

highlights

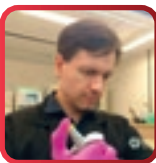
SIMPÓSIO

UNIÃO QUÍMICA HOSPITALAR

**COMO DECIDIR A
ANTIBIOTICOTERAPIA
QUANDO ORGANISMOS
XDR ESTÃO ENVOLVIDOS?**

Prof. Dr. Felipe Francisco Tuon
CRM-PR 20.038

COMO DECIDIR A ANTIBIOTICOTERAPIA QUANDO ORGANISMOS XDR ESTÃO ENVOLVIDOS?



Prof. Dr. Felipe Francisco Tuon

CRM-PR 20.038

Coordenador do Laboratório de Doenças Infecciosas Emergentes da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR); Professor da PUCPR

Definições de XDR e DTR

Há um conceito comum de atribuir a multirresistência de forma nem sempre adequada. Isso porque a definição tem uma padronização já definida por alguns autores, sendo a mais aceita a de Magiorakos et al.¹ Porém, o emprego da pan-resistência (resistência a todos os antimicrobianos) tem sido exagerado em alguns cenários, pois nem sempre são testadas todas as opções indicadas para um determinado patógeno.²

O mais comum é encontrarmos médicos denominando alguns Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos como pan-resistentes, muitas vezes sem testar a colistina/polimixina e mesmo os novos inibidores de β -lactamases (no Brasil, o único disponível é o avibactam). Em muitos casos, esses micro-organismos se encaixam no termo “extensivamente resistente” (XDR, do inglês *extensively drug resistant*), em que apenas uma ou duas classes de antimicrobianos são farmacologicamente ativas para o tratamento.³

Uma outra definição muito interessante é a resistência de difícil tratamento (DTR, do inglês *difficult-to-treat resistance*). A DTR é a resistência *in vitro* a todos os agentes de alta eficácia e baixa toxicidade (ou de primeira linha), o que para bactérias Gram-negativas implica resistência a todos os β -lactâmicos (incluindo carbapenêmicos) e fluoroquinolonas.⁴

Essa definição torna-se atrativa quando pensamos na escolha do melhor antibiótico, pois muitas opções que podem apresentar sensibilidade *in vitro* podem não alcançar um alvo terapêutico e levar a falha clínica, assim como também podem apresentar alta toxicidade, aumentando a mortalidade, a despeito da eficácia clínica.⁵⁻⁸

Desafios no tratamento de XDR

A avaliação da eficácia clínica em estudos epidemiológicos e mesmo controlados com micro-organismos XDR é difícil, pois engloba geralmente pacientes graves, que habitualmente apresentam alta mortalidade.⁹ E essa alta mortalidade pode não ser atribuída à infecção e os fatores de confusão são difíceis de ser afastados. O diagnóstico etiológico é outro problema em infecções de sítios cuja amostra clínica usada para isolamento não é estéril, como trato respiratório.¹⁰ Nesses casos, a diferenciação entre colonização e infecção pode ser difícil, causando erro no verdadeiro sítio de infecção.¹¹ Além disso, há a possibilidade de infecções por mais de um patógeno, que não foi adequadamente isolado em culturas polimicrobianas.¹²

A biologia molecular tem ajudado nesse sentido, mas ainda não é uma rotina na maioria dos hospitais brasileiros.¹³ A imunoparesia dos pacientes graves é outro fator que complica a evolução clínica do tratamento, pois mesmo com o antibiótico correto e a dose ajustada, a resposta clínica por alteração no sistema imunológico culmina com desfecho variável, que não é possível avaliar em estudos clínicos, além de não termos parâmetros práticos para essa análise.¹⁴

Porém, entre todos os vieses, um dos mais desafiadores é saber a dose ideal para o tratamento dos pacientes com bactérias XDR.¹⁵ O paciente grave pode apresentar aumento de volume de distribuição, aumento ou diminuição do *clearance* plasmático, e hipoalbuminemia.¹⁶ Diante dessas condições, a terapia deve ser individualizada, sempre avaliando os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PK-PD), para que o alvo terapêutico seja atingido,

também considerando evitar toxicidade por superdoses.¹⁷

Nos pacientes com aumento de volume de distribuição, há uma tendência de menor pico de concentração ao término de infusão, pois a droga se distribui mais rápido para os tecidos.¹⁸ Esse é um problema para os aminoglicosídeos que necessitam de uma alta concentração de pico máxima (C_{máx.}) acima da concentração inibitória mínima (MIC, do inglês *minimal inhibitory concentration*) da bactéria.¹⁹

Em geral, precisa-se uma concentração oito a dez vezes acima da MIC. Por outro lado, o aumento do volume de distribuição também promove uma queda mais rápida da concentração sérica, levando a um tempo menor do antibiótico, dificultando a atividade de β-lactâmicos, que são drogas tempo-dependentes acima da MIC.²⁰ Outros antibióticos são dependentes da área abaixo da curva (AUC) sob a MIC, o que pode estar alterado nesses pacientes por maior distribuição e diminuindo a relação de AUC/MIC (Figura 1).²¹⁻²³

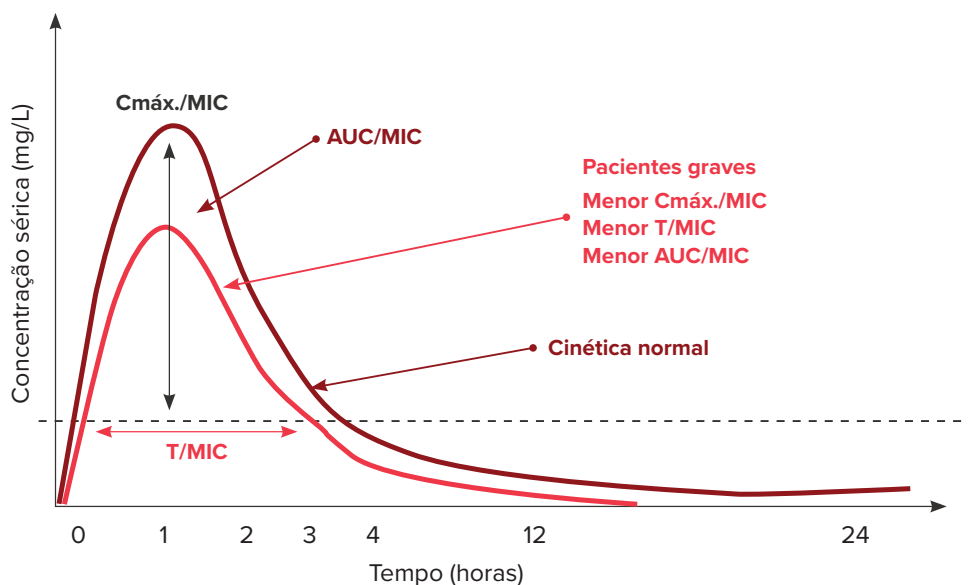
Terapia combinada

A terapia combinada tem sido utilizada como uma estratégia de efeito aditivo ou sinérgico sobre bactérias XDR.²⁴⁻²⁶ Porém, a literatura é extremamente

controversa, e os estudos mais recentes demonstram que a terapia combinada não deve ser utilizada como rotina nesses casos.²⁷⁻³¹ E por que a terapia combinada tem se demonstrado eficaz em alguns estudos? Algumas hipóteses podem ser levantadas, como infecções polimicrobianas subdiagnosticadas; sendo assim, a terapia combinada não teria efeito para melhorar a atividade contra um micro-organismo, seria apenas uma ampliação de espectro.

Outra questão que justifica a terapia combinada é quando antibióticos de primeira linha não são usados (definição de DTR), em que drogas com dificuldade de alcançar o alvo de PK-PD seriam juntas uma forma de diminuir a incapacidade de atingir os alvos terapêuticos. Seria isso muito parecido com o conceito de Paul Ehrlich, em que metade + metade antibiótico é igual a um antibiótico, uma terapia combinada para conseguir o que uma droga usada corretamente seria suficiente.³²

Mas como fazer monoterapia nas infecções por bactérias XDR? O primeiro quesito é a droga que tenha melhor atividade; o segundo é saber se está sendo alcançado o alvo terapêutico (baseado em PK estimada ou mensuração sérica do antibiótico) por simulações de Monte Carlo, por exemplo; o terceiro é estar certo de que a infecção é causada por aquele patógeno, sendo então importante o papel de métodos sensíveis e moleculares; quarto, entender os mecanismos de



AUC, área abaixo da curva; Cmáx., concentração máxima; MIC, concentração inibitória mínima; T, tempo.

Elaborada a partir de Yamada et al., 2020;²¹ Sazdanovic et al., 2016;²² Rebeck et al., 2002.²³

Figura 1. Clássica curva de PK-PD de antibióticos com os parâmetros de Cmáx., tempo T e AUC em pacientes saudáveis (magenta) e pacientes graves (rosa).

resistência envolvidos, sejam eles por métodos fenotípicos ou moleculares. Neste último, a pergunta mais frequente é: se estou diante de uma bactéria Gram-negativa resistente aos carbapenêmicos, eu estou diante de uma carbapenemase ou não? E se sim, qual é a provável classificação dessa carbapenemase.^{33,34}

Enterobactérias produtoras de carbapenemase XDR

Desde os primeiros relatos de *Enterobacteriales* produtoras de carbapenemases, a terapia combinada tem sido colocada como uma opção.³⁵ Dentre elas, a mais importante é a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). O fato é que até o lançamento dos novos inibidores de carbapenemase (ceftazidima/avibactam, meropeném/vaborbactam, e imipeném/relebactam), polimixina, tigeciclina e aminoglicosídeos eram as opções de monoterapia mais utilizadas.³⁶ A tigeciclina é uma droga com alto volume de distribuição, sendo quase impossível alcançar um alvo terapêutico na corrente sanguínea.³⁷ Nos aminoglicosídeos, de acordo com as MICs, os níveis para alcançar a C_{máx} aumentam o risco de nefrotoxicidade, além de um contínuo preconceito de que aminoglicosídeos não devem ser usados em monoterapia nas infecções graves.³⁸⁻⁴¹ Por último, a polimixina, uma droga que também apresenta dificuldade para alcançar alvo terapêutico quando a MIC > 1.^{42,43}

Diante desses aspectos, a combinação de um carbapenêmico (geralmente o meropeném) com uma dessas drogas seria uma opção atrativa no tratamento de infecções por enterobactéria produtora de carbapenemase (EPC).^{44,45} Inclusive, um estudo reforçou esse aspecto, quando as MICs para meropeném eram < 16.⁴⁶

A verdade é que quando as MICs ultrapassam valores alcançáveis por PK-PD (> 32) é difícil imaginar que sua associação tenha benefício.^{47,48} Porém, várias revisões sistemáticas com metanálises demonstravam que a terapia combinada de carbapenêmicos com polimixinas apresentava superioridade clínica à monoterapia com polimixina ou outras drogas.^{28,49,50}

As explicações para o sucesso estão descritas na seção anterior, quando citamos os desafios do tratamento de XDR, como melhoria de alvo terapêutico aditivo, ampliação de espectro por patógenos não cobertos na monoterapia, entre outros.

Isso porque poucos estudos demonstram sinergismo entre essas drogas, inclusive há relatos de antagonismos em algumas combinações.⁵¹⁻⁵³

Se há sinergismo, é importante que ele seja testado, pois a KPC pode se apresentar de forma policlinal e, mesmo assim, a presença de sinergismo *in vitro* não significa sucesso terapêutico.⁵⁴

Já no caso de metalo-β-lactamases (MBL), com a *new-delhi-metallo-β-lactamase* (NDM), a combinação pode até ser mais interessante, uma vez que a MBL necessita de metal para sua atividade, e as concentrações teciduais podem não ser as mesmas dos testes *in vitro*.⁵⁵ Isso é, o que é encontrado de resistência *in vitro* pode não representar o que acontece no humano. Tanto que estudos em modelos demonstram até mesmo benefício de meropeném em monoterapia para EPC do tipo MBL.⁵⁵ Porém, o impacto clínico disso ainda é desconhecido.

Acinetobacter baumannii XDR

A literatura médica é bastante farta de estudos *in vitro* e modelos animais demonstrando sinergismo entre diferentes drogas para o tratamento de *A. baumannii* produtor de carbapenemase.⁵⁶ A principal delas é a OXA-23, amplamente distribuída pelo mundo e geralmente em um aspecto monoclonal, mas em diferentes *clusters*.^{57,58}

Combinações de polimixina com carbapenêmicos, com tigeciclina, com rifampicina, com vancomicina, entre outros, apresentam sucesso. Mas nenhum desses modelos apresentou evidência clínica.⁵⁶ Uma metanálise comparando essas combinações não demonstrou sucesso da terapia combinada em relação à monoterapia nas infecções por *A. baumannii*.²⁸

Pseudomonas aeruginosa XDR

P. aeruginosa é um dos patógenos mais associados com as infecções relacionadas à saúde.^{59,60} Além disso, o perfil de resistência é variado conforme a região estudada, podendo variar de 20% a 80% para os carbapenêmicos.⁶¹⁻⁶⁵ Quando resistente aos carbapenêmicos, na maioria das vezes comporta-se como XDR, restando apenas as polimixinas como opção terapêutica. Em algumas regiões, a suscetibilidade ao aztreonam ainda é adequada.^{66,67}

Isso ocorre porque o principal tipo de carbapenemase em *P. aeruginosa* são as MBL (SPM, VIM, IMP), que podem ser inibidas pelo aztreonam.⁶⁸ Por outro lado, vem aumentando o perfil de cepas produtoras de KPC, além de isolados com múltiplas carbapenemases. Outro fato curioso é que nos últimos

anos, embora a resistência aos carbapenêmicos tenha se mantido, a tendência de cepas não produtoras de carbapenemase tem apresentado maior proporção, abrindo uma janela de oportunidade para uma nova cefalosporina antipseudomonas, que é a ceftolozana (dados do autor).

Dentro do conceito de DTR, a ceftolozana se enquadraria como droga de escolha para *Pseudomonas* resistente aos carbapenêmicos, mas não produtora de carbapenemase, evitando o uso de terapias combinadas para suplantarem o perfil PK ruim das polimixinas.⁶⁹⁻⁷²

Além disso, metanálise já demonstrou que a terapia combinada para infecções por *P. aeruginosa* não apresenta vantagens em relação à monoterapia.⁷³

Terapêutica atual para XDR

Com o lançamento dos novos β -lactâmicos (ceftolozana) e novos inibidores de β -lactamases com ação para carbapenemases (avibactam, relebactam e vaborbactam), a Infectious Diseases Society of America se posicionou a favor dessas terapias como melhor opção no tratamento de bactérias XDR, contraindicando o uso de polimixinas.⁷⁴ Além disso, a terapia combinada não deve ser usada rotineiramente. Para o tratamento das EPCs no Brasil, a ceftazidima/avibactam é a droga de escolha quando sensível, uma vez que vários estudos mostraram superioridade na resposta clínica e sobrevida em relação aos regimes de tratamento baseando-se nas polimixinas (seja monoterapia ou terapias combinadas).⁷⁵ Embora ainda não disponível no Brasil, em estudo de comparação meropeném/vaborbactam e ceftazidima/avibactam apresentaram resultados similares.⁷⁶

Para *P. aeruginosa* XDR, quando suscetível, ceftolozana/tazobactam é uma das drogas mais seguras e com eficácia para o tratamento, quando comparada com polimixinas e aminoglicosídeos.^{25,77-79}

Quando há produção de carbapenemases, é importante avaliar a sensibilidade a aztreonam, e muitas vezes a polimixina acaba sendo a única opção terapêutica. É importante atentar que para o tratamento de *P. aeruginosa*, a otimização de doses por MIC é importante.⁸⁰

No Brasil, o tratamento de *A. baumannii* tem sido um dos maiores desafios, uma vez que a resistência a polimixinas tem aumentado, e houve períodos de desabastecimento desse medicamento.^{57,58,81-83} Sendo assim, terapias combinadas

tornaram-se comuns. Para isso, é possível avaliar o sinergismo através de kits, e a partir daí definir a melhor terapia combinada.⁸⁴

As melhores combinações terapêuticas são meropeném, gentamicina e sulbactam, sempre combinados dois a dois. Estudo mostrou que o sinergismo pode ocorrer em mais de 50% dos isolados, lembrando que as doses sempre são otimizadas por PK-PD.⁸⁴

Otimização por PK-PD

A mortalidade atribuída ao tratamento inadequado com antibiótico é um fator independente, já confirmado por diversos estudos.^{27,65,83,85-90} A inadequação antimicrobiana aumenta à medida que o paciente está mais tempo hospitalizado, devido ao aumento da incidência de bactérias XDR.⁹¹ Porém, não basta acertar o antibiótico, mas sim, a dose. Uma droga, mesmo que se demonstre como sensível em um antibiograma, não necessariamente funcionará se ela não atingir a concentração adequada no sítio de infecção. Esse acaba sendo um erro frequente, que pode alcançar até 90% dos pacientes, de acordo com o antibiótico.⁹² Isso acontece geralmente com cefalosporinas e penicilinas, sendo menos comum com carbapenêmicos. Para os antibióticos usados no tratamento de XDR, como ceftazidima/avibactam, os estudos clínicos já incluíram otimização de dose e tempo de infusão baseando-se no conhecimento das últimas décadas.^{93,94}

Para que a dose esteja adequada, é importante ter o conhecimento da MIC do patógeno identificado, assim como também as condições clínicas do paciente, como gravidades, funções, orgânicas, situações que aumentem o *clearance* plasmático (hiperfunção renal ou aumento do volume de distribuição e hipoalbuminemia). Quando ainda não se tem a MIC, é possível estimá-la por uma MIC mediana epidemiológica do hospital. Esse dado é fundamental que o *antimicrobial stewardship team* (AST) tenha para definir as estratégias de dose empíricas em pacientes graves com XDR.^{13,95,96}

A partir da MIC, é importante que o AST tenha nas mãos modelos e curvas de simulação de Monte Carlo para estimar a probabilidade de acerto da dose conforme a MIC do patógeno.^{97,98} Geralmente essas simulações levam em conta as doses do antibiótico, a forma de infusão, a função renal, a modalidade de diálise para pacientes nessa condição, e a gravidade.

Conclusões

A terapia combinada não deve ser rotineira, mas uma indicação excepcional. Os β -lactâmicos com novos inibidores de β -lactamases são a terapêutica de escolha para *Enterobacterales* resistentes aos carbapenêmicos sem combinação com outras drogas. Avaliar a possibilidade de usar o monitoramento de medicamentos terapêuticos e aplicar alvos de PK-PD para otimização de dose. Diagnóstico rápido e preciso, determinação de MIC, terapia empírica correta ainda são fundamentais para reduzir a mortalidade nas infecções por XDR. A terapia combinada não deve ser um atalho ou alternativa às sugestões acima, mas considerada quando não houver uma opção de tratamento de primeira linha.

Referências

- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
- Rafailidis PI, Kofteridis D. Proposed amendments regarding the definitions of multidrug-resistant and extensively drug-resistant bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(2):139-46.
- Chinese XDRSWG, Guan X, He L, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22 Suppl 1:S15-25.
- Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, et al. Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 us hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. *Clin Infect Dis.* 2018;67(12):1803-14.
- Wang P, Zhang Q, Feng M, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in obese patients for resistant gram-negative infections. *Front Pharmacol.* 2021;12:754844.
- Hartman SJF, Swaving JGE, van Beek SW, et al. A new framework to implement model-informed dosing in clinical guidelines: piperacillin and amikacin as proof of concept. *Front Pharmacol.* 2020;11:592204.
- He S, Cheng Z, Xie F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic-guided gentamicin dosing in critically ill patients: a revisit of the Hartford nomogram. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;59(6):106600.
- Bastida C, Hernandez-Tejero M, Cariqueo M, et al. Tigecycline population pharmacokinetics in critically ill patients with decompensated cirrhosis and severe infections. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(5):1365-71.
- Fitzpatrick MA, Suda KJ, Poggensee L, et al. Epidemiology and clinical outcomes associated with extensively drug-resistant (XDR) *Acinetobacter* in US Veterans' Affairs (VA) medical centers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(3):305-10.
- Lung M, Codina G. Molecular diagnosis in HAP/VAP. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(5):487-94.
- Bonten MJ. Controversies on diagnosis and prevention of ventilator-associated pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;34(3):199-204.
- Nseir S, Marquette CH. Diagnosis of hospital-acquired pneumonia: postmortem studies. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(4):707-16.
- Zequinao T, Gasparetto J, Oliveira DDS, et al. A broad-spectrum beta-lactamase-sparing stewardship program in a middle-income country public hospital: antibiotic use and expenditure outcomes and antimicrobial susceptibility profiles. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(3):221-30.
- Alonso de Vega JM, Diaz J, Serrano E, et al. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1782-6.
- Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(10):1351-70.
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840-51;quiz 59.
- Heffernan AJ, Mohd Sazly Lim S, Lipman J, et al. A personalised approach to antibiotic pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2021;40(6):100970.
- Gruetz TM, Kruer RM, Bernice F, et al. Aminoglycoside dosing and volume of distribution in critically ill surgery patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2020;21(10):859-64.
- Bland CM, Pai MP, Lodise TP. Reappraisal of contemporary pharmacokinetic and pharmacodynamic principles for informing aminoglycoside dosing. *Pharmacotherapy.* 2018;38(12):1229-38.
- Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care.* 2018;22(1):233.
- Yamada CH, Telles JP, Oliveira DDS, et al. Comparison of intermittent versus continuous-infusion vancomycin for treating severe patients in intensive care units. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(4):356-9.
- Sazdanovic P, Jankovic SM, Kostic M, et al. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(6):595-600.
- Rebuck JA, Fish DN, Abraham E. Pharmacokinetics of intravenous and oral levofloxacin in critically ill adults in a medical intensive care unit. *Pharmacotherapy.* 2002;22(10):1216-25.
- Liu J, Shu Y, Zhu F, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;24:136-47.
- Horcajada JP, Montero M, Oliver A, et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(4).
- Karaiskos I, Antoniadou A, Giamarellou H. Combination therapy for extensively-drug resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(12):1123-40.
- Tuon FF, Graf ME, Merlini A, et al. Risk factors for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Braz J Infect Dis.* 2016.
- Schmid A, Wolfensberger A, Nemeth J, et al. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):15290.
- Hou SY, Wu D, Feng XH. Polymyxin monotherapy versus polymyxin-based combination therapy against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;23:197-202.
- Fiore M, Alfieri A, Di Franco S, et al. Ceftazidime-avibactam combination therapy compared to ceftazidime-avibactam monotherapy for the treatment of severe infections due to carbapenem-resistant pathogens: a systematic review and network meta-analysis. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(7).
- Savoldi A, Carrara E, Piddock LJV, et al. The role of combination therapy in the treatment of severe infections caused by carbapenem resistant gram-negatives: a systematic review of clinical studies. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):545.
- Ehrlich P. Chemotherapeutics: Scientific principles, methods, and results. *The Lancet.* 1913;182(4694):6.
- Bassetti M, Labate L, Russo C, et al. Therapeutic options for difficult-to-treat *Acinetobacter baumannii* infections: a 2020 perspective. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(2):167-77.
- Marao AE, Cascella M, Corcione S, et al. Management of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the intensive care unit: state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(9):861-71.
- Bassetti M, Peghin M. How to manage KPC infections. *Ther Adv Infect Dis.* 2020;7:2049936120912049.
- Ramos-Castaneda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, et al. Mortality due to KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Systematic review and meta-analysis: Mortality due to KPC *Klebsiella pneumoniae* infections. *J Infect.* 2018;76(5):438-48.
- Zhou CC, Huang F, Zhang JM, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline: a systematic review. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:1885-96.
- Gasparetto J, Pitta R, Cordova K, et al. Acute kidney injury in patients using amikacin in intensive care unit-a paired case-control study with meropenem. *Am J Ther.* 2020;27(4):403-5.
- Tuon FF, Aragao BZ, Santos TA, et al. Acute kidney injury in patients using amikacin in an era of carbapenem-resistant bacteria. *Infect Dis (Lond).* 2016;48(11-12):3.
- Peixoto BC, Contrera GG, Cieslinski J, et al. Acute kidney injury in patients using low dose (3 mg/kg/day) of gentamicin under therapeutic dose monitoring. *J Infect.* 2018;76(5):496-8.
- Pitta RD, Gasparetto J, De Moraes TP, et al. Antimicrobial therapy with aminoglycoside or meropenem in the intensive care unit for hospital associated infections and risk factors for acute kidney injury. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(4):723-8.
- Chen N, Guo J, Xie J, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B: a systematic review. *Ann Transl Med.* 2022;10(4):231.
- Zou D, Yao G, Shen C, et al. The Monte Carlo simulation of three antimicrobials for empiric treatment of adult bloodstream infections with carbapenem-resistant *Enterobacterales* in China. *Front Microbiol.* 2021;12:738812.
- Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):943-50.
- Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(10):1362-71.
- Tumbarello M, Treccarichi EM, De Rosa FG, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(7):2133-43.
- Song X, Wu Y, Cao L, et al. Is Meropenem as a monotherapy truly incompetent for meropenem-nonsusceptible bacterial strains? a pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling with Monte Carlo simulation. *Front Microbiol.* 2019;10:2777.
- Idoate Grijalba AI, Aldaz Pastor A, Marquet P, et al. Evaluation of a non-parametric modelling for meropenem in critically ill patients using Monte Carlo simulation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(10):1405-14.
- Zusman O, Avni T, Leibovici L, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):5104-11.
- Norgaard SM, Jensen CS, Aalestrup J, et al. Choice of therapeutic interventions and outcomes for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative pathogens: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:170.

51. Toledo PV, Aranha Junior AA, Arend LN, et al. Activity of antimicrobial combinations against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a rat model and time-kill assay. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(7):4301-4.
52. Arend LN, Toledo P, Pilonetto M, et al. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in different facilities in Southern Brazil. *Am J Infect Control*. 2015;43(2):137-40.
53. Toledo PV, Tuon FF, Arend L, et al. Efficacy of tigecycline, polymyxin, gentamicin, meropenem and associations in experimental *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* non-lethal sepsis. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(5):574-5.
54. Nutman A, Lellouche J, Temkin E, et al. Colistin plus meropenem for carbapenem-resistant Gram-negative infections: in vitro synergism is not associated with better clinical outcomes. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1185-91.
55. MacVane SH, Crandon JL, Nichols WW, et al. Unexpected in vivo activity of ceftazidime alone and in combination with avibactam against New Delhi metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):7007-9.
56. Tuon FF, Rocha JL, Merlini AB. Combined therapy for multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection-is there evidence outside the laboratory? *J Med Microbiol*. 2015;64(9):951-9.
57. Cieslinski JM, Arend L, Tuon FF, et al. Molecular epidemiology characterization of OXA-23 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* isolated from 8 Brazilian hospitals using repetitive sequence-based PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;77(4):337-40.
58. Schuert KF, Tuon FF, Palmeiro JK, et al. Bacteremia and meningitis caused by OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* – molecular characterization and susceptibility testing for alternative antibiotics. *Braz J Microbiol*. 2018;49:199-205.
59. Lemiech-Mirowska E, Kiersnowska ZM, Michalkiewicz M, et al. Nosocomial infections as one of the most important problems of healthcare system. *Ann Agric Environ Med*. 2021;28(3):361-6.
60. Folic MM, Djordjevic Z, Folic N, et al. Epidemiology and risk factors for healthcare-associated infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother*. 2021; 33(5):294-301.
61. Ito CAS, Bail L, Arend L, et al. The activity of ceftazidime/avibactam against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Dis (Lond)* 2021;1-4.
62. Kalluf KO, Arend LN, Wuick TE, et al. Molecular epidemiology of SPM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* by rep-PCR in hospitals in Parana, Brazil. *Infect Genet Evol*. 2017;49:130-3.
63. Ramos GP, Rocha JL, Tuon FF. Seasonal humidity may influence *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired infection rates. *Int J Infect Dis*. 2013;17(9):e757-61.
64. Tuon FF, Cieslinski J, Rodrigues SDS, et al. Evaluation of in vitro activity of ceftolozane-tazobactam against recent clinical bacterial isolates from Brazil - the EM200 study. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(2):96-103.
65. Tuon FF, Gortz LW, Rocha JL. Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and the adequacy of antibiotic therapy. *Braz J Infect Dis*. 2012;16(4):351-6.
66. Khan A, Erickson SG, Pettaway C, et al. Evaluation of susceptibility testing methods for aztreonam and ceftazidime-avibactam combination therapy on extensively drug-resistant gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(11):e0084621.
67. Santoro DO, Romao CM, Clementino MM. Decreased aztreonam susceptibility among *Pseudomonas aeruginosa* isolates from hospital effluent treatment system and clinical samples. *Int J Environ Health Res*. 2012;22(6):560-70.
68. Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, et al. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome beta-lactam resistance conferred by metallo-beta-lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(4).
69. Alatoon A, Elsayed H, Lawlor K, et al. Comparison of antimicrobial activity between ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against multidrug-resistant isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Infect Dis*. 2017;62:39-43.
70. Bail L, Ito CAS, Arend L, et al. Activity of imipenem-relebactam and ceftolozane-tazobactam against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and KPC-producing Enterobacteriales. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;102(1):115568.
71. Buehrle DJ, Shields RK, Chen L, et al. Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(5):3227-31.
72. Ito CAS, Bail L, Arend L, et al. Evaluation of MicroScan WalkAway for determination of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam susceptibility in carbapenem-resistant gram-negative Bacilli. *J Clin Microbiol*. 2021;59(12):e0153621.
73. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, et al. Ceftolozane/tazobactam vs polymyxin or aminoglycoside-based regimens for the treatment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2020;71(2):304-10.
74. Tamma PDA, Bonomo RA, Mathers AJ, et al. IDSA guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *IDSA*. 2022;(1):92.
75. Gales ACC, Cuba GT, Tuon FF, et al. A review of real-world use of ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *J Infect Dis Ther*. 2022;10(483):23.
76. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, et al. Meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(5).
77. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2019;69(Supplement_7):S565-75.
78. Grupper M, Sutherland C, Nicolau DP. Multicenter evaluation of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam inhibitory activity against meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* from blood, respiratory tract, and wounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10).
79. Pfaller MA, Shorridge D, Sader HS, et al. Ceftolozane-tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* causing healthcare-associated infections in Latin America: report from an antimicrobial surveillance program (2013-2015). *Braz J Infect Dis*. 2017;21(6):627-37.
80. Landmesser KB, Clark JA, Burgess DS. Time Above All Else: Pharmacodynamic analysis of beta-lactams in critically ill patients. *J Clin Pharmacol*. 2022;62(4):479-85.
81. de Carvalho FRT, Telles JP, Tuon FFB, et al. Antimicrobial Stewardship Programs: A review of strategies to avoid polymyxins and carbapenems misuse in low middle-income countries. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(3).
82. Tuon FF, Penteado-Filho SR, Amarante D, et al. Mortality rate in patients with nosocomial *Acinetobacter meningitis* from a Brazilian hospital. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(5):437-40.
83. Tuon FF, Rymysza AM, Penteado-Filho SR, et al. Should polymyxin be used empirically to treat infections in patients under high risk for carbapenem-resistant *Acinetobacter*? *J Infect*. 2011;62(3):246-9.
84. Chaiben V, Yamada CH, Telles JP, et al. A carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak associated with a polymyxin shortage during the COVID pandemic: an in vitro and biofilm analysis of synergy between meropenem, gentamicin and sulbactam. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(6):1676-84.
85. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-96.
86. Tuon FF, Bianchet LC, Penteado-Filho SR. Epidemiology of extended spectrum beta-lactamase producing *Enterobacter bacteremia* in a Brazilian hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(4):452-4.
87. Tuon FF, Kruger M, Terreri M, et al. *Klebsiella* ESBL bacteremia-mortality and risk factors. *Braz J Infect Dis*. 2011;15(6):594-8.
88. Tuon FF, Rocha JL, Guadagnin FA, et al. Is nosocomial *Escherichia coli* bacteremia a predictive risk factor for mortality? *Braz J Infect Dis*. 2014;18(1):92-4.
89. Tuon FF, Santos TA, Almeida R, et al. Colistin-resistant Enterobacteriaceae bacteremia: real-life challenges and options. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(2):e9-10.
90. Tuon FF, Scharf C, Rocha JL, et al. KPC-producing *Enterobacter aerogenes* infection. *Braz J Infect Dis*. 2015;19(3):324-7.
91. Loesch GH, Cruz JAW, Gasparetto J, et al. Cost minimization analysis of outpatient parenteral/oral antibiotic therapy at a trauma hospital: Public health system. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;1-6.
92. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, et al. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14(4):R126.
93. Housman ST, Crandon JL, Nichols WW, et al. Efficacies of ceftazidime-avibactam and ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* in a murine lung infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1365-71.
94. Tuon FF, Rocha JL, Formigoni-Pinto MR. Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime-avibactam: a systematic review. *Infection*. 2018;46(2):165-81.
95. Amato Neto V, Amato VS, Tuon FF, et al. False-positive results of a rapid K39-based strip test and Chagas disease. *Int J Infect Dis*. 2009;13(2):182-5.
96. Tuon FF, Rocha JL, Leite TM, Dias C. A simple mathematical model to determine the ideal empirical antibiotic therapy for bacteremic patients. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(4):360-3.
97. Ademiri C, Novelli A, Nobili S. Some Suggestions from PK/PD principles to contain resistance in the clinical setting-focus on ICU patients and gram-negative strains. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(10).
98. Bulik CC, Bader JC, Zhang L, et al. PK-PD Compass: bringing infectious diseases pharmacometrics to the patient's bedside. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017; 44(2):161-77.



Contribuir com
a sociedade no combate
à resistência antimicrobiana.

Essa é a missão
da infectologia da
**União Química
Hospitalar.**

Segundo a OMS, a resistência a
antibióticos é hoje uma das maiores
ameaças à saúde global, à segurança
alimentar e ao desenvolvimento.¹

Para combater infecções, **temos um amplo portfólio que oferece soluções**
assertivas para o **tratamento de diferentes microorganismos.**^{2,3,4,5,6}

POLYCID
sulfato de polimixina B

MS 1.0497.1471

TAZOMAZ
piperacilina+tazobactam

MS 1.0497.1432

Teiplan
teicoplanina

MS 1.0497.0254

Vancotrat
cloridrato de vancomicina

MS 1.0497.0242

Tyg
tigeciclina

MS 1.0497.1483

*Polycid (sulfato de polimixina B) é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.



Acesse nosso portal e confira os **conteúdos atualizados**
e **exclusivos** sobre o ambiente hospitalar.

Acesse acima as bulas
dos **medicamentos**
União Química

Referências: 1. Antibiotic resistance: Key facts. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. Acesso em: Agosto/2022. 2. Bula do produto Polycid (sulfato de polimixina B). 3. Bula do produto Tazomaz (piperacilina sódica + tazobactam sódico). 4. Bula do produto Teiplan (teicoplanina). 5. Bula do produto Vancotrat (cloridrato de vancomicina). 6. Bula do produto Tyg (tigeciclina).

Material destinado exclusivamente a profissionais da saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. SAC- 0800 011 1559 ou faleconosco@uniaquimica.com.br.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

HO – Inf. Highlights Simpósio CPI 22 – 5006909 | Produzido em agosto/2022