

ARTIGO DE CONSENSO

# Consenso em microbiologia clínica: uniformização do relatório de resultados do antibiograma

/ M. F. Pinto<sup>1</sup> / M. Ribeiro<sup>2</sup> / C. Toscano<sup>3</sup>  
/ V. Alves<sup>4</sup> / J. M. Cristino<sup>5</sup> / M. H. Ramos<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Patologia Clínica, Laboratório de Microbiologia Lado Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, EPE. Lisboa. Portugal.

<sup>2</sup> Laboratório de Microbiologia, Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE. Porto. Portugal.

<sup>3</sup> Serviço de Patologia Clínica, Laboratório de Microbiologia Clínica do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE. Lisboa. Portugal.

<sup>4</sup> Serviço de Patologia Clínica, Laboratório de Microbiologia da Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE. Matosinhos. Portugal.

<sup>5</sup> Laboratório de Microbiologia, Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE. Lisboa. Portugal.

<sup>6</sup> Serviço de Microbiologia, Centro Hospitalar Santo António, EPE. Porto. Portugal.

Correspondência:

Margarida F. Pinto  
Hospital D. Estefânia (CHLC),  
R. Jacinta Marto,  
1169-045, Lisboa  
Email: margaridafeijopinto@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

19/12/2018

Artigo aceite para publicação em

29/01/2019

## / Resumo

**Introdução:** A utilização pouco racional dos antimicrobianos contribui para o atual aumento de infeções por microrganismos multirresistentes. O relatório seletivo de antibiograma é uma das ferramentas utilizadas para combater este problema. Contudo, não existem normas nacionais orientadoras que uniformizem o conteúdo deste relatório.

**Objetivo:** Definir linhas orientadoras para uniformização do relatório de resultados do antibiograma pelos laboratórios de microbiologia portugueses.

**Métodos:** Reunião de consenso envolvendo 30 peritos em Microbiologia Clínica e outras especialidades clínicas. O projeto previu um período preparatório de alguns meses, prévio à reunião, durante o qual os peritos responderam a questões gerais sobre uniformização dos antibiogramas e questões específicas focadas nos microrganismos mais frequentes e de maior relevância para as estratégias de controlo de infeção hospitalar: *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp. e bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose. As respostas foram debatidas durante a reunião com vista à obtenção de consensos.

**Resultados:** Foi atingido consenso para a maioria das questões.

**Conclusões:** Este trabalho estabelece um conjunto de linhas orientadoras para a uniformização dos resultados do antibiograma pelos laboratórios de Microbiologia Clínica. Pretende-se que os consensos gerados sejam um veículo para a utilização mais racional de antimicrobianos e permitam uma melhor compreensão da influência do antibiograma seletivo na ecologia hospitalar e comunitária em Portugal.

**Palavras-chave:** resistência antimicrobiana; antibiograma; normas orientadoras

## / Introdução

O aumento da prevalência de infeções por microrganismos com múltiplas resistências antimicrobianas é um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade<sup>1</sup>. Para além de potenciarem um maior risco de morbilidade e mortalidade, as infeções por microrganismos multirresistentes traduzem-se num maior consumo de recursos em saúde<sup>2</sup>.

Um dos principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento e propagação dessas resistências é a utilização pouco racional da terapêutica antimicrobiana, frequentemente prescrita de forma desnecessária e/ou inadequada<sup>3-5</sup>. Uma das estratégias para controlo de resistências antimicrobianas é promover o uso racional deste tipo de terapêutica junto dos prescritores<sup>6</sup>. Os laboratórios de Microbiologia Clínica desempenham um papel essencial e ativo nesta estratégia através do seu envolvimento nos programas de *antibiotic stewardship* e na comunicação seletiva dos resultados dos antibiogramas. Vários estudos sugerem que a restrição do número de antibióticos reportados no relatório de resultados dos antibiogramas se traduz numa redução da utilização dos antimicrobianos omitidos e num aumento da prescrição dos antimicrobianos incluídos<sup>7-9</sup>.

A comunicação seletiva de resultados do antibiograma pode envolver diversas abordagens: (a) incluir exclusivamente suscetibilidades a antimicrobianos com ação no local da infeção; (b) face a diferentes opções terapêuticas, reportar apenas os antimicrobianos com menor espectro de ação; (c) omitir suscetibilidades a antimicrobianos que não estão aprovados para o tratamento da infeção em causa; e/ou (d) omitir antimicrobianos com um perfil de segurança desfavorável para o doente<sup>10</sup>.

O relatório do antibiograma deverá atender às necessidades clínicas específicas, às orientações clínicas em vigor e à possibilidade de acesso aos antimicrobianos<sup>11, 12</sup>. Assim, uma comunicação articulada entre o laboratório e os clínicos relativamente ao conteúdo do referido relatório é um fator determinante na prevenção de resistências aos antimicrobianos.

Atualmente, não existem normas orientadoras de âmbito nacional sobre critérios que definam o conteúdo do relatório de resultados

do antibiograma elaborado, por rotina, pelos laboratórios de Microbiologia Clínica. Esta situação conduz a uma variabilidade nas práticas das várias instituições de saúde, dificultando a avaliação regular e sistematizada sobre o efeito do antibiograma seletivo na evolução dos mecanismos de resistência antimicrobiana.

Neste contexto, a Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica (SPDIMC) promoveu uma reunião de consenso envolvendo peritos em Microbiologia Clínica e outras especialidades clínicas, visando a uniformização do relatório de resultados do antibiograma. O trabalho focou-se no 4 quatro grupos de microrganismos identificados com mais frequência e de maior relevância para as estratégias de controlo de infeção hospitalar: *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp. e bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose.

Por uma questão de simplificação, a designação "relatório de resultados do antibiograma" será substituída, daqui em diante, neste documento, apenas por "antibiograma".

## / Métodos

### Participantes e organização

O projeto foi orientado pela Vice-Presidente da SPDIMC, Dr.<sup>a</sup> Margarida Pinto, envolvendo outros elementos da Sociedade como Coordenadores do projeto. Os Coordenadores definiram as linhas orientadoras do projeto e, foram responsáveis pelo debate e apuramento das questões mais pertinentes a levar à reunião geral de consenso, dentro do respetivo grupo de trabalho.

A reunião geral de consenso envolveu 30 peritos especialistas em Patologia Clínica com experiência em Microbiologia Clínica e especialistas em Infeciologia e em Medicina Geral e Familiar. Procurou-se incluir peritos representativos de todo o país, abrangendo hospitais distritais e hospitais de alta cobertura populacional de diversas regiões do país. Cada grupo de trabalho inclui 8-8 elementos e um Coordenador (Quadro 1).

QUADRO 1 – ORGANIZAÇÃO DOS GRUPOS DE TRABALHO

GRUPO	TÓPICO <sup>A</sup>	COORDENADOR	NÚMERO DE PERITOS <sup>B</sup>
1	Antibiograma de <i>Staphylococcus</i> spp.	Dr. <sup>a</sup> Cristina Toscano	7
2	Antibiograma de <i>Enterobacteriaceae</i>	Dr. <sup>a</sup> Valquíria Alves Dr. <sup>a</sup> Manuela Ribeiro	7
3	Antibiograma de <i>Streptococcus</i> spp.	Prof. Melo Cristino <sup>C</sup>	8
4	Antibiograma de Bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose	Dr. <sup>a</sup> Maria Helena Ramos	8

<sup>A</sup> Todos os grupos de trabalho responderam não só a questões específicas do seu grupo, mas também a questões transversais a todos os grupos.

<sup>B</sup> Cada grupo foi liderado por um Coordenador. Os Coordenadores também participaram no debate e foram contabilizados no consenso.

<sup>C</sup> A coordenação do grupo 3 durante a reunião foi desempenhada pela Dr.<sup>a</sup> Alberta Faustino devido à ausência do Prof. Melo Cristino.

O consenso sobre o conteúdo dos antibiogramas envolveu questões de âmbito geral a discutir por todos os grupos de trabalho (Questões transversais), e questões focadas nos quatro grupos de microrganismos (Questões específicas). Sempre que aplicável, as questões previam opções de resposta pré-definidas para facilitar a metodologia de consenso.

A terapêutica antimicrobiana tópica e a metodologia para execução do antibiograma não foram objeto deste trabalho.

### Metodologia de trabalho

O projeto previu um trabalho preparatório de alguns meses antes da reunião de consenso durante o qual os Coordenadores partilharam com o respetivo grupo as questões transversais e específicas. Este passo permitiu que todos os peritos tivessem conhecimento sobre os temas em discussão e respondessem de forma preliminar às questões, fator essencial para a otimização do debate e a obtenção de consensos durante a reunião presencial.

A reunião englobou três fases:

1. Enquadramento sobre a pertinência da reunião, objetivos e metodologia de trabalho.

2. Sessão de grupo com vista à discussão dos temas e a obtenção de consensos. A discussão nos grupos seguiu o método *round-the-table*, permitindo que todos os peritos partilhassem as suas opiniões, experiências e literatura pertinente. O consenso foi considerado quando pelo menos 75% dos peritos do grupo optaram pela mesma resposta.
3. Sessão plenária para partilha dos consensos obtidos em cada grupo, discussão e votação das questões para as quais não se obtivera consenso. O consenso relativo às questões transversais foi determinado com base nos votos de todos os peritos participantes (soma dos votos obtidos em cada grupo). Relativamente às questões específicas, de um modo geral prevaleceu o consenso obtido em cada grupo, com exceção de duas questões em que foi necessária uma votação na plenária.

## / Resultados

### Questões transversais

O Quadro 2 resume as conclusões e o nível de consenso obtidos para as questões transversais.

QUADRO 2 – UNIFORMIZAÇÃO DOS ANTIBIOGRAMAS – QUESTÕES TRANSVERSAIS.		
ITEM	RESULTADO	NÍVEL DE CONSENSO <sup>A</sup>
Antimicrobianos sem BP definidos pelo EUCAST	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recorrer aos BP definidos pelo CLSI.</li> </ul>	80% <sup>b</sup>
Informação aos serviços clínicos sobre os antimicrobianos testados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não houve consenso relativamente à necessidade de informar regularmente os serviços clínicos sobre os antimicrobianos que são testados por rotina para os principais tipos de microrganismos.</li> <li>• Foi proposta uma alternativa de carácter pedagógico, envolvendo reuniões regulares para explanação da metodologia e interpretação do antibiograma.</li> </ul>	A favor: 43%
Resistências não intrínsecas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reportar todas as resistências não intrínsecas de antimicrobianos passíveis de serem usados na terapêutica da infeção em causa.</li> </ul>	100% <sup>b</sup>
Suscetibilidades intermédias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reportar as suscetibilidades intermédias, adicionando uma nota explicativa sobre o seu impacto no tratamento do doente.</li> </ul>	77%
Terapêutica antimicrobiana em curso vs. antibiograma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não reportar a sensibilidade aos antimicrobianos, ainda que referidos na terapêutica em curso, se houver sensibilidade a outros antimicrobianos de menor espectro.</li> </ul>	100%
Isolamento de 2 ou mais microrganismos na mesma amostra	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reportar a sensibilidade comum a antimicrobianos que atuem em todos os microrganismos identificados.</li> </ul>	100%
CIM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reportar a CIM apenas quando relevante para uma decisão terapêutica adequada.</li> </ul>	100%
Famílias de antimicrobianos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reportar mais do que uma família de antimicrobianos.</li> <li>• Dentro de cada família de antimicrobianos, reportar a sensibilidade apenas do antimicrobiano de menor espectro de ação.</li> </ul>	100%

BP: breakpoints clínicos; CIM: concentração inibitória mínima; CLSI: *Clinical and Laboratory Standards Institute*; EUCAST: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*.

<sup>a</sup> Consenso estabelecido > 75%.

<sup>b</sup> Resultado obtido após nova votação na sessão plenária.

Não houve consenso inicial sobre o procedimento a adotar quando o *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) não define *breakpoints* clínicos (*BP*) – 70% (21/30) dos peritos recomendaram a utilização dos *BP* definidos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) e os restantes recomendaram incluir apenas os antimicrobianos com *BP* definidos pelo EUCAST –, uma vez que a Direção-Geral de Saúde (DGS) recomenda a adoção das normas do EUCAST aos laboratórios

portugueses. Assim, procedeu-se a nova votação durante a sessão plenária, tendo sido atingido consenso (80%; 24/30) a favor da utilização dos *BP* do CLSI, quando o EUCAST não os define.

#### Questões específicas

*Staphylococcus spp.*

Observou-se unanimidade nas respostas sobre o antibiograma de *Staphylococcus spp.* (Quadro 3).

QUADRO 3 – UNIFORMIZAÇÃO DO ANTILOGRAMA DE STAPHYLOCOCCUS SPP.

ITEM	RESULTADO	NÍVEL DE CONSENSO <sup>A</sup>
Suscetibilidade de MRSA a TMP/SMX	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reportar nas seguintes situações:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Infeções urinárias não complicadas;</li> <li>Infeções de baixa gravidade da pele e tecidos moles (em ambulatório);</li> <li>Osteomielite.</li> </ul> </li> </ul>	100%
Suscetibilidade de MRSA a rifampicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reportar apenas nas seguintes situações:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Endocardite de válvula protésica;</li> <li>Infeção de próteses articulares.</li> </ul> </li> </ul>	100%
MRSA sensível a vancomicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reportar sempre a vancomicina, mesmo em amostras não invasivas (ex.: urinas) e mesmo que exista sensibilidade a antimicrobianos não betalactâmicos alternativos.</li> <li>Linezolida – não reportar a sensibilidade à linezolida, exceto nas situações invasivas em que a CIM da vancomicina (embora sensível) é &gt; 1mg/L.</li> <li>Daptomicina – não reportar a sensibilidade à daptomicina, exceto:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Nas endocardites de válvula nativa direita;</li> <li>Nas situações invasivas (exceto pneumonia) em que a CIM da vancomicina (embora sensível) é &gt; 1mg/L.</li> </ul> </li> </ul>	100%
Suscetibilidade de MSSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do grupo dos antimicrobianos betalactâmicos, reportar apenas a sensibilidade a flucloxacilina.</li> <li>Para aminoglicosídeos ou quinolonas sensíveis, não reportar a sensibilidade inferida a antimicrobianos da mesma classe que não foram efetivamente testados.</li> <li>Para aminoglicosídeos ou quinolonas resistentes, adicionar comentário didático (se possível):               <ul style="list-style-type: none"> <li>As estirpes resistentes à gentamicina são também resistentes aos restantes aminoglicosídeos;</li> <li>As estirpes resistentes à levofloxacina são também resistentes às restantes fluoroquinolonas.</li> </ul> </li> </ul>	100%
<i>Staphylococcus spp.</i> sensível à vancomicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se resistentes à teicoplanina, reportar a teicoplanina apenas nas instituições em que o fármaco é usado.</li> </ul>	100%

MRSA: *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente a metilina); MSSA: *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* sensível a metilina); TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol.

<sup>A</sup> Consenso estabelecido > 75%.

*Enterobacteriaceae*

O Quadro 4 resume os consensos sobre o antibiograma de *Enterobacteriaceae*.

Apesar de o grupo de trabalho das *Enterobacteriaceae* ter aprovado a inclusão de estratégias de controlo de infeção no antibiograma para os principais mecanismos de resistência, na sessão plenária foi salientada a dificuldade em uniformizar a

comunicação dessas estratégias nas várias instituições de saúde. Após nova votação em sessão plenária, não foi obtido consenso. Assim, esta questão deverá ser avaliada de acordo com a prática de cada instituição hospitalar.

Foi ainda discutida a eventual inclusão de uma nota alertando para a incerteza do resultado quando a CIM da colistina é de 2 mg/L, não tendo sido obtido consenso.

**Quadro 4 – Uniformização do antibiograma de *Enterobacteriaceae***

ITEM	RESULTADO	NÍVEL DE CONSENSO <sup>A</sup>
Mecanismos de resistência de <i>Enterobacteriaceae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reportar os principais mecanismos de resistência, nomeadamente betalactamases de espectro estendido e carbapenemases.</li> </ul>	100%
Estratégias de controlo de infeção	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não houve consenso sobre a inclusão das estratégias de controlo de infeções para os principais mecanismos de resistência.</li> </ul>	A favor: 52%
Resistências intrínsecas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reportar as resistências intrínsecas sob a forma de nota explicativa (de forma automática de acordo com o EUCAST).</li> </ul>	100%
Estirpes produtoras de betalactamases AmpC cromossómicas indutíveis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não reportar a suscetibilidade às cefalosporinas de 2.ª geração.</li> <li>Quando reportada a sensibilidade às cefalosporinas de 3.ª geração, incluir uma nota explicativa, alertando o clínico para o eventual desenvolvimento de resistência após o início da terapêutica.</li> </ul>	100%
Estirpes produtoras de betalactamases de espectro estendido	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reportar a suscetibilidade à amoxicilina-ácido clavulânico (em amostra invasiva de origem não urinária, poderá ser reportado um antimicrobiano alternativo de espectro mais alargado).</li> <li>Na presença de resistência à amoxicilina-ácido clavulânico, reportar a sensibilidade à piperacilina-tazobactam.</li> <li>Reportar a sensibilidade aos carbapenemos, mesmo na presença de sensibilidade a antimicrobianos não betalactâmicos alternativos, se:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Infeção invasiva; e</li> <li>Resistência à amoxicilina-ácido clavulânico, à piperacilina-tazobactam e às cefalosporinas de 3.ª geração.</li> </ul> </li> <li>Perante sensibilidade às cefalosporinas de 3.ª geração, reportar também os carbapenemos em infeções invasivas.</li> </ul>	100%
Estirpes produtoras de carbapenemases	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reportar a CIM dos carbapenemos e da colistina.</li> </ul>	100%
Estirpes invasivas de <i>Escherichia coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não houve consenso quanto a reportar a sensibilidade às cefalosporinas de 2.ª geração quando existe sensibilidade à ampicilina.</li> </ul>	A favor: 43%

CIM: concentração inibitória mínima.

<sup>a</sup> Consenso estabelecido > 75%.

*Streptococcus spp.*

Verificou-se unanimidade nas respostas sobre o antibiograma de *Streptococcus spp.* (Quadro 5).

Quadro 5 – Uniformização do antibiograma de <i>Streptococcus spp.</i>		
ITEM	RESULTADO	NÍVEL DE CONSENSO <sup>A</sup>
<i>Streptococcus spp.</i> beta-hemolíticos suscetíveis a penicilina	Incluir os seguintes antimicrobianos alternativos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se amostras invasivas: clindamicina (1.<sup>a</sup> linha), sinergismo com gentamicina, cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração, vancomicina e tetraciclina.</li> <li>• Se amostras não invasivas: eritromicina.</li> <li>• Se amostras de urina: ampicilina e nitrofurantoína.</li> </ul>	100%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> em amostras respiratórias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nos casos de sensibilidade à penicilina, reportar a suscetibilidade à eritromicina.</li> <li>• Nos casos de resistência à penicilina, reportar as seguintes sensibilidades (por esta ordem): tetraciclina, TMP/SMX e levofloxacina.</li> </ul>	100%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> invasivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não é necessário incluir a CIM da penicilina nem das cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> geração (terapêuticas não dose-dependentes).</li> </ul>	100%
<i>Enterococcus spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quando resistente à ampicilina mas suscetível à vancomicina, reportar (para além da vancomicina): <ul style="list-style-type: none"> <li>o Infecção urinária por <i>E. faecalis</i>: nitrofurantoína;</li> <li>o Infecção invasiva: aminoglicosídeos (sinergismo).</li> </ul> </li> <li>• Se resistente à ampicilina e à vancomicina, reportar apenas para estirpes invasivas de acordo com a situação clínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Linezolida (bacteriostático);</li> <li>o Daptomicina<sup>b</sup>; ou</li> <li>o Tigeciclina<sup>b</sup>, em situações pontuais (ex.: cirurgia).</li> </ul> </li> </ul>	100%

CIM: concentração inibitória mínima; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol.

<sup>a</sup> Consenso estabelecido > 75%.

<sup>b</sup> Caso o hospital tenha acesso a este antimicrobiano.

### Antibiograma de bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose

Verificou-se unanimidade nas respostas sobre o antibiograma para bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose (Quadro 6).

QUADRO 6 – UNIFORMIZAÇÃO DO ANTIBIOGRAMA DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVO NÃO FERMENTADORAS DE GLICOSE		
ITEM	RESULTADO	NÍVEL DE CONSENSO <sup>A</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reportar todos os carbapenemos testados (os mecanismos de resistência são distintos).</li> <li>• Não devem ser efetuadas inferências sobre os carbapenemos não testados.</li> <li>• Perante resultados divergentes para imipenemo e meropenemo, reportar as respetivas categorias (resistente, intermédio ou sensível).</li> <li>• Reportar a sensibilidade ao aztreonamo em microrganismo:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Multirresistente – na ausência de alternativas terapêuticas;</li> <li>o Produtor de metalobetalactamase (classe B de Ambler).</li> </ul> </li> <li>• Nas infeções respiratórias, reportar ciprofloxacina.</li> <li>• Reportar cefepima apenas para estirpes multirresistentes.</li> <li>• Reportar ceftolozano-tazobactam apenas nas seguintes situações:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Estirpes multirresistentes;</li> <li>o Infeção que não afeta o sistema nervoso central.</li> </ul> </li> <li>• Não extrapolar o resultado obtido com gentamicina para tobramicina.</li> <li>• Nos casos de multirresistência, reportar (para além da colistina):               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ceftolozano-tazobactam;</li> <li>o Ceftazidima-avibactam.</li> </ul> </li> </ul>	100%
<i>Acinetobacter spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar o imipenemo como antimicrobiano equivalente para os carbapenemos.</li> <li>• Reportar a sensibilidade a doxiciclina/tigeciclina na ausência de alternativa terapêutica.</li> </ul>	100%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reportar apenas a sensibilidade a TMP/SMX com as seguintes exceções:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Recém-nascidos;</li> <li>o Grávidas no terceiro trimestre de gestação.</li> </ul> </li> <li>• Perante a resistência ou contra-indicação para TMP/SMX, reportar suscetibilidade a:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Levofloxacina;</li> <li>o Ceftazidima;</li> <li>o Cloranfenicol.</li> </ul> </li> <li>• Reportar por categorias (resistente, intermédio ou sensível).</li> </ul>	100%
<i>Burkholderia cepacia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reportar apenas a suscetibilidade a TMP/SMX.</li> <li>• Perante resistência a TMP/SMX, reportar a suscetibilidade a:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Levofloxacina;</li> <li>o Ceftazidima;</li> <li>o Cloranfenicol;</li> <li>o Meropenemo.</li> </ul> </li> <li>• Reportar por categorias (resistente, intermédio ou sensível).</li> </ul>	100%

CIM: concentração inibitória mínima; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol.

<sup>a</sup> Consenso estabelecido > 75%.

## / Discussão

Este consenso pretendeu estabelecer orientações com vista à uniformização da apresentação, por rotina, do antibiograma, ferramenta essencial na decisão da terapêutica antimicrobiana.

As orientações abrangem, não só princípios, mas também aspetos específicos relacionados com os quatro grupos de microrganismos mais relevantes: *Staphylococcus* spp, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp. e bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose.

Relativamente aos princípios gerais, ficou evidente a necessidade de implementar uma estratégia global de comunicação dos resultados de antibiogramas cautelosa, refletida nas seguintes práticas:

- a. Inclusão de uma nota sobre o impacto das suscetibilidades intermédias na terapêutica<sup>13</sup>;
- b. Omissão da sensibilidade de antimicrobianos, ainda que incluídos na terapêutica antimicrobiana em curso sempre que se demonstre sensibilidade a antimicrobianos de menor espectro, com vista a promover a "descalação";
- c. Sempre que forem isolados dois ou mais microrganismos, reportar antimicrobianos aos quais exista sensibilidade comum para fomentar a monoterapia;
- d. Reportar a sensibilidade de mais do que uma família de antimicrobianos, oferecendo alternativas adequadas à condição clínica;
- e. Sempre que se observe sensibilidade a todos os antimicrobianos da mesma família, reportar o resultado do antimicrobiano de menor espectro de ação;
- f. Incluir a CIM no antibiograma quando esta informação auxilie a terapêutica, como por exemplo:
  - a. CIM da penicilina em caso de endocardites por *S. viridans* ou *S. gallolyticus*;
  - b. CIM de carbapenemos em infeções por *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases;
  - c. CIM de vancomicina em infeções por *S. aureus* resistente a meticilina;
  - d. CIM da penicilina em infeções respiratórias por *Streptococcus pneumoniae* quando CIM > 0.5 mg/L.

Embora os clínicos envolvidos no consenso tenham realçado a utilidade de informação regular sobre os antimicrobianos testados por rotina, o principal argumento contra foi o facto de esta partilha de informação poder anular o intuito da comunicação seletiva de resultados. Não tendo havido consenso sobre este aspeto, recomenda-se o reforço de formação dos clínicos sobre os princípios subjacentes à elaboração do antibiograma seletivo. Saliente-se que vários estudos demonstram que muitos clínicos não estão familiarizados com estes documentos e têm dificuldades em interpretá-los<sup>14, 15</sup>.

### *Staphylococcus* spp.

Verificou-se unanimidade sobre a necessidade de reportar a suscetibilidade ao trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) em certas infeções a MRSA, nomeadamente nos casos de osteomielite por forma a reservar a linezolida para outras infeções.

A decisão de reportar a suscetibilidade de MRSA à rifampicina exclusivamente nos casos de endocardite de válvula protésica e de infeções em próteses articulares prende-se, não só com a vantagem da boa penetração do fármaco em biofilmes presentes nestas infeções, mas também com a necessidade de preservar este fármaco para o tratamento da tuberculose<sup>16</sup>.

Para evitar a emergência de MRSA resistente à linezolida e à daptomicina, que são terapêuticas eficazes e bem toleradas contra este agente patogénico<sup>17, 18</sup>, a sua sensibilidade não deverá ser comunicada, por rotina, exceto quando a CIM > 1 mg/L da vancomicina pode comprometer a sua eficácia.

A sensibilidade à vancomicina deverá ser reportada em todo o tipo de infeções a MRSA, mesmo em amostras não invasivas, e ainda que existam antimicrobianos não betalactâmicos alternativos.

Nos casos de infeções a MSSA recomenda-se que seja reportada apenas a sensibilidade à flucloxacilina; ainda que a terapêutica com outros betalactâmicos seja possível, esta estratégia restritiva previne a emergência de resistências.

### *Enterobacteriaceae*

As bactérias da família *Enterobacteriaceae* são responsáveis por uma grande diversidade de infeções adquiridas na comunidade e no meio hospitalar. Assim, a emergência de estirpes com mecanismos de resistência, como a produção de betalactamases de espectro estendido (ESBL) ou de carbapenemases, representa um desafio para os profissionais de saúde<sup>19</sup>.

Relativamente às resistências intrínsecas de *Enterobacteriaceae*, recomenda-se a inclusão sob a forma de nota explicativa preferencialmente gerada de forma automática, seguindo as orientações do EUCAST<sup>20</sup>.

Em espécies de *Enterobacteriaceae* produtoras de betalactamases AmpC cromossómicas induzíveis, a sensibilidade às cefalosporinas de 2.ª geração não deverá constar do antibiograma e a das cefalosporinas de 3.ª geração deve ser acompanhada de uma observação alertando o prescriptor que estirpes como *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. e *Serratia* spp. poderão desenvolver resistência após o início da terapêutica devido à seleção de estirpes mutantes hiperprodutoras de betalactamases AmpC<sup>19</sup>.

Nas estirpes produtoras de ESBL, recomenda-se a inclusão da sensibilidade à amoxicilina/ácido clavulânico<sup>21</sup>, mas em amostras invasivas de origem não urinária deverão reportar-se outras alternativas (ex.: carbapenemos).

Na ausência de sensibilidade à amoxicilina/ácido clavulânico, a evidência sugere que a piperacilina/tazobactam poderá ser uma

terapêutica que permite diminuir a pressão de seleção indutora de resistências a carbapenemos<sup>22,23</sup>. Assim, a sensibilidade à piperacilina/tazobactam deverá ser reportada.

Em infecções invasivas os carbapenemos devem constar do antibiograma sempre que seja identificada resistência a: amoxicilina/ácido clavulânico, piperacilina/tazobactam e cefalosporinas de 3.ª geração, mesmo que exista sensibilidade a antimicrobianos não betalactâmicos.

A prevalência de *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases tem vindo a aumentar acentuadamente, apesar das estratégias adotadas para conter a sua emergência<sup>24</sup>. As infecções por estirpes produtoras de carbapenemases representam um desafio clínico considerável, já que as opções terapêuticas são limitadas e as taxas de morbidade e mortalidade podem ascender aos 50%<sup>25,26</sup>. Perante a identificação destas estirpes, recomenda-se a comunicação da CIM dos carbapenemos testados, uma vez que a eficácia da associação terapêutica de um carbapenemo depende da sua CIM.

A colistina é um dos antimicrobianos de última linha para o tratamento de infecções por *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases<sup>27</sup>. A CIM da colistina deve ser incluída no antibiograma.

Não foi obtido consenso sobre a inclusão da sensibilidade a cefalosporinas de 2.ª geração no antibiograma de *E. coli* invasiva sensível a ampicilina.

*Streptococcus spp.*

Apesar do papel crucial da penicilina no tratamento de infecções por *Streptococcus spp.*, recomenda-se a inclusão de alternativas terapêuticas pela diversidade de *Streptococcus* beta-hemolíticos e de quadros clínicos.

É importante incluir alternativas no antibiograma para *S. pneumoniae* isolado em amostras respiratórias em caso de resistência a penicilina; recomendam-se a tetraciclina, o TMP/SMX e a levofloxacina.

Para estirpes invasivas de *S. pneumoniae*, o resultado do teste de sensibilidade à penicilina e às cefalosporinas de 3.ª geração não deve ser acompanhado da respetiva CIM, visto as propriedades antimicrobianas dos fármacos citados não serem dose-dependentes<sup>28</sup>.

Por inibir a síntese de peptidoglicanos, a ampicilina é um dos principais betalactâmicos no tratamento de infecções por *Enterococcus spp.*<sup>29</sup>. Na presença de estirpes de *Enterococcus spp.* resistentes à ampicilina, a vancomicina é a terapêutica preferencial<sup>30</sup>. Nas infecções invasivas por estirpes suscetíveis à ampicilina ou vancomicina, deve ser incluído, no antibiograma, o sinergismo com aminoglicosídeos. Embora as espécies de *Enterococcus* demonstrem níveis baixos a moderados de resistência intrínseca a aminoglicosídeos, observa-se um aumento

na absorção destas moléculas na presença de antibióticos que atuam na parede celular, como os betalactâmicos e a vancomicina, obtendo-se um efeito bactericida mais rápido<sup>14,28,30,31</sup>.

Para infecções não invasivas, devem ser reportados antimicrobianos alternativos adequados (ex.: nitrofurantoína nas infecções do trato urinário por *E. faecalis*).

No caso de estirpes invasivas de *Enterococcus spp.* simultaneamente resistente à ampicilina e à vancomicina, devem ser incluídos outros antimicrobianos, tais como<sup>30</sup>:

- linezolid<sup>32</sup> ou daptomicina, embora nem todas as instituições de saúde tenham acesso a esta terapêutica;
- e/ou tigeciclina, principalmente em contexto cirúrgico. Este antimicrobiano apresenta boa penetração no espaço intraperitoneal<sup>33</sup>.

### Bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose

As bactérias Gram-negativo não fermentadoras de glicose são microrganismos comumente encontrados no meio ambiente e uma causa crescente de infecções nosocomiais graves<sup>34</sup>. As espécies de maior relevância clínica são: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia*.

Pela diversidade de mecanismos de resistência que *P. aeruginosa* apresenta<sup>35</sup>, os carbapenemos são os antimicrobianos de eleição para o tratamento de infecções por *P. aeruginosa* multirresistente<sup>36</sup>. Tanto o imipenemo como o meropenemo devem constar do antibiograma por apresentarem mecanismos de resistência distintos<sup>36</sup>. Consequentemente, a determinação do perfil de suscetibilidade de *P. aeruginosa* aos carbapenemos não deve ser inferida; o mesmo se passa com os aminoglicosídeos.

O aztreonamo poderá ser uma opção no tratamento de infecções por *P. aeruginosa* por não ser hidrolisado pelas metalo-betalactamases produzidas por esta bactéria<sup>35</sup> e por não gerar reações alérgicas cruzadas<sup>37</sup>. O teste de suscetibilidade a este antimicrobiano deve ser comunicado apenas nos casos de microrganismo multirresistente e ausência de alternativas terapêuticas.

A ciprofloxacina deve ser a única fluoroquinolona reportada para infecções respiratórias por *P. aeruginosa*. O nível de atividade da levofloxacina contra *P. aeruginosa* é menor do que o de ciprofloxacina<sup>38</sup>, devendo reservar-se, por exemplo, para situações de infeção respiratória polimicrobiana com *Streptococcus spp.* resistente presente.

A colistina é geralmente a última opção para o tratamento de infeção por *P. aeruginosa*<sup>39</sup>. Concluiu-se que, sempre que a colistina é reportada, devem também ser reportados o ceftolozano-tazobactam e o ceftazidime/avibactam. A cefepima deverá ser reportada nos casos de infeção por *P. aeruginosa* multirresistente<sup>40</sup>. A combinação ceftolozano/tazobactam não

deve ser reportada em infeções do sistema nervoso central, dado que o tazobactam não atravessa eficazmente a barreira hematoencefálica<sup>41</sup>.

As infeções por *Stenotrophomonas maltophilia* são particularmente desafiantes, dada a frequência com que este agente apresenta altos níveis de resistência intrínseca ou adquirida a diversos antimicrobianos, nomeadamente betalactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas<sup>42</sup>. O TMP/SMX é a opção preferencial para estas infeções, cuja sensibilidade deve ser reportada. As exceções incluem isolados de recém-nascidos, devido ao aumento do risco de meta-hemoglobinemia, e isolados de mulheres no terceiro trimestre de gravidez, pelo aumento do risco de hiperbilirubinemia<sup>43</sup>.

Perante resistência a TMP/SMX<sup>42</sup> ou contra-indicação para esta terapêutica<sup>44</sup>, devem ser reportados os seguintes antimicrobianos: levofloxacina, ceftazidima e cloranfenicol com as respetivas CIM (critérios CLSI).

As opções terapêuticas para *Burkholderia cepacia* são muito limitadas devido aos elevados níveis de resistência (por vezes, intrínseca) observados *in vitro*. O TMP/SMX é o antimicrobiano de eleição para a maioria dos quadros infecciosos, devendo a sua suscetibilidade ser sempre reportada<sup>43</sup>. As alternativas a TMP/SMX incluem: levofloxacina, ceftazidima, cloranfenicol e meropenem<sup>45</sup>.

## / Conclusão

Este trabalho permitiu estabelecer, por consenso, um conjunto de linhas orientadoras para a uniformização da apresentação dos resultados do antibiograma por parte dos laboratórios de Microbiologia Clínica na sua prática diária e de rotina. Para além de princípios gerais, o consenso obtido incidiu também sobre os resultados específicos para os grupos de microrganismos identificados com mais frequência nos laboratórios de microbiologia clínica.

Pretende-se que os consensos gerados sejam um veículo para a utilização mais racional dos antimicrobianos e permitam uma melhor compreensão da influência que o antibiograma seletivo poderá ter na ecologia hospitalar e comunitária em Portugal.

Este documento é apenas um ponto de partida, prevendo-se a necessidade de futuras atualizações.

## Agradecimentos

Os autores expressam o seu agradecimento à bioMérieux Portugal e à MSD Portugal pelo apoio financeiro, bem como aos participantes neste projeto, particularmente os que estiveram presentes na reunião geral de consenso e/ou participaram ativamente nos grupos de trabalho: Adriana Coutinho (Hospital do Espírito Santo de Évora), Adriana Pedrosa (Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga – CHEDV), Alberta Faustino (Hospital de Braga), Ana Cláudia Santos (Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António), Ana Margarida Almeida (IPO de Lisboa), Ana Silva (CHEDV), Angelina Lameirão (C. H. Vila Nova de Gaia), Carla Vanessa (H. Garcia de Orta), Catarina Lameiras (IPO do Porto), Cristina Marcelo (CHULC), Dolores Pinheiro (C. H. S. João), Elsa Gonçalves (Centro Hospitalar Lisboa Ocidental – CHLO), Elzara Alieva (H. Fernando da Fonseca), Gabriela Abreu (C. H. Vila Nova de Gaia), Gabriela Poças (Unidade Local de Saúde de Matosinhos), José Neves (H. Vila Franca de Xira), Luísa Gonçalves (H. de SAMS), Luísa Sancho (H. Fernando da Fonseca), Maria José Manata (C. H. Lisboa Central), Maria Menezes (Medicina Laboratorial Germano de Sousa), Patrícia Pacheco (H. Fernando da Fonseca), Paulo Pereira (C.H.P – Hospital de Santo António), Paula Gama (C. H. Médio Tejo), Rita Fonseca (C. H. Algarve), Rosa Bento (U.L.S. do Baixo Alentejo), Rosário Barreto (C. H. Lisboa Norte) e Teresa Pina (CHULC).

## / Bibliografia

- Humphries RM, Hindler JA. Emerging Resistance, New Antimicrobial Agents ... but No Tests! The Challenge of Antimicrobial Susceptibility Testing in the Current US Regulatory Landscape. *Clin Infect Dis* 2016;63:83-8.
- van Duin D, Paterson D. Multidrug Resistant Bacteria in the Community: Trends and Lessons Learned. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:377-90.
- Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerkhoven V, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC):

- quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 6:vi71-7.
- Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* 2010;10:167-75.
- Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance: A Population Perspective. *Emerg Infect Dis* 2002;8:347-54.
- World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001.

- McNulty CA, Lasseter GM, Charlett A, Lovering A, Howell-Jones R, MacGowan A, et al. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1396-404.
- Langford BJ, Seah J, Chan A, Downing M, Johnstone J, Matukas LM. Antimicrobial Stewardship in the Microbiology Lab: Impact of Selective Susceptibility Reporting on Ciprofloxacin Utilization and Gram-Negative Susceptibility in a Hospital Setting. *J Clin Microbiol* 2016.

9. Tan TY, McNulty C, Charlett A, Nessa N, Kelly C, Beswick T. Laboratory antibiotic susceptibility reporting and antibiotic prescribing in general practice. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:379-84.
10. Pulcini C, Tebano G, Mutters NT, Tacconelli E, Cambau E, Kahlmeter G, et al. Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:162-6.
11. Reller LB, Weinstein M, Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices. *Clin Infect Dis* 2009;49:1749-55.
12. Alos JI, Rodriguez-Bano J. [Which antibiotics should we report in an antibiogram, and how?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:737-41.
13. EUCAST. EUCAST proposes to retain susceptibility categories "S, I, and R" but to change the definitions to "Susceptible, standard dosing regimen", "Susceptible, increased exposure", and "Resistant". [Internet]. 2018 [Available from: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Consultation/2018/EUCAST\\_intermediate\\_2018\\_February\\_23\\_General\\_Consultation.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/EUCAST_intermediate_2018_February_23_General_Consultation.pdf)].
14. Nand P, Wilson MD, Cohen SH, Brown J. Curbing Antimicrobial Resistance: Do Physicians Receive Adequate Education about Antibiograms? *J Infect* 2016;72:127-9.
15. Abbo LM, Cosgrove SE, Pottinger PS, Pereyra M, Sinkowitz-Cochran R, Srinivasan A, et al. Medical students' perceptions and knowledge about antimicrobial stewardship: how are we educating our future prescribers? *Clin Infect Dis* 2013;57:631-8.
16. Kim B-N, Kim ES, Oh M-D. Oral antibiotic treatment of staphylococcal bone and joint infections in adults. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:309-22.
17. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002;34:1481-90.
18. Moise PA, Culshaw DL, Wong-Beringer A, Bensman J, Lamp KC, Smith WJ, et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin Versus Daptomycin for MRSA Bacteremia With Vancomycin MIC >1 mg/L: A Multicenter Evaluation. *Clin Ther* 2016;38:16-30.
19. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med* 2006;119:S20-8; discussion S62-70.
20. EUCAST. EUCAST Expert Rules Version 3.1: Intrinsic Resistance and Exceptional Phenotypes Tables. 2016.
21. Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168:1897-902.
22. Ng TM, Khong WX, Harris PNA, De PP, Chow A, Tambyah PA, et al. Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *PLOS ONE* 2016;11:e0153696.
23. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, Picon E, Pascual A. Beta-Lactam/Beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis* 2012;54:167-74.
24. Patel G, Bonomo RA. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. *Front Microbiol* 2013;4:48.
25. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1868-73.
26. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1180-5.
27. Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:917-34.
28. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:791-vii.
29. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:1221-36.
30. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:266-78.
31. Moellering RC, Weinberg AN. Studies on antibiotic synergism against enterococci: II. Effect of various antibiotics on the uptake of (14) C-labeled streptomycin by enterococci. *J Clin Invest* 1971;50:2580-4.
32. Leach KL, Swaney SM, Colca JR, McDonald WG, Blinn JR, Thomasco LM, et al. The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria. *Mol Cell* 2007;26:393-402.
33. Scheetz MH, Reddy P, Nicolau DP, Noskin GA, Postelnick MJ, Stosor V, et al. Peritoneal fluid penetration of tigecycline. *Ann Pharmacother* 2006;40:2064-7.
34. Gniadek TJ, Carroll KC, Simner PJ. Carbapenem-Resistant Non-Glucose-Fermenting Gram-Negative Bacilli: the Missing Piece to the Puzzle. *J Clin Microbiol* 2016;54:1700-10.
35. Walsh TR. The emergence and implications of metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2005;11 Suppl 6:2-9.
36. Pragasam AK, Raghavivedha M, Anandan S, Veeraraghavan B. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* with discrepant carbapenem susceptibility profile. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15:12.
37. Gasink LB, Fishman NO, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Risk factors for and impact of infection or colonization with aztreonam-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1175-80.
38. Gesu GP, Marchetti F, Piccoli L, Cavallero A. Levofloxacin and Ciprofloxacin In Vitro Activities against 4,003 Clinical Bacterial Isolates Collected in 24 Italian Laboratories. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:816-9.
39. Falagas ME, Michalopoulos A. Polymyxins: old antibiotics are back. *The Lancet* 2006;367:633-4.
40. Rennie RP, Jones RN, Mutnick AH. Occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:287-93.
41. Nau R, Kinzig-Schippers M, Sorgel F, Schinschke S, Rossing R, Muller C, et al. Kinetics of piperacillin and tazobactam in ventricular cerebrospinal fluid of hydrocephalic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:987-91.
42. Nicodemo AC, Paez JI. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:229-37.
43. Ho JMW, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ* 2011;183:1851-8.
44. Falagas ME, Valkimadi P-E, Huang Y-T, Matthaïou DK, Hsueh P-R. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:889-94.
45. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement, M100-ED28. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.