

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MONOTERAPIA DE DOXICICLINA ORAL PARA O TRATAMENTO DE
INFECÇÕES POR *Acinetobacter baumannii* RESISTENTE À CARBAPENÊMICOS
COMO ESTRATÉGIA DE PRESERVAÇÃO DE POLIMIXINA: RESULTADOS DE
UMA COORTE RETROSPECTIVA

Aluna: Carolina Hikari Yamada

Orientador: Prof Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon

Curitiba, 2021

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MONOTERAPIA DE DOXICICLINA ORAL PARA O TRATAMENTO DE
INFECÇÕES POR *Acinetobacter baumannii* RESISTENTE À CARBAPENÊMICOS
COMO ESTRATÉGIA DE PRESERVAÇÃO DE POLIMIXINA: RESULTADOS DE
UMA COORTE RETROSPECTIVA

Dissertação de Mestrado acadêmico apresentada ao
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da
Pontifícia Universidade Católica do Paraná como
requisito para obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde

Orientador: Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon

Curitiba, 2021

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer minha família, que sempre me apoiou a buscar mais e mais conhecimento. Obrigada por todo o amor e carinho e paciência. Ao meu amor, Manassés Oliveira da Silva Júnior, que me deu todo o apoio do mundo e me escutou falar sobre “as bactérias” mesmo ele não entendendo a maior parte.

À PUCPR, ao PPGCS e equipe do PIBIC PUCPR pela oportunidade de estudo e concessão de bolsa PIBIC Master.

Ao meu orientador, Dr. Felipe Tuon, pela oportunidade de PIBITI, pela paciência, por acreditar em mim e no meu potencial como profissional, por todos os ensinamentos e apoio.

Ao Dr. João Telles, que foi fundamental na minha trajetória, pelos conselhos, revisões de artigos, por também acreditar no meu potencial.

Às equipes do LEID – *Laboratory of Emerging Infectious Diseases*, do LACEN - Laboratório Central do Estado e do Núcleo de Epidemiologia e Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Universitário Cajuru, pela disponibilidade, paciência, realização dos experimentos, discussões e aprendizados.

Às minhas amigas Débora Kulek, Geiziane Gonçalves, pelo apoio, amizade e paciência, pelas discussões sobre o estudo e por sempre me auxiliarem quando tive dificuldades.

À Nathália Carolina Scandolara Cardoso, por ter iniciado o estudo.

À banca examinadora por aceitar o convite e pela sua valiosa avaliação.

“It takes people to make the dream a reality.”

(Walter Elias Disney)

RESUMO

Introdução: *Acinetobacter baumannii* apresenta altas taxas de mortalidade e poucas opções terapêuticas. O baixo nível de desenvolvimento de novos antimicrobianos e o aumento de cepas multirresistentes limita as escolhas de terapia para infecções bacterianas. A doxiciclina pode ser uma opção para o tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii*, uma vez que pode ser administrada via enteral, a um baixo preço.

Objetivo: Evidenciar a eficácia da doxiciclina oral em monoterapia no tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii* resistentes à carbapenêmicos.

Materiais e Métodos: Estudo retrospectivo de coorte com amostras de pacientes hospitalizados com infecções por *Acinetobacter baumannii* confirmadas entre 2017 e 2020 que fizeram uso de doxiciclina por pelo menos três dias. Dados clínicos e microbiológicos foram analisados, incluindo desfecho e caracterização molecular do *Acinetobacter baumannii*. As concentrações inibitórias mínimas (MIC) para doxiciclina foram realizadas por meio de microdiluição em caldo.

Resultados: Cem pacientes foram incluídos no estudo, com uma mediana de 51 anos. O sítio de infecção mais frequente foi pulmonar (n=62), seguido por pele e partes moles (n=28). *Acinetobacter baumannii* resistentes à carbapenêmicos foram encontrados em 94% das amostras. Os genes *bla_{OXA-23}* e *bla_{OXA-51}* foram amplificados em todos os isolados de *Acinetobacter baumannii* (n=44). MIC50 e MIC90 de doxiciclina foram 1 e 2 mcg/mL, respectivamente. As taxas de mortalidade em 14 e 28 dias de acompanhamento do paciente foram de 9% e 14%, respectivamente. Os fatores prognósticos relacionados ao óbito ao fim da hospitalização foram idade superior a 49 anos [85,7% vs. 46%, CI 95% 6,9 (1,4-32,6), P=0,015] e hemodiálise [28,6% vs. 7%, CI 95% 5,33 (1,22-22,1), P=0,021]. A taxa de mortalidade em 14 e 28 dias de acompanhamento em pacientes que foram tratados com doxiciclina para infecções por *Acinetobacter baumannii* foram 9% e 14%, respectivamente.

Considerações Finais: Estudos maiores são necessários para comparar polimixina e doxiciclina, de forma a entender melhor as diferenças entre essas opções terapêuticas. A partir deste estudo observacional retrospectivo, a doxiciclina aparenta ser uma opção no tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii*.

PALAVRAS-CHAVE: *Acinetobacter*; OXA-23; doxiciclina; tetraciclina; tigeciclina

Abstract

Background: *Acinetobacter baumannii* infection presents a high mortality rate and few therapeutic options. This study aimed to evaluate clinical-microbiological characteristics and prognosis factors of patients diagnosed with *A. baumannii* infections treated with oral doxycycline.

Methods: A retrospective cohort of hospitalized patients with confirmed *Acinetobacter spp.* infection between 2018-2020 receiving at least three days of oral doxycycline. Clinical and microbiological data were evaluated, including the outcome and molecular characterization of *A. baumannii*. Doxycycline minimal inhibitory concentrations were evaluated by the broth dilution method.

Results: One hundred patients were included with a median age of 51 years. The leading site of infection was pulmonary (n=62), followed by soft tissues and skin (n=28). *A. baumannii* resistant to carbapenem was found on 94%. The gene bla_{OXA-23} and bla_{OXA-51} were amplified in all recovered isolates of *A. baumannii* (n=44). Doxycycline MIC₅₀ and MIC₉₀ were 1 ug/mL and 2ug/mL, respectively. Death rate at 14 days and 28 days of follow up were 9% and 14%, respectively. The prognostic factors related to death at end-of-follow up were age >49 years [85.7% vs. 46%, CI 95% 6.9 (1.4-32.6), P=0.015] and hemodialysis [28.6% vs. 7%, CI 95% 5.33 (1.2-22.1), P=0.021]. The death rate at 14 and 28 days of follow up in patients treated with doxycycline to *A. baumannii* were 9% and 14%, respectively.

Conclusions: Further and larger studies should compare polymyxin to doxycycline to better understand the differences between these therapeutic options. From this retrospective observational study, doxycycline appears to be a possible option to CRAB infections.

Keywords: *Acinetobacter*; OXA-23; doxycycline; tetracycline; tigecycline

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação do microrganismo *Acinetobacter baumannii*. A) Coloração de Gram; B) Crescimento em ágar MacConkey. Fonte: Ana Paula Andrade, 2020.

Figura 2. Principais Microrganismos reportados em IRAS, no período de janeiro a junho de 2019. Legenda: (PNEU) Pneumonia; (ITU) Infecção do Trato Urinário; (ISC) Infecção do Sítio Cirúrgico; (IPCSL) Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorialmente confirmada. Fonte: SESA/SVS/CEVS, 2019.]

Figura 3. Principais Microrganismos reportados em IRAS, no período de janeiro a junho de 2020. Legenda: (PNEU) Pneumonia; (ITU) Infecção do Trato Urinário; (ISC) Infecção do Sítio Cirúrgico; (IPCSL) Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorialmente confirmada. Fonte: SESA/SVS/CEVS, 2020.

Figura 4. Perfil de Sensibilidade/Resistência do *Acinetobacter baumannii* notificado em IRAS nas principais topografias em 2019. Legenda: (IPCSL) Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorialmente Confirmada; (ISC) Infecção de Sítio Cirúrgico; (ITU) Infecção do Trato Urinário; (PNEU) Pneumonia; (S) Sensível; (R) Resistente; (MPN) Meropenem; (IPN) Imipenem. Fonte: SESA/SVS/CEVS, 2019.

Figura 5. Perfil de Sensibilidade/Resistência do *Acinetobacter baumannii* notificado em IRAS nas principais topografias em 2020. Legenda: (IPCSL) Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorialmente Confirmada; (ISC) Infecção de Sítio Cirúrgico; (ITU) Infecção do Trato Urinário; (PNEU) Pneumonia; (S) Sensível; (R) Resistente; (MPN) Meropenem; (IPN) Imipenem. Fonte: SESA/SVS/CEVS, 2020.

Figura 6. Representação dos mecanismos de resistência aos antimicrobianos pelo *Acinetobacter baumannii*. Legenda: uma membrana externa e uma membrana

citoplasmática, entre as quais (o espaço periplasmático) β -lactamases (carbapenemases, AmpC β -lactamases e β -lactamases de espectro estendido) residem. As proteínas de ligação à penicilina (PBPs), localizadas na membrana citoplasmática. Fonte: MUNOZ, 2008.

Figura 7. Distribuição global dos principais grupos de oxacilinases Fonte: WALSH, 2010.

Figura 8. Principais famílias de bombas de efluxo. Legenda: OMP, proteína da membrana externa; SMR, pequena resistência a múltiplas drogas; MFS, superfamília major facilitator; ABC, superfamília de biding cassetes; MATE, efluxo de multidrogas e compostos tóxicos; RND, resistência nodulação-divisão. Fonte: ABDI, 2020.

Figura 9. Diferenças nas estruturas das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas Fonte: A autora.

Figura 10. Representação do mecanismo de ação das polimixinas. Fonte: YU, 2015.

Figura 11. Representação do mecanismo de ação das tetraciclinas. Fonte: A autora

Figura 12. Caracterização clonal por MALDI-TOF e rep-PCR do *Acinetobacter baumannii*.

Figura 13. Time kill-curve da cepa AB22 de *Acinetobacter baumannii*.

Figura 14. Distribuição internacional de MIC de doxiciclina para *Acinetobacter baumannii* 2021. Fonte: EUCAST

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e microbiológicas dos pacientes com infecções por *Acinetobacter* spp. tratados com doxiciclina

Tabela 2. Características microbiológicas dos *Acinetobacter baumannii* resistentes à carbapenêmicos isolados de pacientes no período do estudo (2017-2020).

Tabela 3. Características microbiológicas dos *Acinetobacter baumannii* resistentes à carbapenêmicos gerais + amostras ambientais.

Tabela 4. Bactérias isoladas concomitantes com *Acinetobacter baumannii* em amostras clínicas (N=33)

Tabela 5. Fatores prognósticos relacionados à óbito em infecções por *Acinetobacter baumannii* em 14 dias de acompanhamento.

Tabela 6. Regressão logística binária dos fatores prognósticos relacionados à óbito em infecções por *Acinetobacter baumannii* em 14 dias de acompanhamento.

Tabela 7. Fatores prognósticos relacionados à óbito em infecções por *Acinetobacter baumannii* em 28 dias de acompanhamento.

Tabela 8. Regressão logística binária dos fatores prognósticos relacionados à óbito em infecções por *Acinetobacter baumannii* em 28 dias de acompanhamento.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB	<i>Acinetobacter baumannii</i>
AME	Enzimas modificadoras de aminoglicosídeos
AMK	Amicacina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATB	Antibiótico
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
BGN	Bacilo Gram-Negativo
CEP	Cefepima
CFZ	Ceftazidima
CIP	Ciprofloxacino
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CRAB	<i>Carbapenems resistant Acinetobacter baumannii</i>
CST	Colistina
DOX	Doxiciclina
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EUCAST	Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana
ESBL	β -lactamases de espectro estendido
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GEN	Gentamicina
HUC	Hospital Universitário Cajuru
IDSA	<i>Infectious Disease Society of America</i>
IH	Infecções Hospitalares

IPCSL	Infecção Primária de Corrente Sanguínea
IPM	Imipenem
IQR	Intervalo Interquartil
IMP	<i>Imipenem hydrolyzing b-lactamase</i>
IRAS	Infecções relacionadas à assistência em saúde
ISC	Infecção de sítio cirúrgico
ITU	Infecção de trato urinário
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae Carbapenemase</i>
LACEN-PR	Laboratório Central do Estado do Paraná
LPS	Lipopolissacarídeos
MALDI-TOF	<i>Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry</i>
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
MBL	Metallo- β -lactamases
MPM	Meropenem
NDM	New Delhi metallo- β -lactamase
NECIH	Núcleo de Epidemiologia e Controle de Infecção Hospitalar
NNIS	<i>National Nosocomial Infections Surveillance</i>
NHSN	<i>US National Healthcare Safety Network</i>
OmpA	Proteína da membrana externa A
OMPs	Outer Membrane Proteins
OXA	Oxacilinase (classe D Ambler)
PBP	Proteínas de ligação à penicilina
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PNEU	Pneumonia
PNCIH	Programa Nacional de Controle de Infecções Hospitalares

POL	Polimixina
PPM	Pele e partes moles
PPT	Piperacilina/Tazobactam
SENTRY	Antimicrobial Surveillance Program
SESA-PR	Secretaria Estadual de Saúde do Paraná
UFC/mL	Unidades formadoras de colônia por mililitro
UTI	Unidade de terapia Intensiva
WHO	Organização Mundial da Saúde (<i>World Health Organization</i>)
XDR	Resistência a extensas Drogas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	13
1.2 CONTEXTUALIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA	15
1.3 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA	21
1.3.1 PRODUÇÃO DE β -LACTAMASES	22
1.3.2 SISTEMAS DE EFLUXO HIPEREXPRESIVOS (BOMBAS DE EFLUXO)	26
1.3.3 REDUÇÃO DA PERMEABILIDADE DA MEMBRANA	27
1.3.4 ENZIMAS QUE ALTERAM ANTIBIÓTICOS	30
1.3.5 ALTERAÇÕES NO SÍTIO ALVO	30
1.4 OPÇÕES DE TRATAMENTO ANTIMICROBIANO	32
1.5 DOXICICLINA	34
1.6 COMITÊS DE CONTROLE DE INFECÇÕES HOSPITALARES	36
2. JUSTIFICATIVA	37
3. OBJETIVO	38
4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
5. MÉTODOS	39
6. RESULTADOS	44
7. DISCUSSÃO	54
8. CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS	60
ANEXO	75

1. INTRODUÇÃO

1.1 *Acinetobacter baumannii*

O *Acinetobacter* (do grego *akinetos*: não móvel) é um coco-bacilo Gram-negativo não-fermentador de glicose. Foi primeiro descrito como *Mima* spp. no início do século 20 (PELLEG, 2008) e tem sido relatado como um importante patógeno desde 1940 (BAUMANN, 1968; DE BORD, 1948). Atualmente, o gênero *Acinetobacter* é composto por 95 espécies, sendo 74 reconhecidos oficialmente (<https://lpsn.dsmz.de/genus/acinetobacter>. - Acesso em 16/08/2021).

O *Acinetobacter baumannii* (figura 1), a espécie de maior importância deste gênero, é um patógeno oportunista muito associado a infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), apresentando altas taxas de mortalidade de morbidade nos últimos anos (AKRAMI, 2019; EVEILLARD, 2013; BUXTON, 1978; CASTLE, 1978; ABRUTYN, 1978). Essa bactéria pode sobreviver por longos períodos no ambiente ou nas mãos dos profissionais de saúde, aumentando a incidência de infecções por *Acinetobacter baumannii* (AB) e aumentando a resistência a antimicrobianos e desinfetantes (ALMASAUDI, 2018; DIJKSHOORN, 2007; ZARRILLI, 2007; MAHOUB, 2002).

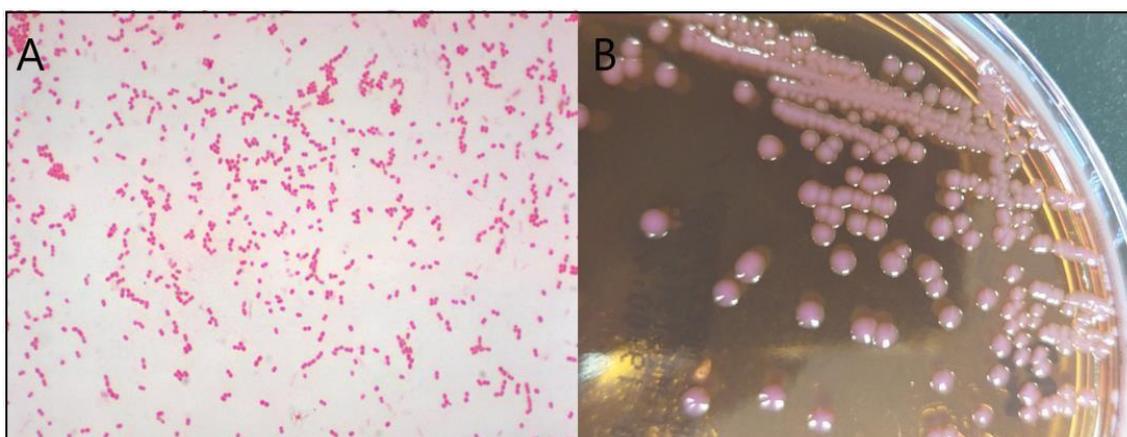


Figura 1. Representação do microrganismo *Acinetobacter baumannii*. A) Coloração de Gram; B)

Crescimento em ágar MacConkey. Fonte: Ana Paula Andrade, 2020.

As bactérias do gênero *Acinetobacter* apresentam a habilidade de persistir no ambiente e superfícies por períodos prolongados, por isso, a contaminação ambiental tem sido extensivamente relacionada a surtos hospitalares, sugerindo-se, então, a possibilidade de transmissão nosocomial desta bactéria. Isolados de *Acinetobacter baumannii* podem sobreviver por semanas em condições específicas e têm sido detectados por até 9 dias após a alta de pacientes infectados, isso indica que equipamentos hospitalares são potenciais vetores de infecções (CATALANO, 1998; GAYNES, 2005). O uso desenfreado de antimicrobianos beta-lactâmicos nos últimos anos contribuiu para a eclosão de cepas resistentes. Tais cepas eram então tratadas com carbapenêmicos. Entretanto, o surgimento de cepas resistentes à carbapenêmicos limitou o seu uso (IBRAHIM, 2021). O controle de infecções por AB é um desafio devido à disseminação de cepas multirresistentes, especialmente em pacientes queimados (NIKIBAKHSH, 2021). O AB pode causar uma variedade de infecções, com risco de óbito, como pneumonias, bacteremias e meningites (MULANI, 2019).

Pacientes imunossuprimidos e pacientes que permanecem em ambientes hospitalares por mais de 5 dias são os que correm maior risco de infecções por *Acinetobacter baumannii*, principalmente os pacientes que permanecem em leito de Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). Índices de mortalidade de pneumonia associada à ventilação mecânica variam de 40 a 70%, enquanto para infecções de corrente sanguínea variam de 28 a 43% (IBRAHIM, 2021)

1.2 CONTEXTUALIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Por definição, “infecção hospitalar” é aquela adquirida após a internação do paciente e que se manifesta durante a internação ou mesmo após a alta quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares. Essa terminologia foi substituída pela sigla “IRAS” - Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (ANVISA, 2017; CHUNG & LEE, 2011).

As IRAS ocasionadas por bactérias do gênero *Acinetobacter* foram primeiro descritas por volta dos anos 60, sendo então caracterizadas como infecções leves, entretanto, com o crescente número de internamentos em unidades de terapia intensivas (UTIs), aumentou-se não apenas a gravidade, mas também a frequência dessas infecções (WONG, 2017). Muitas infecções causadas por *Acinetobacter baumannii* tem sido reportadas em hospitais ao redor do mundo, contudo, apenas por volta de 2003 se tornaram um problema grave em hospitais, em consequência de cepas multirresistentes (VILLEGAS, 2003; MCDONALD, 1999). Diversos surtos de AB foram identificados em países como Estados Unidos, França, Holanda, Índia, Espanha, entre outros, por meio de técnicas de biologia molecular (IRFAN, 2011; VAN DER BOREK, 2009). Dentre os quais, foram detectados apenas um ou dois clones epidêmicos (SADER, 1996, GIAMARELLOU, 2008).

O aumento na incidência de resistência antimicrobiana entre patógenos que causam infecções nosocomiais é preocupante, e mesmo antes da pandemia do COVID-19, já era considerado um problema global. Cepas de *Acinetobacter baumannii* multirresistentes foram reportados em hospitais na Europa, América do Norte, América do Sul e Ásia em períodos pré-pandemia (ZARILLI, 2007; FALAGAS, 2006; PEREZ, 2007). As taxas de mortalidade de infecções por AB variam de 5%, em unidades de internação, e até 54%, em UTIs (GARNACHO-MONTERO, 2015). Na China, 21,8% das pneumonias secundárias à

COVID-19 foram causadas por AB, dentre os quais, 98% eram multirresistentes. Já no Egito, 27% das pneumonias associadas à segunda onda da COVID-19 foram causadas por um clone de *Acinetobacter baumannii* multirresistente (SANG, 2021; MEAWED, 2021).

O *National Nosocomial Infections Surveillance System* dos Estados Unidos (NNISS) constatou que nos anos de 1986 a 2003, 6,9% das infecções causadas por bacilos Gram-negativos em UTI foram por bactérias do gênero *Acinetobacter*. Já durante o período de 2009 a 2010, 1,8% de todas as infecções foram ocasionadas pelo AB, de acordo com dados do mesmo órgão de vigilância (WISPLINGHOFF, 2000; WONG, 2017). Infecções causadas por *Acinetobacter baumannii* tem se tornado cada vez mais difíceis de serem tratadas, devido à emergência de cepas resistentes à grande maioria dos antimicrobianos comumente prescritos. Ainda de acordo com o NNIS que realizou uma análise comparativa entre os anos de 1975 e 2003, foi demonstrado um aumento de 1,5% para 6,9% em infecções pulmonares em hospitais americanos (SLAMA, 2008).

O programa SENTRY de Vigilância de Resistência (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program) realizou a análise de 826 isolados de AB provenientes de sete países da América Latina, durante os anos de 1997 a 2001. Quatrocentos desses isolados eram oriundos do Brasil. Foi constatada que a resistência à carbapenêmicos contou com um aumento significativo no período do estudo, com 40% das amostras da Argentina e 13,6% das amostras do Brasil identificados como resistentes aos carbapenêmicos. O Complexo *Acinetobacter baumannii* ficou em quinto lugar em frequência de causador de IRAS em 2019, segundo dados do boletim do Sistema Online de Notificação de Infecções Hospitalares (SONIH), com um total de 883 casos, dentre os quais 66% foram pneumonias, 18% infecções de corrente sanguínea, 9,5% infecções de sítio cirúrgico e 6,5% infecções de trato urinário (figura 2). Já em 2020, o complexo *Acinetobacter baumannii* passou a ocupar o

segundo lugar em frequência de causador de IRAS, logo após a *Klebsiella pneumoniae* que continua em primeiro lugar (figura 3). O complexo *Acinetobacter baumannii*, com um total de 1589 casos, foi responsável por 1159 pneumonias (73%), 95 infecções de trato urinário (6%), 91 infecções de sítio cirúrgico (5,7%) e 244 infecções de corrente sanguínea (15,3%).

MICROORGANISMOS MAIS FREQUENTES EM IRAS 2019

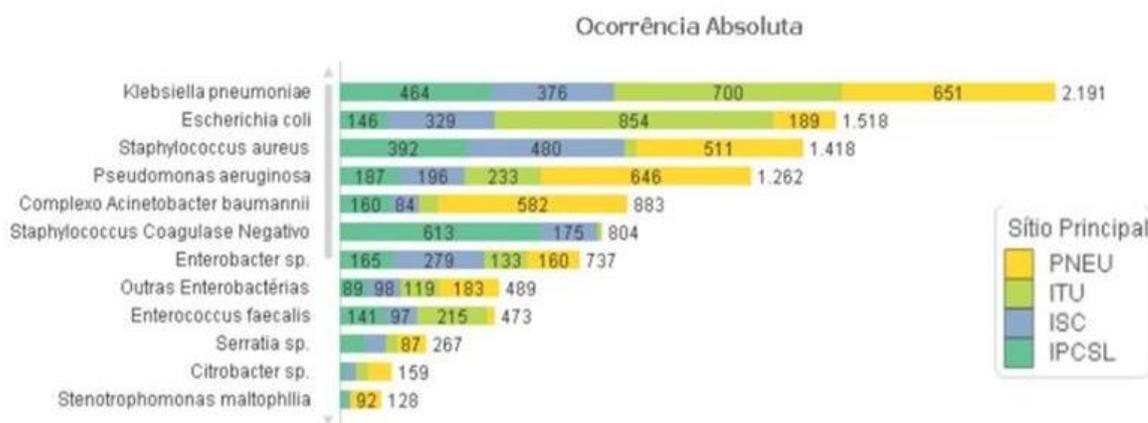


Figura 2: Principais Microrganismos reportados em IRAS, no período de janeiro a junho de 2019. Legenda: (PNEU) Pneumonia; (ITU) Infecção do Trato Urinário; (ISC) Infecção do Sítio Cirúrgico; (IPCSL) Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorialmente confirmada. Fonte: SESA/SVS/CEVS, 2019.

MICROORGANISMOS MAIS FREQUENTES EM IRAS 2020

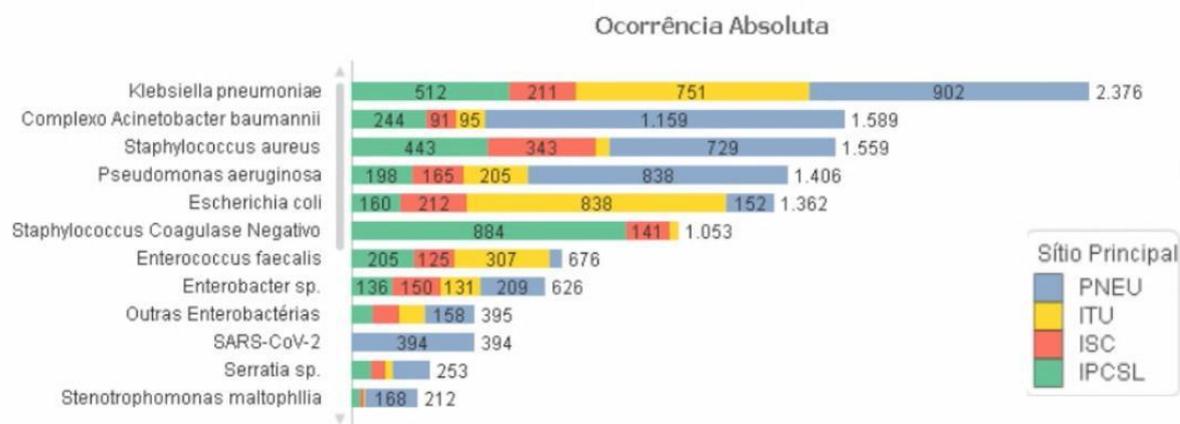


Figura 3: Principais Microrganismos reportados em IRAS, no período de janeiro a junho de 2020. Legenda: (PNEU) Pneumonia; (ITU) Infecção do Trato Urinário; (ISC) Infecção do Sítio Cirúrgico; (IPC SL) Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorialmente confirmada. Fonte: SESA/SVS/CEVS, 2020.

Ainda de acordo com a Secretaria de Saúde do Estado do Paraná, no ano de 2019, mais de 60% dos isolados de diferentes sítios de infecção foram resistentes aos carbapenêmicos. Essa porcentagem subiu em 2020 para mais de 70%. Por sítio de infecção, de 70,67% para 74,59% em infecções primárias de corrente sanguínea, de 66,67% para 70,33% em infecções de sítio cirúrgico, de 85,96% para 70,53% em infecções do trato urinário e de 73,66% para 82,14 em pneumonias (figuras 4 e 5) (SESA/SVS/CEVS, 2019 e 2020).

Acinetobacter baumannii

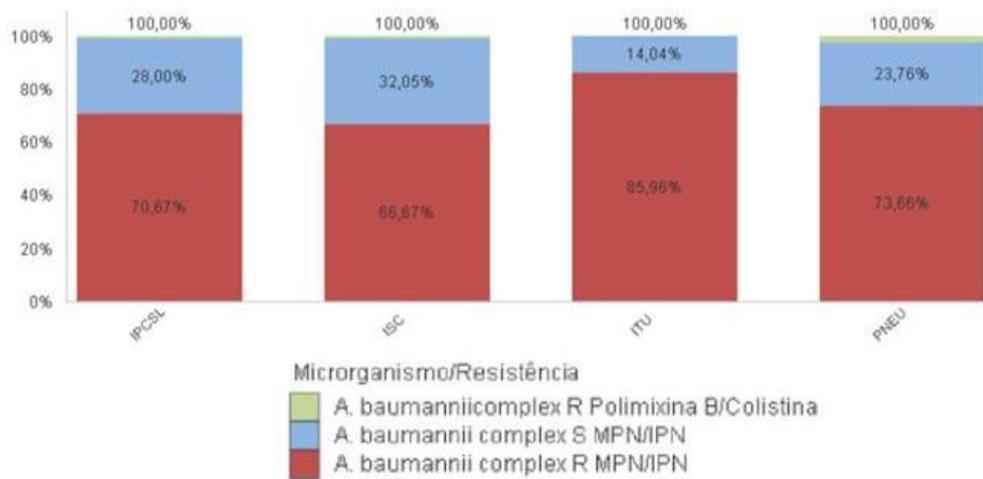


Figura 4. Perfil de Sensibilidade/Resistência do *Acinetobacter baumannii* notificado em IRAS nas principais topografias em 2019. Legenda: (IPCSL) Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorialmente Confirmada; (ISC) Infecção de Sítio Cirúrgico; (ITU) Infecção do Trato Urinário; (PNEU) Pneumonia; (S) Sensível; (R) Resistente; (MPN) Meropenem; (IPN) Imipenem. Fonte: SESA/SVS/CEVS, 2019.

Acinetobacter baumannii

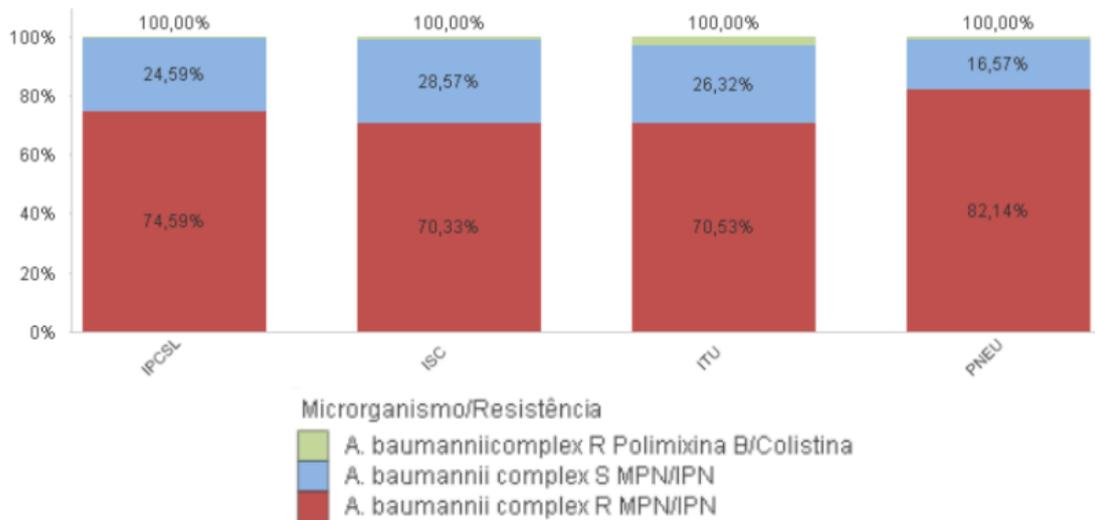


Figura 5. Perfil de Sensibilidade/Resistência do *Acinetobacter baumannii* notificado em IRAS nas principais topografias em 2020. Legenda: (IPCSL) Infecção Primária de Corrente Sanguínea Laboratorialmente Confirmada; (ISC) Infecção de Sítio Cirúrgico; (ITU) Infecção do Trato Urinário; (PNEU) Pneumonia; (S) Sensível; (R) Resistente; (MPN) Meropenem; (IPN) Imipenem. Fonte: SESA/SVS/CEVS, 2020.

Em Curitiba a identificação de CRAB por meio da produção de oxacilinases foi primeiro relatada em 1999 (DALLA-COSTA, 2003). Um estudo de vigilância nacional (Brazilian SCOPE) em 16 hospitais demonstrou participação do AB em 11,4% das infecções. 56% desses isolados apresentaram resistência aos carbapenêmicos (MARRA, 2011).

Multirresistência deste patógeno tem sido reportado ao redor do mundo, aumentando falhas no tratamento e mortalidade (GALES, 2019; OH, 2019). Infecções causadas pelo AB tem sido muito difíceis de serem tratadas, uma vez que o aparecimento de cepas resistentes a muitos antimicrobianos tem aumentado (LEVIN, 2003; TOWNER, 1009). Os carbapenêmicos (meropenem, imipenem e doripenem) eram considerados os antibióticos mais potentes contra a bactéria em questão. As maiores taxas de resistência a imipenem, meropenem, ceftazidima, ciprofloxacino e piperacilina/tazobactam foram observadas na América Latina (EBER, 2011; AKRAMI, 2019). Resistência à colistina e polimixina B tem sido reportadas com maior frequência frente à pandemia global de COVID-19 (IBRAHIM, 2021).

1.3 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Por definição, resistência antimicrobiana é o conjunto de mecanismos de adaptação das bactérias contra efeitos nocivos ou letais a que estão sendo submetidas (BECEIRO, 2012). Algumas cepas de *Acinetobacter baumannii* apresentam um perfil de resistência muito amplo e preocupante: piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e, mais importantemente, carbapenêmicos e polimixinas (NIKIBAKHSH, 2021; ALMASAUDI, 2018; ANVISA, 2017; HO, 2010).

Diversos mecanismos de resistência estão envolvidos na resistência à carbapenêmicos do AB, como a aquisição de beta-lactamases, alteração de PBPs (proteínas ligadoras de penicilina), superexpressão de bombas de efluxo e mutação genética (NAAS, 2017). Algumas cepas de *Acinetobacter baumannii* ainda possuem certa suscetibilidade às polimixinas e tetraciclina (NIKIBAKHSH, 2021; BANTAR, 2008; MARAGAKIS, 2008; WOOD, 2003; LIANG, 2018; TUCKER, 2017). Há relatos de resistência à polimixina e colistina, desta, forma, recomenda-se prudência no momento de escolha de terapia antimicrobiana (TUON, 2011; KO, 2007).

Os mecanismos de resistência aos antimicrobianos do AB dividem-se em 5 grupos: (1) Produção de beta-lactamases; (2) Sistemas de efluxo hiperexpressivos (bomba de efluxo); (3) Redução da permeabilidade da membrana; (4) Enzimas que alteram antimicrobianos; (5) Alteração de sítios alvo (LEE, 2017; AKRAMI, 2019; MARAGAKIS, 2008; MANCHANDA, 2010; KAMOLVIT, 2015; CLARKA, 2016). Algumas análises apresentam a associação de mecanismos atuando em sinergia para conferir resistência à carbapenêmicos, como citado por Almasaudi *et al.* em 2018 e Munoz *et al.* em 2008 (ALMASAUDI, 2018; MUNOZ, 2008).

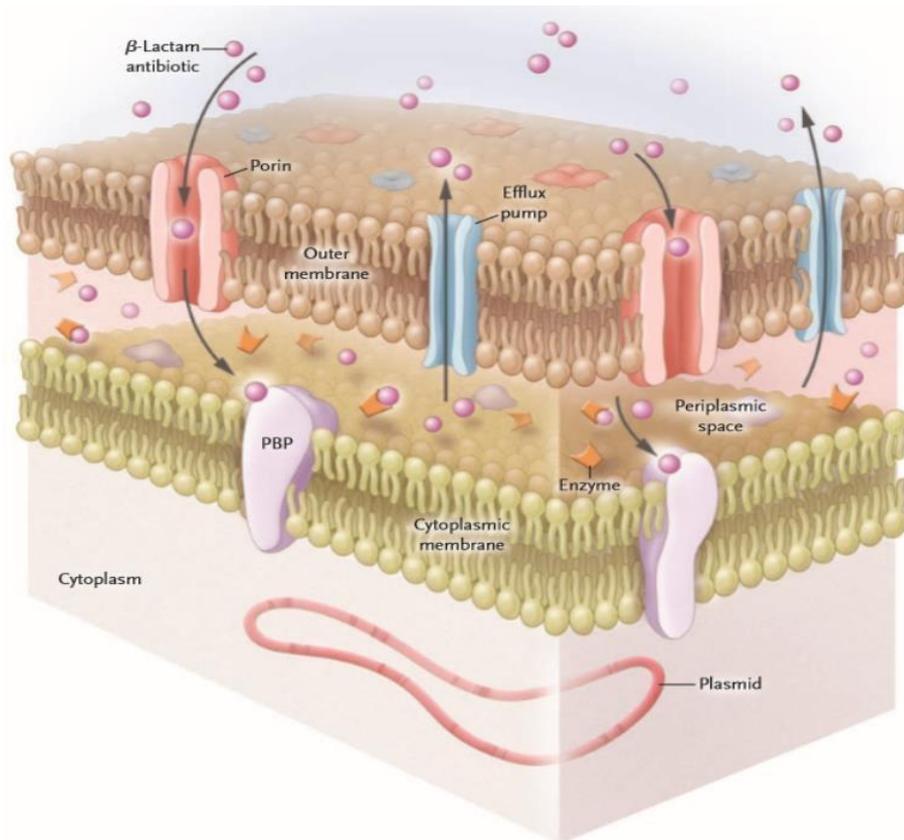


Figura 6. Representação dos mecanismos de resistência aos antimicrobianos pelo *Acinetobacter baumannii*. Legenda: uma membrana externa e uma membrana citoplasmática, entre as quais (o espaço periplasmático) β -lactamases (carbapenemases, AmpC β -lactamases e β -lactamases de espectro estendido) residem. As proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), localizadas na membrana citoplasmática. Fonte: MUNOZ, 2008.

1.3.1 PRODUÇÃO DE β -LACTAMASES

Os antimicrobianos β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos) tem como mecanismo de ação a inibição do crescimento das bactérias por meio da interferência na reação de transpeptidação da síntese da parede celular bacteriana, ou seja, o anel β -lactâmicos se liga de modo covalente ao local das proteínas ligadoras de penicilina (PBPs). Tal ligação inibe a reação de transpeptidação e interrompe a síntese do peptidoglicano, resultando na morte da célula. (LIVERMORE, 2000; FISHBAIN, 2010).

Esse mecanismo de resistência pode ser dividido em quatro classes, de acordo com a classificação de Ambler: A; B; C e D (AMBLER, 1980; MAJIDUDDIN, 2002; BUSH, 2010).

A classe A tem sua estrutura baseada em serina e podem ser divididos em 3 grupos. O primeiro grupo são as β -lactamases de espectro estrito, que hidrolisam penicilinas e algumas cefalosporinas. Os inibidores de β -lactamase são capazes de neutralizar esse mecanismo. O segundo grupo são as β -lactamases de espectro estendido (ESBL), que hidrolisam todas as penicilinas, quase todas as cefalosporinas e monobactâmicos. Esse grupo também é capaz de hidrolisar as penicilinas associadas a inibidores de β -lactamases. Carbapenêmicos e cefepime não são hidrolisados pelo grupo ESBL, mas quando as bactérias apresentam MIC <1 estes antimicrobianos podem ser utilizados em doses altas. O terceiro grupo é chamado de carbapenemases serinas, que inativam todos os β -lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos. Alguns inibidores de carbapenemases são capazes de inativar as carbapenemases serinas, como o avibactam e o vaborbactam (utilizados em associação com a ceftazidima e o meropenem, respectivamente). Os genes ESBL mais comumente encontrados em amostras clínicas de AB são TEM-1 e PER-1, em países da Europa, Ásia e Estados Unidos (BOU, 2000; YONG, 2003). Tais ESBL não conferem resistência aos carbapenêmicos. Outros genes ESBL para AB já foram descritos ao redor do mundo: TEM-92 (Itália), TEM-116 (Países baixos), SHV-12 (China e Países baixos), CTX-M-2 (Japão), CTX-M-43 (Bolívia), VEB-1 (França), VEB-1a (Bélgica e Argentina), GES-11 (França e Bélgica), CTX-M-15 (Haiti), SVH-5 (Nova Iorque) (NAAS, 2007; POTRON, 2011; BONNIN, 2011; ALMASAUDI, 2018).

A classe B de Ambler tem sua estrutura baseada em metal (metal β -lactamases), mais usualmente o íon zinco como co-fator para atividade catalítica. Este grupo hidrolisa todas as penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos, mas não são afetados pelos inibidores de β -

lactamases. Os monobactâmicos possuem boa atividade contra as metalo β -lactamases. Foram descritas em cepas de *Acinetobacter* a partir anos 2000 (DIJKSHOORN, 2007; MARAGAKIS, 2008; POIREL, 2002). Diversos genes foram descobertos ao redor do mundo: IMP-1 na Itália, Coreia do Sul, Japão, IMP-5 em Portugal, IMP-6 no Brasil, VIM-1 na Grécia, VIM-2 e SIM-1 na Coreia do Sul (MANCHANDA, 2010; GALES, 2003). Em 2010, ocorreu o primeiro relato da produção de NDM em AB, na Índia, com produção de enzima NDM-1 em três amostras clínicas juntamente com *bla_{OXA-23}* (KARTHIKEYAN, 2010). Pillonetto *et al.*, em 2014, descreveu o primeiro caso de NDM-1 no Brasil, em isolado de infecção urinária (PILLONETTO, 2014).

A classe C de Ambler tem sua estrutura baseada em serinas, assim como a classe A. As cefalosporinases (AmpC) degradam penicilinas, cefalosporinas de amplo espectro até a terceira geração e inibidores de β -lactamases tradicionais. Foram primeiro descritas em 2010, em *Acinetobacter baumannii*, com a capacidade de hidrolizar a cefepima e denominada ADC-33. Os β -lactâmicos indutores de AmpC são as benzilpenicilinas, ampicilina, amoxiciclina, cefazolina e cefalotina. O grupo MYSPACE (Morganella, Yersinia, Shigella, Salmonella, Proteus, Providentia, Aeromonas, Citrobacter e Enterobacter) são os gêneros que mais possuem o gene AmpC (MANCHANDA, 2010; PELEG, 2008; RODRIGUEZ-MARTINEZ, 2010).

A classe D de Ambler também possui sua estrutura baseada em serina. A oxacilinases hidrolisam oxacilinas, oximinocefalosporinas e carbapenêmicos e não são inibidas por inibidores de β -lactamases, mas não possuem boa atividade para ceftazidima (AMBLER, 1980; BUSH, 2010). São as carbapenemases de maior frequência e importância para o AB, pois dispõem de enzimas intrínsecas do tipo *bla_{OXA-51}* (POIREL, 2006). Existem três grupos não relacionados dessas oxacilinases que hidrolisam carbapenêmicos, são elas *bla_{OXA-23}*, *-24* e *-58* (DIJKSHOORN, 2007). O gene *bla_{OXA}* foi primeiro descrito na Escócia, em 1985,

inicialmente intitulada ARI-1 (*Acinetobacter* resistente ao imipenem), mais tarde foi renomeada como *bla*_{OXA-23} (PELLEG, 2008) e é a representante do grupo, formado também pelas *bla*_{OXA-27} e *bla*_{OXA-49}, que possuem 99% de homologia entre seus aminoácidos (POIREL, 2006; BEN, 2011). Tal gene já foi encontrado na França, Bulgária, Emirados Árabes, Austrália, entre outros (figura 7).

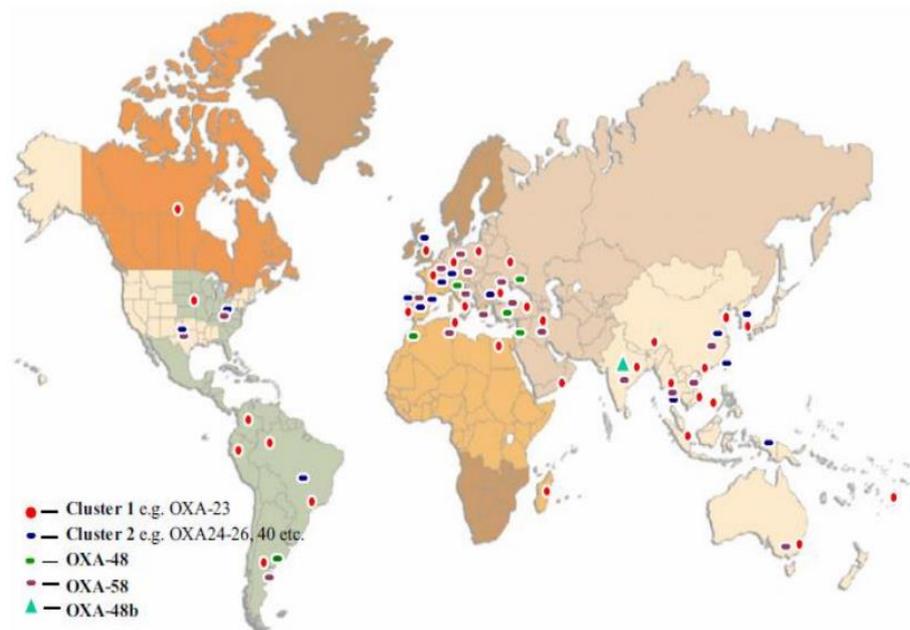


Figura 7. Distribuição global dos principais grupos de oxacilinases Fonte: WALSH, 2010.

No Brasil, esse gene foi detectado pela primeira vez em 2003, em Curitiba, no estado do Paraná, descrito em 8 isolados clínicos (DALLA-COSTA, 2003). Furtado *et al.*; realizou um estudo em 2011 avaliando infecções de corrente sanguínea por *Acinetobacter baumannii* em um Hospital Universitário. Foi possível constatar que dentre 29 linhagens resistentes à carbapenênicos isolados em pacientes de UTI, 21 (72,4%) foram positivas para a enzima *bla*_{OXA-23} (FURTADO, 2011).

1.3.2 SISTEMAS DE EFLUXO HIPEREXPRESIVOS (BOMBAS DE EFLUXO)

São mecanismo naturais de excreção de substâncias tóxicas resultantes do metabolismo bacteriano, se localizam na parede celular das bactérias e geralmente codificados por genes no cromossomo. Geralmente apresentam a bomba, presente na membrana citoplasmática, uma proteína ligadora e uma proteína de membrana (ALMASAUDI, 2018). A bomba de efluxo prende o substrato tanto por dentro quando for fora da bicamada fosfolipídica da membrana bacteriana interna ou do citoplasma, para então transportá-lo para o meio extracelular. Esse mecanismo também pode ser associado a sobrevivência prolongada do AB em superfícies, principalmente em unidades de terapia intensiva. A bomba de efluxo remove os antimicrobianos comumente utilizados de dentro das células durante o tratamento de infecções. A redução da sensibilidade antimicrobiana causada pelas bombas de efluxo não afeta a resistência antimicrobiana de forma permanente.

Existem sistemas de efluxo que são específicos para um único substrato e sistemas de efluxo que podem transportar uma variedade de compostos similares estruturalmente, como antimicrobianos de classes diferentes. Essas bombas de efluxo que transportam antimicrobianos de classes diferentes são relacionados à microrganismos multirresistentes. Foram descritas cinco famílias de sistemas de efluxo em bactérias. Para o *Acinetobacter baumannii* foram caracterizadas as famílias: major facilitator (MF), Tet(A), Tet(B), Comal, efluxo de multidrogas e compostos tóxicos (MATE) AbeM, resistência nodulação-divisão (RND), AdeABC, pequena resistência a múltiplas drogas (SMR), ATP binding cassette (ABC), e MacB do *A. baumannii*, representadas na figura 8 (ABDI, 2020).

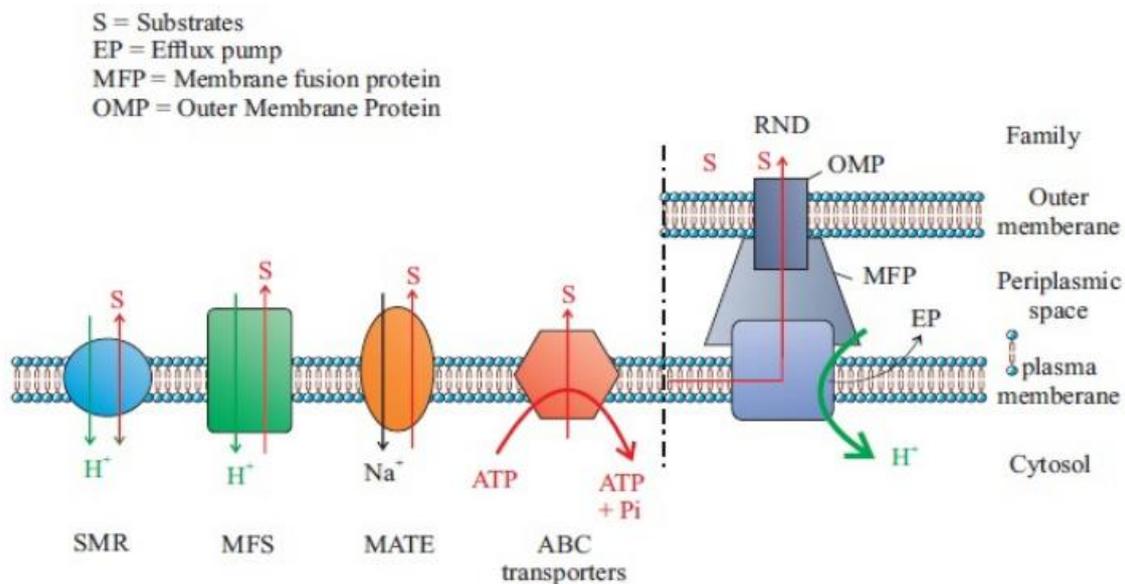


Figura 8. Principais famílias de bombas de efluxo. Legenda: OMP, proteína da membrana externa; SMR, pequena resistência a múltiplas drogas; MFS, superfamília major facilitator; ABC, superfamília de biding cassetes; MATE, efluxo de multidrogas e compostos tóxicos; RND, resistência nodulação-divisão. Fonte: ABDI, 2020.

O sistema de efluxo hiperexpressivo tem potencial para expulsar aminoglicosídeos, tetraciclina, trimetoprim, cloranfenicol, tigeciclina, quinolonas e alguns β -lactâmicos. Em adição à remoção de antimicrobianos, as bombas de efluxo podem atuar em associação com β -lactamases (MUNOZ, 2008).

1.3.3 REDUÇÃO DA PERMEABILIDADE DA MEMBRANA

Mecanismo de resistência exclusivo de bactérias Gram-negativas, uma vez que as bactérias deste grupo são menos permeáveis a muitos antibióticos intrinsecamente, pois possuem membrana externa em sua parede celular, que não existe em bactérias Gram-positivas (figura 9).

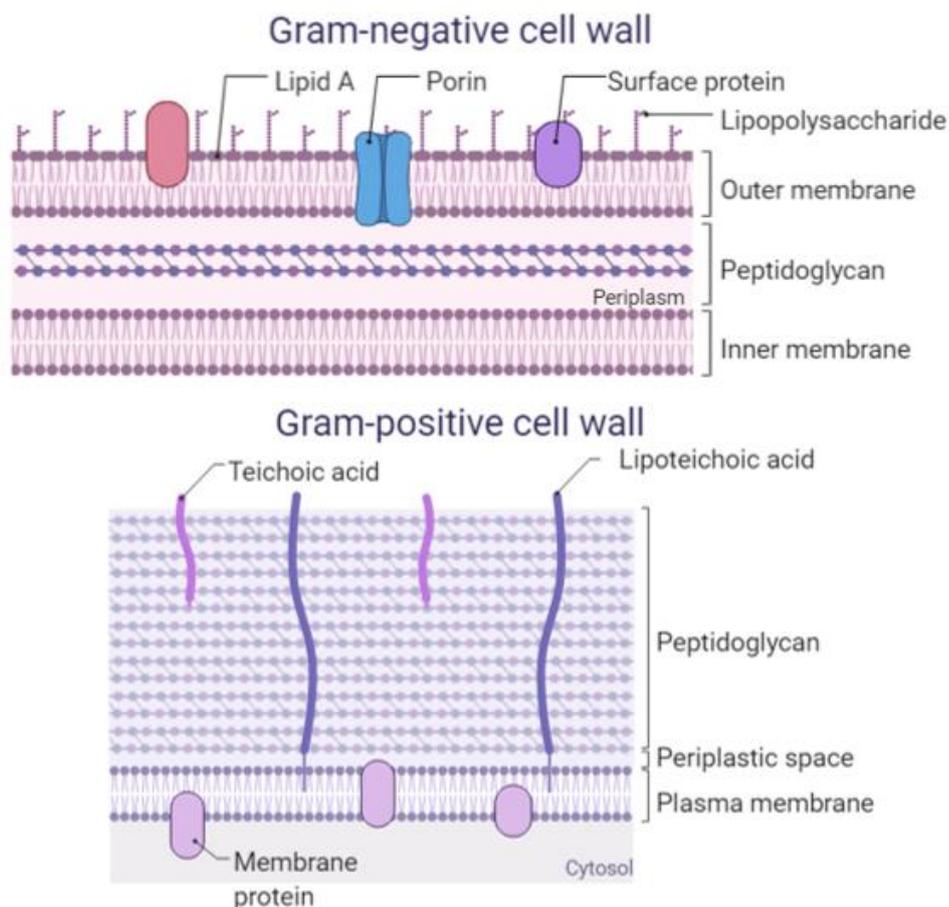


Figura 9. Diferenças nas estruturas das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas Fonte: A autora.

Para atingir o alvo e agir no meio intracelular, os antibióticos devem ultrapassar a membrana externa ou toda a parede celular. Antibióticos hidrofílicos devem atravessar a membrana externa por difusão passiva através de proteínas de membrana externa (porinas) ou OMPs (outer membrane proteins). A redução da permeabilidade pode ocorrer por alterações na estrutura das porinas ou mesmo pela perda da porina. Durante a antibioticoterapia com cefalosporinas, pode ocorrer a diminuição da expressão da porina OMPK36 pela presença dos próprios antibióticos (efeito adverso), assim, bactérias inicialmente sensíveis expressam resistência ou diminuição de sensibilidade durante o tratamento. Esse efeito é reversível após a retirada do ATB (BENMAHMOD, 2019; UPPALAPATI, 2020).

A proteína da membrana externa A do *Acinetobacter* (OmpA) desempenha um papel

de extrema importância na adesão às células epiteliais do hospedeiro, na formação de biofilme e resistência ao complemento. A perda e/ou diminuição da expressão de genes que codificam as OMPs podem reduzir o acesso dos antimicrobianos até o alvo da célula (QUALE, 2003). A resistência aos carbapenêmicos pode ser ligada à perda de proteínas através de seus canais de porina da membrana externa (ALMASAUDI, 2018). Ainda, é plausível uma ação conjunta de β -lactamases e alterações da membrana externa para proporcionar resistência a agentes β -lactâmicos (MARAGAKIS, 2008; BENMAHMUD, 2019; UPPALAPATI, 2020).

A resistência às polimixinas também ocorre por meio do mecanismo da redução na permeabilidade da membrana, mais especificamente, mudanças na estrutura dos lipopolissarídeos (LPS) da membrana. As polimixinas se ligam ao LPS e rompem a membrana externa (figura 10). A resistência às polixinas ocorre devido a mutações nos genes *ixA/D/C* e *pmA/B*, resultando em desregulação e modificação na biossíntese do lipídio A (YU, 2015; TRIMBLE, 2016; MOFFATT, 2019; CAFISO, 2018; AL-KADMY, 2020).

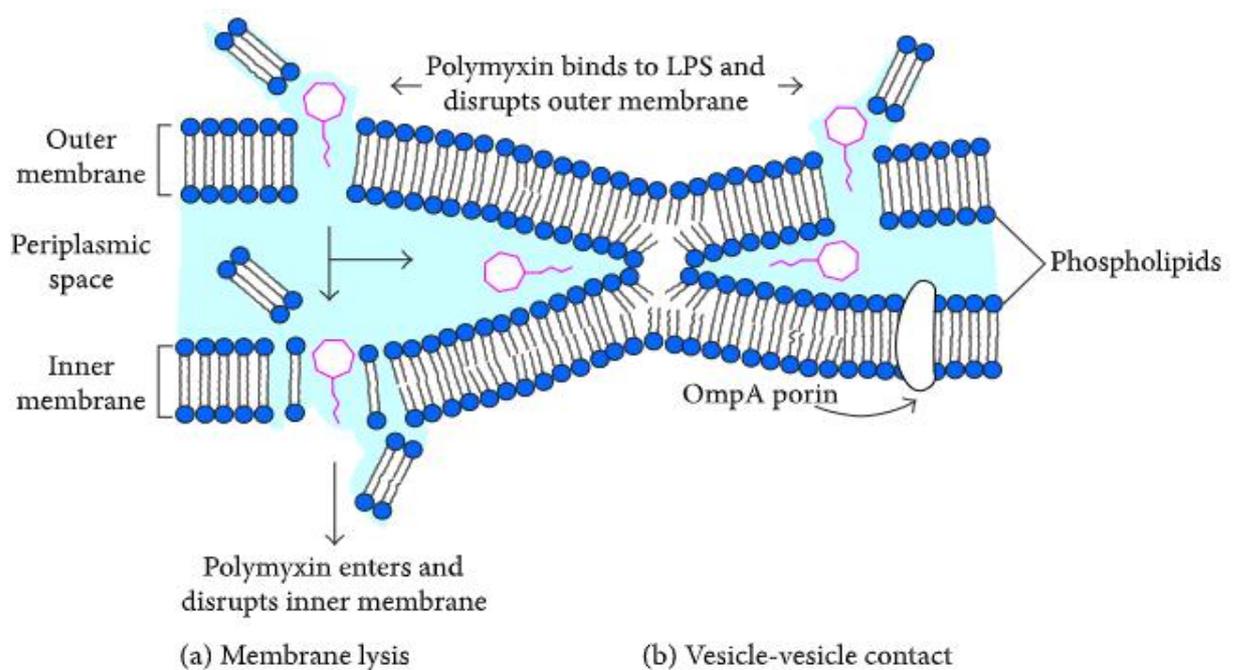


Figura 10. Representação do mecanismo de ação das polimixinas. Fonte: YU, 2015.

1.3.4 ENZIMAS QUE ALTERAM ANTIBIÓTICOS

Esse mecanismo se pela transferência de grupos químicos (acil, fosfato etc.) para a molécula da droga, inativando aminoglicosídeos, cloranfenicol e macrolídeos. Enzimas modificadores de aminoglicosídeos (AME) é o mecanismo de resistência aos aminoglicosídeos mais importante no *Acinetobacter baumannii*. Os aminoglicosídeos tem como mecanismo de ação a inibição da síntese de proteínas, seu local de ação é na subunidade ribossomal 30S, que prejudica a leitura dos RNA mensageiros, formando proteínas erradas. Sua ação é bactericida, uma vez que se ligam de forma irreversível aos ribossomos. Neste sentido, as AMEs atuam alterando a estrutura química do aminoglicosídeo, que resulta na inativação da ligação com as subunidades do ribossomo (RIZK, 2019; LEE, 2017; HEIDARY, 2017).

1.3.5 ALTERAÇÕES NO SÍTIO ALVO

A maioria dos antibióticos ligam-se especificamente a um ou mais alvos na célula bacteriana. Alterações nas estruturas do alvo do antibiótico impedem tal ligação ou diminuem a afinidade dessa interação, de modo que o ATB não reconhece mais o alvo da célula bacteriana. A alteração nas proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) é um dos mecanismos que confere resistência aos β -lactâmicos em cepas de AB. São enzimas que atuam no processo de biossíntese da parede celular bacteriana (CAYO, 2011; VASHIST, 2011). Esse mecanismo de resistência têm sido alvo de estudo desde a descoberta das PBPs, foco de agentes β -lactâmicos (CAYO, 2011). Tais proteínas são transpeptidases localizadas na membrana citoplasmática, sendo então os alvos dos antimicrobianos chamados de β -lactâmicos. Para que a suscetibilidade aos carbapenêmicos seja reduzida, há a necessidade do antibiótico atravessar a membrana externa, por meio de canais de porina, para o então espaço periplasmático. Já neste espaço, os β -lactâmicos se ligam às PBPs ou são ativamente expelidos da estrutura bacteriana através das bombas de efluxo (MUNOZ, 2008). A inibição

dessas proteínas produz um desequilíbrio na síntese da parede celular, resultando na inibição do crescimento ou lise osmótica celular (ZAPUN et al., 2008).

A suscetibilidade reduzida a carbapenêmicos também foi associada à modificação de proteínas e porinas de ligação à penicilina (ZHAO, 2015). Tal tipo de resistência é, comumente, mais encontrada em bactérias Gram-positivas em relação à microrganismos Gram-negativos. A resistência à β -lactâmicos encontrada em cepas de AB pode ser esclarecida pela redução da expressão de PBP-2, conforme descrito em isolados na Espanha (FERNANDEZ-CUENCA et al., 2003; CAYO et al., 2011).

1.4 OPÇÕES DE TRATAMENTO ANTIMICROBIANO

Com a emergência de cepas multirresistentes de AB o tratamento das infecções se mostra ainda mais desafiador. Frequentemente nessas infecções, os carbapenêmicos são os antimicrobianos de escolha, quando se apresentam suscetíveis. Imipenem e meropenem são antimicrobianos β -lactâmicos de amplo espectro e possuem certa estabilidade frente às β -lactamases, incluindo as ESBL. Esses carbapenêmicos foram inseridos no combate ao AB em 1985 e até então são considerados os antimicrobianos mais apropriados para o tratamento dessas infecções (LIVERMORE, 1995; BUSH, 2010; DIJKSHOORN, 2007). Seu mecanismo de ação é a interferência com a síntese do peptidoglicano da parede celular bacteriana, se conectando as PBPs inibindo a enzima de transpeptidação responsável pela ligação cruzada das cadeias peptídicas conectadas ao esqueleto do peptidoglicano (HANG, 2007; KATZUNG, 2017). Com a vasta utilização de antimicrobianos, cresceu também a pressão seletiva sobre a microbiota hospitalar, favorecendo a seleção de subpopulações de bactérias resistentes aos carbapenêmicos.

Quando o uso de carbapenêmicos é impossibilitado, seja por resistência antimicrobiana ou outra restrição (paciente com alergia ao medicamento, interações medicamentosas, histórico de falha terapêutica com a classe, por exemplo), há possibilidade de fazer uso empírico de polimixina, colistina e doxiciclina. A polimixina foi utilizada demasiadamente até a década de 80, porém sua alta toxicidade foi o motivo para a interrupção de seu uso (CARVALHO, 2009). Colistina e polimixina B interagem com a camada lipopolissacarídea e tem efetividade clínica para o tratamento de pneumonias e meningites bacterianas (KARAGEORGOPOULOS, 2008). O uso empírico de polimixinas deve ser realizado com cuidado e apenas após criteriosa avaliação de risco-benefício, uma vez que são consideradas drogas com potencial nefrotoxicidade e danos neurológicos (TUON, 2011).

Os aminoglicosídeos podem ser uma opção terapêutica quando os isolados de *Acinetobacter baumannii* se apresentam sensíveis nos testes *in vitro*. O mecanismo de ação dos aminoglicosídeos se dá pela inibição da síntese proteica bacteriana (HANG, 2007; KATZUNG, 2017). Seu uso é, usualmente, associado a outro antibiótico. Terapia combinada é um recurso amplamente utilizado para a obtenção do sucesso do tratamento terapêutico. Visando a farmacoeconomia e segurança do paciente, a prescrição de terapias combinadas deve ser realizada com cautela.

Recentemente, a classe das tetraciclínas vem desempenhando um papel de relevância no tratamento de bacteremias e meningites bacterianas. Por seu mecanismo de ação se dar por meio da inibição da síntese proteica, as tetraciclínas causam danos à membrana (JOSHI, 1997). A tigeciclina é, atualmente a opção terapêutica mais utilizada para o tratamento de infecções por CRAB. Entretanto, o tratamento de infecções de corrente sanguínea por CRAB com a dose padrão não é recomendada, uma vez que foi associada a maior mortalidade quando comparada com o tratamento com outros antibióticos (NIU, 2018; NIU, 2019; LIOU, 2015). O tratamento de infecções em sistema nervoso por CRAB com a tigeciclina pode ser questionado, uma vez que sua permeabilidade na barreira hematoencefálica é incerta, o que pode resultar em falhas terapêuticas (RANJBAR, 2019).

1.5 DOXICICLINA

A doxiciclina é um antimicrobiano bacteriostático da classe das tetraciclinas, e seu mecanismo de ação é a inibição da síntese proteica bacteriana, por meio de sua ligação à subunidade ribossomal 30S (figura 11). Seu espectro de ação é muito amplo, ou seja, inclui bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (CUNHA, 1982).

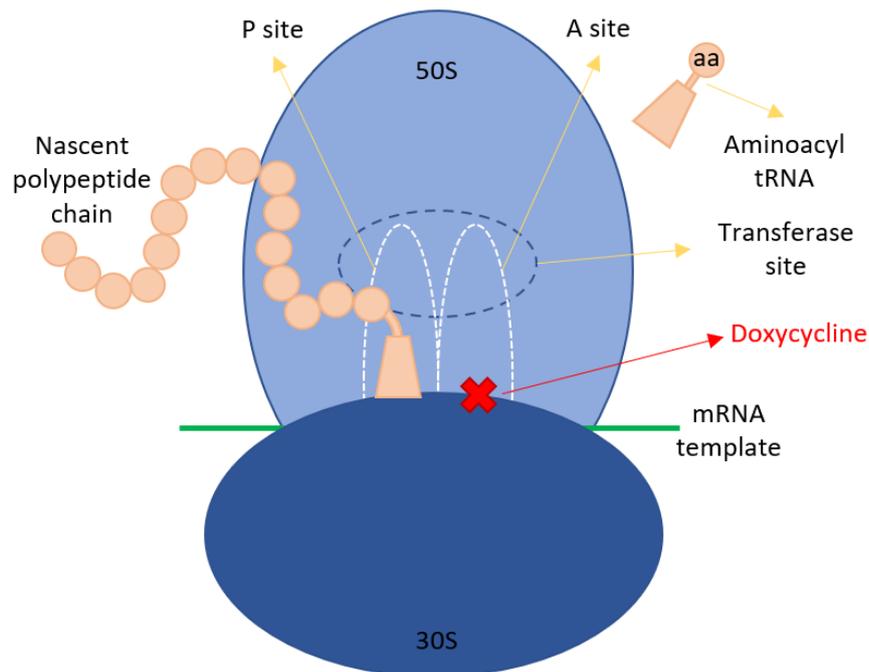


Figura 11. Representação do mecanismo de ação das tetraciclinas. Fonte: A autora

A farmacocinética da doxiciclina a confere propriedades interessantes para o tratamento de infecções pulmonares, pele e partes moles (PPM), osteomielites e de sistema nervoso central leves a moderadas. A doxiciclina pode ser prescrita 100 mg a cada 12 horas ou 200 mg uma vez ao dia. Uma vez que o volume de distribuição é 0,7L/Kg e sua meia-vida varia entre 18 a 24, ambos regimes podem beneficiar pacientes graves, devido ao alcance do *steady-state* antecipado (CUNHA, 2018). O pico de concentração sérica da doxiciclina varia de acordo com a forma em que é administrada, uma dose de 100 mg alcança 1,7-2mg/L, enquanto 200mg da droga alcança 5-6mg/L (AGWUH, 2006). O alvo bactericida farmacodinâmico deve ser de 8 a 16 vezes o valor da MIC, entretanto, valores de 2 a 4 vezes

maiores que a MIC podem apresentar efeito bacteriostático (CUNHA, 2000). As tetraciclinas são absorvidas e se ligam às proteínas plasmáticas. Concentradas pelo fígado e excretadas na urina e fezes, a doxiciclina é praticamente completamente absorvida após a sua administração via enteral. Para ser administrado via enteral, quando não deglutido diretamente, o comprimido de doxiciclina deve ser diluído em 50mL de água antes de sua administração. A doxiciclina apresenta biodisponibilidade de 90 – 100% e sua absorção não é alterada quando administrada junto a alimentos (BIDELL, 2021)

Os últimos dados sobre a suscetibilidade do *Acinetobacter baumannii*, baseado no programa de vigilância SENTRY, demonstra a polimixina e as tetraciclinas como opções terapêuticas mais efetivas (ABRUTYN, 1978). Entretanto, também é demonstrada variabilidade entre as diversas regiões do mundo. Na América Latina, 90% das cepas de AB são suscetíveis a tetraciclinas, enquanto na Europa, essa porcentagem diminui para 70%. Em adição, taxas menores que 30% foram relatadas na Ásia (SOHAIL, 2016). Desta forma, doxiciclina como tratamento empírico de infecções por CRAB deve ser baseado em uma cuidadosa análise de perfil de suscetibilidade. Uma conclusão de uma meta-análise foi de que terapia combinada para infecções por BGN não-fermentadores não é superior a monoterapia (PAUL, 2018; ZUZMAN, 2017).

Terapia via enteral para pacientes graves é considerada uma abordagem questionável. Um estudo recente com pacientes graves demonstrou que a troca para a terapia via enteral pode ser segura em pacientes com alimentação enteral adequada, após melhora dos primeiros sinais de sepse (GASPARETTO, 2019). Os autores incluíram a doxiciclina na terapia de troca da via intravenosa para via enteral. Entretanto, o número de pacientes e o desfecho clínico não foi detalhado. No presente estudo, polimixina e tigeciclina podem ser alternativas à doxiciclina, contudo, essas drogas devem ser consideradas como últimos recursos de tratamento, se avaliado custos e pressão seletiva ambiental.

1.6 COMITÊS DE CONTROLE DE INFECÇÕES HOSPITALARES

O serviço de controle de infecções hospitalares (IH) brasileiro foi implementado por meio da Portaria 196/23 do Ministério da Saúde, que tornou obrigatória a existência de comissões de controle de IH no Brasil todo. Quatro anos depois, a Comissão Nacional de Controle Nacional de IH foi criada. O próprio Ministério da Saúde constatou que cerca de 10% dos hospitais de fato criaram essas comissões para controle de IH. Para incentivar tal ação, foi criado o Programa Nacional de Controle de IH (PNCIH) que definiu conjuntos de ações visando a redução da incidência e gravidade das IHS (BRASIL, 1983;1988;1997; COUTO, 2000).

A Lei 9.431 de 1997 obrigou os hospitais a criarem uma comissão permanente, composta por um representante dos médicos do hospital, enfermeiros e administração hospitalar. Devem ser inclusos representantes de laboratório de microbiologia e farmácia hospitalar, quando em hospitais de médio a grande porte. Atualmente, as equipes de Comitês de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) são normalmente compostas por: médicos infectologistas, farmacêutico clínico, enfermeiros e microbiologista (DORON, 2011).

O Brasil ainda não é referência neste quesito, uma vez que há carência de recursos humanos e materiais hospitalares em instituições de saúde, profissionais não qualificados exercendo a função, CCIHs apenas de fachada. Isso pode gerar problemas como a elevação de taxas de IH, não notificação de surtos em UTIs e até mesmo a emergência de bactérias multirresistentes (BATISTA, 2004; DORON, 2011).

2. JUSTIFICATIVA

Devido ao aumento da resistência antimicrobiana das cepas de AB, ao baixo índice de desenvolvimento de novos fármacos antibacterianos e a escassez de polimixina no mercado farmacêutico, o tratamento de infecções causadas por esta bactéria multirresistente tem se tornado cada vez mais desafiador (MAHGOUB, 2002; LEVIN, 2003). O tratamento das cepas XRD é, ordinariamente, restrito aos carbapenêmicos, mas o aumento de cepas resistentes a imipenem e meropenem é preocupante. Dessa forma, a disseminação global destes organismos evidencia o potencial epidêmico deste patógeno (HO, 2010). Surge, então, a necessidade de reinventar nas terapias contra o CRAB, sendo imprescindíveis novos estudos com medicamentos antes considerados como “segunda linha de terapia”. O CRAB, patógeno oportunista, nosocomial muito associado a infecções relacionadas à assistência à saúde, ainda possui certa susceptibilidade a alguns antimicrobianos, como por exemplo, a polimixina B e a doxiciclina (TOWNER, 2009; WOOD, 2003). Apesar de algumas cepas de CRAB serem sensíveis à doxiciclina, ainda se encontram poucos estudos sobre o uso clínico deste antimicrobiano em monoterapia.

O tratamento de infecções por CRAB com a doxiciclina em monoterapia ainda não é elucidada na literatura casuística, uma vez que o medicamento ainda não é testado como rotina em hospitais, dado que é um método manual e demorado (*E-test*, disco difusão, microdiluição em caldo). Tanto a monoterapia de doxiciclina, quanto a inclusão do teste de suscetibilidade à doxiciclina na rotina, são iniciativas do Núcleo de Epidemiologia e Controle de Infecção Hospitalar (NECIH) em conjunto com a equipe de microbiologia do laboratório do Hospital Universitário Cajuru.

3. OBJETIVO

Evidenciar a eficácia da doxiciclina via enteral em monoterapia no tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii* resistentes à carbapenêmicos.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.1.1. Avaliar as características clínicas, microbiológicas e fatores prognósticos de pacientes com infecção por *Acinetobacter baumannii* resistentes à carbapenêmicos tratados com doxiciclina via enteral.

4.1.2. Verificar a similaridade genética dos isolados encontrados de *Acinetobacter baumannii* por MALDI-TOF e rep-PCR automatizado.

4.1.3. Verificar a presença do gene de resistência *bla*_{OXA-23} nos diferentes clones encontrados de *Acinetobacter baumannii*.

4.1.4. Verificar a suscetibilidade antimicrobiana do *Acinetobacter baumannii* à doxiciclina e determinar a sua concentração inibitória mínima por meio de microdiluição em caldo.

5. MÉTODOS

Este foi um estudo de coorte retrospectiva realizado no período de 2017 a 2020, no Hospital Univerisário Cajuru (HUC). O projeto foi aceito pelo comitê de ética da PUCPR sob parecer número 21789719.5.0000.0020.

Coleta de dados

A inclusão de pacientes no estudo ocorreu entre novembro de 2017 e dezembro de 2020 no HUC. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: Paciente com 18 anos ou mais, com infecções confirmadas por *Acinetobacter* spp. suscetíveis à doxiciclina e com prescrição de doxiciclinavia enteral. Paciente com dados clínicos e/ou microbiológicos faltantes foram excluídos do estudo. Os dados de desfechos dos pacientes foram analisados até a alta hospitalar ou óbito.

Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos

Desde 2017, o Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos do Hospital Universitário Cajuru instituiu a monitorização diária dos pacientes que fazem uso de antimicrobianos intravenosos para avaliar a possibilidade da troca da via de administração (protocolo de switch oral em anexo). Além desta conduta, também é avaliada a possibilidade de poupar e/ou diminuir o uso de polimixina e carbapenêmicos, conforme protocolo de estudo prévio (ZEQUINÃO, 2020). Considerando o perfil de sensibilidade do *Acinetobacter* spp. do HUC, previamente publicado (CIESLINSKI, 2013; SCHUERTZ, 2018), a doxiciclina foi incluída na rotina de teste de suscetibilidade por disco difusão (*CLSI Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 2017). Todas as amostras de *Acinetobacter* spp. foram identificadas por meio do MALDI-TOF Vitek® MS (BioMérieux, Marcy-l'Etoile, France) e perfis de sensibilidade para os demais

antimicrobianos foram realizados pelo sistema de automação system Microscan Walkway (Beckman Coulter, Brea, CA).

Análise molecular

Todos os *Acinetobacter* spp. foram armazenados a -80°C para posterior análise molecular de gene *bla_{oxa-23}* e *bla_{oxa-51}*. Para determinar tais genes, PCR (polymerase chain reaction) foi realizada em todos os isolados usando os seguintes primers: *bla_{oxa-23}* (F-5' GACTACTAGGAGAAGCCATGAAG 3'; R-5' CAGCATTACCGAAACCAATACG 3'; 6-FAM-CCAGTCTATCAGGAACTTGCGCGA-BHQ_1), e *bla_{oxa-51}* (F-5' TGTCTAAGGAAGTGAAGCGTG 3'; R-5' TGGATTGCACTTCATCTTGG 3'; CY5-XN-ACTTGGGTACCGATATCTGCATTGCC-BHQ-2) (HUANG, 2012; WOODFORD, 2006).

Sessenta e um isolados de *Acinetobacter* spp. provenientes do HUC foram randomicamente selecionados para avaliação de similaridade genética por meio de rep-PCR, conforme descrito previamente (CIESLINSKI, 2013). Dos 61 isolados, apenas 50 foram recuperados para análise (19 amostras de pacientes incluídos na coorte clínica, 25 de pacientes não incluídos e 6 amostras ambientais). Extração do DNA, e amplificação foram realizados com o kit *DiversiLab[®] Acinetobacter DNA Fingerprinting* e a análise foi realizada pelo site da DiversiLab, por meio da correlação de Pearson. Isolados que mostraram 95% de similaridade foram considerados relacionados (SAEED, 2006; HIGGINGS, 2012).

Sensibilidade antimicrobiana

A concentração inibitória mínima para doxiciclina foi realizada por meio de microdiluição em caldo e interpretada de acordo com os parâmetros do CLSI (2015). A

caracterização genética do *Acinetobacter* spp. foi realizada por agrupamento hierárquico de acordo com o espectro, considerando o algoritmo de ligação com a distância da matriz, conforme já previamente descrito (MENCACCI, 2013).

Time-kill curve

A *time-kill curve* ou curva de tempo-morte foi realizada em duplicata e tem o objetivo de determinar a farmacocinética da doxiciclina para o *Acinetobacter baumannii*. Foram testadas 6 concentrações de doxiciclina: 0,25, 0,5, 1,0, 2, 4 e 8 mg/L. Estas concentrações foram escolhidas baseadas no único estudo de *time-kill curve* de doxiciclina para AB (BANTAR, 2008). Foram coletadas 5 colônias de uma cepa de AB (AB22) direto da placa de ágar nutriente para o preparo do inóculo em 3mL de meio de salina à 0,5 escala Mac Farland (1×10^8 UFC/mL). Deste tubo, foram retirados 100 μ L e inoculados em um tubo contendo 5 mL de CAMHB (Oxoid, Basingstoke, United Kingdom), posteriormente incubado por 4 horas até obtenção de turvamento da solução. Em um novo tubo, foi ajustada essa solução a 1,0 da escala Mac Farland (3×10^8 UFC/mL). Após, foi realizada diluição à 1:5 para obtenção de 6×10^7 UFC/mL. Foi transferido para um tubo de vidro 1 mL da solução mãe a 320 μ g, e diluído de forma seriada (1:2) com água deionizada, até chegar às soluções de 20 μ g, 5 μ g e 2,5 μ g. Posteriormente, foi realizada uma diluição de 1:10 e transferido 1 mL desta solução para 9mL de CAMHB. Em tubos estéreis de vidro, foram adicionados 10mL da solução concentrada de MIC 2,5x (0,25 μ g), MIC5x (0,5 μ g), MIC 20x (2,0 μ g) de doxiciclina. Foram adicionados 100 μ L da suspensão de inóculo preparada (quando adicionada na solução de antimicrobiano a concentração final do inóculo foi de 6×10^5 UFC/mL) e posterior incubação a 35°C em agitador constante a 160rpm. Foram realizados também: Controle positivo - com bactéria, sem o antimicrobiano; Controle Negativo - sem bactérias, sem antimicrobiano. Foram realizadas alíquotas de 100 μ L nos tempos 0, 1h, 2h, 4h, 6h, e 24 horas. Em seguida fez-se uma diluição 1:10², 1:10³, 1:10⁴, 1:10⁵, 1:10⁶, 1:10⁷,

em caldo salina a 0,9%, e, com a pipeta, posicionados, 0,1 mL em cada placa e semeados em ágar nutriente de cada diluição, sendo incubadas em seguida. Após a incubação total de todas as placas, foram contabilizadas as colônias em cada placa para a análise e construção do gráfico de tempo-morte. Atividade bactericida foi definida por redução $\geq 3\text{-log}_{10}$ UFC/mL na contagem de células viáveis. Qualquer contagem de células viáveis superior ao inóculo inicial foi considerada como crescimento excessivo.

Variáveis e definições

A confirmação de infecção por *Acinetobacter* spp. foi definida como: febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, leucocitose > 10.000 células/ mm^3 , sintomas clínicos no sítio de infecção e cultura positiva do sítio de infecção, conforme definido pela *Infectious Disease Society of America* (IDSA) (MILLER, 2018).

Os pacientes foram avaliados ao fim da terapia e ao fim da hospitalização. Dados clínicos, comorbidades, suporte de UTI, APACHE II, desfechos clínicos e microbiológicos foram avaliados. Cura clínica foi definida como ausência de febre, melhora dos sintomas clínicos e exames laboratoriais e ausência de necessidade de terapia antimicrobiana, conforme decisão da equipe médica assistente. Falha clínica foi definida como morte ou escalonamento de terapia antimicrobiana devido piora clínica. Cura microbiológica foi definida como cultura negativa do sítio de infecção após terapia antimicrobiana com doxiciclina. Falha microbiológica foi definida como cultura positiva persistente após terapia antimicrobiana com doxiciclina.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas por meio de valores de mediana e intervalo interquartil (IQR) e analisadas por teste T de *student* ou Mann Whitney U. Variáveis

categóricas foram expressas por frequências absolutas e analisadas por qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Variáveis com $P < 0,2$ na análise univariada foram selecionadas para regressão logística binária. Significância estatística foi considerada se $P < 0,05$. SPSS (IBM, Chicago, IL, EUA) foi usado para a análise estatística.

6. RESULTADOS

Tamanho amostral

Cento e dezesseis pacientes com infecções por *Acinetobacter* spp. foram inicialmente incluídos. Destes, seis eram *Acinetobacter* spp. (não pertencentes à espécie *A. baumannii*) e dez foram excluídos por falta de informações clínicas para análise.

Características clínicas

Cem pacientes foram incluídos, 81 (81%) eram do sexo masculino e a mediana de idade foi de 51 anos [33 – 62]. Os sítios de infecção foram: pulmonar (n=62), pele e partes moles (n=28), osteomielite (n=6), trato urinário (n=2) e intra-abdominal (n=2). Vinte e três pacientes (23%) estavam admitidos em UTI (APACHE=14 [10-23]), e destes, seis pacientes (6%) fizeram uso de droga vasoativa durante o tratamento com doxiciclina. A mediana de tempo de hospitalização foi de 49 dias [31 – 87], enquanto o tempo de internamento após cultura positiva foi 21 dias [11 – 32]. A mediana de tempo de tratamento com doxiciclina foi de 8 dias [6 – 12]. Características clínicas e microbiológicas estão dispostas na tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e microbiológicas dos pacientes com infecções por *Acinetobacter* spp. tratados com doxiciclina

Características clínicas e microbiológicas	N=100
Idade, mediana [IQR]	51 [33-62]
Homens, n (%)	81 (81)
Comorbidades	
HIV, n (%)	2 (2)
Diabetes Mellitus, n (%)	14 (14)
Diálise, n (%)	10 (10)
DPOC, n (%)	4 (4)
Hipertensão, n (%)	35 (35)
Neoplasia, n (%)	4 (4)
Sítio de infecção	
	<i>Pulmonar, n (%)</i> 62 (62)
	<i>Pele e partes moles, n (%)</i> 28 (28)
	<i>Ossos, n (%)</i> 6 (6)
	<i>Urinário, n (%)</i> 2 (2)
	<i>Abdominal, n (%)</i> 2 (2)
Admissão em UTI, n (%)	23 (23)
Uso de droga vasoativa, n (%)	6 (6)
Mais de um patógeno com o <i>Acinetobacter</i> spp, n (%)	31 (31)
Antibiótico concomitante com espectro para bacilos Gram-negativos, n (%)	38 (38)
Monoterapia para <i>A. baumannii</i> *	100 (100)
Resistência a meropenem, n (%)	94 (94)
Resistência a ampicilina-sulbactam, n (%)	96 (96)
Resistência a ampicilina, n (%)	95 (95)
MIC50 para doxiciclina (mg/L)	1
MIC90 para doxiciclina (mg/L)	2
Dias de hospitalização antes de cultura positiva para <i>A. baumannii</i>, mediana [IQR]	21 [11-32]
Tempo de internamento após infecção, mediana [IQR]	23 [11-46]
Dias de tratamento com doxiciclina, mediana [IQR]	8 [5-12]
Óbito em 14 dias, n (%)	9 (9)
Óbito em 28 dias, n (%)	14 (14)

*Considerando o perfil de sensibilidade do *Acinetobacter* spp.

Abreviaturas: IQR: intervalo interquartil; HIV: vírus da imunodeficiência humana; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; UTI: unidade de terapia intensiva; MIC: concentração inibitória mínima

Características microbiológicas

Acinetobacter baumannii resistente à carbapenênicos foi encontrado em 94 amostras (94%) por meio de teste de suscetibilidade antimicrobiana automatizado. Resistência à

amicacina, cefepima e quinolonas foram encontradas em 91%, 96% e 97%, respectivamente. Todos os *Acinetobacter baumannii* isolados foram considerados suscetíveis à doxiciclina por meio de disco difusão.

Dezenove isolados clínicos de 14 pacientes do estudo de coorte foram recuperados para avaliar a concentração inibitória mínima para doxiciclina por meio de microdiluição em caldo e análise molecular. A concentração inibitória mínima para doxiciclina variou de 0,25 a 2 µg/mL (MIC50 = 1 µg/mL e MIC90 = 2 µg/mL). Os genes *bla_{oxa-23}* e *bla_{oxa-51}* foram amplificados em todos os isolados de *Acinetobacter baumannii*, conforme disposto na tabela 2.

Tabela 2. Características microbiológicas dos *Acinetobacter baumannii* resistentes à carbapenêmicos isolados de pacientes no período do estudo (2017-2020).

Cepa	Sítio de cultura	<i>Bla_{OXA-23}</i>	<i>Bla_{OXA-51}</i>	Valores de MIC dos antibióticos (µg/mL)					
				AMK	CST	CEP	CFZ	CIP	DOX
AB01	Hemocultura	+	+	16 I	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB04	Abscesso hepático	+	+	16 I	<0,5 S	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB05	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	-	>32 R	>32 R	>2 R	2 S
AB08	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	<0,5 S	>32 R	>32 R	>2 R	0,25 S
AB09	Swab de vigilância	+	+	-	-	-	-	-	1 S
AB10	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	<0,5 S	>32 R	>32 R	>2 R	0,5 S
AB22	Hemocultura	+	+	16 I	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB23	Hemocultura	+	+	16 I	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB24	Lavado broncoalveolar	+	+	>32 R	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB31	Urina	+	+	>32 R	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB32	Aspirado traqueal	+	+	16 I	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB39	Hemocultura	+	+	16 I	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB45	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	2 S	>32 R	>32 R	>2 R	0,25 S
AB47	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	<0,5 S	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB49	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	-	>32 R	>32 R	>2 R	2 S
AB50	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB52	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	2 S	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB55	Lavado broncoalveolar	+	+	>32 R	--	>32 R	>32 R	>2 R	0,25 S
AB59	Secreção abdominal	+	+	>32 R	2 S	>32 R	>32 R	>2 R	2 S

R (resistente). I (Intermediário) ou S (sensível) de acordo com o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). AMK. amicacina; CST. colistina; CFZ. ceftazidima; CEP. cefepima; CIP. ciprofloxacina; DOX. doxiciclina (-) Antimicrobianos não testados.

Dos isolados microbiológicos gerais (ambientais e clínicos), os resultados foram iguais aos dos dezenove isolados dos pacientes da coorte (MIC50-90 1-2µg/mL e genes *bla_{oxa-23}* e *bla_{oxa-51}* foram amplificados em todas as cepas), dados disponíveis na tabela 3.

Tabela 3. Características microbiológicas dos *Acinetobacter baumannii* resistentes à carbapenêmicos gerais + amostras ambientais.

Cepa	Sítio de cultura	<i>Bla_{OXA-23}</i>	<i>Bla_{OXA-51}</i>	Valores de MIC dos antibióticos (µg/mL)					
				AMK	CST	CEP	CFZ	CIP	DOX
AB06	Swab de vigilância	+	+	-	-	-	-	-	2 S
AB07	Aspirado traqueal	+	+	16 I	<0,5 S	>32 R	>32 R	>2 R	2 S
AB11	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	-	>32 R	>32 R	>2 R	2 S
AB12	Aspirado traqueal	+	+	16 I	<0,5 S	>32 R	>32 R	>2 R	2 S
AB13	Aspirado traqueal	+	+	16 I	<0,5 S	>32 R	>32 R	>2 R	2 S
AB14	Urina	+	+	>32 R	<0,5 S	>32 R	>32 R	>2 R	2 S
AB19	Aspirado traqueal	+	+	16 I	-	>32 R	>32 R	>2 R	2 S
AB21	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	-	>32 R	>32 R	>2 R	2 S
AB25	Cultura de MID	+	+	<2 S	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB26	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	<0,5 S	>32 R	>32 R	>2 R	0,25 S
AB27	Líquido torácico	+	+	>32 R	<0,5 S	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB28	Tecido desvitalizado MIE	+	+	<2 S	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB29	Lavado broncoalveolar	+	+	16 I	<0,5 S	>32 R	>32 R	>2 R	2 S
AB30	Lavado broncoalveolar	+	+	>32 R	-	>32 R	>32 R	>2 R	2 S
AB34	Amostra ambiental (colchão)	+	+	-	-	-	-	-	0,25 S
AB35	Amostra ambiental (mesa)	+	+	-	-	-	-	-	1 S
AB36	Hemocultura	+	+	>32 R	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB37	Hemocultura	+	+	>32 R	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB38	Aspirado traqueal	+	+	16 I	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB40	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	-	>32 R	>32 R	>2 R	2 S
AB41	Líquido abdominal	+	+	16 I	-	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB42	Amostra ambiental (cabeceira)	+	+	-	-	-	-	-	0,5 S
AB46	Secreção do dreno de Waterman	+	+	>32 R	-	>32 R	>32 R	>2 R	0,25 S
AB48	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	<0,5 S	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB51	Hemocultura	+	+	>32 R	2 S	>32 R	>32 R	>2 R	0,5 S
AB56	Amostra ambiental (cabeceira)	+	+	-	-	-	-	-	0,25 S
AB57	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	2 S	>32 R	>32 R	>2 R	2 S
AB58	Aspirado traqueal	+	+	>32 R	2 S	>32 R	>32 R	>2 R	1 S
AB60	Lavado broncoalveolar	+	+	>32 R	2 S	>32 R	>32 R	>2 R	0,25 S
AB61	Amostra ambiental (mesa)	+	+	-	-	-	-	-	2 S
AB62	Amostra ambiental (colchão)	+	+	-	-	-	-	-	0,5 S

R (resistente). I (Intermediário) ou S (sensível) de acordo com o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). AMK. amicacina; CST. colistina; CFZ. ceftazidima; CEP. cefepima; CIP. ciprofloxacina; DOX. doxiciclina (-) Antimicrobianos não testados.

Trinta e um isolados (apenas *Acinetobacter baumannii*) foram submetidos a identificação por MALDI-TOF MS e foram categorizados taxonomicamente, identificados por meio de análise de espectrometria. Agrupamento hierárquico foi realizado de acordo com os perfis identificados pelo MALDI-TOF. A partir dos 50 isolados (19 clínicos + 31 gerais), foram encontrados três clusters de *Acinetobacter baumannii* diferentes, com média de similaridade genética de 75%. O *cluster* I é composto por 47 isolados, *cluster* II por 2 isolados e *cluster* III, apenas um isolado. O sistema rep-PCR identificou os mesmos três *clusters* de *Acinetobacter baumannii*, apresentando uma similaridade genética de aproximadamente 95% entre os clones (figura 12).

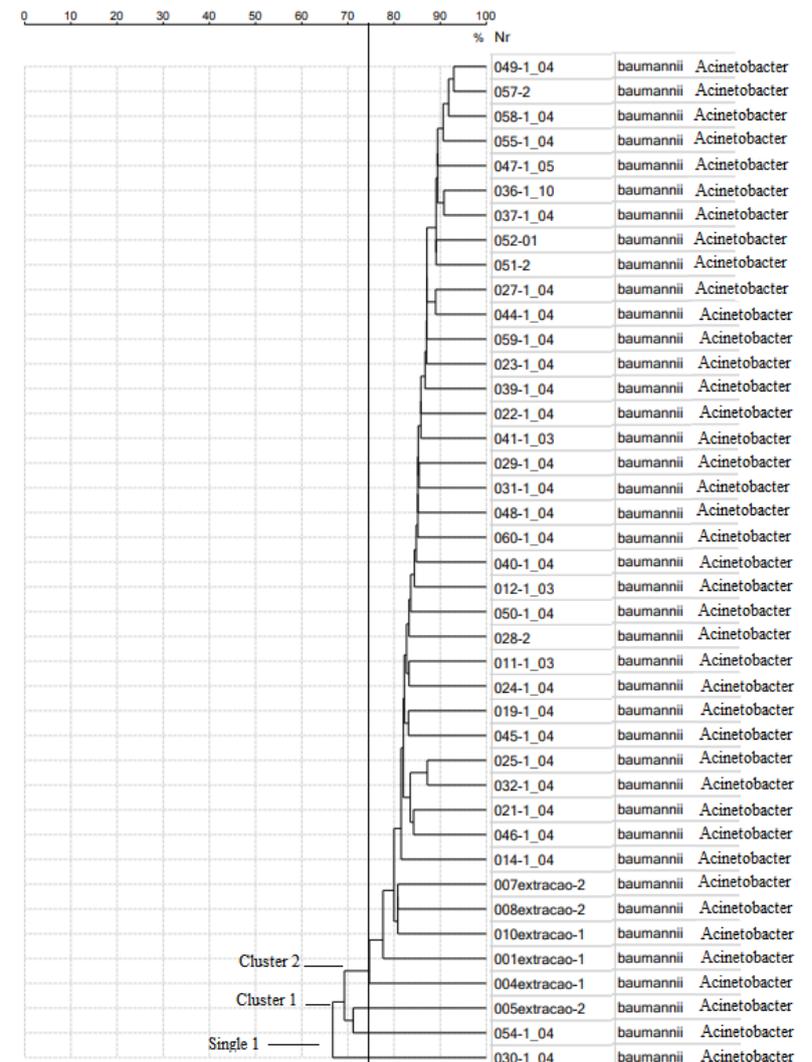


Figura 12. Caracterização clonal por MALDI-TOF e rep-PCR do *Acinetobacter baumannii*

Time-kill curve

Apenas uma cepa de *Acinetobacter baumannii* foi utilizada para definir um modelo de farmacocinética da doxiciclina (cepa AB22). A bactéria foi isolada em uma amostra de hemocultura. A doxiciclina apresentou atividade bactericida nas concentrações de 4mg/L e 8mg/L (figura 13).

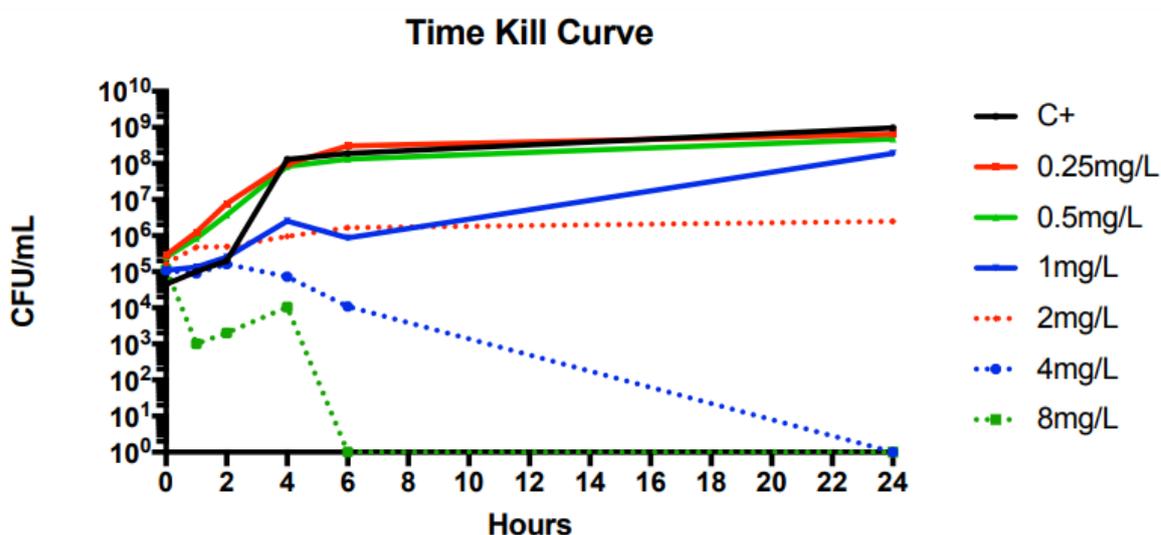


Figura 13. Time kill-curve da cepa AB22 de *Acinetobacter baumannii*. Fonte: A autora

Patógenos concomitantes

Em trinta e um pacientes, o *Acinetobacter baumannii* foi identificado junto com outro patógeno. Bacilos Gram-negativos e cocos Gram-positivos concomitantes com infecções por *Acinetobacter* spp. ocorreram em 20 (60,6%) e 13 (39,3%) dos pacientes, respectivamente (tabela 4). Trinta e oito (38%) dos pacientes receberam outro tipo de antibioticoterapia com espectro para bacilos Gram-positivos concomitante com a doxiciclina. Considerando o perfil de suscetibilidade, três pacientes (3%) receberam cobertura dupla para *Acinetobacter* spp.: cefepima (n=1), amicacina (n=1) e polimixina (n=1).

Tabela 4. Bactérias isoladas concomitantes com *Acinetobacter baumannii* em amostras clínicas (N=33)

Bactéria concomitante isolada	N=33
<i>Staphylococcus aureus</i>	8
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	3
<i>Proteus mirabilis</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	2
<i>Citrobacter koseri</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1

Desfechos e fatores prognósticos

Óbito em 14 dias de acompanhamento ocorreu em 9 pacientes (9%). Em análise univariada, óbito foi associada à idade [63 anos (50-74) vs. 49 anos (32-61), P=0,029], uso de droga vasoativa (22,2% vs. 4,4%, P=0,03), e dias de terapia com doxiciclina [5 dias (3-7,5) vs. 8 dias (6-13), P=0,001] Tabela 5. Em regressão logística binária (tabela 6), óbito em 14 dias de acompanhamento foi associado com idade > 49 anos [89% vs. 51%, CI 95% 8,5 (1,02-71,13), P=0,047]. Terapia combinada não foi associada a um melhor desfecho.

Tabela 5. Fatores prognósticos relacionados à óbito em infecções por *Acinetobacter baumannii* em 14 dias de acompanhamento.

Variáveis	Óbito (n=9)	Sobrevivência (n=91)	P
Homens, n (%)	8 (89)	73 (80)	0,527
Idade, mediana [IQR]	63 [50-74]	49 [32-61]	0,029
Comorbidades			
HIV, n (%)	0	2 (2,2)	0,653
Diabetes Mellitus, n (%)	2 (22,2)	11 (12,1)	0,388
Diálise, n (%)	2 (22,2)	8 (8,8)	0,2
DPOC, n (%)	0	4 (4,4)	0,521
Hipertensão, n (%)	5 (55,6)	30 (33)	0,175
Neoplasia, n (%)	0	4 (4,4)	0,521
Admissão em UTI, n (%)	4 (44,4)	19 (20,9)	0,109
Uso de droga vasoativa, n (%)	2 (22,2)	4 (4,4)	0,03
Mais de um patógeno com <i>Acinetobacter</i> spp, n (%)	2 (22,2)	29 (31,9)	0,551
Antibiótico com espectro para bacilos Gram-negativos concomitante, n (%)	3 (33,3)	35 (38,5)	0,762
Dias de hospitalização antes de cultura com <i>Acinetobacter baumannii</i> , mediana [IQR]	15 [10-45]	22 [11-32]	0,918
Tempo de tratamento com doxiciclina, mediana [IQR]	5 [3-7,5]	8 [6-13]	0,011

Tabela 6. Regressão logística binária dos fatores prognósticos relacionados à óbito em infecções por *Acinetobacter baumannii* em 14 dias de acompanhamento.

Regressão logística binária	Óbito (n=9)	Sobrevivência (n=91)	P	CI 95%
Idade > 49 anos, n (%)	8 (89)	47 (51)	0,047	8,5 (1,02- 71,13)
Diálise, n (%)	2 (22,2)	8 (8,8)	0,2	-
Hipertensão, n (%)	5 (55,6)	30 (33)	0,18	-
Admissão em UTI, n (%)	4 (44,4)	19 (20,9)	0,109	-
Uso de droga vasoativa, n (%)	2 (22,2)	4 (4,4)	0,055	-
Tempo de tratamento com doxiciclina < 8 dias, n (%)	8 (89)	51 (57)	0,098	-

Óbito em 28 dias de acompanhamento ocorreu em 14 pacientes (14%). Em análise uni variada, óbito foi associada à idade [63,5 anos (50-74) vs. 47,5 anos (32-61), P=0,002], hemodiálise (28,6% vs. 7%, P=0,013), e dias de terapia com doxiciclina [6 dias (3-8) vs. 8 dias (5-13), P=0,0014] Tabela 6. Em regressão logística binária (tabela 7), óbito em 14 dia de acompanhamento foi associado com idade > 49 anos [85,7% vs. 46%, CI 95% 6,9 (1,4-32,6), P=0,015] e hemodiálise [28,6% vs. 7%, CI 95% 5,33 (1,2-22,1), P=0,021]. Terapia combinada não foi associada a um melhor desfecho.

Tabela 7. Fatores prognósticos relacionados à óbito em infecções por *Acinetobacter baumannii* em 28 dias de acompanhamento.

Variáveis	Óbito (N=14)	Sobrevivência (N=86)	P
Homens, n (%)	13 (93)	68 (79)	0,223
Idade, mediana [IQR]	63,5 [50,7-70,5]	47,5 [32-60]	0,002
Comorbidades			
HIV, n (%)	0	2 (2.3)	0,564
Diabetes Mellitus, n (%)	4 (28,6)	9 (10.5)	0,062
Diálise, n (%)	4 (28,6)	6 (7)	0,013
DPOC, n (%)	0	4 (4,7)	0,41
Hipertensão, n (%)	7 (50)	28 (32,6)	0,204
Neoplasia, n (%)	1 (7,1)	3 (3,5)	0,518
Admissão em UTI, n (%)	5 (35,7)	18 (20,9)	0,223
Uso de droga vasoativa, n (%)	2 (14,3)	4 (4,7)	0,159
Mais de um patógeno com <i>Acinetobacter</i> spp, n (%)	4 (28,6)	27 (31,4)	0,832
Antibiótico com espectro para bacilos Gram-negativos concomitante, n (%)	4 (28,6)	34 (39,5)	0,433
Dias de hospitalização antes de cultura com <i>Acinetobacter baumannii</i> , mediana [IQR]	20,5 [11,2-31,2]	21 [10,7-35]	0,964
Tempo de tratamento com doxiciclina, mediana [IQR]	6 [3-8]	8 [5-13]	0,014

Tabela 8. Regressão logística binária dos fatores prognósticos relacionados à óbito em infecções por *Acinetobacter baumannii* em 28 dias de acompanhamento.

Regressão logística binária	Óbito (n=9)	Sobrevivência (n=91)	P	CI 95%
Diálise, n (%)	12 (85,7)	40 (46)	0,015	6,9 (1,4-32,6)
Hipertensão, n (%)	4 (28,6)	9 (10,5)	0,074	-
Admissão em UTI, n (%)	4 (28,6)	6 (7)	0,021	5,3 (1,2-22,1)
Uso de droga vasoativa, n (%)	2 (14,3)	4 (4,7)	0,18	-
Tempo de tratamento com doxiciclina < 8 dias, n (%)	11 (78,9)	49 (57)	0,13	-

7. DISCUSSÃO

Neste estudo retrospectivo, pacientes com infecções por *Acinetobacter baumannii* foram tratados com doxiciclina via enteral (n=100); a terapia foi empregada em diferentes cenários, incluindo infecções leves a moderadas. Vinte e três pacientes (23%) estavam em UTI quando a infecção por CRAB ocorreu, dos quais seis (6%) estavam em vigência de drogas vasoativas. Trinta e oito pacientes (38%) receberam dupla terapia antimicrobiana com espectro para bacilos Gram-negativos. Entretanto, nem internamento em UTI foi relacionado a pior prognóstico, nem terapia combinada foi relacionada a um melhor desfecho. Fatores associados a óbito em 28 dias de acompanhamento foram idade > 49 anos e hemodiálise. O tempo de tratamento com doxiciclina de pacientes que foram a óbito foi relativamente mais curto que os pacientes que sobreviveram, uma vez que o óbito foi constatado antes do término da terapia.

De acordo com os últimos dados de suscetibilidade do *Acinetobacter baumannii* do programa de vigilância SENTRY, a polimixina e a tetraciclina são as opções terapêuticas mais efetivas (GALES, 2019). Entretanto, a variabilidade entre as diversas regiões do mundo também é demonstrada. Na América Latina, 90% das cepas de *A. baumannii* eram suscetíveis a tetraciclina, enquanto na Europa, essa porcentagem cai para 70%. Em adição, taxas menores que 30% foram reportadas na Ásia (SOHAIL, 2016). Desta forma, a doxiciclina como tratamento empírico para *A. baumannii* deve ser baseado em uma análise de perfil de suscetibilidade local. Considerando isso, sensibilidade do CRAB à doxiciclina foi descrito previamente no HUC, em 80% dos pacientes com bacteremias e meningites relacionadas à assistência à saúde (SCHUERTZ, 2018). Segundo dados da distribuição internacional de MIC de doxiciclina para *Acinetobacter baumannii* do EUCAST (Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana), a MIC de maior frequência é de 0,125 mg/L (74 observações), seguida de 64 mg/L (34 observações), 0,25 mg/L (25

observações) e 0,5mg/L (24 observações) (figura 14). Este dado contradiz a ausência de ponto de corte no documento oficial de *Breakpoints* do EUCAST, posto que 65,9% das observações da database de distribuição internacional de MIC são consideradas como sensíveis, enquanto apenas 33,1% são consideradas resistentes, segundo ponto de corte estabelecido pelo CLSI, para AB: MIC ≤ 4 mg/L – sensível; MIC =8 mg/L, intermediário; MIC ≥ 16 mg/L, resistente (EUCAST, 2021; CLSI, 2021).

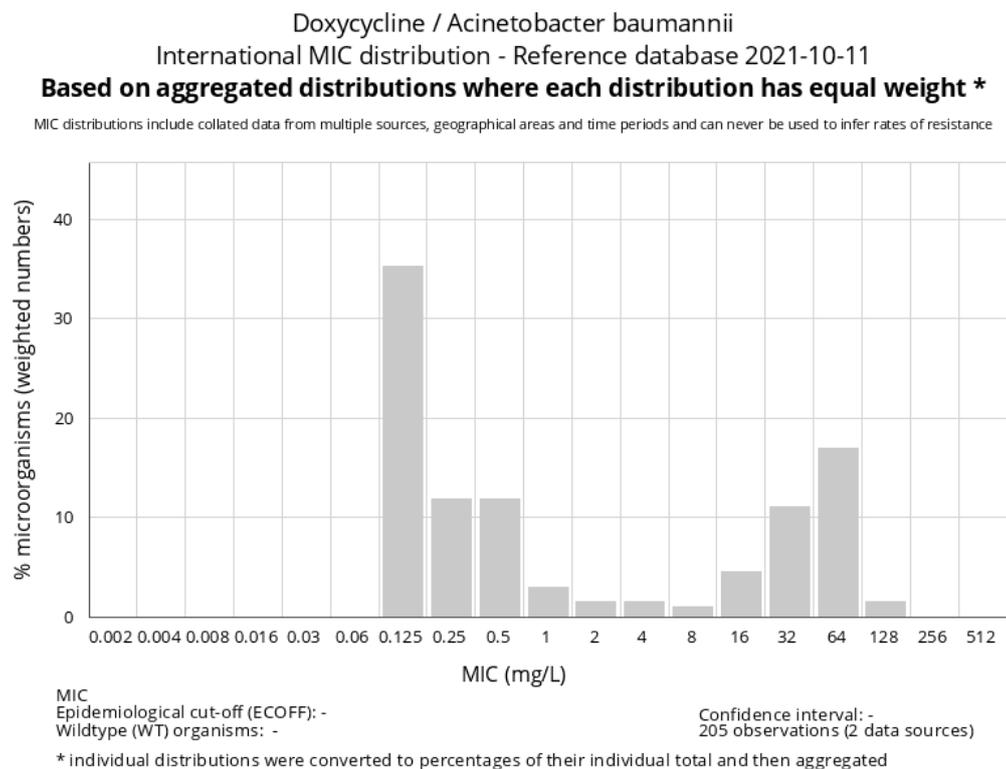


Figura 14. Distribuição internacional de MIC de doxiciclina para *Acinetobacter baumannii* 2021.

Fonte: EUCAST

A farmacocinética da doxiciclina dispõe de propriedades interessantes para o tratamento de infecções leves a moderadas nos sítios pulmonar, pele e partes moles e ósseo. A doxiciclina pode ser prescrita em 100mg de 12 em 12 horas ou 200mg uma vez ao dia. Dado que seu volume de distribuição é 0,7L/kg, e sua meia vida varia de 18 a 24 horas, ambas as posologias são benéficas no alcance do *steady-state* (SOHAIL, 2016). O pico de concentração sérico varia de acordo com o regime. Uma dose de 100mg pode alcançar 1,7-

2mg/L, enquanto 200mg alcança 5-6mg/L (AGWUH, 2006). Parâmetros farmacocinéticos da doxiciclina, apresentação clínica do paciente, e MIC do patógeno devem ser analisados para evitar potencial falha terapêutica por níveis insuficientes da droga no tecido. A MIC₅₀ de doxiciclina foi 1µg/mL, isso sugere que a doxiciclina possui atividade bacteriostática em pacientes com infecções por *Acinetobacter baumannii*. Doze isolados apresentaram MIC menor que 1µg/mL, um bom perfil de sensibilidade para possível atividade bactericida de doxiciclina. Estas hipóteses foram confirmadas pelo time kill-curve realizada com a cepa AB22. No gráfico do teste, é possível constatar que em altas concentrações, 4mg/L e 8mg/L, a doxiciclina exerce atividade bactericida, enquanto em concentrações menores, a doxiciclina exerce atividade bacteriostática.

A MIC de doxiciclina variou de 0,25 a 2µg/mL com MIC₅₀ e MIC₉₀ de 1 e 2µg/mL, respectivamente. Esse perfil de suscetibilidade se mostrou bem diferente de outros estudos com CRAB em outras regiões do mundo. Diversos estudos demonstram CRAB com maior resistência, incluindo MIC_{50/90} de 32/64 µg/mL no Irã e em um estudo multicêntrico na Europa (RANJBAR, 2019; SEIFERT, 2018).

Nossos achados moleculares estão de acordo com estudo prévios que demonstraram que a resistência à carbapenêmicos do *A. baumannii* é fortemente associado ao gene bla_{OXA-23} (CHAGAS, 2014). As MICS de carbapenêmicos também foram mais altas quando os genes bla_{OXA-23} ou bla_{OXA-51} são associados com sequências de inserção como IS_{Aba1}. Uma vez que o gene bla_{OXA-23} também é associado a surtos hospitalares de *Acinetobacter baumannii*, por conta de sua fácil disseminação, especialistas de doenças infecciosas afirmam que as tetraciclinas podem ser uma opção para poupar o uso desenfreado de polimixina ou tigeciclina (GALES, 2019). A análise de similaridade genética mostrou que a maior parte dos *A. baumannii* pertencem ao cluster I e apenas 3 isolados pertencem a clusters diferentes. Outras espécies de *Acinetobacter* não foram incluídos na análise. A similaridade

genética foi avaliada usando dois métodos diferentes, sustentando a confiabilidade do rep-PCR e do MALDI-TOF como ferramentas na investigação de surtos de *A. baumannii* (BIANCO, 2016). O uso do MALDI-TOF é vantajoso pelo seu baixo custo e rapidez. Rep-PCR confirmou os resultados obtidos pelo MALDI-TOF (RIM, 2015).

Diferentemente do *Enterobacteriaceae* multirresistente, a terapia combinada para o tratamento de CRAB não demonstrou melhor sobrevivência (TUON, 2015). No presente estudo, dos 100 pacientes, 38 receberam outro antimicrobiano. Entretanto, considerando o perfil de sensibilidade do *A. baumannii*, todos os pacientes receberam apenas a doxiciclina como droga ativa. Terapias combinadas descritas anteriormente foram utilizadas com o objetivo de expandir o espectro antimicrobiano, 31 pacientes (31%) com infecção por *Acinetobacter baumannii* apresentaram outro patógeno isolado do mesmo sítio de infecção. Opções terapêuticas tradicionais no tratamento de CRAB, como tetraciclina, polimixina ou tigeciclina foram avaliados em estudos prévios com variabilidade total de resultados. Uma meta-análise concluiu que terapia combinada para o tratamento de infecções por bacilos Gram-negativos não fermentadores não é superior à monoterapia (PAUL, 2018; ZUSMAN, 2017); nada obstante, divergências entre as opções terapêuticas são reportadas.

Terapia oral em pacientes graves é uma abordagem questionável. Um recente estudo com pacientes graves demonstrou que a troca de terapia intravenosa por terapia oral pode ser segura em pacientes com alimentação enteral adequada e após melhora dos sinais iniciais de sepse (GASPARETTO, 2019). Os autores incluíram a doxiciclina no esquema de troca de terapia intravenosa por terapia enteral. Entretanto, o número de pacientes e seus desfechos não foram detalhados. No presente estudo, polimixina e tigeciclina podem ser alternativas à doxiciclina, contudo, essas drogas devem ser consideradas como último recurso, avaliando toxicidade, pressão seletiva e custos. A doxiciclina é uma opção mais barata e segura em relação às opções clássicas.

Óbito em 14 e 28 dias de acompanhamento do paciente foram de 9% e 14%, respectivamente. Esse achado respalda a segurança da doxiciclina para o tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii*. Similar aos nossos resultados, terapias baseadas em tetraciclina apresentam falha clínica de 23% (FALAGAS, 2015). Nesse estudo, os fatores associados à óbito ao fim do acompanhamento foram idade e hemodiálise. Considerando que a doxiciclina não é retida pelos filtros da diálise ou débito urinário, e que idade é comumente demonstrada como fator de risco de óbito em pacientes com infecções adquiridas em hospitais, nossos achados podem não ser atribuídos à terapia oral com doxiciclina, mas sim como fator de risco comum em pacientes estáveis diagnosticados com infecções por *A. baumannii*.

Um grupo controle com outra opção terapêutica, como polimixina, seria uma opção como comparação, entretanto, não foi considerado, uma vez que teríamos dois grupos de pacientes com diferentes severidades. Essas duas drogas apresentam características farmacocinéticas e vias de administração diferentes, além de que o objetivo do Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos é poupar o uso de polimixina, de forma e diminuir a resistência (FREIRE, 2014), custo (TUON, 2019), e nefrotoxicidade (TUON, 2014).

8. CONCLUSÃO

A gravidade das infecções por *Acinetobacter baumannii* resistentes à carbapenêmicos vem alarmando os profissionais da saúde, uma vez que as opções terapêuticas tem se esgotado, seja por resistência antimicrobiana ou desabastecimento no mercado farmacêutico. Desta forma, a necessidade do controle do uso de antimicrobianos e a prevenção da disseminação de microrganismos multirresistentes nunca se mostrou tão necessária. Programas de gerenciamento de uso de antimicrobianos podem fazer uso de doxiciclina via enteral como opção terapêutica para o tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii* resistentes à carbapenêmicos, considerando os valores de MIC₅₀ e MIC₉₀ de doxiciclina.

A partir dos 50 isolados (19 clínicos + 31 gerais), foram encontrados três clusters de *Acinetobacter baumannii* diferentes, com média de similaridade genética de 75%. O maior cluster foi o cluster I, com 47 isolados. O sistema rep-PCR identificou os mesmos 3 clusters, com similaridade genética de aproximadamente 95% entre os clones. Foi encontrada resistência a todos os isolados para classe de carbapenêmicos, fundamentando a presença do gene pesquisado *bla_{OXA-23}*, sugerindo que este seja o principal mecanismo de resistência aos carbapenêmicos. A doxiciclina aparenta ser uma boa opção terapêutica para o tratamento de infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente à carbapenêmicos. Mais estudos são necessários para comparar polimixina e doxiciclina, de forma a entender melhor as diferenças entre essas opções terapêuticas.

REFERÊNCIAS

ABDI SN, GHOTASLOU R, GANBAROV K, et al. **Acinetobacter baumannii Efflux Pumps and Antibiotic Resistance**. Infect Drug Resist. 2020;13:423-434.

ABRUTYN E, GOODHART GL, ROOS K, ANDERSON R, BUXTON A. **Acinetobacter calcoaceticus outbreak associated with peritoneal dialysis**. Am J Epidemiol 1978;107: 328-35.

AGWUH KN, MACGOWAN A. **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycyliclones**. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 256-65.

AKRAMI F, SHAHANDASHTI EF, YAHYAPOUR Y, et al. **Integron types, gene cassettes and antimicrobial resistance profile of Acinetobacter baumannii isolated from BAL samples in Babol, north of Iran**. Microb Pathog. 2017;109:35-38.

AL-KADMY IMS, IBRAHIM SA, AL-SARYI N, AZIZ SN, BESINIS A, HETTA HF (2020) **Prevalence of genes involved in colistin resistance in Acinetobacter baumannii: first report from Iraq**. Microbial Drug Resist 26(6):616–622

ALMASAUDI, SAAD B. **Acinetobacter spp. As nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features**. Saudi Journal of Biological Sciences (2018) 25, 586-596.

AMBLER RP. **The structure of beta-lactamases**. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1980 May 16;289(1036):321-31. doi: 10.1098/rstb.1980.0049. PMID: 6109327.

BANTAR C, SCHELL C, POSSE G, LIMANSKY A, BALLERINI V, MOBILIA L. **Comparative time-kill study of doxycycline, tigecycline, sulbactam, and imipenem against several clones of Acinetobacter baumannii**. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;61(3):309-314.

BATISTA, M. A. **Presence of the sacred in a critical moment: internment in an unit of intensive therapy** Rev Bras Enferm. v. 57, p. 579-585, 2004.

BAUMANN P, DOUDOROFF M, STANIER RY. **A study of the Moraxella group. II. Oxidative negative species (genus Acinetobacter)**. J Bacteriol 1968; 95: 1520-41.

BECEIRO, A., TOMÁS, M., BOU, G. **Antimicrobial resistance and virulence: a beneficial relationship for themicrobial world?** *Enferm Infecc Microbiol Clin*, .2012

BEN, R.J., YANG, M.C., HSUEH, J.C., SHIANG, J.C., CHIEN, S.T. **Molecular characterization of multiple drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in southern Taiwan.** *Agents antimicrob* . v.38, p. 403-8, 2011.

BENMAHMOD AB, SAID HS, IBRAHIM RH. **Prevalence and Mechanisms of Carbapenem Resistance Among *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates in Egypt.** *Microb Drug Resist*. 2019;25(4):480-488.

BIANCO A., QUIRINO A., GIORDANO M., MARANO V., RIZZO C., LIBERTO M.C., FOCA A., AND PAVIA M. **Control of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit of a teaching hospital in Southern Italy.** *BMC Infect Dis* 2016 16: 747.

BIDELL MR, LODISE TP. **Use of oral tetracyclines in the treatment of adult outpatients with skin and skin structure infections: Focus on doxycycline, minocycline, and omadacycline** [published online ahead of print, 2021 Sep 24]. *Pharmacotherapy*. 2021;10.1002/phar.2625.

BONNIN RA, NORDMANN P, POTRON A, LECUYER H, ZAHAR JR, POIREL L. **Carbapenem- hydrolyzing GES-type extended-spectrum beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*.** *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2011; 55(1): 349-354. doi:10.1128/AAC.00773-10

BOU, G., AND MARTINEZ-BELTRAN, J. **Cloning, nucleotide sequencing, and analysis of the gene encoding an AmpC beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*.** *Antimicrob. Agents Chemother*. V.44, n. 5, p.428-432, 2000.

BOU, G., CERVERO, G., DOMINGUEZ MA, QUEREDA C, MARTINEZ-BELTRAN J. **Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of β -lactamases.** *J Clin Microbiol*, v.38, p. 3299–05, 2000.

Brasil. ANVISA/Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2009. **Critérios Nacionais de**

Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Saúde - Trato urinário. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/serviçosdesaude>. Acessado em 23 de fevereiro de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n. 2.616, de 13 de maio de 1998. Expede na forma de anexos as diretrizes e normas para a prevenção e controle das infecções hospitalares.** Diário Oficial da União, Brasília, p.133, 13 mai. 1998. Seção 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n. 2.616, de 13 de maio de 1998. Expede na forma de anexos as diretrizes e normas para a prevenção e controle das infecções hospitalares.** Diário Oficial da União, Brasília, p.133, 13 mai. 1998. Seção 1. 88

BRASIL. **Programa Nacional de Controle de Infecção Hospitalar de 6 de janeiro de 1997, Lei 9.431. Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção de programa de controle de infecções hospitalares pelos hospitais do País.** D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 07 de janeiro de 1997.

BUSH K., AND JACOBY G., **updated functional classification of B-lactamases.** antimicrobial agents and chemotherapy. vol. 54, p. 969–976, n. 4, mar. 2010.

BUXTON AE, ANDERSON RL, WERDEGAR D, ATLAS E. **Nosocomial respiratory tract infection and colonization with Acinetobacter calcoaceticus. Epidemiologic characteristics.** Am J Med 1978; 65: 507-13.

CAFISO V, STRACQUADANIO S, LO VERDE F, et al. **Colistin Resistant A. baumannii: Genomic and Transcriptomic Traits Acquired Under Colistin Therapy.** Front Microbiol. 2019;9:3195.

CARVALHO KR, CARVALHO-ASSEF APD, PEIRIANO G, SANTOS LCG, PEREIRA MJF, ASENSI M 2009. **Dissemination of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii genotypes carrying bla (OXA-23) collected from hospitals in Rio Janeiro.** Int J Antimicrob Agents 34: 25-28.

CASTLE M, TENNEY JH, WEINSTEIN MP, EICKHOFF TC. **Outbreak of a multiply resistant Acinetobacter in a surgical intensive care unit: epidemiology and control.** Heart Lung 1978; 7: 641-4.

CATALANO M, QUELLE LS, JERIC PE, DI MARTINO A, MAIMONE SM. **Survival of Acinetobacter baumannii on bed rails during an outbreak and during sporadic cases.** J Hosp Infect. 1999 May;42(1):27-35. doi: 10.1053/jhin.1998.0535. PMID: 10363208.

CAYÔ R, RODRÍGUEZ MC, ESPINAL P, et al. **Analysis of genes encoding penicillin-binding proteins in clinical isolates of Acinetobacter baumannii.** Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(12):5907-5913.

CHAGAS T.P., CARVALHO K.R., DE OLIVEIRA SANTOS I.C., CARVALHO-ASSEF A.P., AND ASENSI M.D. **Characterization of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in Brazil (2008-2011): countrywide spread of OXA-23-producing clones (CC15 and CC79).** Diagn Microbiol Infect Dis 2014 79: 468-72.

CHUNG, H.C. AND LEE, R.P. **Multi-resistant bacteria in hospitals: the focus of nursing care.** Za Zhi Li Hu , v.58, n.4, p.11-15. 2011).

CIESLINSKI J.M., AREND L., TUON F.F., SILVA E.P., EKERMANN R.G., DALLA-COSTA L.M., HIGGINS P.G., SEIFERT H., AND PILONETTO M. **Molecular epidemiology characterization of OXA-23 carbapenemase-producing Acinetobacter baumannii isolated from 8 Brazilian hospitals using repetitive sequence-based PCR.** Diagn Microbiol Infect Dis 77: 337-40 2013.

CLARKA, NINA M., GEORGE G. ZHANELB, AND JOSEPH P. LYNCH IIIC. **Emergence of antimicrobial resistance among Acinetobacter species: a global threat.** Curr Opin Crit Care 2016, 22:491–499 DOI:10.1097/MCC.0000000000000337.

CLSI **supplement m100.** Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021

CLSI. **Clinical Laboratory Standard Insitute - M07 - A10 - Methods for Dilution Antimicrobial Suceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically** 2015

CLSI. **Clinical Laboratory Standard Insitute - Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing;** Twenty-Third Informational Supplement 2017.

CLSI. **Performance Standards for Antimicrobial Suscebility Testing.** 31st ed 2021

COUTO, R.C. **Infecção hospitalar em centro de terapia intensiva neonatal: fatores de risco e sua relação com o óbito,** 2000. 191f. Tese (Doutorado em Medicina Tropical),

Faculdade de Medicina, UFMG, 2000.

CUNHA BA, BARON J, CUNHA CB. **Similarities and differences between doxycycline and minocycline: clinical and antimicrobial stewardship considerations.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018; 37: 15-20.

CUNHA BA, DOMENICO P, CUNHA CB. **Pharmacodynamics of doxycycline.** Clin Microbiol Infect 2000; 6: 270-3.

CUNHA BA, SIBLEY CM, RISTUCCIA AM. **Doxycycline.** *Ther Drug Monit.* 1982;4(2):115-135.

DALLA-COSTA, L. M.; *et al.* **Outbreak of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Producing the OXA-23 Enzyme in Curitiba, Brazil.** JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, July 2003, p. 3403–3406

DE BORD GG. **Mima polymorpha in Meningitis.** J Bacteriol 1948; 55: 764-5.

DIJKSHOORN, L.; *et al.* **An increasing threat in hospitals:multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*.** Nature reviews | microbiology volume 5, 2007.

DORON S, DAVIDSON LE. **Antimicrobial Stewardship.** Mayo Clin Pro. 2011;86(11):1113-1123;

EBER MR, SHARDELL M, SCHWEIZER ML, LAXMINARAYAN R, PERENCEVICH EN. **Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients.** PLoS One. 2011;6(9):e25298.

EVEILLARD M, KEMPF M, BELMONTE O, PAILHORIÈS H, JOLY-GUILLOU ML. **Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections.** Int J Infect Dis. 2013;17(10):e802-e805.

FALAGAS ME, BLIZIOTIS IA, SIEMPOS II 2006B. **Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies.** Crit Care 10: R48.

FALAGAS ME, KOLETZI PK, BLIZIOTS IA 2006A. **The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*.** J Med Microbiol 55:1619-1629.

FERNANDEZ-CUENCA F. L., MARTINEZ-MARTINEZ, M. C., CONEJO, J. A., et al . **Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*.** J. Antimicrob. Chemother; v.51, p. 565-574, 2003.

FISHBAIN J, PELEG AY 2010. **Treatment of *Acinetobacter* infections.** Clin Infect Dis 51 (1): 79-84.

FREIRE M.P., VAN DER HEIJDEN I.M., DO PRADO G.V., CAVALCANTE L.S., BOSZCZOWSKI I., BONAZZI P.R., ROSSI F., GUIMARAES T., D'ALBUQUERQUE L.A., COSTA S.F. and others. **Polymyxin use as a risk factor for colonization or infection with polymyxin-resistant *Acinetobacter baumannii* after liver transplantation.** Transpl Infect Dis 2014 16: 369-78.

FURTADO, G.H., CAVALCANTE, A.C, MEDEIROS, E.A, GALES, A.C, OLIVEIRA, V.G., GIRARDELO, R. **Bloodstream infections with OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* isolates in a university-affiliated hospital in Brazil: epidemiology and clinical outcomes.** Am J Infect Control. V.39, n.8, p.706-8. Oct, 2011.

GALES AC, SEIFERT H, GUR D, CASTANHEIRA M, JONES RN, SADER HS. **Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* Complex and *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Isolates: Results From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016).** *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 1):S34-S46.

GALES AC, TOGNIM MC, REIS AO, JONES RN, SADER HS. **Emergence of an IMP-like metallo-enzyme in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain from a Brazilian teaching hospital.** Diagn Microbiol Infect Dis. 2003;45(1):77-79. doi:10.1016/s0732-8893(02)00500-x

GARNACHO-MONTERO J, AMAYA-VILLAR R, FERRÁNDIZ-MILLÓN C, DÍAZ-MARTÍN A, LÓPEZ- SÁNCHEZ JM, GUTIÉRREZ-PIZARRAYA A. **Optimum**

treatment strategies for carbapenem- resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(6):769-777. doi:10.1586/14787210.2015.1032254

GASPARETTO J, TUON FF, DOS SANTOS OLIVEIRA D, et al. **Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy: a cross-sectional study in critical care units.** BMC Infect Dis 2019; 19:650.

GAYNES R, EDWARDS JR and the National Nosocomial Infectious Surveillance System 2005. **Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli.** Clin Infect Dis 41: 848-854.

GIAMARELLOU H, ANTONIADOU A, KANELLAKOPOULOU K 2008. ***Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health?** Inter J Antimicrob Agents 32:106-19.

HANG, H. P. *et al.* **Pharmacology.** 6. ed. Churchill Livingstone, 2007.

HEIDARY M, SALIMI CHIRANI A, KHOSHNOOD S, et al. **Molecular detection of aminoglycoside-modifying enzyme genes in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates.** Acta Microbiol Immunol Hung. 2017;64(2):143-150.

HIGGINS P.G., JANSSEN K., FRESEN M.M., WISPLINGHOFF H., AND SEIFERT H. **Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* bloodstream isolates obtained in the United States from 1995 to 2004 using rep-PCR and multilocus sequence typing.** J Clin Microbiol 50: 3493-500 2012

HO J, TAMBYAH PA, PATERSON DL. **Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective.** Current Opinion Infectious Diseases. 2010; 23(6): 546-553. doi:10.1097/QCO.0b013e32833f0d3e

HUANG X.Z., CASH D.M., CHAHINE M.A., NIKOLICH M.P., AND CRAFT D.W. **Development and validation of a multiplex TaqMan real-time PCR for rapid detection of genes encoding four types of class D carbapenemase in *Acinetobacter baumannii*.** J Med Microbiol 61: 1532-7 2012

IBRAHIM S, AL-SARYI N, AL-KADMY IMS, AZIZ SN. **Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals.** Mol Biol Rep. 2021;48(10):6987-6998.

IRFAN S, TURTON JF, MEHRAJ J, SIDDIQUI SZ, HAIDER S, ZAFAR A, MEMON B, AFZAL O, HASAN R 2011. **Molecular and epidemiological characterization of clinical isolates of carbapenem-resistant from public and private sector intensive care units in Karachi, Pakistan.** *J Hosp Infect* 78: 143-148.

JOSHI N, MILLER DQ. **Doxycycline revisited.** *Archive of Internal Medicine* 1997;157(13):1421-1428.

KAMOLVIT, W, SIDJABAT HE, PATERSON DL. **Molecular Epidemiology and Mechanisms of Carbapenem Resistance of Acinetobacter spp. in Asia and Oceania.** *Microb Drug Resist.* 2015;21(4):424-434. doi:10.1089/mdr.2014.0234

KARAGEORGOPOULOS DE, FALAGAS ME. **Current control and treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections.** *Lancet Infect Dis.* 2008;8(12):751-762. doi:10.1016/S1473-3099(08)70279-2

KARTHIKEYAN K, THIRUNARAYAN MA, KRISHNAN P. **Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1 and armA in clinical isolates of Acinetobacter baumannii from India.** *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(10):2253-2254. doi:10.1093/jac/dkq273

KATZUNG, B. G. *et al.* **Basic and Clinical Pharmacology.** McGraw-Hill Education Global Holdings, 2017.

KO, KS, SUH JY, KWON KT, et al. **High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of Acinetobacter baumannii isolates from Korea.** *Journal Antimicrobial Chemotherapy.* 2007;60(5):1163-1167. doi:10.1093/jac/dkm305

LEE CR, LEE JH, PARK M, et al. **Biology of Acinetobacter baumannii: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options.** *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:55.

LEVIN AS. **Treatment of Acinetobacter sp. Infections.** *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:1289-96;

LIANG CA, LIN YC, LU PL, CHEN HC, CHANG HL, SHEU CC. **Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii.** *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(8):908.e1-908.e7

LIU BH, LEE YT, KUO SC, LIU PY, FUNG CP. **Efficacy of tigecycline for secondary Acinetobacter bacteremia and factors associated with treatment failure.** Antimicrob Agents Chemother. 2015;59 (6):3637–3640. doi:10.1128/AAC.04987-14

LIVERMORE DM, WOODFORD N 2000. **Carbapenases: a problem in waiting?** Current Opinion Microbiol 3: 489-495.

LIVERMORE, D. M. **beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance** Clin Microbiol Rev. v. 8, p. 557-84. 1995.

MAHGOUB S, AHMED J, GLATT AE. **Completely resistant Acinetobacter baumannii strains.** Infection Control Hosp Epidemiol. 2002; 23:477-9.

MAJIDUDDIN, F.K., MATERON, I.C., PALZKILL, T.G. **Molecular analysis of β lactamase structure and function** Int J Med Microbiol v. 292, p.127 -137, 2002

MANCHANDA V, SANCHAITA S, SINGH N. **Multidrug resistant acinetobacter.** *J Glob Infect Dis.* 2010;2(3):291-304. doi:10.4103/0974-777X.68538

MARAGAKIS, L. L.; *et al.* **Acinetobacter baumannii: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options.** Clinical Infectious Diseases 2008;46:1254–63 / DOI: 10.1086/529198

MARRA AR, CAMARGO LFA, PIGNATARI ACC *et al* 2011. **Nosocomial bloodstream infections in brazilian hospital: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study.** J Clin Microbiol 49:1866-1871.

MCDONALD LC, BANERJEE SN, JARVIS WR 1999. **Seasonal variation of Acinetobacter infections: 1987-1996.** Clin Infect Dis 29: 1133-1137.

MENCACCI A., MONARI C., LELI C., MERLINI L., DE CAROLIS E., VELLA A., CACIONI M., BUZI S., NARDELLI E., BISTONI F. and others. **Typing of nosocomial outbreaks of Acinetobacter baumannii by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry.** J Clin Microbiol 51: 603-6 2013

MILLER J.M., BINNICKER M.J., CAMPBELL S., CARROLL K.C., CHAPIN K.C., GILLIGAN P.H., GONZALEZ M.D., JERRIS R.C., KEHL S.C., PATEL R. and others. 2018. **A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious**

Diseases: Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. Clin Infect Dis 67: e1-e94 2018

MOFFATT JH, HARPER M, BOYCE JD. **Mechanisms of Polymyxin Resistance.** Adv Exp Med Biol. 2019;1145:55-71.

MULANI MS, KAMBLE EE, KUMKAR SN, TAWRE MS, PARDESI KR. **Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review.** Front Microbiol. 2019;10:539.

MUNOZ-PRICE, SILVIA L.; WEINSTEIN, ROBERT A. **Acinetobacter Infection.** The New England Journal of Medicine, 2008;358:1271-81.

NAAS T, NAMDARI F, RÉGLIER-POUPET H, POYART C, NORDMANN P. **Panresistant extended-spectrum beta-lactamase SHV-5-producing Acinetobacter baumannii from New York City.** J Antimicrob Chemother. 2007;60(5):1174-1176. doi:10.1093/jac/dkm366

National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) **System Report, data summary from January 1992 through June 2004**, issued October 2004. Am J Infect Control. V.32, n.8, p. 470-85, 2004

NIKIBAKHSH M, FIROOZEH F, BADMASTI F, KABIR K, ZIBAEI M. **Molecular study of metallo- β -lactamases and integrons in Acinetobacter baumannii isolates from burn patients.** BMC Infect Dis. 2021;21(1):782.

NIU T, LUO Q, LI Y, ZHOU Y, YU W, XIAO Y. **Comparison of Tigecycline or Cefoperazone/Sulbactam therapy for bloodstream infection due to Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii.** Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8:52.

NIU T, XIAO T, GUO L, et al. **Retrospective comparative analysis of risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii bloodstream infections: cefoperazone-sulbactam associated with resistance and tigecycline increased the mortality.** Infect Drug Resist. 2018;11:2021–2030

OH DH, KIM YC, KIM EJ, et al. **Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infection in lung transplant recipients: risk factors and prognosis.** Infect Dis (Lond).

2019;51(7):493-501.

PAUL M, DAIKOS GL, DURANTE-MANGONI E, et al. **Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial.** Lancet Infect Dis 2018; 18: 391-400

PELEG AY, SEIFERT H, PATERSON DL. **Acinetobacter baumannii: emergence of a 335 successful pathogen.** Clin Microbiol Rev 2008; 21: 538-82

PEREZ, F. HUJER A. M., HUJER, K. M., et al. **Global challenge of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii.** Antimicrob Agents Chemother v.51, p. 3471-3484, 2007.

PILLONETTO M, AREND L, VESPERO EC, et al. **First report of NDM-1-producing Acinetobacter baumannii sequence type 25 in Brazil.** Antimicrobial Agents of Chemotherapy. 2014;58(12):7592-7594. doi:10.1128/AAC.03444-14

POIREL L, NORDMANN, P. **Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology.** Clin Microbiol Infect; v.12, p.826-836, 2006.

POIREL, L. AND P. NORDMANN. **Acquired Carbapenem-Hydrolyzing Beta-Lactamases and their Genetic Support.** Current Pharmaceutical Biotechnology, 2002, 3, 117-127

POTRON A, MUNOZ-PRICE LS, NORDMANN P, CLEARY T, POIREL L. **Genetic features of CTX-M-15-producing Acinetobacter baumannii from Haiti.** Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(12):5946-5948. doi:10.1128/AAC.05124-11

QUALE, J., BRATU, S., LANDMAN, D., HEDDURSHETTI, R., **Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii endemic in New York City.** Clin. Infect Dis; v.37, p. 214–20, 2003

RANJBAR R, FARAHANI A. **Study of genetic diversity, biofilm formation, and detection of Carbapenemase, MBL, ESBL, and tetracycline resistance genes in multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolated from burn wound infections in Iran.** Antimicrob Resist Infect Control 2019; 8: 172.

RIM J.H., LEE Y., HONG S.K., PARK Y., KIM M., D'SOUZA R., PARK E.S., YONG D.,

AND LEE K. **Control of carbapenem-resistant Acinetobacter Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry Dendrograms to Determine the Clonality of Multi-Drug-Resistant Acinetobacter baumannii Isolates from an Intensive Care Unit.** Biomed Res Int 2015: 535027.

RIZK MA, ABOU EL-KHIER NT. **Aminoglycoside Resistance Genes in Acinetobacter baumannii Clinical Isolates.** Clin Lab. 2019 Jul 1;65(7).

RODRIGUEZ-MARTÍNEZ, J.M. et al. **Extended-Spectrum Cephalosporinase in Acinetobacter baumannii.** Antimicrob Agents Chemother, v. 54, n. 8, p. 3484-8, 2010

SADER HS, MENDES CF, PIGNATARI AC, PFELLER MA 1996. **Use of macrorestriction analysis to demonstrate interhospital spread of multiresistant Acinetobacter baumannii in São Paulo, Brazil.** Clin Infect Dis 23: 631-634.

SAEED S., FAKIH M.G., RIEDERER K., SHAH A.R., AND KHATIB R. **Interinstitutional and intrainstitutional transmission of a strain of Acinetobacter baumannii detected by molecular analysis: comparison of pulsed-field gel electrophoresis and repetitive sequence-based polymerase chain reaction.** Infect Control Hosp Epidemiol 27: 981-3 2006

SANG L, XI Y, LIN Z, ET AL. **Secondary infection in severe and critical COVID-19 patients in China: a multicenter retrospective study.** Ann Palliat Med. 2021;10(8):8557-8570.

SCHUERTZ K.F., TUON F.F., PALMEIRO J.K., CONTE D., TELLES J.P.M., TREVISOLI L.E., AND DALLA-COSTA L.M. **Bacteremia and meningitis caused by OXA-23-producing Acinetobacter baumannii - molecular characterization and susceptibility testing for alternative antibiotics.** Braz J Microbiol 2018.

SEIFERT H., STEFANIK D., SUTCLIFFE J.A., AND HIGGINS P.G. **In-vitro activity of the novel fluorocycline eravacycline against carbapenem non-susceptible Acinetobacter baumannii.** Int J Antimicrob Agents 2018 51: 62-64.

SESA/DAV/CVIS, 2019. **Boletim epidemiológico das iras (SONIH). Comissão estadual de controle de infecção em serviços de saúde.** Governo do Estado do Paraná. Disponível em:

SLAMA TG. **Gram-negative antibiotic resistance: there is a price to pay.** Crit Care. 2008;12 Suppl 4(Suppl 4):S4. doi:10.1186/cc6820

SOHAIL M, RASHID A, ASLAM B, ET AL. **Antimicrobial susceptibility of Acinetobacter clinical isolates and emerging antibiogram trends for nosocomial infection management.** Rev Soc Bras Med Trop 2016; 49: 300-4.

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. **Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters.** Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>

TOWNER K. **Acinetobacter: an old friend, but a new enemy.** J Hosp Infect. 2009; 73(4):355-63;

TRIMBLE MJ, MLYNÁRČIK P, KOLÁŘ M, HANCOCK RE. **Polymyxin: Alternative Mechanisms of Action and Resistance.** Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(10):a025288.

TUCKER H, WIBLE M, GANDHI A, QUINTANA A. **Efficacy of intravenous tigecycline in patients with Acinetobacter complex infections: results from 14 Phase III and Phase IV clinical trials.** Infect Drug Resist. 2017;10:401-417

TUON F.F., RIGATTO M.H., LOPES C.K., KAMEIL.K., ROCHA J.L., AND ZAVASCKI A.P. **Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium.** Int J Antimicrob Agents 2014 43: 349-52.

TUON F.F., ROCHA J.L., AND GASPARETTO J. **Polymyxin B and colistin--the economic burden of nephrotoxicity against multidrug resistant bacteria.** J Med Econ 2019 22: 158-162.

TUON F.F., ROCHA J.L., AND MERLINI A.B. **Combined therapy for multi-drug-resistant Acinetobacter baumannii infection--is there evidence outside the laboratory?** J Med Microbiol 2015 64: 951-9.

TUON, F.F., RYMSZA, A.M., PENTEADO-FILHO, S.R., PILONETTO, M., AREND, L.N., AND LEVIN, A.S. (2011) **Should polymyxin be used empirically to treat infections in patients under high risk for carbapenem-resistant Acinetobacter?** J Infect 62: 246-249.

UPPALAPATI SR, SETT A, PATHANIA R. **The Outer Membrane Proteins OmpA, CarO, and OprD of Acinetobacter baumannii Confer a Two-Pronged Defense in Facilitating Its Success as a Potent Human Pathogen.** Front Microbiol. 2020;11:589234.

VAN DEN BROEK PJ, VAN DER REIJDEN TJK, VAN STRIJEN E, HELMIG-SCHURTER AV, BERNARDS AT, DIJKSHOORN L 2009. **Endemic and epidemic Acinetobacter species in university hospital: an 8-year survey.** J Clin Microbiol 47: 3593-99.

VASHIST J, TIWARI V, DAS R, KAPIL A, RAJESWARI MR. **Analysis of penicillin-binding proteins (PBPs) in carbapenem resistant Acinetobacter baumannii.** Indian J Med Res. 2011;133(3):332-338.

VILLEGAS, M.V., AND HARTSTEIN, A.I. (2003) **Acinetobacter outbreaks, 1977-2000.**

WALSH, T.R. **Emerging carbapenemases: a global perspective.** Int J Antimicrob Agents. v.36, Suppl 3:S8-14. Review. 2010

WISPLINGHOFF H, EDMOND MB, PFALLER MA, JONES RN, WENZEL RP, SEIFERT H 2000. **Nosocomial bloodstream infections caused by Acinetobacter species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility.** Clin Infect Dis 31: 690-697.

WONG D, NIELSEN TB, BONOMO RA, PANTAPALANGKOOR P, LUNA B, SPELLBERG B. **Clinical and Pathophysiological Overview of Acinetobacter Infections: a Century of Challenges.** Clin Microbiol Rev. 2017 Jan;30(1):409-447. doi: 10.1128/CMR.00058-16. PMID: 27974412; PMCID: PMC5217799.

WOOD CG, HANES SD, BOUCHER BA, CROCE MA, FABIAN TC. **Tetracyclines for treating multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia.** Intensive Care Med 2003; 29:2072-6;

WOODFORD N., ELLINGTON M.J., COELHO J.M., TURTON J.F., WARD M.E., BROWN S., AMYES S.G., AND LIVERMORE D.M. **Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in Acinetobacter spp.** Int J Antimicrob Agents 27: 351-3 2006

YONG D, SHIN JH, KIM S, et al. **High prevalence of PER-1 extended-spectrum beta-lactamase-producing Acinetobacter spp. in Korea.** Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(5):1749-1751. doi:10.1128/aac.47.5.1749-1751.2003

YU Z, QIN W, LIN J, FANG S, QIU J. **Antibacterial mechanisms of polymyxin and bacterial resistance.** Biomed Res Int. 2015;2015:679109.

ZAPUN A, CONTRERAS-MARTEL C, VERNET T. **Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance.** FEMS Microbiol Rev. v.32, p.361-85, 2008.

ZARRILLI, R.; *et al.* **Molecular epidemiology of a clonal outbreak of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii in a university hospital in Italy.** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; Clinical Microbiology Infectious 2007; 13: 481–489.

ZEQUINÃO, TIAGO ET AL. **Carbapenem stewardship with ertapenem and antimicrobial resistance-a scoping review.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* vol. 53 e20200413. 6 Nov. 2020, doi:10.1590/0037-8682-0413-2020

ZHAO, S.; *et al.* **An investigation of drug-resistant Acinetobacter baumannii infections in a comprehensive hospital of East China.** Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials (2015) 14:7

ZUSMAN O, ALTUNIN S, KOPPEL F, DISHON BENATTAR Y, GEDIK H, PAUL M. **Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis.** J Antimicrob Chemother 2017; 72: 29-39.

ANEXO



Hospital
Universitário
CAJURU

GRUPO MARISTA

Setor: Gerência Médica		Pág. 1 de 11
Título: Protocolo de Switch Oral (EV para VO)		
Data da emissão inicial: 14/06/2018	Data da última revisão: 16/10/2018	
Código: HUC.MED.PRT.045	Versão: 01	
Aplicação: Unidades Assistenciais		

ÍNDICE

1. OBJETIVO	2
2. CONTEÚDO	2
2.1 Introdução	2
2.2 Justificativa/cenário atual do HUC	2
2.3 Recomendações.....	3
3. DOCUMENTOS REFERÊNCIA.....	4
3.1 Referências externas	4
3.2 Referências internas	5
4. ANEXOS.....	5
5. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO DOCUMENTO	11

Cópia Controlada

Elaborado por: MED Data: 14/06/2018	Revisado por: QLD Data: 16/10/2018	Aprovado por: GMED Data: 18/10/2018
---	--	---



2. OBJETIVO

Orientar quanto a troca da via de administração dos medicamentos de endovenosa (EV) para via oral (VO) de forma que garanta a qualidade do tratamento/profilaxia, reduzindo eventos adversos e custos inerentes a via endovenosa.

3. CONTEÚDO

3.1 Introdução

A via ideal de administração é aquela que alcance níveis séricos suficientes para a ação terapêutica desejada e de efeitos adversos mínimos. Pacientes normalmente são admitidos sob medicação EV, a situação aguda demanda uma ação rápida e essa via atende esses critérios, porém, à medida que a condição do paciente melhora, os riscos dessa via parecem sobrepor os seus benefícios, bem como, a disponibilidade no mercado de inúmeros medicamentos sob a forma VO favorece e possibilita essa troca. Pacientes com acesso venoso ficam expostos a eventos adversos inerentes à essa via, como risco de infecções, e todo o desfecho que essa pode lhe causar, como uso de antibióticos, maior tempo de internamento, risco de sepse e endocardite, menor mobilidade e maior desconforto, e por outro lado, os gastos diretos e indiretos relacionados ao medicamento, administração e a internação são reduzidos quando se troca a medicação EV por VO (KUPPER, 2008), um estudo de troca de via envolvendo antimicrobianos correlacionou também a alta hospitalar antecipada devido a troca de via das medicações, além de redução de custos (PALANISAMY et al; 2011).

3.2 Justificativa/cenário atual do HUC

Após um estudo prospectivo observacional na unidade de internamento 8 e unidade de observação e cuidados progressivos, foi realizada a análise de prescrições e inconsistências quanto a via de administração da Ranitidina, Bromoprida e Dipirona, medicamentos padronizados de alta prevalência de

Elaborado por: MED Data: 14/06/2018	Revisado por: QLD Data: 16/10/2018	Aprovado por: GMED Data: 18/10/2018
---	--	---

prescrições. Com $n = 666$ pacientes-dia (245 pacientes) e 520 (318 pacientes) respectivamente na UI8 e UCP, concluiu-se que um pouco mais da metade (52,74% e 51,35%) das prescrições continham pelo menos um medicamento que poderia ter sido feito a troca de via EV para VO dos medicamentos estudados.

3.3 Recomendações

TIPOS DE SWITCH ORAL (adaptado de Kupper, 2008.)

- Terapia sequencial: Troca do medicamento na forma EV para o mesmo composto na forma VO.
- Terapia de troca: Troca do medicamento na forma EV por um composto diferente na forma VO, porém de mesma potência e classe medicamentosa.
- Terapia descalonada: Troca do medicamento na forma EV por um composto VO diferente, de mesma classe ou não, de dose, espectro (antibióticos) e posologia diferentes.

CRITÉRIOS PARA O SWITCH ORAL

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Paciente se alimentando normalmente ou com dieta modificada (pastosa ou líquida)	Paciente com dificuldade de deglutição e sem sonda para alimentação.
Paciente com alimentação enteral via sonda	Náuseas ou vômitos persistentes
Paciente recebendo outras medições via oral	Paciente sob nutrição parenteral
Trato gastrointestinal funcional (tolerando 1L/dia de água ou 40mL/hora de nutrição enteral)	Obstrução ou mal funcionamento do TGI, má absorção, diarreias persistentes.
Opção da droga na forma oral, com dose e biodisponibilidade compatíveis com a forma parenteral*	Sangramento GI ativo
Paciente em melhora clínica referente ao medicamento prescrito**.	Paciente com hipoperfusão, drogas vasoativas em altas doses
Para pacientes que estão em uso de Antimicrobianos : sinais e sintomas de infecção devem estar melhorando ou devem estar parcialmente resolvidos (T < 37,7°C por pelo menos 24-48H, frequência respiratória < 20)	Medicamento ou tratamento restrito via endovenosa
	Medicamento incompatível com sonda.

*Consultar tabela de medicamentos em anexo.

**Medicamentos cardiovasculares: estabilidade da PA e FC. Anticonvulsivantes: estável, sem risco de crises. Etc...

Elaborado por: MED Data: 14/06/2018	Revisado por: QLD Data: 16/10/2018	Aprovado por: GMED Data: 18/10/2018
---	--	---



Setor: Gerência Médica		Pág. 4 de 11
Título: Protocolo de Switch Oral (EV para VO)		
Data da emissão inicial: 14/06/2018	Data da última revisão: 16/10/2018	
Código: HUC.MED.PRT.045	Versão: 01	
Aplicação: Unidades Assistenciais		

ADMINISTRAÇÃO VIA SONDA

A formulação ideal para passagem em sonda é solução ou suspensão, porém nem todos os medicamentos estão disponíveis nesta apresentação.

- Quando a única opção for o comprimido, é necessária a consulta na tabela em anexo. Caso o medicamento escolhido não esteja na tabela, a administração deste via sonda não é indicado.
- A diluição deve ser realizada com água destilada na seringa, aguardar a total dissolução, e administrar via sonda. Quando a formulação for cápsula, essa deverá ser aberta e seu conteúdo misturado com água destilada na seringa e administrado via sonda.
- Administrar 20mL de água destilada antes e após cada medicação para evitar obstruções e garantir a administração da dose completa.
- Parar a alimentação antes da administração, conforme a particularidade de cada medicamento descrito na tabela.

4. DOCUMENTOS REFERÊNCIA

4.1 Referências externas

Kuper K. Intravenous to oral therapy conversion. Murdaugh LB. Competence assessment tools for health-system pharmacies. 4th ed. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists. 2008:347-60.

Palanisamy A, Narmatha MP, Rajendran NN, Rajalingam B, Sriram S. Conversion of intravenous-to-oral antimicrobial therapy in South Indian population. IJRPBS. 2011;2:1258-60.

Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics. 2014 Apr;5(2):83.

Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, Sarhill N, Rivera N, Davis M, Lagman R, Legrand S. The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in cancer pain. Palliative medicine. 2010 Jan;24(1):9-16.

Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare.

Elaborado por: MED Data: 14/06/2018	Revisado por: QLD Data: 16/10/2018	Aprovado por: GMED Data: 18/10/2018
---	--	---

4.2 Referências internas

HMC.QLD.POL.001 – Política de Governança e Direção GLD

5. ANEXOS

MEDICAMENTOS SUJEITOS AO SWITCH ORAL

MEDICAMENTO	DOSE PARENTERAL	DOSE ORAL	BIODISPONIBILIDADE ORAL
Amiodarona	150mg	200mg	50%
Bromoprida	10mg	10mg	54 - 74%
Clonidina	0,150mg	0,150mg	75 - 100%
Clorpromazina	5mg/ml	25mg	32%
Dexametasona	4mg/ml	4mg	78%
Diazepam	10mg	5mg e 10mg	>90%
Dimenidrinato + piridoxina	50mg + 50mg	50mg + 10mg	43-72%*
Dipirona	500mg/ml	500mg	90%
Fenitoina	50mg/ml	100mg	>80%
Fenobarbital	200mg	100mg	>95%
Furosemida	20mg	40mg	59%**
Haloperidol	5mg	1mg e 5mg	86%
Metadona	10mg	5mg	36 - 100%
Midazolam	5mg e 15mg	7,5mg	30 - 50%
Morfina	0,2mg, 2mg e 10mg	10mg	20 - 40%***
Omeprazol	40mg	20mg	30 - 40%****
Paracetamol	-	750mg	85 - 98%
Prometazina	50mg	25mg	13 - 49%
Ranitidina	50mg	150mg (0,17)	50%
Tramadol	100mg	50mg	75%

*Esses valores são referentes a biodisponibilidade da difenidramina, composto ativo desse medicamento.

**A biodisponibilidade é reduzida para 43% a 46% em pacientes doença renal em estágio final. A absorção de formas orais pode ser reduzida para até 30% em pacientes com insuficiência cardíaca ou síndrome nefrítica.

***A relação da morfina EV para VO é de 1:3

****A biodisponibilidade oral do omeprazol é maior (65%) após administrações repetidas, em idosos (79%), doentes renais crônicos (70%) e é aumentada cerca de 100% em pacientes com doença hepática crônica.

Elaborado por: MED Data: 14/06/2018	Revisado por: QLD Data: 16/10/2018	Aprovado por: GMED Data: 18/10/2018
---	--	---



OUTROS MEDICAMENTOS QUE PODEM SER UTILIZADOS PARA O SWITCH ORAL

MEDICAMENTO	DOSE PARENTERAL	DOSE ORAL	BIODISPONIBILIDADE ORAL
Codeína + paracetamol	-	7,5 e 30/500mg	60%/85 - 98%
Diclofenaco de sódio	-	50mg	50%
Domperidona	-	10mg	15%*****
Prednisona	-	5 e 20mg	92%
Rivaroxaban	-	10mg	66 - 100%
Varfarina	-	2,5mg	100%

***** Biodisponibilidade suficiente para o efeito terapêutico

ANTIMICROBIANOS SUJEITOS AO SWITCH ORAL

MEDICAMENTO EV	CONCENTRAÇÃO ENDOVENOSA	CONCENTRAÇÃO ORAL	BIODISPONIBILIDADE ORAL
Aciclovir ^a	250MG	200MG	10% a 20%, diminui com o aumento da dose
Amoxicilina ^a		500MG	60 - 90%
Amoxicilina/Ácido Clavulânico ^a		500/125MG	60 - 90%
Azitromicina ^{ab}	500MG	500MG	60 - 90%
Ciprofloxacino ^b		500MG	>90%
Doxiciclina		100MG	60 - 90%
Fluconazol ^b	200MG	150MG	>90%
Levofloxacino ^a	500MG	500MG	99%
Metronidazol ^b	500MG	400MG	100%
Nitrofurantoina ^a		100MG	87% em jejum/ 94% com alimento
Rifampicina ^b		300MG	> 90%
Sulfametoxazol/Trimetropim ^a	400/80MG/5ML	400/80MG	90 - 100%

a. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare.

b. Cyriac JM, James E. Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview. Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics. 2014 Apr;5(2):83.

MEDICAMENTOS QUE PODEM SER ADMINISTRADOS POR VIA SONDA

Elaborado por: MED Data: 14/06/2018	Revisado por: QLD Data: 16/10/2018	Aprovado por: GMED Data: 18/10/2018
---	--	---

MEDICAMENTO	ORIENTAÇÕES GERAIS
acetazolamida 250mg	Administração por via sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)
ácido acetil salicílico 100mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
ácido fólico 5mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
ácido fólico 15mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
albendazol 400mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica.
alopurinol 300mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
amiodarona 200mg	Administração por sonda nasogástrica (monitorar efeitos do medicamento) ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)
anlodipina, besilato 5mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)
atenolol 25mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica, porém deve-se pausar a dieta 30 minutos antes e após a administração do medicamento. Cuidar com obstrução da sonda, pois princípio ativo é parcialmente solúvel em água.
baclofeno 10 mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
bromoprida 10mg	Administração por sonda nasogástrica. Não há dados em literatura para a administração via sonda nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento).
captopril 25mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica. Pausar a dieta 30 minutos antes e após a administração do medicamento e monitorar efeitos do mesmo.
carbonato de cálcio 1g, (PÓ)	Dissolver o pó em água e administrar na sonda. Preferível a administração pela sonda nasoentérica pela baixa osmolaridade da preparação.
carvedilol 3,125mg e 6,25mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)
clonidina, cloridrato 0.100mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)
clopidogrel 75mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)
cloreto de potássio 6%, fr. 150ml (Solução oral)	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica. Diluir a dose em água destilada para diminuir a viscosidade.
colchicina 0,5mg	Preferir sonda nasogástrica para administração. Se utilizar sonda nasoentérica monitorar efeitos do medicamento.
dexclorfeniramina 2mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica.
diltiazem 60mg, (balcor)	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
dimenidrinato+piridoxina 50mg+10mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica. Monitorar efeitos do medicamento.

Elaborado por:

MED

Data: 14/06/2018

Revisado por:

QLD

Data: 16/10/2018

Aprovado por:

GMED

Data: 18/10/2018



domperidona 10mg

Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica. Monitorar efeitos do medicamento.

enalapril 5 e 10mg

Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica

espironolactona 25mg

Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica

furosemida 40mg

Preferencialmente administrar com estômago vazio, 1 hora antes ou 2 horas após as refeições.

glibenclamida 5mg,
(glionil)

Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica. Monitorar a glicemia.

hidralazina 25mg

A drágea poderá apresentar perda de princípio ativo durante o processo de trituração (monitorar pressão arterial). A administração, por sonda nasogástrica ou nasoentérica, poderá reduzir a concentração plasmática do fármaco (46% - 80%). Pausar a dieta 1 hora antes da administração do fármaco ou administrá-lo 2 horas após a dieta.

hidroclorotiazida 25mg
(diurix)

Administração por sonda nasogástrica e nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)

lactulose sachê (PÓ)

Diluir a dose em água para diminuir a viscosidade (risco de precipitação).

levotiroxina sódica
25mcg e 100mcg

A administração com dieta enteral poderá reduzir a absorção e promover alterações na biodisponibilidade do medicamento. Pausar a dieta 1 hora antes da administração do fármaco e recomeçá-la após 1 hora da administração do mesmo. Preferir administração por sonda nasogástrica, se administrar por nasoentérica monitorar efeitos do medicamento.

losartana 50mg

Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica

metildopa 250mg e
500mg

Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)

Metoclopramida

Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica. A fim de diminuir a osmolaridade do medicamento e não interferir na absorção se

metoprolol, tartarato
100mg

sugere que a dose seja diluída em volume adequado de água.

Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento).

nimodipino 30mg

Administração por sonda gástrica. Não há dados em literatura para administração por sonda entérica (monitorar efeitos do medicamento)

omeprazol 20mg
(Cápsula)

Não macerar. O comprimido deve ser disperso em água e a solução obtida deve ser administrada em até 30 minutos.

oseltamivir 75mg
(Cápsula)

Preferencialmente administrar por sonda nasogástrica. Não foram encontrados dados para a administração via sonda nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento).

paracetamol 750mg

TYLENOL GOTAS para administração via sonda.

Elaborado por:

MED

Data: 14/06/2018

Revisado por:

QLD

Data: 16/10/2018

Aprovado por:

GMED

Data: 18/10/2018

poliestirenosulfonato de cálcio 30g (PÓ)	Dissolver cada envelope em 20 a 100mL de água destilada ou xarope para administração via sonda nasogástrica ou gastrostomia (uso imediato).
prednisona 5mg e 20mg prometazina 25mg (Drágea)	Recomenda-se administrar após as refeições Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
propranolol 10mg e 40mg	Administração por sonda nasogástrica é a preferível para administração. Quando administrado por sonda nasoentérica deve-se monitorar os efeitos do medicamento.
rivaroxaban 10mg Simeticona 40mg	Pode ser triturado e administrado por sonda nasogástrica Preferencialmente administrar a apresentação em GOTAS.
sinvastatina 10mg e 40mg	A dissolução do comprimido em água pode levar alguns minutos. Administrar via sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento).
sulfato ferroso 250mg (Cpr revestido)	A dissolução do comprimido em água pode levar alguns minutos. Administrar via sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento).
tacrolimus 1mg e 5mg (Cápsula)	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
tiamina, cloridrato 300mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica. Monitorar possíveis reações adversas no trato gastrointestinal.
verapamil 80mg,	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)
warfarina 2,5mg	Dieta contínua ou intermitente, via SNG, gastrostomia e SNE, deve ser pausada antes da administração do fármaco o maior tempo possível. Recomenda-se que o intervalo de pausa da dieta deve ser de, ao menos, 1 hora antes e 1 hora após a administração do fármaco, para se evitar variações bruscas no INR.

MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS QUE PODEM SER ADMINISTRADOS POR VIA SONDA

MEDICAMENTO	ORIENTAÇÕES GERAIS
amitriptilina 25mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)
biperideno 2mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
bromazepam 3mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
carbamazepina 200mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)
carbonato de lítio 300 mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
clonazepam 2,5mg/ml, fr. 20ml (Gotas)	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)

Elaborado por: MED Data: 14/06/2018	Revisado por: QLD Data: 16/10/2018	Aprovado por: GMED Data: 18/10/2018
---	--	---

clorpromazina 25mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento).
diazepam 10mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
diazepam 5mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
fenitoina 100mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica, porém ocorre redução nas concentrações plasmáticas do fármaco de 50 – 80% quando administrado com dietas. Pausar a dieta 1 a 2 horas antes da administração do fármaco e recomeça-la após 1 hora da administração do fármaco. Nível sérico deve ser monitorado.
fenobarbital 100mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica, porém preferir a administração de GARDENAL GOTAS (1 gota = 1mg). Administração por a cápsula pode ser aberta e o conteúdo dissolvido em água, imediatamente antes da administração, por sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)
fluoxetina 20mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica.
haloperidol 1mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica.
haloperidol 5mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica.
morfina, sulfato 10mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica, sugere-se que a dose da solução seja diluída em volume adequado de água para administração.
quetiapina 25 mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
Risperidona 1mg	Administração por sonda nasogástrica ou nasoentérica
tramadol 50mg	Administração por as cápsulas podem ser abertas e o conteúdo dissolvido em água, via sonda nasogástrica ou nasoentérica (monitorar efeitos do medicamento)

MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS QUE PODEM SER ADMINISTRADOS POR VIA SONDA

MEDICAMENTO	ORIENTAÇÕES GERAIS
aciclovir 200mg, cp	Dispensar o comprimido em 10mL de água.
albendazol 400mg, cp	Os comprimidos podem ser triturados.
amoxicilina (500mg cáps)	Não deve ser partido ou triturado. Abrir a cápsula e dispersar em 10mL de água.
amoxicilina+ácido clavulânico (500+125mg, cpr revestido)	Não deve ser partido ou triturado. Abrir a cápsula e dispersar em 10mL de água.
azitromicina (500mg, cpr)	Pode triturar. Redução significativa da biodisponibilidade e eficácia quando administrado com NE. Pausar a dieta 1 hora antes da administração. Diluir com 10 ml de água destilada.

Elaborado por: MED Data: 14/06/2018	Revisado por: QLD Data: 16/10/2018	Aprovado por: GMED Data: 18/10/2018
---	--	---

ciprofloxacino (500mg cp) A administração simultânea a dieta enteral pode acarretar a diminuição da absorção do fármaco. Recomenda - se pausar a dieta enteral 1 hora antes e 1 hora depois da administração. A biodisponibilidade pode variar de 31-82% quando coadministrada com a NE contínua.

doxicilina (100mg cpr)

Pode ser triturado. A administração simultânea com a dieta enteral pode acarretar na diminuição da absorção do fármaco. Recomenda - se pausar a dieta enteral 1 hora antes e após a administração.

fluconazol (150mg, cpr)

Não pode triturar. Abrir a cápsula e aguardar a dissolução dos grânulos em 20mL de água. Administrar após completa solubilização.

levofloxacino (500mg cpr revestido)

A administração simultânea a dieta enteral pode acarretar a diminuição da absorção do fármaco em até 25% devido á complexação com íons Ca, Zn, Mg e Al. Recomenda - se pausar a dieta enteral 1 hora antes e após. Triturar o comprimido, diluir em 10mL de água.

metronidazol (250mg,cpr)

Pode triturar o comprimido, diluir em 10mL de Água, pausar a dieta 1 hora antes e após realizar a lavagem da sonda.

pirimetamina (25mg, cpr)

Pode ser triturado. Administrar simultaneamente a nutrição enteral.

sulfadiazina (500mg, cpr)

O comprimido pode ser triturado, dissolvido em água para evitar cristalúria e administrado imediatamente.

6. HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO DOCUMENTO

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES / VERSÃO	DESCRIÇÃO (item alterado)
14/06/2018 / 00	Emissão inicial do documento.
16/10/2018 / 01	Inclusão da tabela de Administração de medicamentos por Sonda.

Elaborado por: MED Data: 14/06/2018	Revisado por: QLD Data: 16/10/2018	Aprovado por: GMED Data: 18/10/2018
---	--	---