

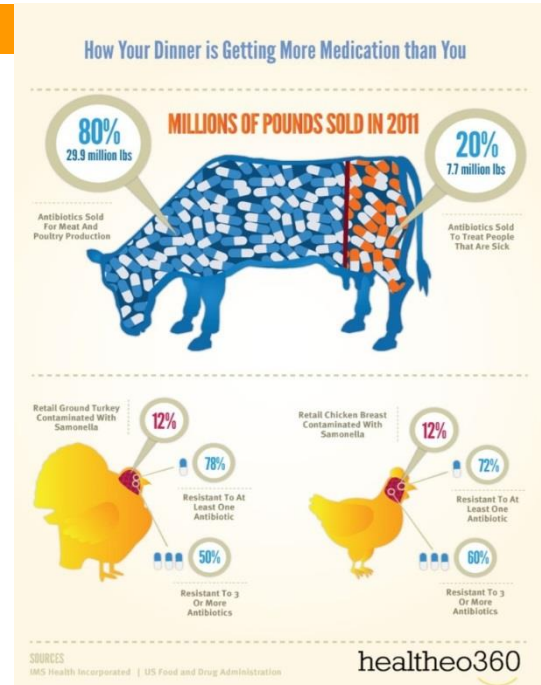
# Infecções por bactérias multi-droga resistentes no hepatopata: Muito além dos guidelines



## Antibiotic Rx for Hospitals Proceed with Caution



SOURCE: CDC Vital Signs. March 2014. www.cdc.gov/vitalsigns.



Eduardo Alexandrino Servolo Medeiros  
Professor Associado - Livre-Docente - CCIH – Hospital São Paulo  
Disciplina de Infectologia – UNIFESP – Pesquisador CNPq

- **Identificação:** JCL, feminino, 36 anos, solteira, natural e procedente de São Paulo, capital.
- **Queixa e duração:** Vômitos com sangue há 2 horas
- **História Pgressa da Moléstia Atual:** Trazida ao Pronto Socorro pela mãe com história de ter vomitado sangue há 2 horas. A mãe refere que há 30 dias a paciente está bebendo cerca de 1 litro de “pinga” por dia e não está se alimentando. Está agressiva com os familiares. Relaciona o quadro com a separação com o namorado e ter ficado desempregada. Nega emagrecimento ou febre.
- **Antecedentes:** AP: sem doenças prévias. Nega uso de drogas, nega tabagismo, etilista (3 latas de cerveja/dia há 10 anos e uso de destilados há 1 mês) AF: pai faleceu de acidente vascular cerebral há 5 meses. Mãe e três irmãos hígidos.

**Exame físico:** descorada++/4+, desidratada++/4+, afebril, ictérica ++/4+, dispneica +/4+. FC= 120 bpm. PA= 100x50 mmHg

Pulmões: murmúrio vesicular diminuído globalmente

Coração: bulhas taquicárdicas sem sopros.

Abdome: fígado palpável a 4 cm rebordo costal direito e baço não palpável, ruídos hidroaéreos presentes e descompressão brusca negativa, discreta ascite.

**Evolução:** Apresentou piora do quadro respiratório, realizado intubação orotraqueal, passagem de cateter venoso central e expansão de volume, colhido hemoculturas, exames laboratoriais, administrado ceftriaxona e encaminhada para UTI.

**Hemoculturas:** sem crescimento, melhora do quadro geral.

**EDA:** cordões varicosos no esôfago sem sinais de sangramento ativo

**US de abdome:** hepatomegalia com sinais de hepatopatia crônica e discreta ascite. Baço normal, sem sinais de hipertensão portal.

# Quadro Clínico



# Caso Clínico

- Exames:
- Hb: 9,4 HT: 27
- L: 12.700 Seg: 78%, B 5%, Linf 13% Mo 4%
- Plaquetas: 120.000 mm<sup>3</sup>
- FA: 460
- Gama GT: 320
- BT: 6,1 BD: 4,5 BI: 1,6
- TGO: 340 TGP: 480
- Uréia: 96 Cr: 1,8

## Evolução

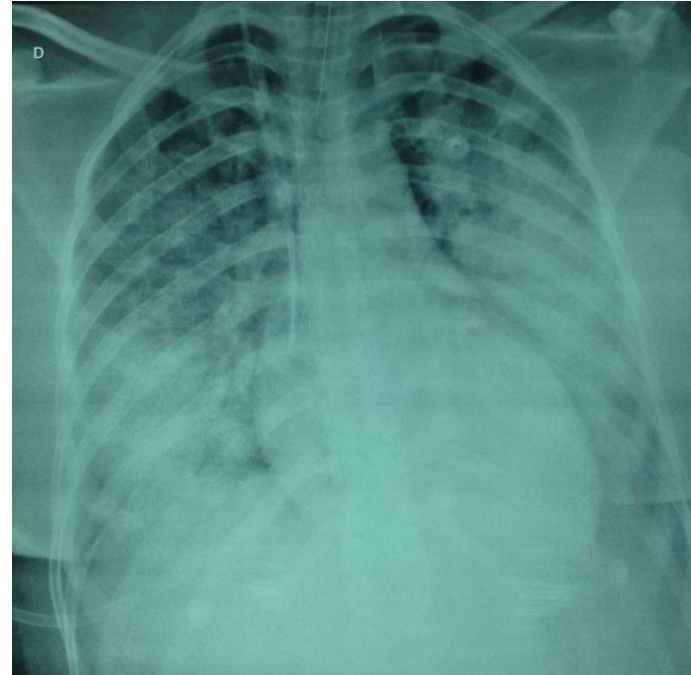
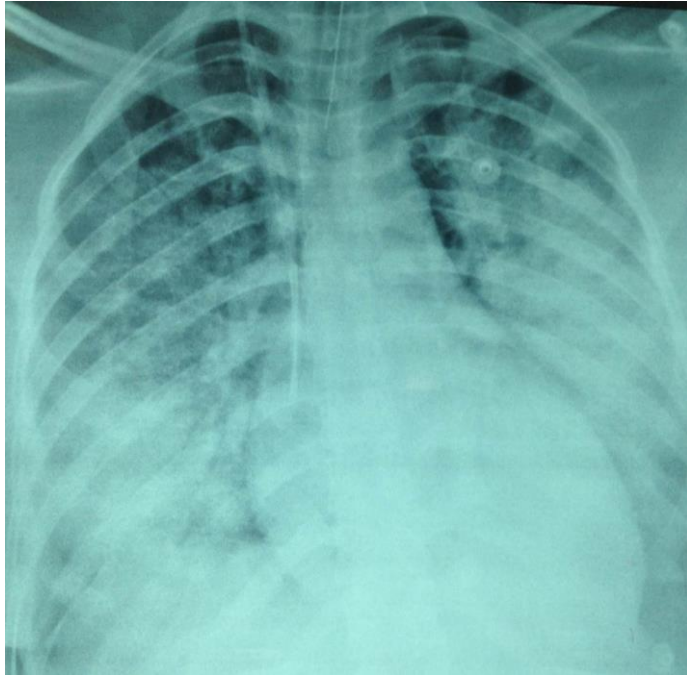
Evoluiu com melhora e programação para extubação.

No sétimo dia de UTI apresentou febre (39°C) associado a calafrios e vômitos.

Piora do quadro respiratório e instabilidade hemodinâmica com necessidade de introdução de noradrenalina.

- Colhido duas hemoculturas periféricas
- Introduzido meropenem e vancomicina
- Expansão de volume e NA
- Colhido lactato e demais exames bioquímica e hemograma

# Caso Clínico



# ANTIBIOGRAMA AUTOMATIZADO

Automacao em Microbiologia: Sistema Vitek (BioMerieux)

MATERIAL : SANGUE

Microorganismo isolado 1: Klebsiella pneumoniae

Microorganismo isolado 2:

INTERPRETACAO: S=Sensivel I=Intermediario R=Resistente

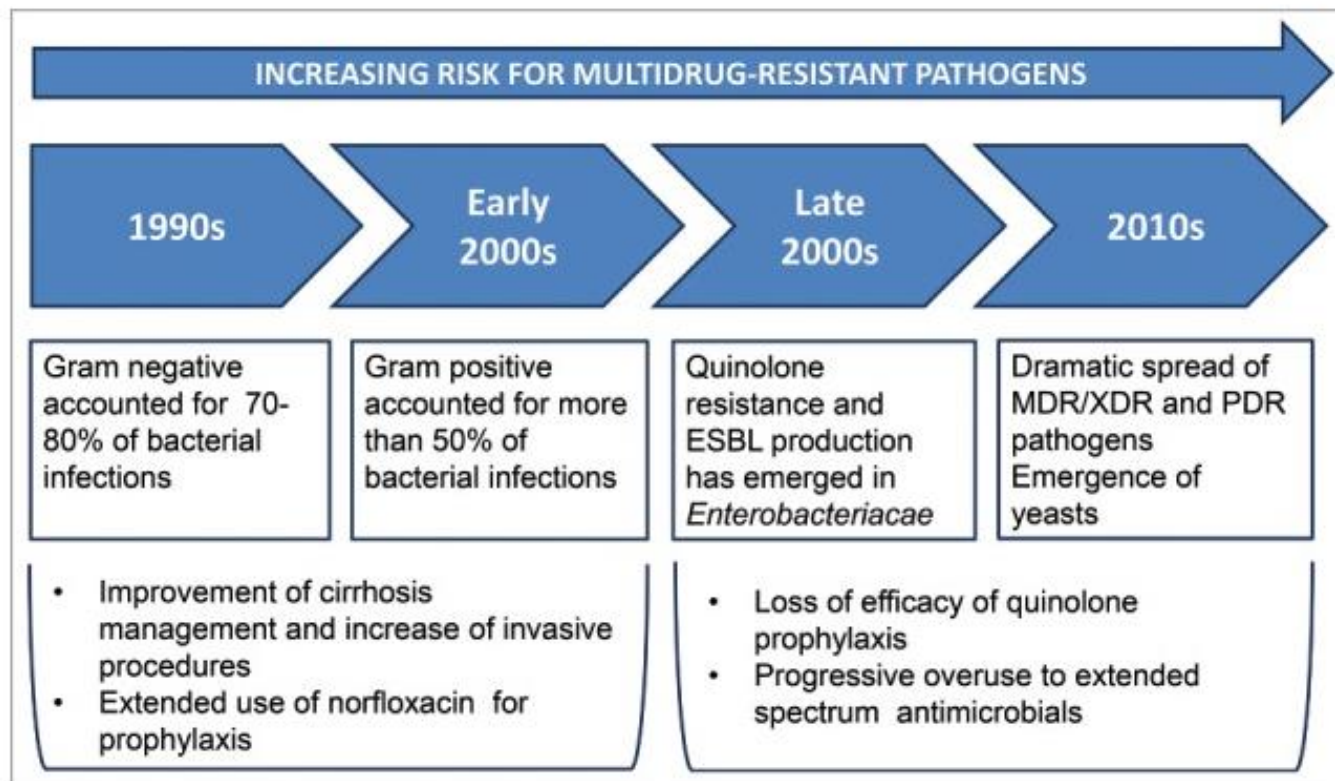
Antibiotico	[1]	
	Sens	MIC
Ampicilina	R	>=32
Ampicilina/sulbactam	R	>=32
Piperacilina/Tazobactam	R	>=128
Cefuroxima	R	>=64
Cefuroxima Axetil	R	>=64
Cefoxitina	R	>=64
Ceftazidima	R	>=64
Ceftriaxona	R	>=64
Cefepima	R	>=64
Imipenem	R	>=16
Meropenem	R	>=16
Amicacina	S	16
Gentamicina	R	>=16
Ciprofloxacina	R	>=4
Colistina	R	>=16
Ertapenem	R	>=8
Tigeciclina	I	2



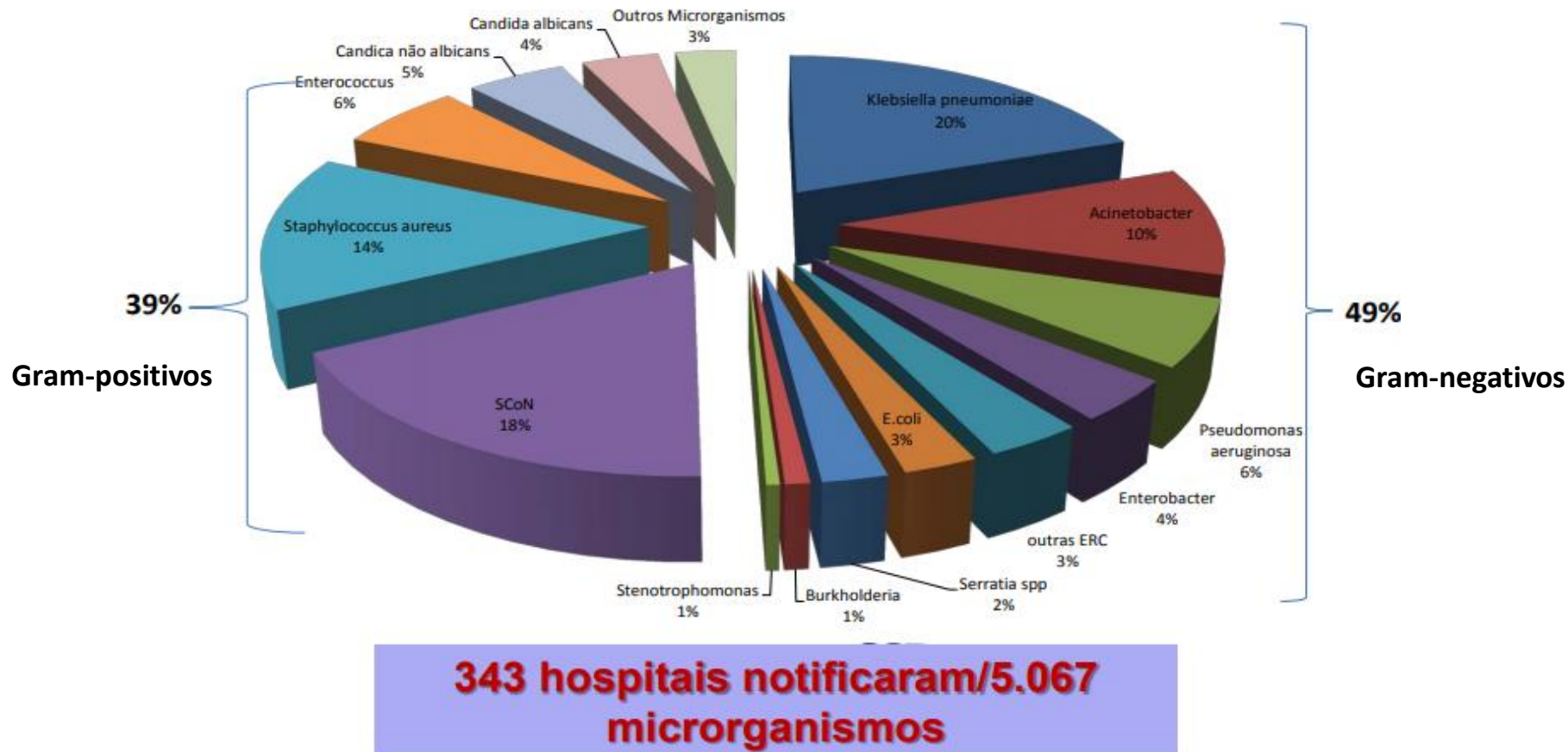
# Infecção da Corrente Sanguínea no Hepatopata

- Maior incidência de Gram-negativos
- Em geral, fatores de risco para bactérias multirresistentes (exposição prévia a antimicrobianos, internações prévias)
- Colonização intestinal e **translocação bacteriana**
- Imunodepressão relacionada a hepatopatia
- Uso inadequado de antimicrobiano nas primeiras 24 horas: maior impacto na mortalidade

# Mudanças da Epidemiologia nas Infecções em Pacientes com Cirrose



# Microrganismos isolados em Hemocultura UTI Adulto - 2017

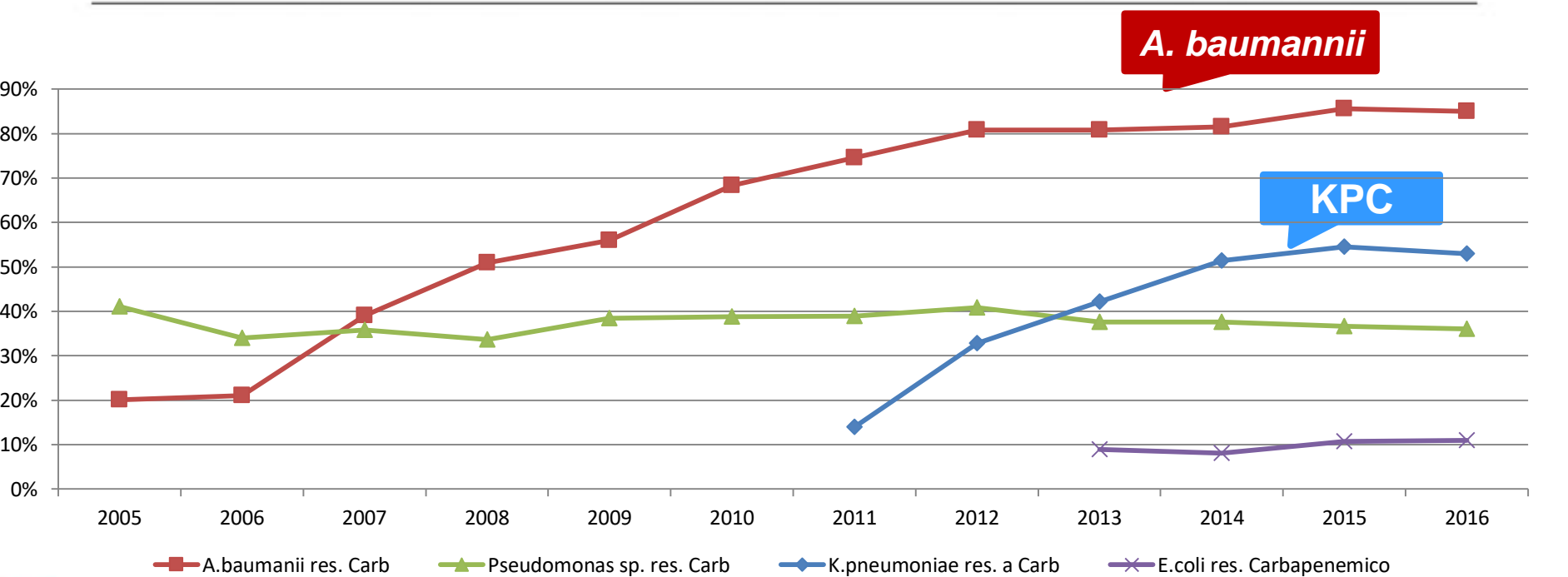


# Resistência Microbiana UTI Adulto – 2017 – SP

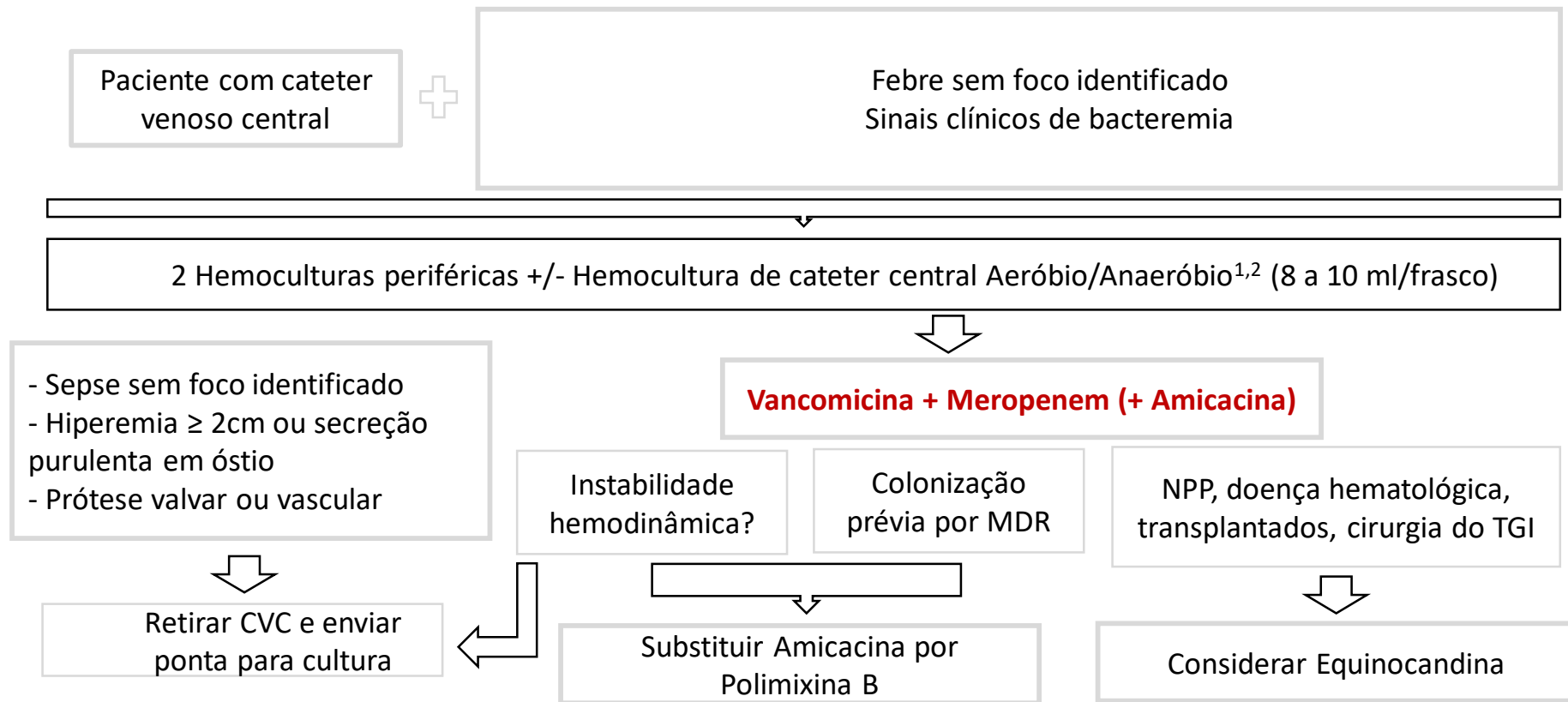


**70,3% dos microrganismos**

# Evolução da Resistência aos carbapenêmicos nas UTI do ESP - 2005 a 2016



# Infecção da Corrente Sanguínea Relacionada a Cateter



# Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

Paciente EOT na UTI  
Febre  
Leucocitose ou  
Leucopenia



Alteração radiológica  
Secreção purulenta ou aumento ou mudança nas características da secreção respiratória com > 2 observações em 24h.  
Piora das trocas gasosas ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), maior demanda de  $\text{O}_2$  ou aumento da demanda por ventilação

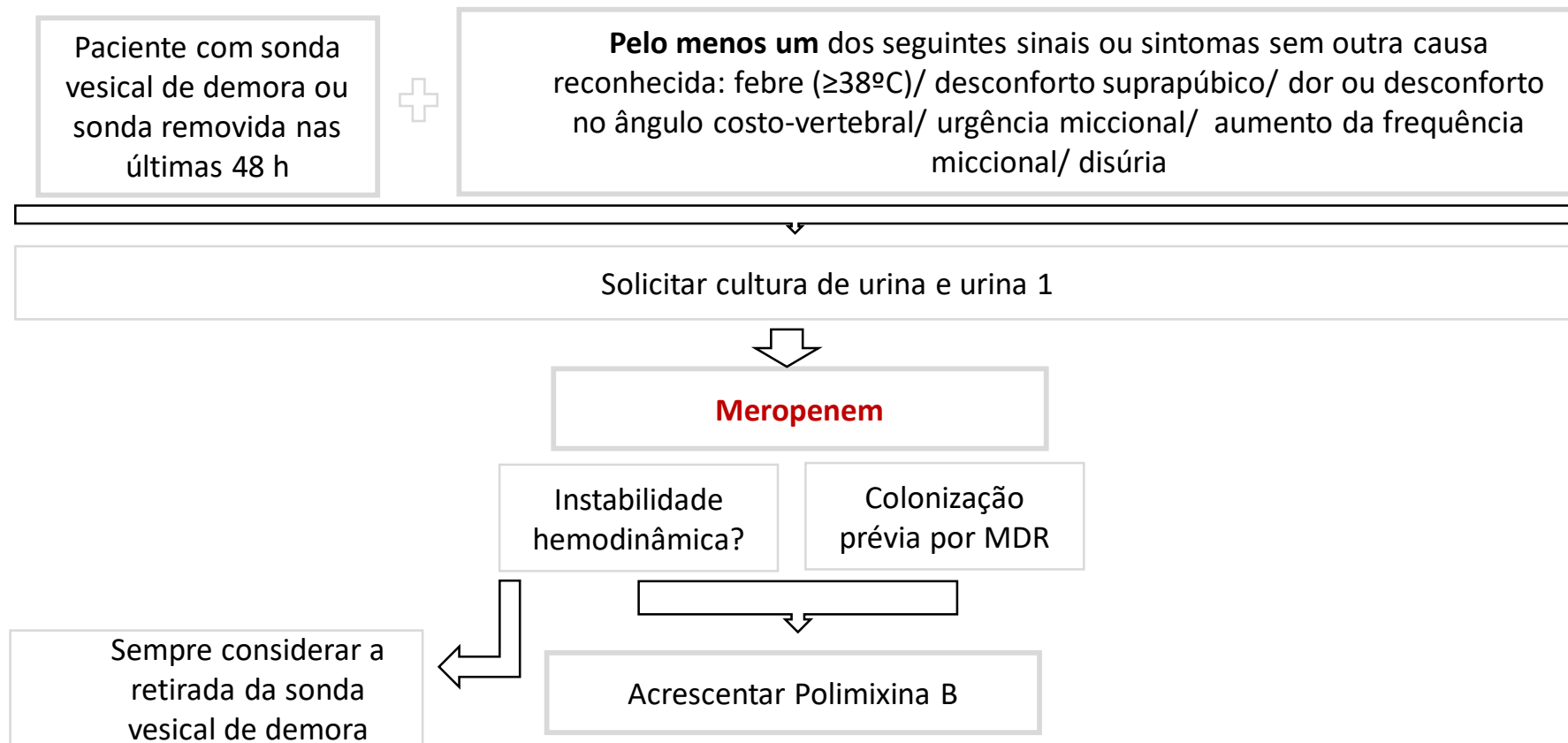
Rx tórax/ Hemoculturas/ Cultura de Aspirado traqueal/LBA  
se EOT/ Cultura e Bacterioscopia de líquido pleural



**Meropenem + Polimixina B (+/- Vancomicina)**

Considerar Polimixina B inalatória na dose de 500.000 UI de 12/12 h se patógeno MR isolado

# Infecção do Trato Urinário com Sonda Vesical





# Polimixinas

- Farmacocinética pouco conhecida – bons estudos em andamento
- Polimixina B: baixa concentração urinária
- Nefrotóxica (reversível com a suspensão)
- Atividade contra *K. pneumoniae* e *A. baumannii*, porém resistência crescente em locais com uso frequente

# Tigeciclina: problemas com a concentração sérica e urinária

- Baixa concentração máxima sérica (0,63-0,87 mg/L) e urinária

Owen J, ICAAC 2004, A-11

- MIC para *Acinetobacter baumannii*

50% com MIC  $\geq$  1 mg/L

32% com MIC  $\geq$  2 mg/L

- Não eficaz contra *Pseudomonas aeruginosa*

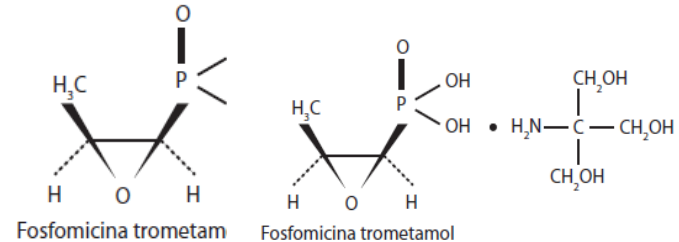
Henwood CJ, JAC 2002;49:479-87

- *Breakthrough Infections* & resistência por Efluxo (AdeAbc)

# Fosfomicina

Descoberta e utilizada pela primeira vez na Espanha em 1969:  
Administração IV

- Anos 80: outro sal de fosfomicina (fosfomicina trometamol) - Monuril<sup>R</sup>
- Comercializado no Brasil em forma de sachê pó granulado: 3 gramas
- Ampla espectro: *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp e estreptococos



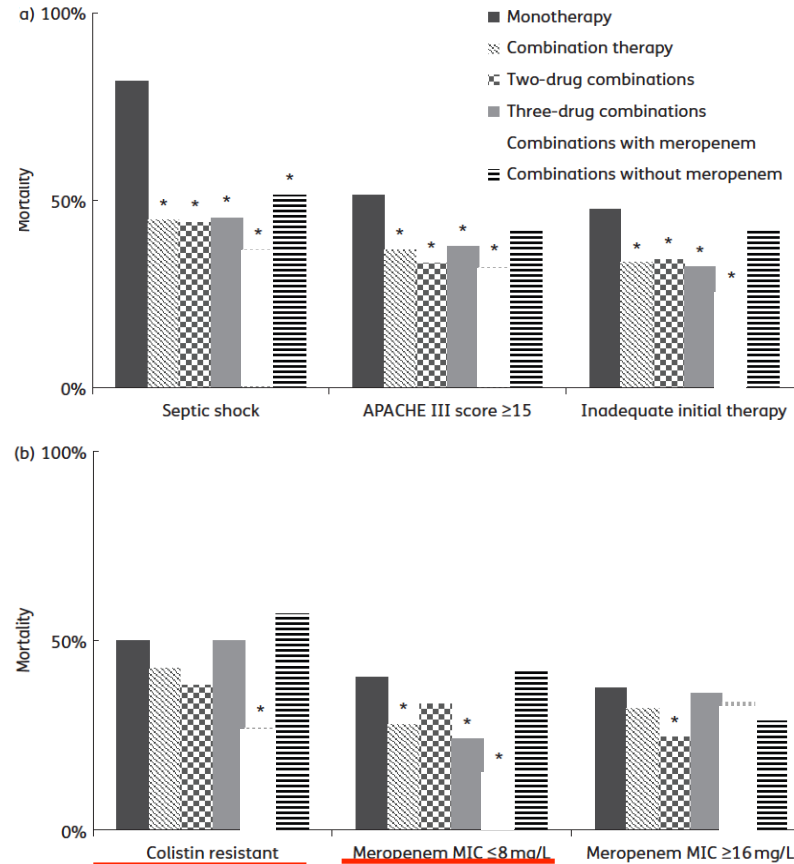
# Terapia Combinada

## Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study

Mario Tumbarello<sup>1\*</sup>, Enrico Maria Trecarichi<sup>1</sup>, Francesco Giuseppe De Rosa<sup>2,3</sup>, Maddalena Giannella<sup>4</sup>, Daniele Roberto Giacobbe<sup>5</sup>, Matteo Bassetti<sup>6</sup>, Angela Raffaella Losito<sup>1</sup>, Michele Bartoletti<sup>4</sup>, Valerio Del Bono<sup>5</sup>, Silvia Corcione<sup>2,3</sup>, Giuseppe Maiuro<sup>1</sup>, Sara Tedeschi<sup>4</sup>, Luigi Celani<sup>1</sup>, Chiara Simona Cardellino<sup>2,3</sup>, Teresa Spanu<sup>7</sup>, Anna Marchese<sup>8</sup>, Simone Ambretti<sup>9</sup>, Roberto Cauda<sup>1</sup>, Claudio Viscoli<sup>5</sup> and Pierluigi Viale<sup>4</sup> on behalf of ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva)

<sup>1</sup>Institute of Infectious Diseases, Catholic University of the Sacred Heart, A. Gemelli Hospital, Roma, Italy; <sup>2</sup>Department of Medical Sciences, University of Turin, Torino, Italy; <sup>3</sup>Infectious Diseases at Amedeo di Savoia Hospital, Torino, Italy; <sup>4</sup>Clinic of Infectious Diseases, University of Bologna, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy; <sup>5</sup>Infectious Diseases Division, University of Genoa (DISSAL) and IRCCS San Martino-IST, Genoa, Italy; <sup>6</sup>Infectious Diseases Division, Santa Maria Misericordia University Hospital, Udine, Italy; <sup>7</sup>Institute of Microbiology, Catholic University of the Sacred Heart, A. Gemelli Hospital, Roma, Italy; <sup>8</sup>Microbiology Unit, University of Genoa (DISC) and IRCCS San Martino-IST, Genoa, Italy; <sup>9</sup>Operative Unit of Clinical Microbiology, S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy

# Terapia combinada



**Figure 3.** Mortality rates associated with different antimicrobial drug regimen categories in patients with different presenting features (a) or in patients with different KPC-Kp isolate characteristics (b). \*Statistically significant differences ( $P < 0.05$ ) among different types of combination therapy and monotherapy.

## Qual o impacto do tratamento com duplo carbapenem em um ambiente de multiresistência? Resultado do tratamento de infecções causadas por KPC

Johana Marlen Jerias Fernandez, Natacha Cerchiari, Juliana Oliveira da Silva, Guilherme Henrique Furtado, Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros.

Gênero	Idade	Dias de internação	Hemo diálise	DVA	Escore de Charlson	colonização prévia : KPC	Sítio de infecção	Perfil de R da <i>K. pneumoniae</i>	ATB	T tempo de tto duplo carbapenem	Desfecho após 30 d do diagn
F	72	200	Não	Não	5	Não	ITU	Pan R	Ertapenem, meropenem, amicacina, polimixina	9 dias	Cura
F	66	73	Não	Não	7	Sim	Inf de pele e partes moles	Pan R	Ertapenem, meropenem, Polimixina	25 dias	Cura
M	69	7	Não	Não	3	Sim	PAV com bacteremia 2ª	Pan R	Ertapenem, meropenem, Polimixina	7 dias	Cura
F	51	59	Não	Sim	5	Não	Inf de pele e partes moles	Pan R	Ertapenem, meropenem, amicacina, polimixina	10 dias	Cura (óbito em 33 d)
M	32	65	Sim	Sim	5	Sim	Bacteremia 1ª	Pan R	Ertapenem, meropenem, amicacina, polimixina	19 dias	Óbito
							PAV com bacteremia 2ª	Multi R (amica S)			
F	42	76	Sim	Não	1	Sim	ICS relac ao cateter	Pan R	Ertapenem, meropenem	6 dias	Cura
M	56	67	Sim	Sim	5	Sim	ICS relac ao cateter	Multi R (amica S)	Ertapenem, meropenem, amicacina, polimixina B, tigeciclina	4 dias	Óbito
M	28	46	Não	Não	2	-	Bacteremia primária	Multi R (tigeciclina S)	Ertapenem, meropenem, tigeciclina, polimixina	12 dias	Cura (alta hospitalar)
		20	Não	sim		Sim	ICS relac ao cateter	Pan R	Ertapenem, meropenem, Polimixina	2 dias	Óbito

Nove pacientes: 3 (33,3%) óbitos

Apresentado no Congresso Brasileiro de Infectologia, Rio de Janeiro, 2017.

## Novos Antimicrobianos: Atividade contra Gram-negativos

Antimicrobiano	Produtora de ESBL	Enterobactéria resistente aos carbapenems	<i>P. aeruginosa</i> MDR	<i>Acinetobacter</i> MDR
Cefderocol	Sim	KPC e NDM-1	Sim	Sim
Ceftolozane- Tazobactam	Sim	Não	Sim	Não
Ceftazidima-avibactam	Sim	KPCs and OXA-48 (não ativa contra MBLs)	Sim	Não
Ceftarolina fosamil-avibactam	Sim	KPCs and OXA-48 (não ativa contra MBLs)	Não	Não
Aztreonam-avibactam	Sim	MBLs como NDM	Sim	Não
Meropenem/vaborbactam	Sim	KPCs	Não	Não
Imipenem/cilastatin-relebactam	Sim	KPCs e OXA-48 (não ativa contra MBLs)		Não
Plazomicina	Sim	Muitas KPCs (não ativa contra NDM)		Não
Eravacyclina	Sim	KPCs	Não	YES

## Novos (Antigos) Antimicrobianos no Tratamento de Infecções por Gram-Negativos

- Ceftazidima/avibactam (Aprovado no Brasil - Torgena)
- Ceftolozana/tazobactam (Aprovado no Brasil - Zerbaxa)
- Ceftarolina Fosamila (Aprovado no Brasil – Zinforo)
- Aminoglicosídeos (Plazomycin): **Estudos Phase II and III**
- Fosfomicina EV (**Phase III**)
- Tetraciclina Derivativos (Tigeciclina) **EV (baixa concentração sérica – Alerta do FDA - Maior mortalidade no tratamento de infecções da corrente sanguínea).**
- Polymixina B e E: **EV – Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica**



## Ceftolozana-Tazobactam (Zerbaxa)

- Aprovado para infecções intra-abdominais e infecções do trato urinário complicadas
  - Excelente atividade contra *P. aeruginosa*
  - Sem atividade para KPC e *Acinetobacter* spp.
  - Custo elevado quando comparado a outros antibióticos com espectro similar
  - Deve ser **reservado para cepas sensíveis de acordo com antibiograma: evitar uso empírico**

## Ceftazidima/avibactam (Torgena)

- AmpC beta-lactamases
- *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-produtor e Enterobacteriaceae
- *Pseudomonas aeruginosa* sensíveis
- O FDA (Fev 2015) aprovou ceftazidima-avibactam para o tratamento de infecções complicadas intra-abdominais e ITUs
- O FDA (Fev 2018) aprovou ceftazidima-avibactam para o tratamento de pneumonias hospitalares e PAV
- **Aprovada no Brasil – Junho de 2019**
- Não tem atividade contra metalobetalactamase (*Acinetobacter* spp e outras)
- **Deve ser reservado para cepas sensíveis de acordo com antibiograma: evitar uso empírico**

## Ceftarolina fosapril (Zinforo)

- Indicado para o tratamento de pacientes adultos
- **Infecções complicadas de pele e tecidos moles** causadas por isolados sensíveis de *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas resistentes à meticilina), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* (inclui *S. anginosus*, *S. intermedius*, e *S. constellatus*), *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* e *Morganella morganii*.
- **Pneumonia adquirida na comunidade** causada por isolados sensíveis de *Streptococcus pneumoniae* (incluindo casos com bacteremia concomitante), *Staphylococcus aureus* (apenas cepas sensíveis à meticilina), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* e *Klebsiella pneumoniae*.

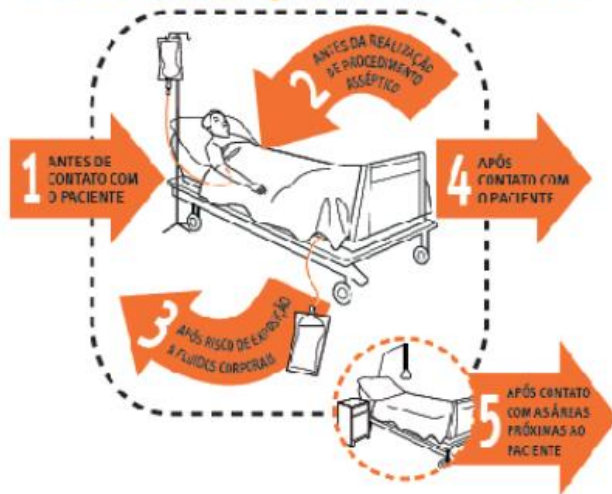
# Considerações sobre tratamento Gram-positivos

Os antibióticos atuais têm boa atividade contra infecções por Gram-positivos

- Oxacilina e cefalosporinas de primeira geração (Cefalotina e Cefazolina)
- Vancomicina (Glicopeptídeo)
- Teicoplanina (Glicopeptídeo)
- Linezolida (Zyvox - Oxazolidinonas)
- Daptomicina (Cubicin - Lipopeptídeo cíclico)
- Ceftarolina fosaprim (Zinforo - Cefalosporina de quinta-geração)

# Prevenção de Microrganismos Resistentes

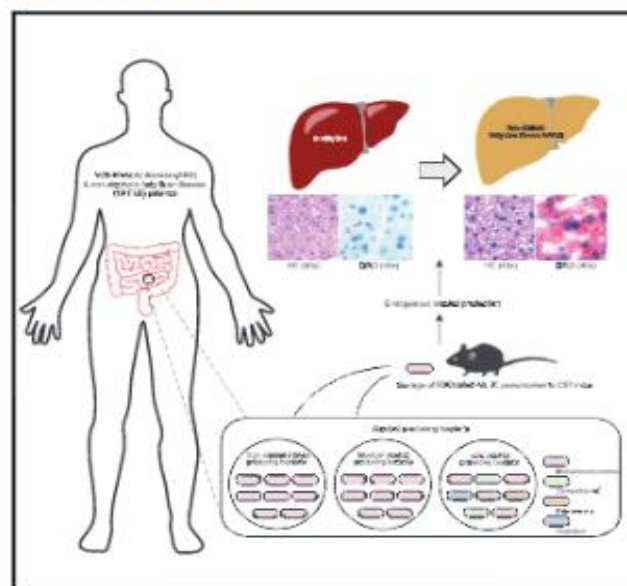
## Os 5 momentos para a HIGIENIZAÇÃO DAS MÃOS



# Cell Metabolism

## Fatty Liver Disease Caused by High-Alcohol-Producing *Klebsiella pneumoniae*

### Graphical Abstract



### Authors

Jing Yuan, Chen Chen, Jinghua Cui, ...,  
JianXin Wu, Ruifu Yang, Di Liu

### Correspondence

yuanjing6216@163.com (J.Y.),  
liud@wh.iov.cn (D.L.),  
13801034560@163.com (R.Y.)

### In Brief

Through a number of *in vivo* and *in vitro* technologies, Yuan et al. report that high-alcohol-producing *Klebsiella pneumoniae* (HiAlc Kpn) occurs in a large percentage of individuals with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a Chinese cohort. Transfer of HiAlc Kpn into mice resulted in NAFLD, suggesting increased levels of this bacterial strain might be one cause of NAFLD in humans.

### Highlights

- High-alcohol-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* exist in humans
- HiAlc Kpn is associated with NAFLD in a human cohort
- Transplant of HiAlc Kpn into mice causes NAFLD



**Obrigado!**

**[edubalaccih@gmail.com](mailto:edubalaccih@gmail.com)**