmente as enzimas do tipo OXA-48, restaurando a atividade da Ceftazidima. É a única droga recentemente desenvolvida com atividade confiável contra OXA-48.

Alternativas:

- Meropenem em altas doses (2g IV em infusão de 3h a cada 8h) pode ser uma opção em infecções menos graves, já que a hidrólise dos carbapenêmicos pela OXA-48 é fraca. No entanto, isso deve ser guiado por MIC.
- Terapia combinada com Polimixinas ou Tigeciclina também pode ser considerada.

Observação:

- A Ceftazidima-avibactam é a única opção que tem atividade contra OXA-48 isoladamente. O Imipenem-relebactam não tem atividade contra OXA-48.

4. CRE NÃO PRODUTORAS DE CARBAPENEMASE

Algumas CRE são resistentes a carbapenêmicos por outros mecanismos, como hiperexpressão de bombas de efluxo, perda de porinas, ou hiperexpressão de ESBL/AmpC.

TRATAMENTO

Tratamento Preferencial:

- TMP-SMX ou Fluoroquinolona (se sensível).
- Carbapenêmicos são as drogas de escolha se houver sensibilidade in vitro.

Observação: Nesses casos, o carbapenêmico pode funcionar, especialmente em altas doses e infusão estendida. O MIC é fundamental para guiar a terapia.

ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE A CARBAPENÊMICOS (CRAB): O PESADELO DAS UTIS

O *Acinetobacter baumannii* é um dos patógenos mais temidos no ambiente hospitalar. O tratamento do CRAB é desafiador e se baseia em terapia combinada.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DO CRAB

- OXA-23 (classe D carbapenemase) - principal mecanismo no Brasil.
- Outras OXAs: OXA-58, -72, -143, -231, -253.
- Menos comuns: MBLs (IMP, VIM, NDM).
- Permeabilidade reduzida de membrana.
- Bombas de efluxo ativas.

INFECÇÕES SISTÊMICAS (PNEUMONIA, INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA, INFECÇÃO INTRA-ABDOMINAL, INFECÇÃO DE PELE E PARTES MOLES)

Tratamento (Terapia Dupla):

- Polimixina B ou Colistina + Ampicilina-sulbactam (altas doses: 9g de ampicilina-sulbactam a cada 6-8h ou 27g/24h em infusão contínua).

Por que Ampicilina-sulbactam? O Sulbactam tem atividade intrínseca contra *Acinetobacter baumannii*, independentemente da Ampicilina. Por isso, a dose é calculada com base no Sulbactam (6-12g/dia). A dose alta é essencial para atingir concentrações adequadas.

Outras opções de Terapia Dupla:

- Polimixina B ou Colistina + Tigeciclina.
- Ampicilina-sulbactam + Tigeciclina.
- Polimixina B ou Colistina + Meropenem (se MIC de meropenem \leq 8 mg/L).

Terapia Tripla (para casos graves):

- Polimixina B ou Colistina + Ampicilina-sulbactam + Tigeciclina com Ciprofloxacino ou Levofloxacino.

Monoterapia (casos selecionados):

- Ampicilina-sulbactam (se sensível e paciente não gravemente enfermo).

Observações importantes:

- A diretriz desencoraja o uso de Tigeciclina em monoterapia e em infecções da corrente sanguínea devido à sua baixa concentração sérica.
- Não há evidência de superioridade de nenhum regime específico. A escolha deve ser baseada no perfil de sensibilidade, disponibilidade e tolerância do paciente.

INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

Tratamento Preferencial:

→ Ampicilina-sulbactam (se sensível).

Alternativas:

→ Aminoglicosídeos (se sensível).

→ Tetraciclinas (Minociclina).

→ Polimixinas (último caso, devido à baixa concentração urinária).

PSEUDOMONAS AERUGINOSA RESISTENTE A CARBAPENÊMICOS (CRPA): A ESPECIALISTA EM RESISTÊNCIA

A *Pseudomonas aeruginosa* é notoriamente difícil de tratar devido à sua capacidade de desenvolver múltiplos mecanismos de resistência.

Mecanismos de Resistência da CRPA

Bombas de efluxo (especialmente MexAB-OprM) - hiperexpressão.

Hiperexpressão de AmpC.

Perda de porinas (OprD).

Produção de carbapenemases (principalmente MBLs como SPM-1, VIM).

1. CRPA NÃO PRODUTORA DE CARBAPENEMASE

Na maioria das vezes, a resistência da *Pseudomonas* aos carbapenêmicos no Brasil não se deve à produção de carbapenemases, mas sim a alterações em bombas de efluxo, porinas e hiperexpressão de AmpC.

INFECÇÕES SISTÊMICAS

Tratamento Preferencial:

→ Ceftolozana-tazobactam 3g IV a cada 8h (infusão de 1h).

Por que Ceftolozana-tazobactam? A Ceftolozana foi desenhada especificamente para ter alta afinidade e estabilidade contra os mecanismos de resistência da *Pseudomonas*. Ela é mais estável contra bombas de efluxo e hiperexpressão de AmpC do que outras cefalos-

Alternativas:

- Polimixina B ou Colistina + um segundo agente com atividade in vitro.
- Ceftazidima-avibactam (se sensível).
- Imipenem-relebactam + Aztreonam (se sensível).
- Aminoglicosídeos + um beta-lactam ou fluoroquinolona.
- Ciprofloxacino ou Levofloxacino (se sensível).

Observação:

- A diretriz recomenda cautela com o uso de beta-lactâmicos ou fluoroquinolonas em isolados com resistência a meropenem, pois isso pode indicar hiperexpressão de bombas de efluxo que também afetam esses agentes.
- O uso de Ceftolozana-tazobactam é preferido para preservar Ceftazidima-avibactam e Imipenem-relebactam para o tratamento de CRE.

PIELONEFRITE AGUDA (APN) E INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO COMPLICADA (CLUTI)

Tratamento Preferencial:

- Ceftolozana-tazobactam 1,5g IV a cada 8h (para ITU, dose menor).

Alternativas:

- Ciprofloxacino ou Levofloxacino (se sensível).
- Ceftazidima, Cefepime (se sensível).
- Piperacilina-tazobactam (se sensível).
- Aminoglicosídeos (Amicacina, Tobramicina).
- Colistina ou Polimixina B.

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO NÃO COMPLICADA (ULUTI)

Tratamento Preferencial:

- Ciprofloxacino ou Levofloxacino (se sensível).

Alternativas:

- Aminoglicosídeos.
- Colistina ou Polimixina B.

2. CRPA PRODUTORA DE CARBAPENEMASE (GERALMENTE MBL)

Quando a CRPA produz uma carbapenemase, que no Brasil é quase sempre uma MBL (como SPM-I, VIM), o cenário muda drasticamente.

INFECÇÕES SISTÊMICAS

Tratamento Preferencial:

- Ceftolozana-tazobactam 3g IV a cada 8h (se sensível).

Observação: O Ceftolozana-tazobactam pode ter atividade contra algumas CRPA produtoras de MBL devido à sua estabilidade contra outros mecanismos de resistência. No entanto, isso deve ser confirmado por teste de sensibilidade.

Alternativas:

- Ceftazidima-avibactam + Aztreonam (mesma estratégia das CRE-MBL).
- Ceftazidima-avibactam (se sensível - pode ter atividade contra alguns isolados).
- Imipenem-relebactam + Aztreonam (se sensível).
- Ceftazidima ou Cefepime (se sensível).
- Piperacilina-tazobactam (se sensível).
- Terapia combinada com Polimixinas e/ou Aminoglicosídeos.

PIELONEFRITE AGUDA (APN) E INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO COMPLICADA (CLUTI)

Tratamento Preferencial:

- Ceftolozana-tazobactam 1,5g IV a cada 8h.

Alternativas:

- Ciprofloxacino ou Levofloxacino (se sensível).
- Ceftazidima, Cefepime (se sensível).
- Piperacilina-tazobactam (se sensível).
- Aminoglicosídeos.
- Colistina ou Polimixina B.
- Imipenem-relebactam + Aztreonam.

ENTEROBACTERALES PRODUTORAS DE ESBL E AMPC: AS MAIS COMUNS

As Enterobacterales produtoras de ESBL e AmpC são extremamente comuns no Brasil.

INFECÇÕES SISTÊMICAS (PNEUMONIA, INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA, INFECÇÃO INTRA-ABDOMINAL, INFECÇÃO DE PELE E PARTES MOLES)

Tratamento Preferencial:

- Meropenem, Imipenem ou Ertapenem (ESBL-E e AmpC-E).
- Cefepime (AmpC-E).

Por quê carbapenêmicos? Os carbapenêmicos são as drogas de escolha para infecções graves por ESBL-produtoras porque são estáveis contra ESBLs. Para AmpC-produtoras, o Cefepime também pode ser usado.

Alternativas:

- Ciprofloxacino ou Levofloxacino (se sensível).
- Ceftolozana-tazobactam (ESBL-E).
- Ceftazidima-avibactam, Imipenem-relebactam (reservar para CRE).

Observação sobre Cefepime:

- Cefepime não é uma alternativa para o tratamento de infecções causadas por ESBL-E.
- Ele deve ser reservado para infecções por AmpC-produtoras que são suscetíveis a cefalosporinas de terceira geração.
- A diretriz enfatiza que o Cefepime não é uma alternativa para o tratamento de infecções causadas por ESBL-E.

PIELONEFRITE AGUDA (APN) E INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO COMPLICADA (CLUTI)

Tratamento Preferencial:

- Ciprofloxacino ou Levofloxacino (se sensível).
- Meropenem, Imipenem ou Ertapenem (ESBL-E e AmpC-E).
- Cefepime (AmpC-E).

Alternativas:

- Amicacina, Gentamicina, Tobramicina (se sensível).
- Ceftolozana-tazobactam (ESBL-E).
- Ceftazidima (ESBL-E e AmpC-E, se sensível).
- Amoxicilina-clavulanato, Piperacilina-tazobactam (ESBL-E, se sensível).
- Ceftriaxona (AmpC-E, se sensível).
- Piperacilina-tazobactam (ESBL-E, se sensível).

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO NÃO COMPLICADA (ULUTI)

Tratamento Preferencial:

- Fosfomicina 3g PO dose única.
- Nitrofurantoína 100mg PO a cada 6h.

Alternativas:

- Ciprofloxacino, Levofloxacino, TMP-SMX (se sensível).
- Aminoglicosídeos (se sensível).
- Ceftazidima (se sensível).

Dica de stewardship: Para cistite não complicada por ESBL-E ou AmpC-E, Fosfomicina e Nitrofurantoína são excelentes opções e poupam os carbapenêmicos.

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA: A NATURALMENTE RESISTENTE

Stenotrophomonas maltophilia é naturalmente resistente a muitos antibióticos, incluindo os carbapenêmicos. O tratamento é limitado.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

- Produz duas beta-lactamases: L1 (classe B, metalo-beta-lactamase) e L2 (serina-beta-lactamase).
- Resistência intrínseca a beta-lactâmicos, incluindo carbapenêmicos.
- Resistência a aminoglicosídeos e fluoroquinolonas é comum.
- Mecanismo de resistência a TMP-SMX: genes sul1, sul2, dfrA.

TRATAMENTO

Tratamento Preferencial (Infecções Moderadas a Graves):

- TMP-SMX em altas doses + Levofloxacino OU Tigeciclina.
- TMP-SMX + Tigeciclina.

Por que TMP-SMX? O TMP-SMX continua sendo a droga de escolha para *S. maltophilia*. A dose alta é essencial (10-15mg/kg/dia do componente TMP).

Alternativas:

- Ceftazidima-avibactam + Aztreonam OU TMP-SMX ou Levofloxacino (para infecções graves).
- Ceftazidima-avibactam + Aztreonam + TMP-SMX + Levofloxacino ou Tigeciclina (para infecções muito graves).

Observações:

- A combinação de Ceftazidima-avibactam + Aztreonam pode ser considerada em pacientes com doença grave, contraindicação aos antimicrobianos usuais, ou falha terapêutica aos regimes iniciais, desde que tenha atividade in vitro.

A Tigeciclina deve ser usada com cautela e apenas como parte de terapia combinada.

A monoterapia com um agente com atividade in vitro pode ser considerada

BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX (BCC): O PESADELO DA FIBROSE CÍSTICA

Burkholderia cepacia complex é um grupo de bactérias que causam infecções graves, especialmente em pacientes com fibrose cística. O tratamento é extremamente desafiador.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

- Mecanismos multifatoriais.
- Permeabilidade reduzida de membrana.
- Sistemas de efluxo ativos (6 sistemas RND identificados: RND-3, RND-4, RND-10).
- Degradação enzimática de antibióticos.

TRATAMENTO

Recomendações Gerais:

- Uso de pelo menos um agente com atividade in vitro.
- Combinação de dois agentes pode ser preferida, especialmente se os MICs estão próximos ao cutoff de sensibilidade.
- Combinação deve ser considerada em infecções graves quando a determinação de MIC não é possível.

Opções de Tratamento (baseadas em sensibilidade in vitro):

- TMP-SMX ± Ceftazidima ou Meropenem.
- Levofloxacino ± Tigeciclina.
- Ceftazidima-avibactam ± TMP-SMX ou Levofloxacino.
- Levofloxacino ± Ceftazidima ou Meropenem.

Observações:

- Não há um esquema único. O tratamento deve ser altamente individualizado e guiado por testes de sensibilidade.
- A Ceftazidima-avibactam demonstrou atividade in vitro contra alguns isolados de Bcc, mas a experiência clínica é limitada.
- A adição de Avibactam não restaura de forma confiável a atividade da Cef-tazidima contra Bcc porque a resistência envolve múltiplos mecanismos (bombas de efluxo, baixa permeabilidade, PBPs alteradas, e variantes de beta-lactamases), muitos dos quais não são afetados pelo Avibactam.
- Considere terapia combinada nas mesmas situações descritas para *S. maltophilia*.

INFECÇÕES EM SÍTIOS DIFÍCEIS DE TRATAR: CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

A diretriz dedica uma seção para infecções em sítios difíceis de tratar, como sistema nervoso central (SNC), osteomielite e endocardite.

Considerações Gerais:

- O tratamento de primeira linha deve ser priorizado.
- Manejo cirúrgico apropriado quando indicado é fundamental.
- As limitações da terapia antimicrobiana devem ser claras para os cirurgiões.
- Durações de tratamento são geralmente mais longas.
- Doses máximas devem ser aplicadas.

INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (MENINGITE, VENTRICULITE)

- A administração intratecal ou intraventricular de antibióticos com baixa penetração no SNC (como Polimixinas, Aminoglicosídeos, Tigeciclina) pode ser necessária.
- A penetração de muitos antibióticos no SNC é limitada, especialmente quando não há inflamação meníngea.

OSTEOMIELE E ENDOCARDITE

- Durações de tratamento prolongadas (geralmente 6-8 semanas ou mais).
- Doses máximas recomendadas.
- Manejo cirúrgico é frequentemente necessário (desbridamento, remoção de material protético).

CONSIDERAÇÕES FINAIS: O QUE A DIRETRIZ NOS ENSINA

E aí, chegamos ao final dessa jornada densa, mas necessária! ♥

O que essa diretriz da SBI nos mostra é que o tratamento de infecções por bactérias multirresistentes é uma ciência complexa que exige conhecimento profundo de microbiologia, farmacologia e medicina clínica. Não existe uma "receita de bolo" que funcione para todos os casos.

MENSAGENS-CHAVE

1. Conheça o mecanismo de resistência:

Saber se a bactéria produz KPC, MBL, OXA-48, ESBL ou AmpC é fundamental para escolher o antibiótico certo.

2. Use os novos antibióticos com sabedoria:

Ceftazidima-avibactam, Imipenem-relebactam e Ceftolozana-tazobactam são ferramentas poderosas, mas devem ser reservadas para os casos certos.

3. A terapia combinada ainda tem seu lugar:

Especialmente para CRAB e em casos de infecções graves por CRE-MBL.

4. Doses e infusões importam:

Altas doses e infusões estendidas podem fazer a diferença entre sucesso e falha terapêutica.

5. Stewardship é fundamental:

Poupar antibióticos de amplo espectro quando possível (como usar Fosfomicina para cistite por ESBL-E) é essencial para preservar essas drogas para o futuro.

6. Consulte o infectologista:

A diretriz enfatiza a importância da consulta com um especialista em infectologia

LIMITAÇÕES E BARREIRAS

A diretriz reconhece que muitos dos novos antibióticos aprovados internacionalmente ainda não estão disponíveis na maioria dos hospitais públicos brasileiros. Isso significa que muitos profissionais ainda dependem de agentes menos potentes e mais tóxicos, como as Polimixinas.

A adoção de novas tecnologias diagnósticas (como testes rápidos de carbapenemases) e o acesso expandido a antimicrobianos essenciais são fundamentais para reduzir a mortalidade e a transmissão de patógenos multirresistentes.

O RECADO FINAL

O uso racional, guiado por testes laboratoriais, pela epidemiologia local e com o apoio do especialista em infectologia, é o único caminho para vencermos essa guerra. Estude, discuta com seus colegas, aplique com sabedoria e nunca pare de aprender.

Obrigado por confiar no InfectoCast para te manter atualizado.

REFERÊNCIA

Zavascki, A. P., Chebabo, A., Cunha, C. A., Silva, A. R., Cuba, G. T., Santos, D. W. C. L., & Gales, A. C. (2025). Guideline for antimicrobial treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections: practice recommendations of the Brazilian Society of Infectious Diseases. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 29, 104589. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2025.104589>



   @infectocast

 www.infectocast.com.br