



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**

**DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**CURSO DE FARMÁCIA**

**LÍVIA SANTIAGO DE PAULA**

**AVALIAÇÃO DO USO DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM EM HOSPITAL DE  
ENSINO NO BRASIL**

**FORTALEZA**

**2022**

LÍVIA SANTIAGO DE PAULA

AVALIAÇÃO DO USO DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM EM UM HOSPITAL DE  
ENSINO NO BRASIL

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado ao Curso de Farmácia do  
Departamento de Farmácia da  
Universidade Federal do Ceará.

Orientador: Profa. Dra. Cristiane Cunha  
Frota.

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

D32a de Paula, Livia Santiago.  
AVALIAÇÃO DO USO DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM EM UM HOSPITAL DE ENSINO NO  
BRASIL / Livia Santiago de Paula. – 2022.  
75 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,  
Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2022.  
Orientação: Profa. Dra. Cristiane Cunha Frota.  
Coorientação: Prof. Dr. Henry Pablo Lopes Campos e Reis.

1. ceftazidima-avibactam. 2. resistência microbiana às drogas. 3. inibidores de beta-Lactamases. I.  
Título.

CDD 615

---

LÍVIA SANTIAGO DE PAULA

AVALIAÇÃO DO USO DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM EM UM HOSPITAL DE  
ENSINO NO BRASIL

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Farmácia do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: \_\_/\_\_/\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristiane Cunha Frota (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marta Maria de França Fonteles  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Dr<sup>a</sup>. Evelyne Santana Girão  
Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC)

A Deus.

Aos meus pais, Lêda e De Paula.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, pois nada na minha vida jamais seria possível se não fosse pela enorme graça que Ele concedeu, inclusive pelo presente da minha existência, além de agradecer por todo o direcionamento, discernimento e imensas oportunidades que à mim foram direcionadas, com as graças Dele.

À minha mãe, Lêda, pois sem ela eu não sei se teria a coragem e a força de ter enfrentado tamanhos percalços para estar aonde cheguei. Exemplo de cuidado na minha vida, pessoa cuja atenção, carinho, proatividade e altruísmo me ajudou a seguir na área da saúde e a encontrar a beleza na vida, mesmo quando, por muitas vezes, eu não enxergue através das mesmas lentes.

Ao meu pai, Francisco de Paula, exemplo de plenitude, disciplina, compromisso e coragem. Agradeço por sempre perguntar se estou feliz com as minhas escolhas, por todo o apoio e carinho ao ir comigo para a faculdade todos os dias de manhã, principalmente nos dias de chuva, por sempre fazer questão que eu consiga tudo o que eu queira e por me apoiar em todos os momentos difíceis.

Aos meus irmãos, Daniel e Tereza, por me ajudarem com respostas para as perguntas, por vezes, mais simples, por me proporcionarem imensos momentos de diversão e por compartilharem comigo todos os momentos desde a minha concepção até hoje.

À minha orientadora Prof. Dr. Cristiane Cunha Frota, pela excelente vivência acadêmica que ela me proporcionou através da Iniciação Científica, pela tremenda paciência ao corrigir os meus trabalhos acadêmicos, pelo exemplo de força e perseverança que ela representa, por todo o conhecimento e ensinamentos que ela me repassou.

Ao meu coorientador Dr. Henry Pablo por todo o aprendizado e por me proporcionar tamanha oportunidade de conhecer de perto, diariamente, a atuação do farmacêutico clínico. Agradeço por me proporcionar diversas ferramentas para que eu pudesse entender a importância do farmacêutico e da busca pela excelência no serviço prestado ao paciente.

Aos participantes da banca examinadora, Prof<sup>ra</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marta Maria e a Dr<sup>a</sup> Evelyne Girão, por terem aceitado o convite e por todas as contribuições a este trabalho. Agradeço por serem excelentes exemplos na atenção e cuidado ao paciente e pelos vastos conhecimentos passados.

Ao Hospital Universitário Walter Cantídio, em especial a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e o Setor de Farmácia, por proporcionarem momentos únicos de

aprendizagem ímpar, a todos os profissionais que dedicaram um pouco do seu tempo para me receber e me orientar, a todos os profissionais que me ensinaram tudo o que podiam, e que, com certeza, ajudaram a me firmar no caminho que escolhi e me tornar o que eu sou hoje.

Agradeço a Universidade Federal do Ceará por ter sido a minha segunda casa durante cinco anos e meio, por me fornecer todos os recursos necessários para que o meu futuro como farmacêutica fosse lapidado no alicerce do conhecimento amplo e interdisciplinar.

## RESUMO

A resistência antimicrobiana é um problema de saúde pública mundial, tornando-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos e um manejo criterioso do uso dos antimicrobianos para reduzir as taxas de resistência microbiana e otimizar a terapêutica. Ceftazidima-Avibactam (CAZ-AVI) é um novo fármaco, aprovado no Brasil em 2018, direcionado à Gram-negativos produtores de serino- $\beta$ -lactamases, considerado “última opção” na terapia contra os microrganismos multirresistentes. Por isso, faz-se necessário a avaliação do seu uso no ambiente hospitalar para garantir o melhor direcionamento deste antimicrobiano. O objetivo deste estudo foi analisar o uso de CAZ-AVI em um hospital universitário através de parâmetros farmacoepidemiológicos, clínicos e microbiológicos e verificar o principal desfecho dos pacientes após o tratamento. Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo, realizado de julho de 2019 até dezembro de 2021, através do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar e Programa de Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana do hospital, coletando dados como idade, gênero, microrganismo isolado, perfil de resistência, tipo de cultura realizada, desfecho clínico, tipo de infecção, neutropenia, terapia antimicrobiana, uso de drogas vasoativas e tempo de tratamento com CAZ-AVI. Os dados obtidos através do prontuário eletrônico foram compilados em planilha eletrônica e a análise estatística foi realizada através do teste Qui-Quadrado, utilizando o programa Excel®. Foram identificados 72 pacientes, dos quais os desfechos clínicos após o uso de CAZ-AVI foram 33 (45,8%) altas e 39 (54,2%) óbitos. CAZ-AVI foi dispensado para 76 tratamentos, dos quais 35 (46,1%) foram para pacientes internados em UTI, seguido por 10 (13,2%) na clínica médica, nove (11,8%) pacientes dos transplantes renal/hepático e oito (10,5%) pacientes na hematologia. Das 91 culturas analisadas, as de aspirado traqueal (N=32) e hemoculturas (N=31) compõem 69,2% de todas as amostras clínicas utilizadas, com seu laudo completo liberado em até cinco dias. Dentre os microrganismos isolados, encontrou-se 67 (73,6%) *K. pneumoniae*, 17 (18,7%) *P. aeruginosa*, dois (2,2%) *A. baumannii* e um *B. cepacia*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* e *S. marcescens*, onde 90 (98,9%) destes microrganismos eram resistentes aos carbapenêmicos. Para as 67 *K. pneumoniae* isoladas, 46 (68,7%) eram sensíveis a amicacina, 16 (23,9%) a gentamicina, 38 (56,7%) a colistina e 57 (85%) a CAZ-AVI. Além disso, 14 (24,6%) apresentaram sensibilidade apenas a CAZ-AVI. Já para as *P. aeruginosa* encontradas, todas as 17 eram sensíveis a colistina, enquanto que 13 (76,5%) eram sensíveis a CAZ-AVI. Foram isolados seis microrganismos produtores de metalo- $\beta$ -lactamase, guiando a terapia para o uso *off-label* de CAZ-AVI em associação com o monobactâmico aztreonam. Sobre os fatores complicadores do quadro clínico, a neutropenia identificada em cinco pacientes contribuiu estatisticamente para a velocidade em que os pacientes foram a óbito. Para os 25 (64,1%) pacientes que usaram droga vasoativa devido à sepse, não houve relação entre esse fator e a mortalidade em 30 dias. Assim, CAZ-AVI demonstrou ser uma valiosa ferramenta para o tratamento de infecções por microrganismos multirresistentes, porém, devido os óbitos sobressaírem as altas, ainda se faz necessário mais estudos sobre a sua utilização no ambiente hospitalar para otimizar o seu uso dentro da realidade brasileira.

**Palavras-chave:** ceftazidima-avibactam, resistência bacteriana a antibióticos, inibidor de beta-lactamases.

## ABSTRACT

Antimicrobial resistance is a global public health problem, making it necessary to develop new drugs and carefully manage the use of antimicrobials to reduce rates of microbial resistance and optimize therapy. Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI) is a new drug, approved in Brazil in 2018, aimed at Gram-negative producers of serine- $\beta$ -lactamases, considered “last option” in therapy against multidrug-resistant microorganisms. Therefore, it is necessary to evaluate its use in hospitals to ensure the best targeting of this antimicrobial agent. The aim of this study was to analyze the use of CAZ-AVI in a university hospital through pharmacoepidemiological, clinical and microbiological parameters and to verify the main outcome of patients after treatment. This is a retrospective and descriptive study, carried out from July 2019 to December 2021, through the Infection Control Service and Antimicrobial Stewardship Program of the hospital, collecting data such as age, gender, isolated microorganism, profile of resistance, type of clinical sample, clinical outcome, type of infection, neutropenia, antimicrobial therapy, use of vasoactive drugs and duration of treatment with CAZ-AVI. The data obtained through the electronic medical record were compiled in an electronic spreadsheet and the statistical analysis was performed using the Chi-Square test, through the Excel® program. 72 patients were identified, which the clinical outcomes after the use of CAZ-AVI were 33 (45.8%) discharges and 39 (54.2%) deaths. CAZ-AVI was dispensed for 76 treatments, for which 35 (46.1%) were for ICU patients, followed by 10 (13.2%) in the medical clinic, nine (11.8%) for kidney/liver transplant patients and eight (10.5%) patients in hematology. Of the 91 cultures analyzed, tracheal aspirate (N=32) and blood cultures (N=31) make up 69.2% of all clinical samples used, with their complete results released within five days. Among the microorganisms isolated, 67 (73.6%) were *K. pneumoniae*, 17 (18.7%) *P. aeruginosa*, two (2.2%) *A. baumannii* and one *B. cepacia*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* and *S. marcescens*, where 90 (98.9%) of these microorganisms were resistant to carbapenems. For the 67 *K. pneumoniae* isolates, 46 (68.7%) were sensitive to amikacin, 16 (23.9%) to gentamicin, 38 (56.7%) to colistin and 57 (85%) to CAZ-AVI. In addition, 14 (24.6%) were sensitive only to CAZ-AVI. As for the *P. aeruginosa* found, all 17 were sensitive to colistin, while 13 (76.5%) were sensitive to CAZ-AVI. Six metallo- $\beta$ -lactamase-producing microorganisms were isolated, guiding the therapy for the off-label use of CAZ-AVI in association with the monobactam aztreonam. Regarding the complicating factors, the neutropenia identified in five patients statistically contributed to the speed at which the patients died. For the 25 (64.1%) patients who used vasoactive drugs due to sepsis,

there was no relationship between this factor and 30-day mortality. Thus, CAZ-AVI proved to be a valuable tool for the treatment of infections caused by multidrug-resistant microorganisms, however, due to the high number of deaths, further studies are needed on its use in the hospital environment to optimize its use within the Brazilian reality.

**Keywords:** ceftazidime-avibactam; drug resistance; beta-Lactamase inhibitor.

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1	–	Visão geral do espectro de ação dos novos ATM .....	29
Figura 2	–	Dados coletados e inseridos na ferramenta eletrônica .....	35
Figura 3	–	Fluxo de seleção dos pacientes estudados .....	38

**LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico 1 – Distribuição da faixa etária dos 72 pacientes acompanhados de acordo com o sexo, em N (%) .....	39
Gráfico 2 – Distribuição dos pacientes por unidade de internação.....	40
Gráfico 3 – Distribuição dos pacientes por tipo de UTI.....	40
Gráfico 4 – Distribuição dos microrganismos isolados e as suas respectivas topografias, em percentagem.....	43
Gráfico 5 – Tempo de tratamento estratificado pelo desfecho do paciente.....	52
Gráfico 6 – Distribuição dos ATM utilizados em associação ao CAZ-AVI.....	53

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Visão geral do desfecho clínico dos pacientes acompanhados de 2019 à 2021.....	39
Tabela 2 – Tipos de embasamento para determinar a realização ou não do tratamento com CAZ-AVI.....	41
Tabela 3 – Distribuição dos tipos de cultura realizadas e as suas respectivas topografias.....	42
Tabela 4 – Microrganismos com gene de resistência confirmado pelo teste NG-TEST CARBA 5.....	44
Tabela 5 – Perfil de resistência testada pelas culturas positivas para <i>K. pneumoniae</i> ....	45
Tabela 6 – Perfil de resistência testada pelas culturas positivas para <i>P. aeruginosa</i> .....	46
Tabela 7 – Número de pacientes neutropênicos com tempo entre a finalização do tratamento e óbito $\leq 7$ dias.....	46
Tabela 8 – Relação entre uso de drogas vasoativas e PCR.....	49
Tabela 9 – Tempo decorrido entre o resultado da cultura e o início do tratamento com CAZ-AVI.....	51
Tabela 10 – Desfecho dos pacientes de acordo com o início do tratamento com CAZ-AVI e o laudo do cultivo microbiológico.....	51
Tabela 11 – Finalização do tempo de tratamento até o óbito estratificado por terapia combinada.....	54

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AMR	Resistência aos Antimicrobianos
ATM	Antimicrobianos
AZM	Aztreonam
AZM-AVI	Aztreonam-Avibactam
BL	Beta-lactamases
CAZ-AVI	Ceftazidima-Avibactam
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
DVA	Droga vasoativa
eCIM	EDTA-mCIM
ESBL	Beta-Lactamases de Espectro Estreito
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IIA-c	Infecções Intra-Abdominais complicadas
IMI-REL	Imipeném-Relebactam
ITUc	Infecções do Trato Urinário complicadas
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
MBL	Metalo- $\beta$ -lactamases
mCIM	Método de Inativação de Carbapenêmico Modificado
MDR	Multidroga resistente
MEM-VAB	Meropeném-Vaborbactam
MIC	Concentração Inibitória Mínima
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PAH	Pneumonia Adquirida no Hospital
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação
PCR	Parada cardiorrespiratória
PGTA	Programa de Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana
TOL-TAZ	Ceftolozane-Tazobactam
UFC	Universidade Federal do Ceará
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
XDR	Resistência extensiva

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>19</b>
2.1 O problema da resistência aos antimicrobianos .....	19
2.2 Mecanismos de resistência aos ATM.....	20
2.3 Opções terapêuticas contra as bactérias multirresistentes .....	24
2.3.1 <i>Ceftolozane-Tazobactam</i> .....	24
2.3.2 <i>Ceftazidima-Avibactam</i> .....	26
2.4 Opções terapêuticas não disponíveis no Brasil .....	27
2.5 Perspectivas e o Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana (PGTA) .....	30
<b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>31</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>32</b>
4.1 Objetivo geral.....	32
4.2 Objetivos específicos.....	32
<b>5. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>33</b>
5.1 Local do estudo .....	33
5.2 Tipo e Período do Estudo .....	34
5.3 População do estudo .....	34
5.4 Considerações éticas .....	34
5.5 Critérios de escolha dos pacientes.....	34
5.5.1 <i>Critérios de inclusão</i> .....	34
5.5.2 <i>Critérios de não inclusão</i> .....	35
5.6 Coleta dos dados .....	35
5.7 Diagnóstico e interpretação microbiológica .....	36
5.8 Definições de neutropenia e mortalidade em 30 dias .....	37
5.9 Análise estatística .....	37
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
6.1 Perfil demográfico e clínico dos pacientes.....	38
6.2 Características das culturas solicitadas para guiar a terapia antimicrobiana .....	41
6.3 Dados microbiológicos e padrão de resistência antimicrobiana.....	43
6.4 Análise da mortalidade e variáveis relacionadas .....	47
6.4.1 <i>Neutropenia</i> .....	48
6.4.2 <i>Uso de drogas vasoativas</i> .....	50
6.4.3 <i>Tempo entre resultado da cultura até o início do tratamento</i> .....	51
6.4.4 <i>Tempo de tratamento e terapia combinada</i> .....	52
6.4.5 <i>Cuidados paliativos</i> .....	55
<b>7. DISCUSSÃO .....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA .....</b>	<b>74</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Resistência aos Antimicrobianos (AMR, do inglês, *Antimicrobial Resistance*), caracterizada pela capacidade de certos microrganismos em serem resistentes aos fármacos antimicrobianos (ATM), é considerada como um problema de saúde pública mundial. Anualmente, mais de 2,8 milhões de pessoas são infectadas por microrganismos resistentes à maioria dos medicamentos disponíveis, e mais de 35.000 vão à óbito devido à dificuldade em tratar infecções por organismos multirresistentes (CDC, 2021).

A AMR ocorre quando microrganismos (sejam bactérias, fungos, vírus) sofrem mudanças quando são expostos aos antimicrobianos, como os antibióticos ou antifúngicos (OMS, 2019). Na maioria dos casos, essa exposição ocorre através de um tratamento inadequado, falta de informação da população, utilização excessiva de antimicrobianos em humanos e na prática pecuária, e a poluição do meio ambiente através de resíduos de medicamentos no solo ou na água (SILVA; OLIVEIRA; SILVA; OLIVEIRA; CHAVES, 2020). Essa exposição causa uma pressão seletiva nos microrganismos, de forma que aqueles que conseguirem sobreviver a ação do ATM se multiplicam e podem compartilhar a sua resistência com outros microrganismos (DADGOSTAR, 2019). A emergência de microrganismos multirresistentes é agravada pela falta de fiscalização do consumo de ATM e pela demora do desenvolvimento de novos fármacos quando comparado com a velocidade de mutação dos microrganismos, aliado ao baixo investimento em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) (SILVA; OLIVEIRA; SILVA; OLIVEIRA; CHAVES, 2020).

Um grande marco na história da AMR é a aquisição de resistência aos carbapenêmicos, antibióticos pertencentes à classe dos beta-lactâmicos, inibidores da síntese da parede celular bacteriana (KATZUNG, 2018). Os carbapenêmicos são de importância crítica para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, sendo utilizados apenas em casos de infecções mais graves, considerados antimicrobianos de reserva terapêutica (BRUTON, 2018; KATZUNG, 2018). Bactérias Gram-negativas não-fermentadoras, como *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp., assim como enterobactérias como *Klebsiella* spp. e *Escherichia coli*, tem adquirido resistência aos principais carbapenêmicos disponíveis clinicamente, tornando-se uma ameaça ao sistema de saúde público (PAPP-WALLACE; ENDIMIANI; TARACILA; BONOMO, 2011).

O principal e mais elucidado mecanismo de AMR é através da produção de enzimas que degradam o ATM e o impedem de exercer a sua função na célula bacteriana. As enzimas  $\beta$ -lactamases são enzimas que hidrolisam os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, e são

classificadas de acordo com as suas semelhanças estruturais (BRUTON, 2018). Mais especificamente, as carbapenemases que são as  $\beta$ -lactamases com capacidade de hidrolisar os carbapenêmicos, constituem a principal causa de resistência à esta classe de fármacos (PAPP-WALLACE; ENDIMIANI; TARACILA; BONOMO, 2011).

Com o objetivo de contornar a problemática dos microrganismos produtores de carbapenemases e fornecer uma alternativa terapêutica para indivíduos infectados com microrganismos multirresistentes, passou-se a associar fármacos inibidores da enzima  $\beta$ -lactamase aos ATM  $\beta$ -lactâmicos, recuperando, assim, a sua ação contra as bactérias mais resistentes (PAPP-WALLACE; ENDIMIANI; TARACILA; BONOMO, 2011).

Dentre a nova geração de fármacos combinados, tem-se em destaque no Brasil a associação entre a ceftazidima, uma cefalosporina de terceira geração, e o avibactam, um inibidor da enzima  $\beta$ -lactamase. Ceftazidima-Avibactam (CAZ-AVI), aprovado para uso no Brasil em 2018, é indicado para o tratamento de infecção intra-abdominal complicada (em combinação com metronidazol), infecção de trato urinário complicada, pneumonia hospitalar e pneumonia associada à ventilação mecânica (TORGENA, 2022). CAZ-AVI, por possuir ação contra as principais bactérias multirresistentes, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*, se tornou a principal e última linha de defesa contra esses microrganismos em hospitais do mundo todo (TORGENA, 2022).

Infelizmente, o progresso em pesquisa e desenvolvimento de novos ATM não se dá tão rápido quanto o fenômeno da resistência. Apesar de ser um medicamento novo e tão potente no mercado, CAZ-AVI já se encontra ineficaz em algumas ocasiões, onde microrganismos altamente mutáveis já adquiriram resistência à ele (BASSETTI; GARAU, 2021, YAHAV *et al.*, 2020). Além disso, por ser um ATM novo, observa-se um crescente número de estudos internacionais, principalmente retrospectivos e observacionais, avaliando o uso de CAZ-AVI no tratamento de infecções complicadas (BASSETTI; GARAU, 2021, YAHAV *et al.*, 2020). Porém, os estudos realizados em hospitais brasileiros ainda são escassos, necessitando então haver uma adequação dos achados mundiais ao perfil epidemiológico e à disponibilidade de tratamentos no Brasil, que é relativamente inferior aos países da Europa e nos Estados Unidos.

Desta forma, é imprescindível avaliar o uso de CAZ-AVI no ambiente hospitalar brasileiro, com o intuito de otimizar o seu uso e evitar que mais microrganismos desenvolvam

resistência à esse ATM, além de se obter uma melhor visualização do perfil dos pacientes mais susceptíveis à infecções e complicações graves causadas por bactérias multirresistentes. Assim, através do estudo retrospectivo dos casos de AMR no ambiente hospitalar, é possível determinar um padrão epidemiológico para facilitar o reconhecimento e o direcionamento da terapia antimicrobiana com CAZ-AVI.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 O problema da resistência aos antimicrobianos**

A resistência aos antimicrobianos, é considerada como uma das maiores ameaças ao sistema de saúde do século, onde segundo o Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, mais de 2,8 milhões de infecções causadas por microrganismos multirresistentes são registradas por ano no país, onde mais de 35.000 pessoas morrem em consequência da infecção (CDC, 2021).

A AMR é um dos principais fatores influenciadores do aumento da morbimortalidade em pacientes críticos ou imunossuprimidos, como pacientes em quimioterapia, pacientes transplantados, em pós-cirúrgico crítico e recém-nascidos em terapia intensiva, onde esses fatores, além de serem determinantes para a sobrevivência dos pacientes, também estão relacionados aos casos de microrganismos multirresistentes isolados (PRESTINACI; PEZZOTTI; PANTOSTI, 2015).

Além do impacto à saúde da população, a AMR é um fator importante para o impacto econômico nas unidades de saúde (CDC, 2021). Por ser mais comumente encontrada no ambiente hospitalar, a AMR afeta diretamente os custos da instituição ao prolongar o tempo de internação do paciente, aumentar as chances do paciente necessitar de terapia intensiva (UTI), aumenta os gastos com material médico-hospitalar, há dificuldades em isolar apropriadamente o paciente para evitar a transmissão do microrganismo, além do próprio custo dos fármacos antimicrobianos, pois, em geral, os ATM de maior espectro e ação em microrganismos resistentes são mais caros (DADGOSTAR, 2019, CDC, 2021; PRESTINACI; PEZZOTTI; PANTOSTI, 2015).

Associada à AMR se encontra a dificuldade de desenvolver novos medicamentos para tratar as infecções de forma rápida e eficaz, seja por falta de investimentos na pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos medicamentos, ou pela própria complexidade do patógeno e da resistência em questão (SILVA; OLIVEIRA; SILVA; OLIVEIRA; CHAVES, 2020). A Organização Mundial da Saúde (OMS) coordena a P&D mundial ao estabelecer quais microrganismos são prioridade e divulga os estágios do desenvolvimento de cada linha de pesquisa mundial (WHO, 2021). O grupo prioridade mais crítico inclui bactérias

multirresistentes ameaçadoras no ambiente hospitalar e, principalmente, para pacientes em uso de dispositivos invasivos, como ventilação mecânica ou cateteres. Fazem parte do grupo *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. e várias Enterobacterales como *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Serratia* spp. e *Proteus* spp. (WHO, 2017). A partir desta lista, a P&D pode se basear nas necessidades de saúde mundial, ao invés de fatores econômicos, que lideravam os investimentos em antibióticos antigamente (RENEWICK; MOSSIALOS, 2020).

A combinação de problemas regulatórios, falta de investimento e lucratividade na P&D para novos ATM resultou na diminuição do interesse da indústria farmacêutica nessa linha de pesquisa, em troca de investir em outras vertentes mais lucrativas, como o tratamento de doenças crônicas (PLACKETT, 2020). Em 1990, havia 18 grandes indústrias farmacêuticas ativas na P&D para novos ATM, porém, em 2020 somente havia 8 ativas (RENEWICK; MOSSIALOS, 2020). Com isso, o número de novos ATM disponíveis no mercado diminuiu significativamente ao longo das décadas, além de não ter sido desenvolvida nenhuma classe nova de antibióticos (RENEWICK; MOSSIALOS, 2020, IFPMA, 2021).

Portanto, a velocidade da AMR e a dificuldade da P&D de novos medicamentos em um curto período de tempo enaltecem a necessidade de não apenas tratar as infecções, mas sim de reduzir e controlar o avanço da AMR. Para isso, é necessário que haja o comprometimento de todos, principalmente das unidades de saúde (por serem o principal foco de infecções por microrganismos multirresistentes), para o combate à AMR, além da procura por novas formas de promover o uso racional de antimicrobianos.

## **2.2 Mecanismos de resistência aos ATM**

A AMR é um fenômeno natural que ocorre quando os microrganismos são expostos aos antimicrobianos e são capazes de se adaptar devido a pressão seletiva dos ATM. Os microrganismos susceptíveis são lisados ou tem seu crescimento reduzido pela ação de ATM, enquanto que aqueles que são naturalmente (ou intrinsecamente) resistentes ou que adquiriram genes de resistência sobrevivem e se multiplicam (PRESTINACI; PEZZOTTI; PANTOSTI, 2015).

Uma das principais formas de adquirir resistência é através do uso inadequado e abusivo dos ATM, já previsto por Alexander Fleming em meados de 1940 (DADGOSTAR,

2019). A falta de informação da população costuma levar à automedicação e ao uso inadequado de ATM, como por exemplo o uso de antibacterianos para tratar sintomas gripais causados por vírus e a baixa adesão ao esquema de tratamento, o que cria um ambiente propício para que os microrganismos se adaptem à presença do ATM, ao invés de serem eliminados (PRESTINACI; PEZZOTTI; PANTOSTI, 2015, DADGOSTAR, 2019). Ademais, cursos terapêuticos muito longos podem ser prescritos, ou se faz uso de um ATM sem o devido espectro de ação direcionado ao microrganismo causador da infecção (ZIMERMAN, 2010).

Outro fator interessante para a AMR é a utilização de ATM na prática agropecuária, principalmente com o intuito de prevenir e tratar doenças nos animais terrestres, além de também ser utilizado para o mesmo objetivo na piscicultura, culminando na contaminação de grandes quantidades de água com ATM (MIRANDA; GODOY; LEE, 2018). O uso de ATM na agropecuária é controverso, pois como geralmente tem-se animais diferentes em uma mesma fazenda, ocorre a troca de microrganismos comensais e patogênicos entre diferentes espécies, fazendo com que seja necessário utilizar ATM com espectro de ação mais estendida, favorecendo a pressão seletiva e o desenvolvimento de resistência (LANDERS; COHEN; WITTUM; LARSON, 2012). Desta forma, os humanos podem facilmente entrar em contato com bactérias multirresistentes através da manipulação ou ingestão de carnes, frutos do mar, leite, ovos, frutas e vegetais crus ou malcozidos, além do contato com os dejetos dos animais, através de água contaminada ou do ambiente (CDC, 2021, SAMREEN; AHMAD; MALAK; ABULREESH, 2021).

Além de entender como os microrganismos se tornam resistentes no ambiente, também é essencial saber quais são os mecanismos usados para contornar a ação dos antimicrobianos. A AMR pode se dar basicamente através dos seguintes mecanismos: bombas de efluxo, alteração da permeabilidade da membrana celular, degradação enzimática dos ATM, desenvolvimento de novas rotas metabólicas e alteração de proteínas-alvo ou sítio de ação dos ATM (BRUTON, 2018).

Em especial, os mecanismos de resistência através da degradação enzimática são os mais classicamente descritos e os mais prevalentes, devido à classe dos agentes  $\beta$ -lactâmicos ser a mais amplamente utilizada, conseqüentemente tendo-se muitos microrganismos produtores de enzimas que hidrolisam a ligação amida do anel beta-lactâmico dos fármacos desta classe, chamadas então de enzimas  $\beta$ -lactamases (REYGAERT, 2018).

Essas enzimas podem ser codificadas por genes plasmidiais ou cromossomais, se encontrando no espaço periplasmático das bactérias Gram-negativas ou dispersas no meio quando produzidas por Gram-positivas (SANTIAGO *et al.*, 2016). Mais de 1.000  $\beta$ -lactamases diferentes já foram descritas na literatura e são classificadas de acordo com a sua sequência de aminoácidos (classificação de Ambler) ou a sua função bioquímica (classificação de Bush-Jacoby-Medeiros) (MUNITA; ARIAS, 2016).

A classificação de Ambler agrupa as  $\beta$ -lactamases (BL) em quatro classes: A, B, C e D, de acordo com a sequência das proteínas que compõem a enzima. As  $\beta$ -lactamases das classes A, C e D utilizam o aminoácido serina como um sítio ativo da enzima, enquanto que a classe B utiliza o metal zinco como nucleófilo, por isso são chamadas de metalo- $\beta$ -lactamases (SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020).

As enzimas pertencentes à classe A advêm de genes que são localizados em plasmídeos, podendo ser transferidos de uma bactéria para outra, além de serem a classe mais distribuída mundialmente e mais amplamente estudada (TOOKE *et al.*, 2019). As BL deste grupo podem ser divididas em três tipos: BL de espectro estreito, capazes de hidrolisar penicilinas e algumas cefalosporinas, presentes principalmente em *Staphylococcus* spp.; as BL de espectro estendido (ESBL), que hidrolisam todas as penicilinas, monobactâmicos e quase todas as cefalosporinas, presentes em Gram-negativos como os gêneros *Proteus* spp., *Escherichia* spp. e *Klebsiella* spp.; e, por fim, as carbapenemases, que, como o nome sugere, são capazes de hidrolisar todos os  $\beta$ -lactâmicos, inclusive os carbapenêmicos (SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020, TOOKE *et al.*, 2019).

Dentro da classe A, seis tipos de carbapenemases já foram descritas, são elas: SME, SHV, KPC, IMI e SFC. Em especial, a carbapenemase do tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) é a maior representante desta classe, já que é facilmente transmitida por plasmídeos, tornando-se prevalente mundialmente e é expressa por uma gama de microrganismos, como Enterobacterales do gênero *Klebsiella* spp., *Escherichia* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp. e *Serratia* spp. e não-enterobactérias do gênero *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp. (ARNOLD *et al.*, 2011, SACHA *et al.*, 2010, SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020).

As  $\beta$ -lactamases da classe C de Ambler, conhecidas com AmpC, são produzidas através de um gene cromossomal induzível, logo, são expressas após a exposição à fármacos como cefepime, imipeném e ampicilina, sendo presentes em bactérias da ordem

Enterobacterales, principalmente as do gênero *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Morganella*, *Providencia*, *Serratia* e *Yersinia* (SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020; JACOBY, 2009). Paralelamente, já foi descrito na literatura a presença dessas enzimas em microrganismos normalmente não produtores de AmpC, como *Salmonella enterica*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*, devido a mecanismos mediados por plasmídeos (JACOBY, 2009).

Essas BL hidrolisam cefamicinas como a cefoxitina, cefalosporinas como a ceftazidima e ceftriaxona, monobactâmicos e penicilinas associadas a inibidores de  $\beta$ -lactamase (SANTIAGO *et al.*, 2016). Porém, as BL da classe C não são conhecidas por possuírem atividade contra os carbapenêmicos nem contra cefalosporinas de 4<sup>o</sup> geração, como o cefepime (TOOKE *et al.*, 2019)

A classe D de Ambler é a mais diversa e a menos entendida pelos pesquisadores devido à grande variabilidade do espectro de inibição que essas enzimas podem ter, inicialmente sendo capazes de hidrolisar a oxacilina, dessa forma, o grupo é conhecido como OXA, até mesmo possuir ação contra cefalosporinas e carbapenêmicos (TOOKE *et al.*, 2019). As enzimas OXA são mais conhecidas por serem encontradas em *Acinetobacter baumannii*, porém, por serem frequentemente transmitidas através de plasmídeos, elas também podem ser encontradas em bactérias como *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* (SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020). Dentre este vasto grupo, há atenção especial aos tipos que derivam da OXA-10 (OXA-11, OXA-13, OXA-14, OXA-16, OXA-17, OXA-19 e OXA-28), por serem enzimas do tipo ESBL; e as enzimas com atividade carbapenemase, que são as do tipo OXA-23, OXA-48 e OXA-58 (EVANS; AMYES, 2014).

Diferente das enzimas da classe A, C e D, baseadas em serina, as  $\beta$ -lactamases da classe B de Ambler são chamadas de metalo- $\beta$ -lactamases (MBL) por possuírem metal no seu sítio ativo, principalmente um ou dois íons de zinco ( $Zn^{2+}$ ), podendo ser inativadas por agentes quelantes como o EDTA (SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020). As MBL são divididas em três subclasses, sendo elas a B1, composta por IMP, NDM e VIM, capazes de hidrolisar todos os  $\beta$ -lactâmicos exceto monobactâmicos como o aztreonam; B2, composta por CphA, Sfh-1 e ImiS, porém possui espectro de inibição mais estreito e é capaz de hidrolisar apenas os carbapenêmicos; e B3, representada por L1 e SMB-1, que, assim como o subtipo B1, possui ação contra penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos (PALZKILL, 2012, BOYD, *et al.*, 2020).

Dentro os três subtipos, o subtipo B1 se destaca devido ao fato de terem seus genes transmitidos por plasmídeos, logo, podem ser passados entre as diferentes espécies de bactérias, o que corrobora para a sua disseminação mundial (MOJICA; ROSSI; VILA; A BONOMO, 2022). Desta forma, é possível isolar MBL em diversos microrganismos, como *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens* e *Bacillus anthracis* (PALZKILL, 2012). Outra característica importante é que as MBL, ao contrário das enzimas baseadas em serina, não são inativadas pelos inibidores de  $\beta$ -lactamase conhecidos, como o ácido clavulânico, sulbactam, tazobactam ou avibactam, além de, normalmente, também serem resistentes às fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e até à colistina, fator que limita bastante as opções terapêuticas e que também torna essa classe de enzimas tão perigosa para pacientes idosos e imunossuprimidos (BOYD, *et al.*, 2020, RAWSON, *et al.*, 2022).

### **2.3 Opções terapêuticas contra as bactérias multirresistentes**

A P&D de novos fármacos antimicrobianos têm tentado desenvolver novos ATM com espectro de ação direcionado aos microrganismos multirresistentes mais prevalentes mundialmente, com foco especial aos Gram-negativos, principalmente as bactérias da ordem Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, bactérias do complexo *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia* (WHO, 2017). Na última década, diversos novos fármacos foram desenvolvidos, porém, poucos realmente sucederam na prática clínica e já não são mais eficazes contra certas cepas multirresistentes, fator que enaltece a importância do conhecimento sobre os microrganismos, seus fatores de resistência e quais fármacos são mais adequados para combatê-los.

#### **2.3.1 Ceftolozane-Tazobactam**

Aprovado para uso nos Estados Unidos em 2014 e na União Europeia em 2015, ceftolozane-tazobactam é a combinação de uma nova cefalosporina, com atividade bactericida e anti-pseudomonas, com o inibidor de  $\beta$ -lactamase, tazobactam. É recomendado para o tratamento de infecções do trato urinário complicadas (ITUc), incluindo pielonefrite,

infecções intra-abdominais complicadas (IIA-c), pneumonia adquirida no hospital (PAH) e pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) (ZERBAXA, 2018).

Seu espectro de ação é similar ao espectro de outras cefalosporinas de 3<sup>o</sup> geração como a ceftazidima, com alvo majoritariamente em bacilos Gram-negativos aeróbios e com certa ação contra Gram-positivos como alguns *Staphylococcus* spp., *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus salivarius* e *Streptococcus constellatus*; e não possui ação contra *Enterococcus* spp. (ZERBAXA, 2018). Devido ao tazobactam ser um inibidor de  $\beta$ -lactamase com estrutura similar aos outros ATM  $\beta$ -lactâmicos, a sua ação é limitada apenas às enzimas pertencentes à classe A, como as ESBL, CTX-M, SHV e TEM, mas não possui ação sobre carbapenemases como a KPC e nem possui ação sobre as enzimas das classes B, C e D (SNYDMAN; MCDERMOTT; JACOBUS, 2014).

Ceftolozane-tazobactam (TOL-TAZ) foi aprovado pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) para o uso em IIA-c, associado ao metronidazol, causada por *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacterioides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* e *Streptococcus salivarius*, além de ITUc por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa* (MERCK, 2015).

O fármaco é aprovado para uso no Brasil desde 2019, porém, ficou temporariamente indisponível entre 16 de dezembro de 2020 até o começo de 2022. A fabricante MSD anunciou o recolhimento voluntário global do ceftolozane-tazobactam devido à contaminação microbiológica por *Ralstonia pickettii* em cinco lotes (MSD BRASIL, 2020). A empresa informou que, apesar de todos os lotes do fármaco terem sido aprovados no controle microbiológico, todos foram produzidos na mesma indústria e, por precaução, todos os produtos produzidos que estavam dentro do prazo de validade deveriam ser recolhidos, sendo recomendado que os profissionais de saúde interrompessem imediatamente o uso deste ATM.

Desta forma, por ter passado mais de um ano indisponível no país, ainda não existem muitos estudos nacionais sobre a utilização de TOL-TAZ dentro da realidade dos hospitais brasileiros e a sensibilidade dos microrganismos frente a este novo antimicrobiano.

### 2.3.2 Ceftazidima-Avibactam

A associação entre a cefalosporina de 3<sup>o</sup> geração ceftazidima com o avibactam, um inibidor de enzima  $\beta$ -lactamase não- $\beta$ -lactâmico, é a única opção terapêutica disponível no Brasil direcionada para o tratamento de infecções causadas por microrganismos multirresistentes produtores de carbapenemases.

CAZ-AVI foi aprovado em 2015 pelos Estados Unidos e União Europeia para o tratamento de IIAc quando combinado com metronidazol, ITUc, incluindo pielonefrite, PAH e PAV (TORGENA, 2022). Porém, devido à gravidade de algumas infecções e a falta de opções terapêuticas, CAZ-AVI é prescrito em diversos casos como terapia de resgate, como por exemplo em infecções de corrente sanguínea e infecções de pele e partes moles complicadas que, apesar de não haver indicação oficial para o uso de CAZ-AVI, possuem um bom índice de sucesso terapêutico (CHEN; HUANG; PENG; WENG; DU, 2022, GUIMARÃES *et al.*, 2019).

CAZ-AVI é um ATM de amplo espectro para microrganismos Gram-negativos, com mínima ação contra Gram-positivos, mantendo apenas atividade para *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus agalactiae*, já os Gram-negativos incluem *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* e *Haemophilus influenzae* (TORGENA, 2022). Em relação à sua ação sobre as enzimas BL, CAZ-AVI é eficaz contra as enzimas da classe A, C e algumas da classe D, como a OXA-48 (ALRADDADI *et al.*, 2019, CHEN; HUANG; PENG; WENG; DU, 2022).

Apesar de não possuir atividade contra as MBL, CAZ-AVI é utilizado em associação com o monobactâmico Aztreonam (AZM) para o tratamento de infecções causadas por microrganismos produtores de MBL como NDM, IMP e VIM (FALCONE, 2020). O sinergismo entre esses dois ATM se dá pelo fato de que, em muitos casos, microrganismos produtores de MBL também possuem outros mecanismos de resistência ou co-produzem enzimas ESBL ou KPC, capazes de hidrolisar o aztreonam, que são inativadas pelo avibactam (MARSHALL, 2017). Em seguida, AZM consegue exercer sua atividade bactericida, pois as MBL não conseguem hidrolisá-lo devido à baixa capacidade de ligação do sítio ativo da enzima ao AZM (SHIELDS; DOI, 2019).

Embora CAZ-AVI seja um medicamento relativamente novo, aprovado para uso no Brasil em 2018, já existem vários relatos na literatura sobre microrganismos resistentes à ele, principalmente *Klebsiella pneumoniae* que expressam o gene *KPC-3*, que diminui a permeabilidade da membrana externa da bactéria (SHIELDS *et al.*, 2017, XU; GUO; JI; WANG; ZHOU, 2022). Desta forma, se torna ainda mais evidente a importância do uso racional dos ATM para prevenir a disseminação dos microrganismos resistentes ao CAZ-AVI, além das instituições de saúde de compartilharem as suas experiências clínicas com este medicamento (XU; GUO; JI; WANG; ZHOU, 2022).

## 2.4 Opções terapêuticas não disponíveis no Brasil

A corrida da P&D mundial para o desenvolvimento de novos ATM para o tratamento de microrganismos multirresistentes conta com cinco fármacos de grande relevância e espectro de ação, mas que ainda não estão disponíveis no Brasil, sendo eles meropeném-vaborbactam, imipeném-relebactam, aztreonam-avibactam e cefiderocol (BASSETTI; GARAU, 2021).

O meropeném-vaborbactam (MEM-VAB) e imipeném-relebactam (IMI-REL) são fármacos carbapenêmicos associados a novos inibidores de  $\beta$ -lactamase não- $\beta$ -lactâmicos, que diferem entre si devido à capacidade do inibidor em penetrar *P. aeruginosa* (MANSOUR; OUWEINI; CHAHINE; KARAOUI, 2021, YAHAV *et al.*, 2020).

A combinação aztreonam-avibactam (AZM-AVI) tem como objetivo melhorar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre esses ATM, no qual o avibactam exerce ação protetora contra a hidrólise do aztreonam (MAURI; MARAOLO; BELLA; LUZZARO; PRINCIPE, 2021). O cefiderocol é uma cefalosporina siderófora com ação contra microrganismos produtores de enzimas das classes A, C e D de Ambler e atividade contra metalo- $\beta$ -lactamases (FETROJA, 2020, MOJICA; ROSSI; VILA; A BONOMO, 2022). É importante ressaltar que ainda existem incertezas sobre o que leva o cefiderocol à ter altas taxas de mortalidade durante os ensaios clínicos; logo, é sugerido que o cefiderocol não seja colocado em par de igualdade com outros medicamentos como CAZ-AVI, TOL-TAZ, MEM-VAB e IMI-REL, e esses agentes devem ter prioridade na terapia quando os patógenos forem susceptíveis à eles (A PARSELS; A MASTRO; STEELE; THOMAS; KUFEL, 2021, WU; SRINIVAS; POGUE, 2020).

O quadro 1 mostra o espectro de ação do CAZ-AVI e dos novos fármacos ainda não aprovados no Brasil.

**Figura 1** — Visão geral do espectro de ação dos novos ATM.

Espectro de ação dos novos fármacos para o tratamento de infecções causadas por microrganismos Gram-negativos multirresistentes																				
Enterobacterales								Não-Enterobacterales					Serino-β-lactamases				Metallo-β-lactamases			
<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae /oxytoca</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>M. morgani</i>	<i>C. freundii</i>	<i>P. stuartii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>	<i>B. cepacia</i>	<i>H. influenzae</i>	ESBL	Classe A (KPC)	Classe C (AmpC)	Classe D (OXA-24/OXA-48)	NDM	IMP	VIM	
CAZ-AVI <sup>1</sup>										CAZ-AVI										
TOL-TAZ <sup>1</sup>								TOL-TAZ			TOL-TAZ									
MEM-VAB <sup>1</sup>							MEM-VAB				MEM-VAB									
IMI-REL <sup>2</sup>						IMI-REL		IMI-REL			IMI-REL									
Cefiderocol												Cefiderocol								
AZM-AVI <sup>1</sup>									AZM-AVI			AZM-AVI								

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

1: CAZ-AVI: Ceftazidima-Avibactam; TOL-TAZ: Ceftolozane-Tazobactam; MEM-VAB: Meropeném-Vaborbactam; IMI-REL: Imipeném-Relebactam; AZM-AVI: Aztreonam-Avibactam.

2: *Morganella morgani*, *Proteus* spp. e *Providencia* spp. são intrinsicamente resistentes ao imipeném.

3: MEM-VAB possui ação inferior ao IMI-REL em cepas de *P. aeruginosa* MDR ou XDR.

## 2.5 Perspectivas e o Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana (PGTA)

Para que um tratamento seja bem sucedido, é preciso não apenas ter disponível no mercado uma ampla quantidade de fármacos, mas também é preciso saber qual é a indicação terapêutica daquele paciente, qual ATM melhor se direciona para aquela indicação, qual dose e esquema posológico melhor se adequa, se o uso daquele ATM é guiado por cultura, além de ser feito um acompanhamento diário daquele paciente (BASSETTI; GARAU, 2021).

Assim, faz-se imprescindível a presença de um programa de gerenciamento da terapia antimicrobiana (PGTA ou *Stewardship*) na instituição hospitalar, com o objetivo de promover o uso racional e direcionado dos antimicrobianos, principalmente em cenários como o do Brasil, onde as opções terapêuticas são limitadas e o perfil de resistência dos microrganismos tem apenas tornado a situação em um grave problema de saúde pública (KLEIN, 2022).

No que tange o uso de CAZ-AVI no Brasil, o cuidado é essencial, pois, por ser um medicamento relativamente novo o seu custo é muito elevado, em média de R\$ 668,00 por frasco-ampola, tornando-o um ATM que é utilizado apenas em última instância no cenário hospitalar atual. Porém, para que um tratamento em pacientes críticos seja eficaz, a antibioticoterapia deve ser iniciada o mais precocemente o possível, o que nem sempre acontece devido às dificuldades de aquisição do CAZ-AVI pelo seu alto custo, ou até mesmo a dificuldade em iniciar um tratamento sem o resultado de uma cultura para guiar o seu uso.

Por isso a gestão de antimicrobianos é fundamental, pois à partir do estabelecimento de protocolos clínicos, melhorias nas formas de obtenção do resultado de culturas em um tempo mais curto, rapidez no escalonamento e descalonamento da terapia de acordo com as evidências clínico-laboratoriais e a colaboração de todos os profissionais envolvidos no cuidado, é possível não apenas evitar o avanço da AMR, mas também garantir o sucesso terapêutico, reversão do quadro crítico do paciente, evitar a ocorrência de eventos adversos ao uso de medicamentos, reduzir custos associados ao tratamento e garantir a qualidade da assistência em saúde prestada ao paciente (CARVALHO *et al.*, 2021).

### 3. JUSTIFICATIVA

Apesar de avançar rapidamente, a AMR pode ser combatida a partir do uso racional dos antimicrobianos. A emergência de microrganismos resistentes ao CAZ-AVI, aliada ao seu alto custo e ao fato de ser um ATM novo no Brasil fazem com que as instituições hospitalares tenham um maior cuidado ao emprega-lo na prática clínica, pois este é o único ATM disponível para o tratamento dos microrganismos mais resistentes no país.

Para o uso racional dos ATM é imprescindível que os diversos centros de atenção à saúde compartilhem as suas experiências com o uso de antimicrobianos e com as infecções causadas por microrganismos multirresistentes, de forma a buscar melhorias na qualidade da assistência prestada ao paciente, além de construir uma rede de comunicação e de dados nacionais, em situações de uso na realidade do sistema de saúde, de forma a não precisar adequar os dados internacionais para a realidade brasileira.

Portanto, este estudo é justificado com base no compartilhamento de experiências clínicas com o CAZ-AVI, com o objetivo de obter um melhor desfecho para os pacientes críticos que porventura precisarão deste ATM no futuro.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Descrever o uso do ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI) em um hospital universitário através de indicadores farmacoepidemiológicos, clínicos e microbiológicos e verificar qual o desfecho clínico dos pacientes após o tratamento.

### **4.2 Objetivos específicos**

1. Indicar quais os desfechos clínicos dos pacientes após o uso de CAZ-AVI;
2. Identificar quais os microrganismos isolados e o perfil de resistência dos microrganismos mais prevalentes;
3. Determinar quais as topografias das infecções e o tempo médio entre o resultado das culturas e o início do tratamento;
4. Estipular se a terapia combinada com CAZ-AVI modifica o desfecho da infecção;
5. Verificar os fatores de risco para o agravamento do quadro clínico e óbito, como neutropenia, parada cardiorrespiratória e uso de drogas vasoativas.

## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Local do estudo

O Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) faz parte do complexo hospitalar da Universidade Federal do Ceará (UFC), especializado em assistência de alta complexidade, sendo um dos poucos hospitais que fornece serviço hematológico, além de realizar transplantes de rim, fígado, pâncreas, medula óssea e córnea. O HUWC também realiza pesquisas e é vinculado à diversos programas de pós-graduação regionais e nacionais, além de participar de estudos multicêntricos em protocolos de pesquisa clínica avançada. Logo, é um centro de referência para a formação de recursos humanos, pesquisas em saúde e resolução dos mais diversos agravos à saúde humana.

O HUWC possui mais de oito especialidades cirúrgicas, com oito salas cirúrgicas e seis salas de recuperação, mais de 24 especialidades clínicas com 197 leitos de enfermaria e 14 leitos de UTI, além de oito especialidades não médicas.

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), que possui um farmacêutico como parte do serviço, e a Farmácia Clínica são as responsáveis pelo controle de antimicrobianos na instituição, incluindo a elaboração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para garantir o uso adequado destes medicamentos. Além disso, é responsável pelo uso racional dos ATM através da avaliação da ficha de antimicrobianos preenchida pelo médico assistente ao iniciar o uso de ATM em qualquer situação e unidade do hospital, fazendo a descrição do caso clínico, onde a CCIH oferece um parecer à respeito da sua indicação e previsão de tempo de tratamento.

Ainda, o HUWC foi o primeiro hospital público do Ceará a implementar o Programa de Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana (PGTA) como serviço prestado à população, não apenas como um projeto de pesquisa. O PGTA é vinculado à CCIH e à Farmácia Clínica, atuando na otimização da terapia com antimicrobianos através do acompanhamento de parâmetros farmacológicos, clínicos e laboratoriais dos pacientes monitorados.

Desta forma, o estudo foi realizado no setor do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do HUWC da UFC, através do PGTA/*Stewardship*.

## **5.2 Tipo e Período do Estudo**

O estudo realizado foi do tipo retrospectivo e descritivo, desenvolvido no período de julho de 2019 até dezembro de 2021.

## **5.3 População do estudo**

Pacientes adultos (acima de 18 anos) internados no HUWC, em uso de CAZ-AVI por um período maior que 24 horas e sem perda de seguimento de acompanhamento clínico por transferência para outra instituição hospitalar.

## **5.4 Considerações éticas**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, com número de parecer de aprovação 3.697.674 (Anexo A), fazendo parte do Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos *Stewardship* do HUWC. Todas as etapas da pesquisa foram norteadas a partir de normas e diretrizes que obedecem a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde, segundo os princípios éticos de pesquisa envolvendo seres humanos.

## **5.5 Critérios de escolha dos pacientes**

### **5.5.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo todos os pacientes internados no HUWC que realizaram tratamento com CAZ-AVI entre julho de 2019 e dezembro de 2021, cujos dados

foram rastreáveis através de prontuário eletrônico utilizando o Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) e o sistema Master.

### 5.5.2 Critérios de não inclusão

Não foram incluídos no estudo os pacientes cujos dados de internação não foram possíveis de serem encontrados e acessados através do sistema de prontuário eletrônico AGHU.

### 5.6 Coleta dos dados

Todos os dados obtidos através dos sistemas online AGHU e Master foram coletados e tabulados em ferramenta eletrônica de preenchimento dinâmico, desenvolvida através da plataforma Google *Sheets*, com uso exclusivamente *online*.

**Figura 2** — Dados coletados e inseridos na ferramenta eletrônica.

Parâmetros demográficos	Parâmetros microbiológicos	Parâmetros clínicos	Parâmetros farmacológicos
Idade	Microrganismo isolado	Desfecho clínico	Terapia prévia ao Ceftazidima-Avibactam
Gênero	Perfil de resistência	Tipo de infecção/sítio de infecção	Terapia combinada ao Ceftazidima-Avibactam
	mCIM e eCIM	Tempo de internação	Uso de drogas vasoativas
	Tipo de carbapenemase produzida	Neutropenia	Tempo de tratamento com Ceftazidima-Avibactam
	Gene de resistência	Parada cardiorrespiratória	
	E-TEST Ceftazidima-Avibactam	Parecer dos cuidados paliativos	
	Tipo de cultura realizada		

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022).

## 5.7 Diagnóstico e interpretação microbiológica

As amostras biológicas coletadas seguem para o laboratório de microbiologia do HUWC. É realizado o crescimento do microrganismo através de cultura em placa com ágar não seletivo por 18 à 24 horas antes de seguir para a análise em equipamento automatizado VITEK®2-COMPACT, da fabricante *bioMérieux, Inc.* Dessa forma, é possível identificar a espécie do microrganismo e obter o antibiograma com os valores de concentração inibitória mínima (MIC), baseado na detecção de mudanças na fluorescência do meio causadas pelo crescimento e mudanças metabólicas dos microrganismos.

Os microrganismos identificados são de acordo com os padrões estabelecidos pelo BrCAST (Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), utilizando cepas microbiológicas padrão ATCC®, que garante o controle de qualidade, autenticidade e confiabilidade do método de identificação utilizado.

O sistema VITEK® não realiza os testes de sensibilidade para colistina e CAZ-AVI, logo, estes dois valores são determinados separadamente. Para a colistina, apesar do teste da microdiluição em caldo ser o padrão ouro, realiza-se no HUWC o teste da gota por ser um teste menos dispendioso e mais rápido. Para esse teste, oito discos de difusão de colistina são diluídos em caldo Muller Hinton Cátion e incubados em estufa bacteriológica, podendo ser armazenado por meses.

Para a colistina, foi considerado como sensível os microrganismos cuja concentração inibitória mínima (MIC) for  $\leq 2$ , intermediário quando o MIC está entre 2 e 4, e resistentes quando  $MIC \geq 4$ , de acordo com as recomendações do Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (CLSI), publicadas em 2020.

Já para a determinação da sensibilidade ou resistência ao CAZ-AVI utiliza-se o ETEST® da fabricante *bioMérieux, Inc.*, que é uma tira que determina o MIC exato em aproximadamente 16 horas de incubação.

Após isolamento e identificação da espécie bacteriana, é realizado o método de inativação de carbapenêmico modificado (mCIM) e o EDTA-mCIM (eCIM). Desta forma, todos os testes mCIM positivos realizados indicam que o microrganismo é produtor de BL, e os testes negativos indicam que não há produção de BL. Aqueles cujo mCIM for positivo seguem para o teste eCIM para determinar a produção de MBL.

Os microrganismos produtores de carbapenemase tiveram a enzima determinada através de teste imunocromatográfico NG-TEST® CARBA 5, introduzido no HUWC apenas

no final de 2020. Este teste é capaz de detectar cinco tipos de carbapenemases diferentes, sendo elas KPC (Classe A), OXA-48 (Classe D), e as MBL NDM, IMP e VIM.

### **5.8 Definições de neutropenia e mortalidade em 30 dias**

A definição de neutropenia para os dados coletados foi de acordo com o estabelecido no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica em manejo de anemia aplástica, mielodisplasia e neutropenias constitucionais do Ministério da Saúde, de 2018, aplicada ao último hemograma realizado pelos pacientes antes do óbito.

Com o objetivo de tornar o presente estudo passível de comparações com estatísticas mundiais, utilizou-se a medida de mortalidade em 30 dias, sendo então descrita como “tempo entre a finalização do tratamento com CAZ-AVI e o óbito”. A mortalidade em 30 dias é um parâmetro de qualidade utilizado por instituições de saúde para avaliar a sobrevida geral a curto-prazo dos pacientes após um evento estabelecido, comumente sendo utilizada para avaliar pacientes que passam por procedimentos cirúrgicos ou infecções relacionadas à assistência à saúde.

### **5.9 Análise estatística**

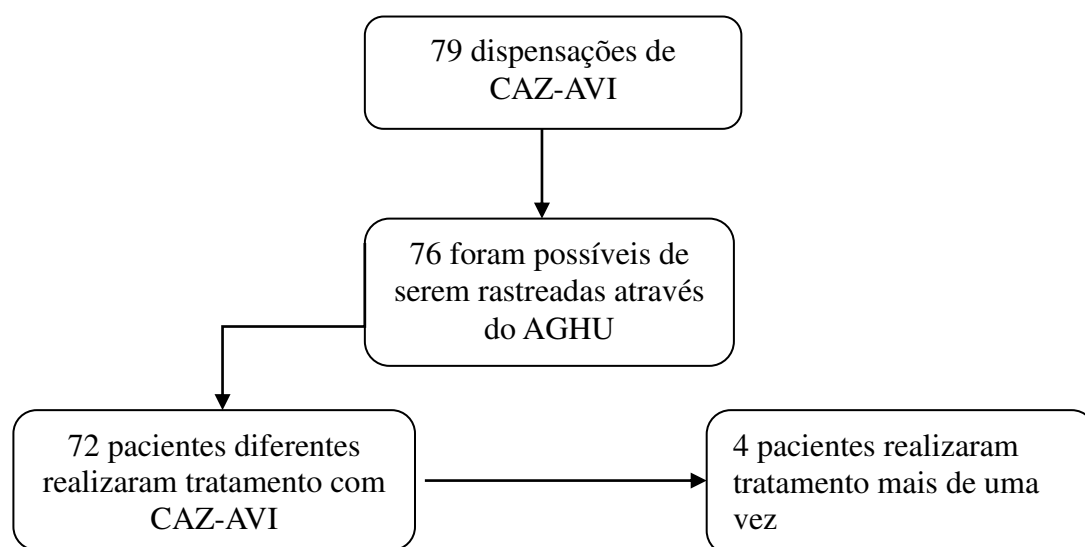
Os dados foram analisados no programa *Excel*® para validação estatística de sua relevância, com auditoria de setembro de 2021 até abril de 2022. Primeiramente realizou-se a contabilização total de pacientes auditados durante o período estabelecido. A partir desses pacientes, extraiu-se todos os dados coletados em planilha *Google Sheets* e aplicou-se o teste Qui-quadrado para avaliar a correlação entre os dados obtidos e o desfecho clínico dos pacientes, adotando valor de  $p < 0,05$ .

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Perfil demográfico e clínico dos pacientes

Foi feita a procura retroativa de todos os pacientes que vieram a utilizar CAZ-AVI desde a sua aquisição no hospital em 2019 até dezembro de 2021. Para isso, utilizou-se o sistema Master para gerar um relatório de uso deste ATM, gerando um total de 79 dispensações de CAZ-AVI.

**Figura 3** — Fluxo de seleção dos pacientes estudados



**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022).

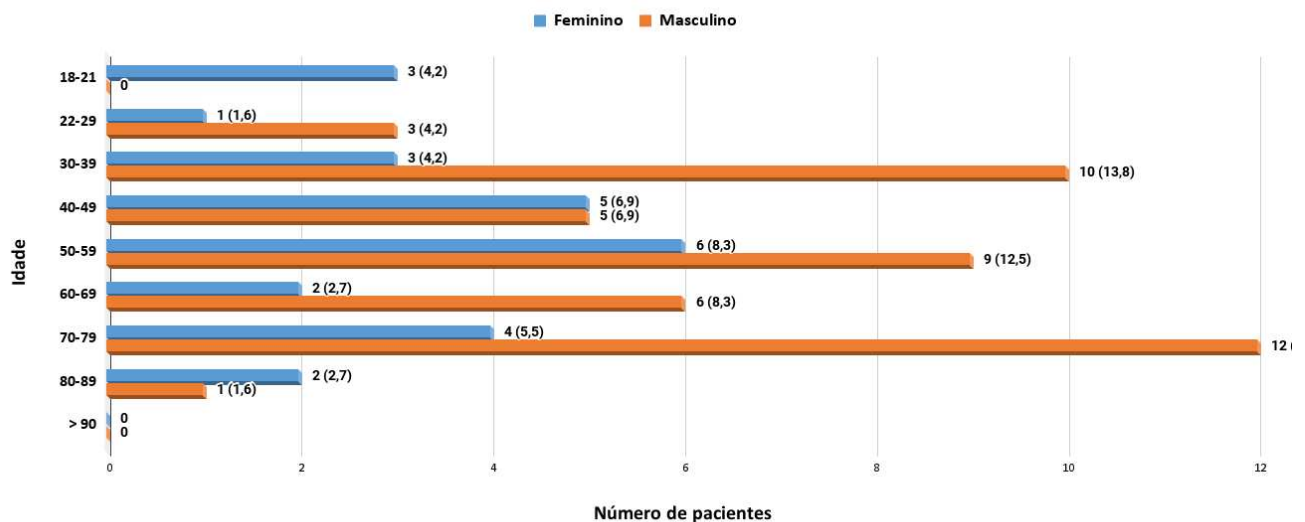
Durante o período estudado, 72 pacientes vieram a realizar tratamento com CAZ-AVI, dos quais 3 (4,2%) tratamentos ocorreram em 2019, 21 (29,2%) ocorreram em 2020 e a grande maioria foi em 2021, com 48 (66,6%) pacientes. De forma geral, ao longo do estudo, 33 (45,8%) dos pacientes tiveram alta, enquanto que 54,2% (39) vieram a óbito (Tabela 1).

**Tabela 1** — Visão geral do desfecho clínico dos pacientes acompanhados de 2019 à 2021.

Ano de referência	Alta N (%)	Óbito N (%)	Total de pacientes N (%)
2019	1 (1,4)	2 (2,8)	3 (4,2)
2020	15 (20,8)	6 (8,3)	21 (29,2)
2021	17 (23,6)	31 (43,1)	48 (66,6)
<b>Total</b>	<b>33 (45,8)</b>	<b>39 (54,2)</b>	<b>72 (100)</b>

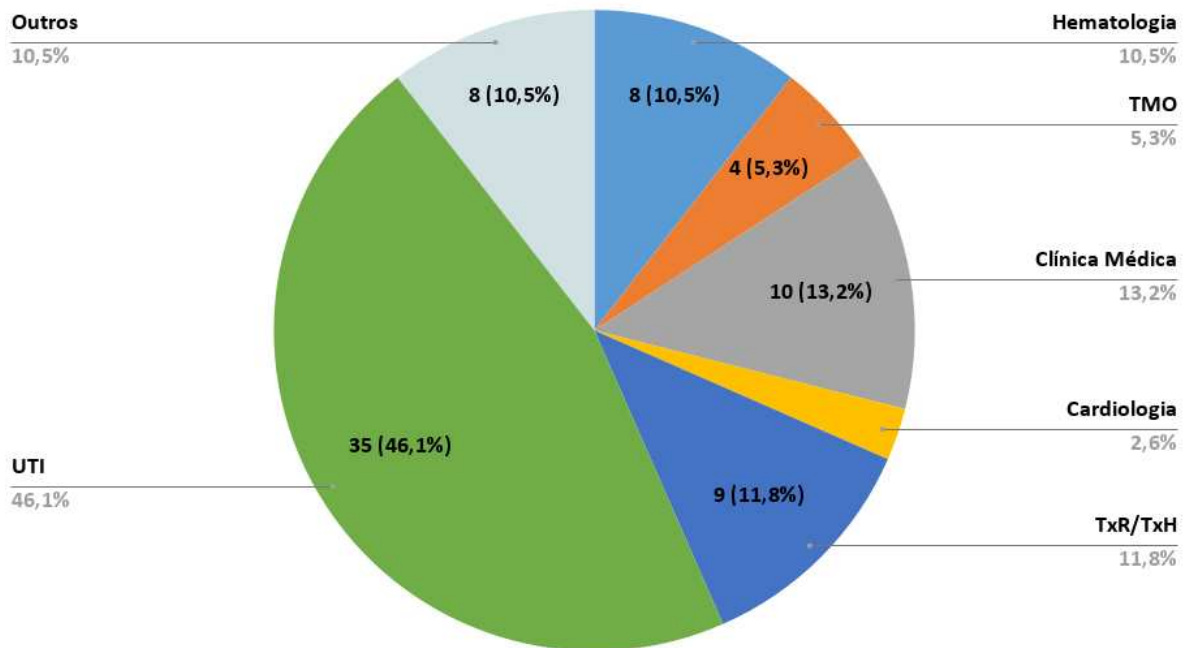
**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022).

Dentre os pacientes acompanhados, 45 (62,5%) eram do sexo masculino e 27 (37,5%) do sexo feminino. Além disso, a maioria (22,2%) se encontrava na faixa de 70-79 anos, seguido da faixa de 50-59 anos com 15 (20,8%) pacientes e da faixa de 30-39 anos com 13 (18,1%) pacientes. Houve poucos pacientes nos extremos de idade, apenas três (4,2%) na faixa de 18-21 anos e três (4,2%) na faixa de 80-89 anos (Gráfico 1).

**Gráfico 1** — Distribuição da faixa etária dos 72 pacientes acompanhados de acordo com o sexo, em N (%).**Distribuição da faixa etária dos pacientes de acordo com sexo em N (%)**

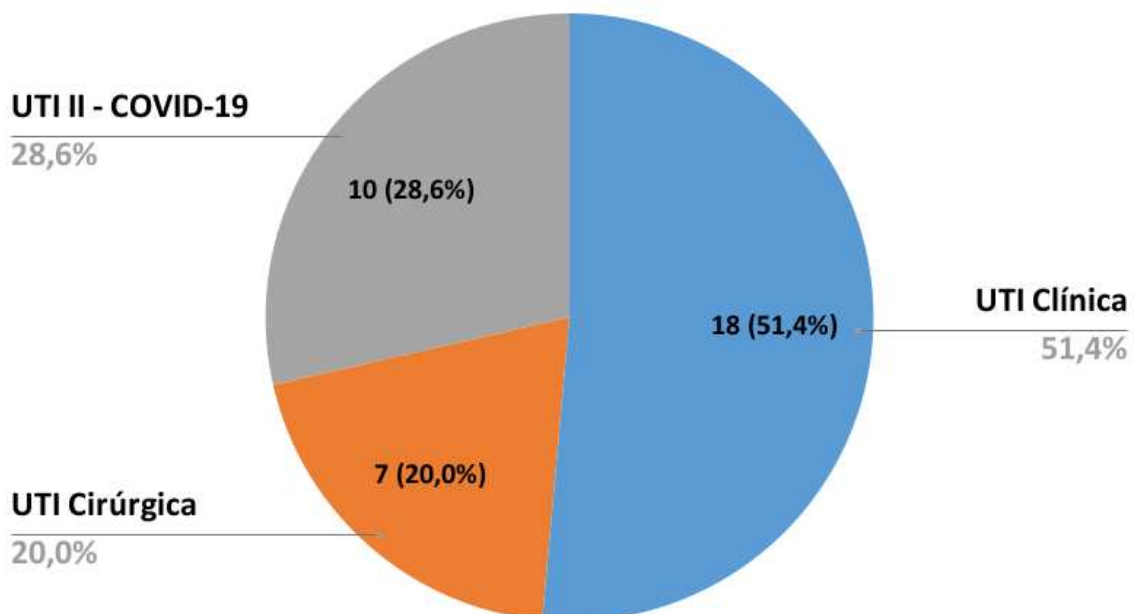
**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022).

Das 76 situações onde CAZ-AVI foi empregado, 35 (46,1%) foram em pacientes internados em UTI, seguida por 10 (13,2%) pacientes da clínica médica e 9 (11,8%) dos transplantes renal e hepático (Gráfico 2).

**Gráfico 2** — Distribuição dos pacientes por unidade de internação.**Distribuição dos pacientes por unidade**

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022).

Destas 35 internações em UTI, 02 (5,72%) foram em 2019, 05 (14,28%) em 2020 e 28 (80,0%) em 2021. Em especial, devido à pandemia causada pela COVID-19, 15 (42,86%) das internações em UTI observadas foram na UTI COVID (Gráfico 3).

**Gráfico 3** — Distribuição dos pacientes por tipo de UTI.**Distribuição dos pacientes por UTI**

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022).

## 6.2 Características das culturas solicitadas para guiar a terapia antimicrobiana

Dos 76 tratamentos rastreados, considerou-se como empírico os tratamentos que foram iniciados sem nenhuma cultura positiva encontrada durante a internação, baseados e mantidos exclusivamente em piora clínica e laboratorial. Já para considerar que um tratamento foi iniciado baseado em infecções prévias, adotou-se um espaço de pelo menos 30 dias entre o resultado da cultura e o início do tratamento. Além disso, para apenas um dos pacientes não foi possível encontrar nenhuma cultura no sistema Master, apesar de nas evoluções constar que foi isolado microrganismo, logo, ele não foi contabilizado em nenhuma das categorias microbiológicas devido à dificuldade na obtenção de informações (Tabela 2).

**Tabela 2** — Tipos de embasamento para determinar a realização ou não do tratamento com CAZ-AVI.

<b>Tipo de embasamento</b>	<b>Total N (%)</b>
Tratamento empírico	04 (5,3)
Baseado em infecções prévias	02 (2,7)
Cultura positiva durante o tratamento	14 (18,7)
Iniciado após o resultado da cultura	55 (73,3)
<b>Total</b>	<b>75 (100%)</b>

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022).

Destes 14 tratamentos iniciados antes do resultado da cultura, 12 (85,7%) eram de pacientes graves internados em UTI.

Ao avaliar o total de microrganismos isolados em todos os casos menos os de tratamento puramente empírico, sendo então 71 tratamentos, houve um total de 91 culturas que guiaram o uso de CAZ-AVI durante o período estudado, originadas de 16 tipos de amostras clínicas diferentes. É possível observar que, dentre os 16 tipos de culturas diferentes, as culturas de aspirado traqueal (AST) e as hemoculturas (HCT), juntas, compõem 69,2% (63/91) de todas as culturas solicitadas para guiar o tratamento realizado (Tabela 3).

**Tabela 3** — Distribuição dos tipos de cultura realizadas e as suas respectivas topografias.

<b>Sítio anatômico</b>	<b>Amostra clínica</b>	<b>Total N (%)</b>
<b>Respiratória</b>	Aspirado traqueal	32 (35,2)
	Lavado broncoalveolar	4 (4,4)
	Secreção traqueal	2 (2,2)
	<b>Total</b>	<b>38 (41,8)</b>
<b>Sanguínea</b>	Hemocultura	31 (34,1)
	Ponta de cateter	2 (2,2)
	<b>Total</b>	<b>33 (36,3)</b>
<b>Geniturinária</b>	Urocultura	9 (9,9)
	Swab vaginal	1 (1,1)
	<b>Total</b>	<b>10 (11,0)</b>
<b>Ferida operatória</b>	Líquido abdominal	2 (2,2)
	Pâncreas	1 (1,1)
	Íleo	1 (1,1)
	Cólon	1 (1,1)
	Ferida operatória	1 (1,1)
	<b>Total</b>	<b>6 (6,6)</b>
<b>Cutânea/partes moles</b>	Dorso lombar	1 (1,1)
	Lesão cutânea	1 (1,1)
	Pé direito	1 (1,1)
	<b>Total</b>	<b>3 (3,3)</b>
<b>Abdominal</b>	Líquido ascítico	1 (1,1)
<b>Total</b>		<b>91 (100%)</b>

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022).

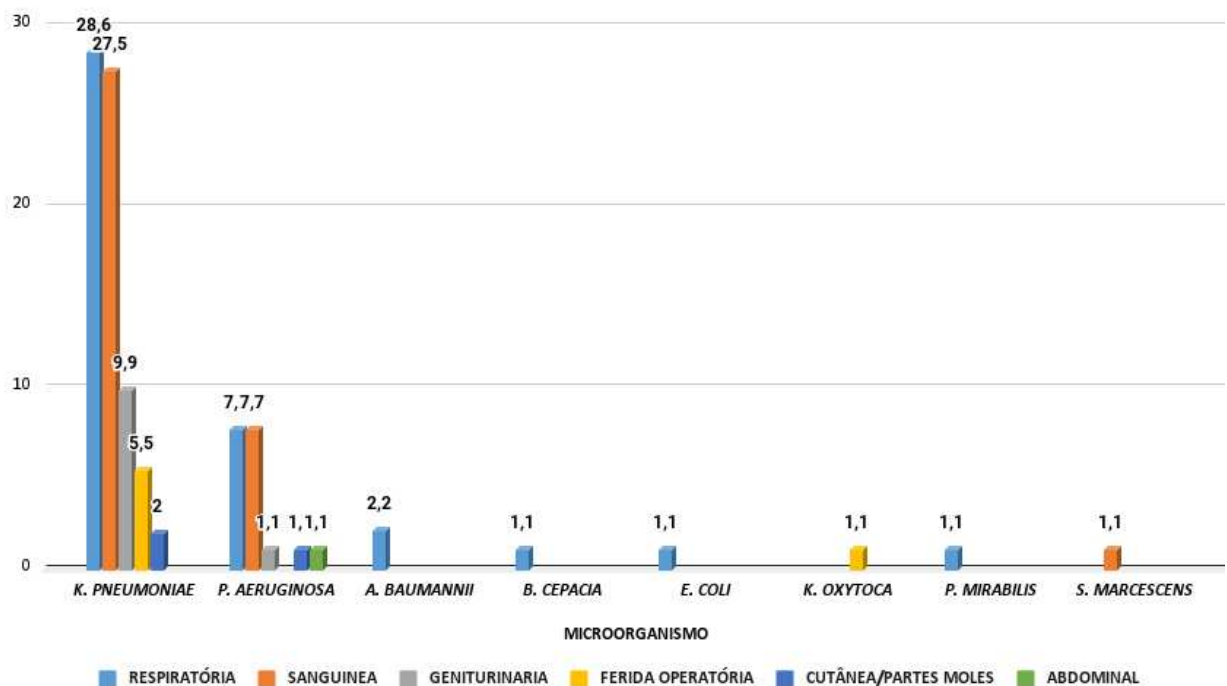
Sobre o tempo entre a solicitação da cultura e o resultado dela, mais de 70% (64/91) tiveram o seu laudo pronto em 5 dias ou menos. Em especial, as HCT possuem a taxa de liberação de laudo mais rápida, pois 22/31 (71,0%) delas foram liberadas em  $\leq 5$  dias. Em segundo lugar, as AST seguem com 22/32 (68,7%) de culturas liberadas em  $\leq 5$  dias.

### 6.3 Dados microbiológicos e padrão de resistência antimicrobiana

Quanto as espécies bacterianas isoladas, a grande maioria, 67 culturas (73,6%), foram positivas para *K. pneumoniae*, seguida por 17 (18,7%) cultivos de *P. aeruginosa*. *A. baumannii* foi isolado em duas (2,2%) culturas, enquanto que *B. cepacia*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis* e *S. marcescens* foram isolados em apenas uma cultura cada (Gráfico 2).

**Gráfico 4** — Distribuição dos microrganismos isolados e as suas respectivas topografias, em porcentagem.

**Distribuição dos microrganismos isolados por sítio anatômico (%)**



**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022).

Desta forma, de acordo com os resultados coletados dos testes mCIM e eCIM realizados, os microrganismos isolados puderam ser divididos em 4 grandes grupos. Os produtores de serino- $\beta$ -lactamases (78/91, 85,7%), os produtores de metalo- $\beta$ -lactamases (7/91, 7,7%), os não produtores de enzimas (2/91, 2,2%) e os com resultado inconclusivo (4/91, 4,4%).

Dos 85 microrganismos produtores de enzimas, apenas 43 (50,6%) tiveram seu mecanismo de resistência confirmado e identificado pelo teste imunocromatográfico NG-TEST CARBA 5, e se dividiram entre 37 (86,1%) microrganismos produtores de enzima KPC, 5 (11,6%) produtores de NDM e apenas 1 (2,3%) produtor de IMP.

Dos produtores de carbapenemase do tipo KPC, 31 (72,2%) eram *K. pneumoniae*, 5 (11,6%) eram *P. aeruginosa*, e apenas uma (2,3%) foi produzida por *K. oxytoca*. Enquanto que, dos microrganismos produtores de MBL do tipo NDM, 5 (11,6%) foram encontradas em *K. pneumoniae*, ao passo que a MBL do tipo IMP foi encontrada em apenas 1 (2,3%) *P. aeruginosa* (Tabela 4).

**Tabela 4** — Microrganismos com tipo de resistência confirmado pelo teste NG-TEST CARBA 5.

<b>Espécie</b>	<b>Tipo de resistência</b>	<b>Total N (%)</b>
<i>K. pneumoniae</i>	KPC	31 (72,2)
	NDM	5 (11,6)
<i>P. aeruginosa</i>	KPC	5 (11,6)
	IMP	1 (2,3)
<i>K. oxytoca</i>	KPC	1 (2,3)
<b>Total</b>		<b>43 (100%)</b>

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022). KPC: serino- $\beta$ -lactamase; NDM e IMP: metalo- $\beta$ -lactamase.

Sobre a resistência microbiana, 90/91 (98,9%) dos microrganismos eram resistentes aos carbapenêmicos (meropeném e imipeném). O perfil de resistência foi detalhado apenas para *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, pois estes foram os microrganismos mais prevalentes no período estudado.

Todos os 16 isolados de *K. pneumoniae* sensíveis a gentamicina também eram sensíveis à amicacina (Tabela 6). Porém, dentre os 46 isolados sensíveis a amicacina, 27 (58,7%) eram resistentes e três (6,5%) intermediários para a gentamicina, demonstrando a sua maior eficácia em *K. pneumoniae* quando comparado a gentamicina.

Dos 28 isolados resistentes a colistina, 13 (46,4%) eram sensíveis apenas a amicacina e três (10,7%) sensíveis a amicacina e gentamicina. Dos dois MO resistentes a CAZ-AVI, 01 era resistente a todos os ATM testados, enquanto que o outro era sensível apenas a amicacina e gentamicina. Já dentre os 57 sensíveis a CAZ-AVI, 18 (31,6%) eram resistentes a amicacina e gentamicina, enquanto que 14 (24,6%) eram resistentes a todos os outros ATM testados, significando que CAZ-AVI era o único ATM viável para tratamento.

**Tabela 5** — Perfil de resistência testada pelas culturas positivas para *K. pneumoniae*.

<b>Perfil de resistência das <i>Klebsiella pneumoniae</i> isoladas, N=67</b>				
<b>ATM</b>	<b>Sensível N (%)</b>	<b>Intermediário N (%)</b>	<b>Resistente N (%)</b>	<b>Não testado N (%)</b>
<b>Ampicilina</b>	-	-	67 (100)	-
<b>Ampicilina-sulbactam</b>	01 (1,5)	-	65 (97,0)	01 (1,5)
<b>Piperacilina-tazobactam</b>	01 (1,5)	-	66 (98,5)	-
<b>Cefuroxima</b>	-	-	67 (100)	-
<b>Ceftazidima</b>	01 (1,5)	-	65 (97,0)	01 (1,5)
<b>Ceftriaxona</b>	01 (1,5)	-	66 (98,5)	-
<b>Cefepime</b>	01 (1,5)	-	66 (98,5)	-
<b>Imipeném</b>	01 (1,5)	-	65 (97,0)	01 (1,5)
<b>Meropeném</b>	01 (1,5)	-	66 (98,5)	-
<b>Amicacina</b>	46 (68,7)	02 (2,9)	19 (28,3)	-
<b>Gentamicina</b>	16 (23,9)	09 (13,4)	42 (65,7)	-
<b>Ciprofloxacino</b>	01 (1,5)	-	65 (97,0)	01 (1,5)
<b>Colistina</b>	38 (56,7)	-	28 (41,78)	01 (1,5)
<b>Ceftazidima-avibactam</b>	57 (85,0)	-	02 (2,9)	08 (11,9)

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022).

Já ao avaliar o perfil das 17 *P. aeruginosa* isoladas, é importante ressaltar que para quatro delas CAZ-AVI não possui ação ou devido ao microrganismo não produzir enzima  $\beta$ -lactamase ou ser resistente, pois produz MBL (Tabela 6).

**Tabela 6** — Perfil de resistência testada pelas culturas positivas para *P. aeruginosa*.

<b>Perfil de resistência das <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isoladas, N=17</b>				
<b>ATM</b>	<b>Sensível N (%)</b>	<b>Intermediário N (%)</b>	<b>Resistente N (%)</b>	<b>Não testado N (%)</b>
<b>Piperacilina-tazobactam</b>	-	-	16 (94,1)	01 (5,9)
<b>Ceftazidima</b>	-	-	17 (100)	-
<b>Cefepime</b>	-	-	17 (100)	-
<b>Imipeném</b>	-	-	17 (100)	-
<b>Meropeném</b>	-	-	17 (100)	-
<b>Amicacina</b>	02 (11,7)	02 (11,7)	13 (76,5)	-
<b>Gentamicina</b>	-	-	17 (100)	-
<b>Ciprofloxacino</b>	-	-	17 (100)	-
<b>Tigeciclina</b>	-	-	13 (76,5)	04 (23,5)
<b>Colistina</b>	17 (100)	-	-	-
<b>Ceftazidima-avibactam</b>	13 (76,5)	-	01 (5,9)	03 (17,6)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

O perfil apresentado pelas *P. aeruginosa* isoladas demonstra a dificuldade na obtenção de ATM com ação sobre as cepas mais resistentes, pois, dos ATM testados no HUWC, apenas colistina e CAZ-AVI se mostraram como opções terapêuticas eficazes nestes casos.

#### **6.4 Análise da mortalidade e variáveis relacionadas**

Dos 39 óbitos registrados, 33 (84,6%) ocorreram em menos de 30 dias após o uso de CAZ-AVI, com mediana de 9 dias, e com 18 (46,1%) pacientes com desfecho de óbito em  $\leq 7$  dias. Destes 33, quatro (12,1%) faleceram durante o tratamento, enquanto que apenas 12 (36,4%) pacientes ultrapassaram estes primeiros oito dias.

### 6.4.1 Neutropenia

A mensuração dos neutrófilos foi realizada para todos os 39 pacientes que vieram à óbito, considerando-se como neutropênico aquele paciente cuja contagem absoluta de neutrófilos for menor do que 1,500 células por mm<sup>3</sup> no último hemograma realizado durante a sua internação.

Ao todo, apenas 07 (17,9%) de todos os 39 pacientes avaliados eram neutropênicos, onde 05 (71,4%) deles se encaixam na faixa de mortalidade em 30 dias (Tabela 7). É importante ressaltar que todos os sete pacientes neutropênicos durante o período estudado eram considerados pacientes imunossuprimidos devido às doenças hematológicas como anemia aplásica grave, leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda, pacientes de transplante hepático e pacientes oncológicos de órgãos sólidos.

**Tabela 7** — Número de pacientes neutropênicos com tempo entre a finalização do tratamento e óbito  $\leq 7$  dias.

Tempo (em dias)	Óbitos com neutropenia?		Total N (%)
	Sim N (%)	Não N (%)	
0	3 (16,7)	1 (5,6)	4 (22,2)
1	2 (11,1)	1 (5,6)	3 (16,7)
2	-	2 (11,1)	2 (11,1)
3	-	2 (11,1)	2 (11,1)
4	-	2 (11,1)	2 (11,1)
5	-	2 (11,1)	2 (11,1)
6	-	2 (11,1)	2 (11,1)
7	-	1 (5,6)	1 (5,6)
<b>Total</b>	<b>5 (27,8)</b>	<b>13 (72,2)</b>	<b>18 (100)</b>

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022).

Considerando o total de óbitos em até sete dias após o uso de CAZ-AVI, apenas cinco (27,8%) dos 18 pacientes eram neutropênicos. Para o período total de até sete dias, foi realizado o teste Qui-Quadrado, encontrando-se valor de  $p = 0,1294$  ( $p > 0,05$ ). Ao passo que, para os cinco pacientes cujo óbito ocorreu em até 48 horas após a finalização do tratamento, a

relação entre neutropenia e óbito obtida foi de  $p = 0,0095$  ( $p < 0,05$ ). É importante ressaltar que, nestes cinco pacientes, quatro deles receberam CAZ-AVI por 36 horas até o seu óbito.

Comparativamente, nem todos os pacientes acompanhados com doenças hematológicas, oncológicas ou transplantados são necessariamente neutropênicos. Ao todo, das 76 utilizações de CAZ-AVI durante o período estudado, 32 foram em pacientes considerados de risco, por serem das especialidades hematologia e dos transplantes e apenas 14 (43,7%) foram à óbito.

Seis (9,4%) pacientes eram do transplante de medula óssea, onde quatro (66,7%) deles receberam alta e apenas dois (33,3%) evoluíram ao óbito, sendo um óbito com neutropenia. Ao passo que 12 dos pacientes acompanhados eram da hematologia, onde cinco (41,6%) evoluíram ao óbito, dos quais 80% (N=4) eram neutropênicos no desfecho.

Já os pacientes do transplante renal (N=9), apenas 03 (33,3%) foram à óbito e nenhum era neutropênico. Enquanto que dos cinco pacientes do transplante hepático, a mortalidade foi de 80% (N=4), onde apenas um paciente era neutropênico.

#### **6.4.2 *Uso de drogas vasoativas***

Outro parâmetro avaliado foi a necessidade do uso de drogas vasoativas, de acordo com o protocolo institucional do HUWC para o manejo da sepse e choque, relacionando-se então à gravidade da instabilidade hemodinâmica dos pacientes acompanhados.

Durante o período estudado, 25 (64,11%) dos 39 pacientes fizeram uso de drogas vasoativas devido à instabilidade hemodinâmica durante a terapia com CAZ-AVI. Destes 25 pacientes, 20 (80,0%) se encaixam no critério de mortalidade em 30 dias. Foi realizado o teste Qui-Quadrado para determinar se o uso de drogas vasoativas modifica o tempo entre a finalização do tratamento com CAZ-AVI e o óbito, obtendo-se um  $p = 0,2856$ .

### 6.4.3 Tempo entre resultado da cultura até o início do tratamento

Para todos os 71 casos com culturas rastreáveis e acessáveis pelo sistema Master, foi calculado o tempo entre o resultado da cultura e o início do tratamento (Tabela 9).

É possível observar que, apenas 16 (22,54%) dos casos não aguardaram o laudo completo da cultura para avaliar a introdução de CAZ-AVI na terapêutica do paciente. Além disso, observa-se que ocorreu um maior número de altas (42,2%, N=30) do que óbitos (32,4%, N=23) nos tratamentos que foram iniciados após a liberação do resultado da cultura, com significância de  $p = 0,00196$  (Tabela 10).

Também foi realizado o teste Qui-quadrado para determinar se o tempo entre o resultado e o início do tratamento modifica a mortalidade em 30 dias dos pacientes acompanhados, obtendo-se  $p = 0,0205$ . Ao comparar a relação entre iniciar o tratamento em menos de 24 horas ou entre 24 até 48 horas, encontrou-se  $p = 0,1845$ .

**Tabela 9** — Tempo decorrido entre o resultado da cultura e o início do tratamento com CAZ-AVI.

Tempo até o início do tratamento	Desfecho		Total N (%)
	Alta N (%)	Óbito N (%)	
<b>Início antes do laudo completo</b>	2 (2,8)	14 (19,7)	16 (22,5)
<b>Menos de 24 horas</b>	8 (11,3)	5 (7,0)	13 (18,3)
<b>Entre 24 até 48 horas</b>	12 (16,9)	10 (14,1)	22 (31,0)
<b>Acima de 48 horas</b>	10 (14,1)	8 (11,3)	18 (25,4)
<b>Acima de 30 dias (infecção prévia)</b>	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (2,8)
<b>Total</b>	<b>33 (46,5)</b>	<b>38 (53,5)</b>	<b>71 (100)</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Tabela 10** — Desfecho dos pacientes de acordo com o início do tratamento com CAZ-AVI e o laudo do cultivo microbiológico.

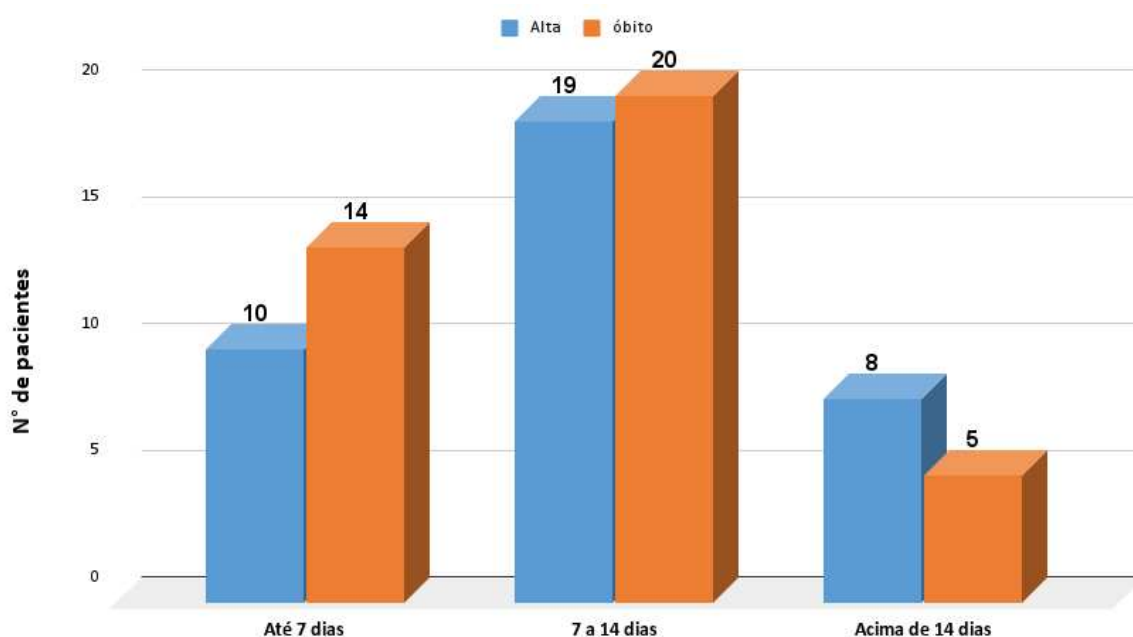
Tempo até o início do tratamento	Desfecho		Total N (%)
	Alta N (%)	Óbito N (%)	
<b>Início antes do laudo completo</b>	2 (12,5)	14 (87,5)	16 (22,5)
<b>Após o laudo</b>	31 (56,4)	24 (43,6)	55 (77,5)
<b>Total</b>	<b>33 (46,5)</b>	<b>38 (53,5)</b>	<b>71 (100)</b>

Fonte: Elaborado pelo autor (2022). Teste Qui-quadrado  $p = 0,00196$

#### 6.4.4 Tempo de tratamento e terapia combinada

A resposta ao tratamento foi observada ao contabilizar o tempo de tratamento de todos os 76 esquemas realizados com CAZ-AVI ao longo do período estudado. Ao todo, 24 (31,6%) dos pacientes realizaram até sete dias de tratamento, 39 (51,3%) realizaram até 14 dias, e apenas 13 (17,1%) realizaram um curso mais longo com mais de 14 dias de CAZ-AVI. Foi verificado se houve diferença estatística na mortalidade dos pacientes entre os diferentes cursos de tempo de tratamento avaliados, obtendo-se  $p = 0,5134$  (Gráfico 3).

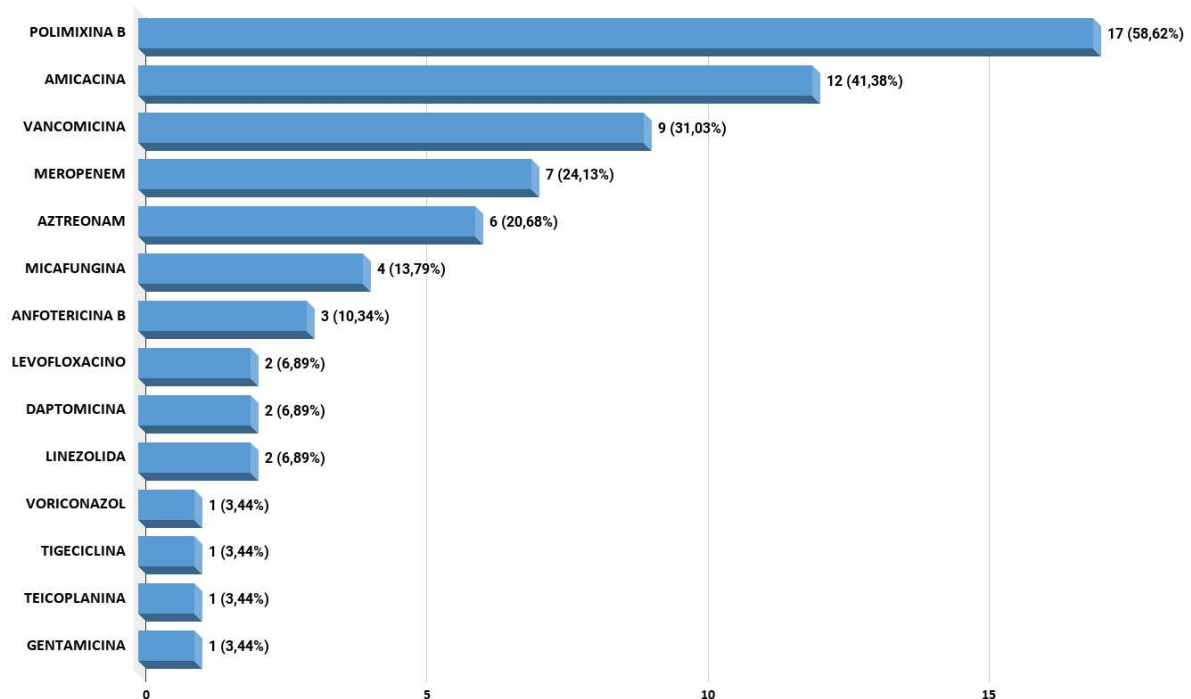
**Gráfico 5** — Tempo de tratamento estratificado pelo desfecho do paciente.



**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022).

Além do tempo de tratamento, foi mensurado quais e quantos ATM foram associados a CAZ-AVI para os 39 óbitos observados ao longo do estudo, obtendo-se um total de 29 (74,4%) politerapias e 10 (25,6%) monoterapias contabilizadas (Tabela 11).

Em seis (20,7%) das 29 politerapias foi associado aztreonam ao CAZ-AVI, onde cinco deles foram em vigência de infecções causadas por microrganismos produtores de MBL, e um foi associado ao metronidazol para tratamento de infecção por *K. pneumoniae*, produtor de serino- $\beta$ -lactamase, sensível apenas a CAZ-AVI.

**Gráfico 6** — Distribuição dos ATM utilizados em associação ao CAZ-AVI.**Distribuição dos ATMs utilizados em associação ao CAZ-AVI**

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022).

A polimixina B e amicacina foram os dois ATM mais presentes em, respectivamente, 17 (58,6%) e 12 (41,4%) das politerapias. Em seguida, vancomicina em 9 (31,03%) dos casos e meropeném em 7 (24,13%) dos casos (gráfico 4).

Além disso, também foi contabilizado o número de ATM utilizados em associação ao CAZ-AVI em cada esquema de politerapia. Apenas um ATM foi associado ao CAZ-AVI em nove (31,0%) das 29 politerapias observadas, ao passo que em outros 31,0% (N=09) associaram dois ATM. 17,2% (N=05) politerapias foram feitas associando três ATM, e as seis (20,7%) restantes associaram mais do que 04 ATM ao CAZ-AVI.

Foi realizado o teste Qui-Quadrado para determinar se a monoterapia ou politerapia modifica a mortalidade em 30 dias dos pacientes acompanhados, obtendo-se  $p = 0,0302$ . Logo, foi possível observar que na amostra avaliada os pacientes em monoterapia obtiveram um desfecho melhor do que aqueles em terapia combinada.

**Tabela 11** — Finalização do tempo de tratamento até o óbito estratificado por politerapia

<b>Tempo entre finalização do tratamento e óbito</b>	<b>Óbitos</b>		<b>Total N (%)</b>
	<b>Monoterapia N (%)</b>	<b>Politerapia N (%)</b>	
<b>Até 48 horas</b>	0	9 (23,1)	9 (23,1)
<b>Entre 3 e 7 dias</b>	3 (7,7)	6 (15,4)	9 (23,1)
<b>Acima de 7 dias</b>	3 (7,7)	12 (30,8)	15 (38,5)
<b>Acima 30 dias</b>	4 (10,3)	2 (5,1)	6 (15,4)
<b>Total</b>	<b>10 (25,6%)</b>	<b>29 (74,4%)</b>	<b>39 (100)</b>

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2022). Teste Qui-Quadrado,  $p = 0,0302$ .

#### **6.4.5 Cuidados paliativos**

A complexidade do quadro clínico geral dos pacientes acompanhados foi medida ao coletar o parecer dos cuidados paliativos, tendo em vista a possibilidade de rapidamente acessar a gravidade dos pacientes em um único parâmetro qualitativo.

Desta forma, foi verificado através da plataforma AGHU se havia o parecer da equipe de cuidados paliativos para os 39 óbitos documentados. Assim, obteve-se um total de 28 (71,8%) pareceres.

Dos 28 pareceres, 06 (21,4%) foram avaliados antes do início da terapia com CAZ-AVI, sete (25,0%) foram dados durante a terapia, e 15 (53,6%) foram avaliados após o tratamento com CAZ-AVI.

## 7. DISCUSSÃO

O presente estudo analisou o uso de CAZ-AVI desde 2019 até dezembro de 2021. É possível observar um aumento no número de pacientes que utilizaram CAZ-AVI ao longo dos anos, passando de três (4,2%), em 2019, para 48 (66,6%) em 2021. O baixo número de pacientes em 2019 se dá pelo fato de que CAZ-AVI havia sido recentemente adquirido pelo HUWC e a CCIH ainda estava avaliando a sua indicação e elaborando o seu protocolo e guia terapêutico institucional (fato que também justifica os 04 tratamentos empíricos observados).

O aumento no número de pacientes ao longo dos anos, principalmente 2020 e 2021, pode ser explicado devido à pandemia causada pela COVID-19, que aumentou o número de internações hospitalares no mundo todo e também refletiu na utilização de CAZ-AVI, onde 15 (19,7%) das 76 utilizações ocorreram na UTI destinada aos pacientes com COVID-19.

Todos os pacientes acompanhados eram adultos, onde a maioria, 62,5% (N=45), era do sexo masculino. Já a distribuição de idade foi bastante heterogênea, com 86,1% (N=62) dos pacientes variando de 30 anos até 79 anos de idade. Assim, demonstra-se que indivíduos de qualquer faixa etária estão suscetíveis à infecções por microrganismos multirresistentes, apesar de ser um fato mais classicamente descrito em idosos.

Devido ao seu amplo espectro de ação, CAZ-AVI é utilizado apenas em casos de infecções por microrganismos resistentes aos carbapenêmicos comprovados através de antibiograma e laudo das culturas solicitadas, não sendo recomendado o seu uso empírico de acordo com o protocolo institucional estabelecido pela CCIH, com o objetivo de diminuir a disseminação da AMR, além de otimizar o seu uso, pois CAZ-AVI é um medicamento de alto-custo e ainda é relativamente novo no mercado brasileiro. Por isso, apenas 06 dos tratamentos foram empíricos ou baseados em infecções prévias.

A realização do tratamento antes do resultado e liberação do laudo completo das culturas com antibiograma é possível pois, diariamente, o laboratório de microbiologia do HUWC divulga resultados parciais das culturas analisadas, informando o tipo de microrganismo isolado e sua morfologia geral. Desta forma, é possível obter um direcionamento geral de qual ATM iniciar mesmo sem o laudo completo, e justifica a diferenciação do grupo “cultura positiva durante o tratamento”.

Ao todo, o uso de CAZ-AVI foi direcionado às infecções causadas por bacilos Gram-negativos, principalmente os pertencentes a ordem *Enterobacterales* e os do gênero

*Pseudomonas*, *Acinetobacter* e *Burkholderia*, com 73,6% das infecções totais sendo causadas por *K. pneumoniae*, e 18,7% por *P. aeruginosa*. Além disso, sobre as topografias, 41,7% delas foram infecções do trato respiratório, seguida por 36,3% de infecções de corrente sanguínea.

No geral, todos os padrões de indicação para o uso do CAZ-AVI foram seguidos corretamente de acordo com as informações oficiais disponibilizadas pelo fabricante, desde a topografia da infecção até a presença de microrganismos resistentes aos carbapenêmicos produtores de serino-BL. Apenas em seis casos CAZ-AVI foi empregado para o tratamento de MBL com o monobactâmico aztreonam, uso que apesar de ser considerado *off-label* é bem descrito na literatura, como sugerem os estudos de SHIELDS *et al.* (2019), FALCONI *et al.* (2020) e MAURI *et al.* (2021).

O cenário da AMR no HUWC segue exatamente o que a OMS já havia alertado através dos relatórios da resistência aos antimicrobianos, que é a quantidade de infecções causadas por *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* com perfil de resistência extenso e quase completo a todos os ATM disponíveis na instituição. Além disso, outro fator preocupante é a expressão de MBL por esses dois microrganismos, pois a produção desse tipo de enzima reflete em um perfil XDR de resistência, limitando o uso do ATM de mais amplo espectro disponível no HUWC ao estoque de aztreonam para a realização da terapia de resgate com CAZ-AVI.

Sobre o perfil de resistência detalhado das 67 *K. pneumoniae* isoladas, apenas 03 ATM possuíram mais de 50% de sensibilidade e podem ser considerados como opção terapêutica nestes casos, que foram amicacina, colistina e CAZ-AVI. Apesar de amicacina e gentamicina pertencerem à mesma classe de aminoglicosídeos, a efetividade superior da amicacina em infecções severas causadas por Gram-negativos já é descrita na literatura desde 1977 e continua sendo observada em estudos como o de AZIMI e colaboradores em 2022, que descreve uma maior taxa de resistência à gentamicina principalmente em isolados de *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*. Desta forma, a diferença de sensibilidade encontrada, de 46 (68,7%) sensíveis à amicacina vs apenas 16 (23,9%) para gentamicina, é esperado e de acordo com o observado em outras instituições.

As polimixinas são fármacos antigos que foram consideradas como tóxicas demais para uso clínico contínuo e foram taxadas como “última escolha” para a terapia antimicrobiana. Porém, devido à emergência da AMR e falta de terapias novas e direcionadas, as polimixinas conquistaram um espaço de importância no tratamento de infecções causadas por microrganismos multirresistentes. Contudo, o uso excessivo deste grupo culminou, inevitavelmente, no surgimento de mecanismos de resistência e à sua crescente inutilização

contra bacilos Gram-negativos XDR, como foi observado no estudo realizado por AHMED *et al.*, em 2020.

Em 2020, um estudo brasileiro realizado por SILVA e colaboradores encontrou 30 isolados de *K. pneumoniae* resistentes à polimixina em dois hospitais distintos, e já alertava sobre esta ameaça de saúde pública no país. No presente estudo, realizado dois anos depois, foi evidenciado 41,8% (N=28) de resistência às polimixinas dentre as *K. pneumoniae* isoladas, fator que reforça ainda mais a preocupação sobre a limitação terapêutica frente a AMR.

Essa discussão sobre a sensibilidade a amicacina e polimixina se faz importante pois estas duas são consideradas drogas de “última escolha” em diversos hospitais brasileiros, principalmente naqueles onde CAZ-AVI não faz parte do arsenal terapêutico disponível.

A alta taxa de resistência microbiana observada no HUWC abre precedentes para a discussão sobre a urgência da AMR na instituição, onde a escassez terapêutica se torna cada vez mais realidade, principalmente pois 24,6% (N=14) dos isolados de *K. pneumoniae* eram sensíveis única e, exclusivamente, ao CAZ-AVI. Não obstante, 2 (2,9%) isolados já apresentavam resistência ao CAZ-AVI. Desta forma, observa-se que o perfil de resistência na instituição é bastante elevado e com crescimento exponencial, onde potencialmente em menos de dois anos polimixina e amicacina já não sejam mais opções viáveis, pondo CAZ-AVI em risco de se tornar cada vez mais empregado na prática clínica, conseqüentemente estimulando a resistência à ele através de pressão seletiva.

No que tange aos 17 isolados de *P. aeruginosa*, todos foram sensíveis a colistina, enquanto que 13 (76,7%) foram sensíveis a CAZ-AVI. Amicacina foi o único aminoglicosídeo testado que ainda obteve sensibilidade, apesar de ter sido em apenas 02 (11,8%) dos isolados.

A resistência observada é um fator preocupante, pois os aminoglicosídeos são bem descritos por possuírem atividade antipseudomonas. Essa emergência de resistência aos aminoglicosídeos, como ATASSI e colaboradores descrevem no estudo realizado em 2021, ressalta a importância do cuidado e da prevenção da disseminação da AMR nos hospitais, pois, apesar de ainda ser relativamente incomum, a resistência de *P. aeruginosa* aos aminoglicosídeos é uma ameaça devastadora ao sistema de saúde pública. Além disso, aliado à 01 (5,9%) cepa resistente a CAZ-AVI e as outras 03 (17,6%) de mecanismo não enzimático ou produtoras de MBL, é evidente que uma possível escassez terapêutica é realidade em um futuro bem próximo no HUWC caso o mesmo comportamento dos microrganismos continue.

A mortalidade em 30 dias observada foi de 84,6%, maior do que o comumente observado em diversos estudos, como o do estudo multicêntrico realizado por TUMBARELLO e colaboradores em 2021, com 25% de mortalidade em 30 dias. A revisão

sistemática feita por SORIANO e colaboradores em 2021, avaliou que 1926 pacientes tratados com CAZ-AVI obtiveram uma mortalidade em 30 dias de até 63%, em um perfil similar ao observado no HUWC, com pacientes hospitalizados com doenças severas e diversas comorbidades, tendo pneumonia e bacteremia como as principais infecções observadas.

A mortalidade em 30 dias, quando estratificada, mostra que, na realidade, 23 (58,9%) dos 39 óbitos registrados ocorreram em até 10 dias após a finalização do tratamento com CAZ-AVI, demonstrando a dificuldade na reversão do quadro infeccioso e da gravidade dos pacientes tratados. A alta e rápida mortalidade dos pacientes, associada a apenas 45,8% (N=33) de altas hospitalares registradas, se tornam uma limitação do estudo realizado, pois não é possível realizar uma comparação fidedigna de resposta microbiológica, ou resposta em 21 dias, da forma como estudos multicêntricos internacionais fazem, como o CAVICOR em 2022.

Por isso, foram selecionados alguns fatores que comumente estão associados à uma maior taxa de mortalidade em infecções por microrganismos multirresistentes para verificar a sua correlação com os resultados obtidos a partir do uso de CAZ-AVI no HUWC.

A neutropenia é um parâmetro acessado através da contagem absoluta de neutrófilos, e está associada ao nível de imunossupressão de um paciente. O risco de mortalidade, infecções ameaçadoras à vida, e outros desfechos adversos são muito maiores em pacientes neutropênicos do que aqueles considerados imunocompetentes. No HUWC, em especial, diversos pacientes com doenças hematológicas, oncológicas e transplantados são atendidos e são caracterizados como pacientes com alto risco de desenvolvimento de complicações, logo, a contagem de neutrófilos é um parâmetro checado diariamente para diminuir a morbimortalidade deste grupo de pacientes, e foi avaliado nos pacientes que vieram à óbito.

No presente estudo, apenas 07 (17,9%) de todos os 39 pacientes eram neutropênicos e eram considerados imunossuprimidos, devido a doenças como anemia aplásica grave, leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda, pacientes transplantados ou oncológicos de órgãos sólidos. No geral, a neutropenia não obteve relação estatisticamente significativa com os 39 óbitos obtidos, demonstrando que a maioria dos pacientes observados eram considerados imunocompetentes para a infecção apresentada.

A neutropenia se mostrou ser um fator importante na velocidade da mortalidade causada pelas infecções, pois para os 05 pacientes neutropênicos observou-se mortalidade em menos de 48 horas após a finalização do tratamento, com valor de  $p < 0,05$ , onde o uso de CAZ-AVI não foi um fator protetor contra a infecção destes pacientes.

O papel do CAZ-AVI em pacientes neutropênicos com doenças hematológicas foi descrito em estudos como o de CLERICI e colaboradores em 2021, onde CAZ-AVI foi capaz de contornar a bacteremia em apenas 03 dias em pacientes de transplante de medula autólogo, enquanto que no presente estudo 04 dos pacientes neutropênicos faleceram em menos de 03 dias após o início do tratamento com CAZ-AVI.

Outro fator relacionado com a gravidade do estado clínico dos pacientes avaliados foi o uso de drogas vasoativas e parada cardiorrespiratória e estão relacionados à sepse e ao choque séptico. Não é incomum o desenvolvimento de sepse e/ou choque séptico nos pacientes com infecções por microrganismos multirresistentes, ainda mais pois estas infecções são mais observadas em pacientes críticos. A sepse e o choque séptico estão relacionados com a letalidade dos casos, além de gerar altos custos ao sistema de saúde, pois estes pacientes maioria das vezes necessitam de leitos de UTI para a reversão do quadro clínico.

Pensando nisso, de acordo com o protocolo institucional do HUWC para manejo da sepse e choque em pacientes graves, faz-se necessário o uso de drogas vasoativas nos pacientes com hipotensão e/ou com sinais de hipoperfusão, com o objetivo de promover melhores desfechos, pois se não for manejado corretamente, o paciente evolui com insuficiência circulatória e falência múltipla de órgãos. Por isso, também foi contabilizado quantos pacientes sofreram parada cardiorrespiratória durante o tratamento.

Durante o período estudado, 64,1% (N=25) dos pacientes que foram à óbito fizeram uso de DVA, demonstrando a sua instabilidade hemodinâmica e gravidade do quadro clínico apresentado durante a terapia com CAZ-AVI. Além disso, 20 (80%) deles apresentaram mortalidade em 30 dias. Apesar da gravidade do quadro, o uso de DVA durante a terapia com CAZ-AVI não foi um fator que modificou o desfecho dos pacientes ( $p > 0,05$ ).

Também foi observado o tempo entre o resultado da cultura e o início do tratamento. Um dos fatores que podem ser cruciais no manejo das infecções graves é justamente o tempo de introdução dos ATM, para que o controle da infecção seja eficaz e o quadro seja revertido o mais rápido o possível antes que seja tarde demais e que um desfecho desfavorável ocorra.

Ao contrário do que é imaginado, dos 16 tratamentos iniciados antes da divulgação do antibiograma, 14 (87,5%) deles resultaram em óbitos. Tal fato justifica a importância da presença da cultura positiva e seu antibiograma no direcionamento da farmacoterapia, de forma a customizar a abordagem realizada de acordo com o microrganismo isolado, seu padrão de resistência e as características biológicas do paciente.

A partir do resultado completo das culturas no HUWC, é possível observar a diminuição nos índices totais de óbitos de acordo com o tempo de introdução do CAZ-AVI. Dos tratamentos que iniciaram em até 48 horas, 28,2% (N=20/71) culminaram em altas hospitalares, ao passo que apenas 21,1% (N=15/71) foram óbitos.

Os benefícios da terapia alvo-direcionada combinando o resultado das culturas com um início rápido do CAZ-AVI foram observados nas tabelas 9 e 10 e foram confirmados através de teste estatístico, obtendo-se  $p < 0,05$ . Além disso, não foi observada diferença estatística no desfecho dos pacientes quando CAZ-AVI foi iniciado em menos de 24 horas ou até 48 horas após o resultado das culturas.

A terapia guiada por cultura é um dos pontos mais importantes da prescrição dos ATM e ponto-chave do *stewardship* de antimicrobianos nas instituições hospitalares no mundo todo, pois a otimização do uso destes ATM acarreta em menores taxas de falência terapêutica, menos eventos adversos aos medicamentos, menor taxa de desenvolvimento de AMR e menor curso de internação (CDC, 2021).

Além do tempo necessário para a introdução do CAZ-AVI, também foi avaliado o tempo de tratamento e a monoterapia vs terapia combinada nos pacientes acompanhados.

De acordo com o gráfico 04, observa-se que maioria (51,3%) dos esquemas terapêuticos tiveram em torno de 14 dias de tratamento, não sendo observado diferença estatística entre os 3 cursos de tempo, onde nenhum paciente se beneficiou mais do que outro por realizar mais dias de tratamento. Esse dado encontrado é congruente com a discussão internacional sobre a redução do tempo de antibioticoterapia realizado, em que cada vez mais observa-se que menores cursos de terapia atingem o mesmo sucesso terapêutico, além de terem o benefício de menor exposição do paciente aos ATM, menores dias de internação, menores custos com o tratamento e menores índices de eventos adversos (CDC, 2021).

VENA *et al.*, 2020, realizou um estudo em 13 hospitais italianos e avaliou o uso de CAZ-AVI em 41 infecções causadas por bacilos Gram-negativos, em uma realidade similar à do HUWC. Os pacientes tratados também apresentavam pneumonia e bacteremia como principais infecções, além de terem quatro pacientes com mais de um agente causador das infecções. Dentre os pacientes acompanhados, obteve-se um sucesso clínico de 90,5% com um tempo de tratamento variando de quatro dias até oito semanas, onde a diferença de dias também não foi significativa para o desfecho dos pacientes.

Sobre a terapia combinada, em 29 (74,4%) dos óbitos foi realizada a terapia combinada com outros ATM além de CAZ-AVI, e apenas 10 (25,6%) monoterapias foram feitas.

Polimixina B (N=17/29) e amicacina (N=12/29) foram os mais presentes nas terapias combinadas devido ao fato de, muitas vezes, serem os únicos outros ATM ainda com ação sobre os microrganismos isolados durante o período estudado.

Para ampliar a cobertura contra Gram-negativos, além de polimixina e amicacina, também foi utilizado tigeciclina e gentamicina, ambos em um caso. Curiosamente, meropeném foi observado em sete das terapias combinadas, apesar de não possuir ação contra os microrganismos isolados.

A questão da monoterapia vs terapia combinada no uso do CAZ-AVI permanece uma incógnita nos diversos estudos mundiais, não tendo-se estabelecido de fato se a monoterapia tem relação com falha terapêutica ou não. Nos estudos realizados por VENA *et al.*, (2020), CHEN *et al.*, (2021), FIORE *et al.*, (2020) e SORIANO *et al.*, (2021), todos eles relatam não haver diferença estatística e significativa entre a monoterapia e politerapia com CAZ-AVI, ficando, portanto, à critério clínico a necessidade de associar outros ATM ou não ao esquema terapêutico com CAZ-AVI.

Do outro lado da discussão, existem autores que encontraram resultados similares ao presente estudo, evidenciando a terapia combinada como fator associado à uma maior mortalidade em 30 dias. Na revisão sistemática realizada por LI e colaboradores em 2021, foram analisados 17 estudos, totalizando 1.435 pacientes que receberam CAZ-AVI, evidenciou que as 837 politerapias não tiveram nenhum benefício na mortalidade dos pacientes e sucesso clínico.

O estudo multicêntrico realizado por KARAIKOS e colaboradores, em 2020, contabilizou 147 pacientes com infecções por *K. pneumoniae*, onde 68 (46,3%) dos pacientes receberam CAZ-AVI em monoterapia. De forma interessante, os pacientes tratados em monoterapia obtiveram melhores desfechos do que o grupo da terapia combinada. A equipe ainda discute que tal resultado pode ser devido ao viés dos clínicos em tratar pacientes mais graves com mais ATM, logo, o grupo da terapia combinada possuía pacientes mais graves. Porém, logo em seguida, a equipe desconstrói essa hipótese ao comparar os dados dos pacientes com infecções de corrente sanguínea e outros estudos por eles avaliados.

No geral, a falta de benefícios da terapia combinada, associada à maior toxicidade que ela proporciona à um paciente, na grande maioria das vezes grave, levanta uma questão sobre a monoterapia se encontrar acima da terapia combinada que ainda requer mais investigações. Ressalta-se que no presente estudo não foi realizada uma análise aprofundada comparando os grupos da monoterapia e terapia combinada como um todo, incluindo os

pacientes que sobreviveram, logo, o dado encontrado pode não ser aplicável à realidade no geral.

Por fim, foi coletado a informação do parecer dos cuidados paliativos para os 39 pacientes que evoluíram ao óbito, obtendo-se 28 (71,8%) pareceres dos cuidados paliativos para os pacientes que morreram.

O objetivo para a coleta dessa informação é apenas a demonstração da gravidade do quadro clínico dos pacientes acompanhados no HUWC. De fato, o HUWC por ser um hospital de atenção terciária, de alta complexidade, possui um viés considerável, pois maioria dos pacientes internados possuem doenças de base de maior complexidade do que as demais.

O parecer dos cuidados paliativos constitui o entendimento e o manejo das complicações relacionadas ao tratamento e à evolução da doença do paciente, de modo que haja o desenvolvimento de ações para o alívio das condições físicas, sociais, psicológicas e espirituais dos pacientes frente à sua condição de saúde.

Desta forma, estes 71,8% aqui descritos demonstram que a infecção por um microrganismo multirresistente era apenas um dentre diversos fatores que ameaçavam a vida dos pacientes acompanhados, e que, por isso, a mensuração da ação de CAZ-AVI no desfecho entre alta ou óbito hospitalar não deve ser vista como uma terapia salvadora ou ressuscitadora, e sim como uma ferramenta para prolongar o tempo de vida e diminuir o sofrimento dos pacientes assistidos pelo HUWC.

Algumas limitações do estudo realizado foram a incapacidade de realizar uma análise bivariada, comparando a gravidade do quadro clínico dos pacientes dos grupos monoterapia e terapia combinada, além de não obter os dados completos para avaliação de escore SOFA (*Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment*) para identificar a gravidade e avanço da disfunção orgânica dos pacientes infectados. Por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi possível averiguar com assiduidade o grau de disfunção dos pacientes paliados nem as limitações e indicações da palição deles, logo, a associação entre o uso de CAZ-AVI e o óbito dentro da realidade pode não apresentar os mesmos números aqui descritos.

Assim, demonstra-se que a avaliação clínica do uso de CAZ-AVI vai muito além dos parâmetros coletados pelo presente estudo, e convida-se a sociedade acadêmico-científica a investir mais nas pesquisas e no compartilhamento das experiências vivenciadas com o uso do CAZ-AVI dentro das suas respectivas realidades, com o objetivo de aprimorar ainda mais o seu uso nas instituições de saúde e proporcionar uma melhor assistência aos pacientes que por ventura necessitarão deste ATM no futuro.

## 8. CONCLUSÃO

Os desfechos clínicos dos 72 pacientes após o uso de CAZ-AVI foram 33 (45,8%) altas e 39 (54,2%) óbitos. Destes 72 pacientes foi possível rastrear 91 culturas diferentes, onde maioria (73,6%) dos isolados eram de *K. pneumoniae* sensíveis apenas a amicacina, colistina e CAZ-AVI. Enquanto que *P. aeruginosa* foi o segundo microrganismo mais prevalente, sensível apenas a colistina e CAZ-AVI, destacando-se a grande limitação terapêutica para estes dois microrganismos na instituição.

Observou-se que mais de 70% (64/91) das culturas tiveram laudo pronto em até cinco dias, resultado esperado tendo em vista que a maioria das amostras clínicas eram hemoculturas e aspirado traqueal. Ademais, ao avaliar o tempo entre o resultado da cultura e o início do tratamento, iniciar o tratamento após o resultado completo do laudo mostrou-se superior ao início antes do laudo completo, com 31 (56,4%) altas após o laudo vs duas (12,5%) altas hospitalares quando o tratamento foi iniciado antes do laudo, demonstrando a importância da terapia guiada por cultura no direcionamento do uso dos ATM e na otimização do tratamento.

Ao verificar os fatores de risco para o agravamento do quadro clínico, a neutropenia não foi um fator determinante para o óbito, porém, nos pacientes imunossuprimidos ela foi relevante na velocidade do óbito em menos de 48 horas após a finalização do tratamento. Enquanto que, para os pacientes que usaram DVA de acordo com o protocolo de sepse, não houve relação significativa com a mortalidade em 30 dias.

Por fim, a monoterapia se mostrou estatisticamente superior a terapia combinada, porém faz-se necessário uma análise mais detalhada de todos os fatores relacionados ao estado de saúde completo dos pacientes acompanhados para averiguar a veracidade deste achado, sendo uma limitação do presente estudo.

CAZ-AVI mostrou-se ser uma poderosa ferramenta para o tratamento de infecções por microrganismos multirresistentes e, assim como outros fármacos, necessita de cuidado ao ser empregado na prática clínica. Em relação aos desfechos clínicos, foi possível observar que os óbitos sobressaíram a alta hospitalar, porém, não há como alegar que este fato se deu por inefetividade terapêutica do CAZ-AVI. Sendo assim, é necessário que mais estudos possam avaliar o emprego do CAZ-AVI no contexto da AMR, de forma a explorar outras variáveis para otimizar ainda mais o seu uso nas instituições hospitalares.

## REFERÊNCIAS

A PARSELS, Katie; A MASTRO, Keri; STEELE, Jeffrey M; THOMAS, Stephen J; KUFEL, Wesley D. Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 6, p. 1379-1391, 3 fev. 2021. Oxford University Press (OUP).

AHMED, Mohamed Abd El-Gawad El-Sayed; ZHONG, Lan-Lan; SHEN, Cong; YANG, Yongqiang; DOI, Yohei; TIAN, Guo-Bao. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 868-885, 1 jan. 2020. Informa UK Limited.

ALRADDADI, Basem M.; SAEEDI, Mohammed; QUTUB, Mohammed; ALSHUKAIRI, Abeer; HASSANIEN, Ashraf; WALI, Ghassan. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. **Bmc Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 1-6, 4 set. 2019. Springer Science and Business Media LLC.

ARNOLD, Ryan S.; THOM, Kerri A.; SHARMA, Saarika; PHILLIPS, Michael; JOHNSON, J. Kristie; MORGAN, Daniel J.. Emergence of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing Bacteria. **Southern Medical Journal**, v. 104, n. 1, p. 40-45, jan. 2011. Southern Medical Association.

ATASSI, Giancarlo; SCHEETZ, Marc; NOZICK, Sophia; RHODES, Nathaniel J.; MURPHY-BELCASTER, Megan; MURPHY, Katherine R; OZER, Egon A.; HAUSER, Alan R.. Genomics of Aminoglycoside Resistance in Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infections at a United States Academic Hospital. **Medrxiv**, p. 1-19, 20 jan. 2021. Cold Spring Harbor Laboratory.

AZIMI, Leila; ARMIN, Shahnaz; KAFIL, Hossein Samadi; ABDOLLAHI, Nafiseh; GHAZVINI, Kiarash; HASANZADEH, Sepide; ZAHEDANI, Shahram Shahraki; TABATABAEI, Sedigheh Rafiei; FALLAH, Fatemeh. Evaluation of phenotypic and genotypic patterns of aminoglycoside resistance in the Gram-negative bacteria isolates collected from pediatric and general hospitals. **Molecular And Cellular Pediatrics**, v. 9, n. 1, p. 1-8, 4 fev. 2022. Springer Science and Business Media LLC.

BASSETTI, Matteo; GARAU, Javier. Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 4, p. 23-37, 1 nov. 2021. Oxford University Press (OUP).

BOYD, Sara E.; LIVERMORE, David M.; HOOPER, David C.; HOPE, William W.. Metallo- $\beta$ -Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the

Development Pipeline. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, p. 1-20, 21 set. 2020. American Society for Microbiology.

BRUTON, Laurence L. (Org.). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. 13<sup>o</sup> ed. Estados Unidos: **MacGraw-Hill Education**, 2018. ISBN: 978-1-25-958474-9

CARVALHO, Juliana Jeanne Vieira de; BOAVENTURA, Felipe Gomes; SILVA, Anitha de Cássia Ribeiro da; XIMENES, Rhuana Lima; RODRIGUES, Luana Kamila Castilho; NUNES, Diego Antônio de Almeida; SOUZA, Viviane Krominski Graça de. Bactérias multirresistentes e seus impactos na saúde pública: uma responsabilidade social. **Research, Society And Development**, v. 10, n. 6, p. 1-11, 10 jun. 2021. Research, Society and Development.

CASTÓN, Juan José; CANO, Angela; PÉREZ-CAMACHO, Inés; AGUADO, Jose M; CARRATALÁ, Jordi; RAMASCO, Fernando; SORIANO, Alex; PINTADO, Vicente; CASTELO-CORRAL, Laura; SOUSA, Adrian. Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CAVICOR study). **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 77, n. 5, p. 1452-1460, 21 fev. 2022. Oxford University Press (OUP).

CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Departamento de Saúde e Serviços Humanos. **About Antibiotic Resistance**. Estados Unidos, 13 dez. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>. Acesso em: 13 jan. 2022.

CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Departamento de Saúde e Serviços Humanos. CDC Partners Estimate Healthcare Cost of Antibiotic-resistant Infections. Estados Unidos, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/solutions-initiative/stories/partnership-estimates-healthcare-cost.html>. Acesso em: 19 jan. 2022.

CHEN, Fang; ZHONG, Han; YANG, Tengjiao; SHEN, Chuan; DENG, Yuxiao; HAN, Longzhi; CHEN, Xiaosong; ZHANG, Haomin; QIAN, Yongbing. Ceftazidime-Avibactam as Salvage Treatment for Infections Due to Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Liver Transplantation Recipients. **Infection And Drug Resistance**, v. 14, p. 5603-5612, dez. 2021. Informa UK Limited.

CHEN, Yan; HUANG, Hui-Bin; PENG, Jin-Min; WENG, Li; DU, Bin. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Bloodstream Infection: a systematic review and meta-analysis. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 2, p. 1-9, 27 abr. 2022. American Society for Microbiology.

CLERICI, Daniela; OLTOLINI, Chiara; GRECO, Raffaella; RIPA, Marco; GIGLIO, Fabio; MASTAGLIO, Sara; LORENTINO, Francesca; PAVESI, Francesca; FARINA, Francesca; LIBERATORE, Carmine. The place of ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam for therapy of haematological patients with febrile neutropenia. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, v. 57, n. 6, p. 1-6, jun. 2021. Elsevier BV.

DADGOSTAR, Porooshat. Antimicrobial Resistance: implications and costs. **Infection And Drug Resistance**, v. 12, p. 3903-3910, dez. 2019. Informa UK Limited.

EVANS, Benjamin A.; AMYES, Sebastian G. B.. OXA  $\beta$ -Lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 2, p. 241-263, abr. 2014. American Society for Microbiology.

FALCONE, Marco; DAIKOS, George L; TISEO, Giusy; BASSOULIS, Dimitrios; GIORDANO, Cesira; GALFO, Valentina; LEONILDI, Alessandro; TAGLIAFERRI, Enrico; BARNINI, Simona; SANI, Spartaco. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacterales. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 11, p. 1871-1878, 19 maio 2020. Oxford University Press (OUP).

FETROJA® (CEFIDEROCOL): frasco-ampola. Responsável técnico Shionogi Inc.. Japão: Shionogi & Co., Ltd., 2020. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/209445s002lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209445s002lbl.pdf). Acesso em: 23 fev. 2022.

FIORE, Marco; ALFIERI, Aniello; FRANCO, Sveva di; PACE, Maria Caterina; SIMEON, Vittorio; INGOGLIA, Giulia; CORTEGANI, Andrea. Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: a systematic review and network meta-analysis. **Antibiotics**, v. 9, n. 7, p. 388-400, 7 jul. 2020. MDPI AG.

GUIMARÃES, Thaís; NOUÉR, Simone A.; MARTINS, Roberta C. R.; PERDIGÃO NETO, Lauro V.; MARTINS, Willames M. B. S.; BARBOSA, Ana Clara Narciso; FERREIRA, Adriana L. P.; COSTA, Silvia F.; GALES, Ana C.. Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Enterobacterales Coresistant to Carbapenems and Polymyxins. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 63, n. 10, p. 1-6, out. 2019. American Society for Microbiology.

INTERNATIONAL FEDERATION OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS & ASSOCIATIONS (IFPMA). New principles on incentivizing antibiotic R&D. Estados Unidos, 2021. Disponível em: <https://www.ifpma.org/global-health-matters/new-principles-on-incentivizing-antibiotic-rd/>. Acesso em: 19 jan. 2022.

JACOBY, George A.. AmpC  $\beta$ -Lactamases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 22, n. 1, p. 161-182, jan. 2009. American Society for Microbiology.

KARAIKOS, I; DAIKOS, G L; A GKOUFA,; ADAMIS, G; A STEFOS,; SYMBARDI, S; CHRYSOS, G; FILIOU, E; BASOULIS, D; MOULOUDI, E. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 3, p. 775-783, 29 nov. 2020. Oxford University Press (OUP).

KATZUNG, Bertram G. (Org.). *Farmacologia Básica e Clínica*. 14° ed. Estados Unidos: MacGraw-Hill Education, 2018. ISBN: 978-1-260-28817-9

KLEIN, Taise Costa Ribeiro. *Bactérias multirresistentes em um hospital do sul do Brasil: estudo transversal analítico de 2012 a 2019*. 2022. 159 f. Tese (Doutorado) - Curso de Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/231238>. Acesso em: 03 mar. 2022.

LANDERS, Timothy F.; COHEN, Bevin; WITTUM, Thomas E.; LARSON, Elaine L.. A Review of Antibiotic Use in Food Animals: perspective, policy, and potential. **Public Health Reports**, v. 127, n. 1, p. 4-22, jan. 2012. SAGE Publications.

LI, Dan; FEI, Fan; YU, Hua; HUANG, Xiangning; LONG, Shanshan; ZHOU, Hao; ZHANG, Jie. Ceftazidime-Avibactam Therapy Versus Ceftazidime-Avibactam-Based Combination Therapy in Patients With Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens: a meta-analysis. **Frontiers In Pharmacology**, v. 12, p. 1-11, 14 set. 2021. Frontiers Media SA.

MANSOUR, Hanine; OUWEINI, Ahmad e L; CHAHINE, Elias B; KARAOUI, Lamis R. Imipenem/cilastatin/relebactam: a new carbapenem  $\beta$ -lactamase inhibitor combination. **American Journal Of Health-System Pharmacy**, v. 78, n. 8, p. 674-683, 13 fev. 2021. Oxford University Press (OUP).

MARSHALL, Steven; HUJER, Andrea M.; ROJAS, Laura J.; PAPP-WALLACE, Krisztina M.; HUMPHRIES, Romney M.; SPELLBERG, Brad; HUJER, Kristine M.; MARSHALL, Emma K.; RUDIN, Susan D.; PEREZ, Federico. Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Overcome  $\beta$ -Lactam Resistance Conferred by Metallo- $\beta$ -Lactamases in Enterobacteriaceae? **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 61, n. 4, p. 1-9, abr. 2017. American Society for Microbiology.

MAURI, Carola; MARAOLO, Alberto Enrico; BELLA, Stefano di; LUZZARO, Francesco; PRINCIPE, Luigi. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Gram-Negatives: a systematic review of in vitro studies and clinical cases. **Antibiotics**, v. 10, n. 8, p. 1-32, 20 ago. 2021. MDPI AG.

MCENTEE, Laura; JOHNSON, Adam; FARRINGTON, Nicola; UNSWORTH, Jennifer; DANE, Aaron; JAIN, Akash; COTRONEO, Nicole; CRITCHLEY, Ian; MELNICK, David; PARR, Thomas. Pharmacodynamics of Tebipenem: new options for oral treatment of multidrug-resistant gram-negative infections. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 63, n. 8, p. 1-15, ago. 2019. American Society for Microbiology.

MERCK PHARMACEUTICALS. Ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa™, Merck): Inpatient – Non-Formulary. 2015. Disponível em: <https://www.nebraskamed.com/sites/default/files/documents/for-providers/asp/Ceftolozane-tazobactam-monograph.pdf>. Acesso em: 14 fev. 2022.

MIRANDA, Claudio D.; GODOY, Felix A.; LEE, Matthew R.. Current Status of the Use of Antibiotics and the Antimicrobial Resistance in the Chilean Salmon Farms. **Frontiers In Microbiology**, v. 9, p. 1-14, 18 jun. 2018. Frontiers Media SA.

MOJICA, Maria F; ROSSI, Maria-Agustina; VILA, Alejandro J; A BONOMO, Robert. The urgent need for metallo- $\beta$ -lactamase inhibitors: an unattended global threat. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 28-34, jan. 2022. Elsevier BV.

MSD BRASIL. Recolhimento de Produto: ZERBAXA® (ceftolozana/tazobactam) 1,5 G x 10 frascos-ampolas. São Paulo, 16 dez. 2020. Disponível em: <https://infectologia.org.br/wp-content/uploads/2020/12/comunicado-aos-profissionais-de-saude-zerbaxa-16-dez-2020.pdf>. Acesso em: 14 fev. 2022.

MUNITA, Jose M.; ARIAS, Cesar A.. Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 2, p. 1-37, 25 mar. 2016. American Society for Microbiology.

MURRAY, Christopher JI; IKUTA, Kevin Shunji; SHARARA, Fablina; SWETSCHINSKI, Lucien; AGUILAR, Gisela Robles; GRAY, Authia; HAN, Chieh; BISIGNANO, Catherine; RAO, Pujá; WOOL, Eve. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629-655, fev. 2022. Elsevier BV.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Resistência antimicrobiana. Brasília, 11 set. 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>. Acesso em: 13 jan. 2022.

PALZKILL, Timothy. Metallo- $\beta$ -lactamase structure and function. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, v. 1277, n. 1, p. 91-104, 16 nov. 2012. Wiley.

PAPP-WALLACE, Krisztina M.; ENDIMIANI, Andrea; TARACILA, Magdalena A.; BONOMO, Robert A.. Carbapenems: past, present, and future. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 55, n. 11, p. 4943-4960, nov. 2011. American Society for Microbiology.

PLACKETT, Benjamin. Why big pharma has abandoned antibiotics. **Nature**, v. 586, n. 7830, p. 50-52, 21 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

PRESTINACI, Francesca; PEZZOTTI, Patrizio; PANTOSTI, Annalisa. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. **Pathogens And Global Health**, v. 109, n. 7, p. 309-318, 7 set. 2015. Informa UK Limited.

RAWSON, Timothy Miles; BRZESKA-TRAFNY, Ilona; MAXFIELD, Rosemary; ALMEIDA, Manfred; GILCHRIST, Mark; GONZALO, Ximena; MOORE, Luke Sp; DONALDSON, Hugo; DAVIES, Frances. A practical laboratory method to determine ceftazidime-avibactam-aztreonam synergy in patients with New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)-producing Enterobacterales infection. **Journal Of Global Antimicrobial Resistance**, p. 1-5, fev. 2022. Elsevier BV.

RENEWICK, Matthew; MOSSIALOS, Elias. Fostering R&D of novel antibiotics and other technologies to prevent and treat infection. **Challenges To Tackling Antimicrobial Resistance**, p. 125-154, 23 abr. 2020. Cambridge University Press.

REYGAERT, Wanda C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. **Aims Microbiology**, v. 4, n. 3, p. 482-501, 2018. American Institute of Mathematical Sciences (AIMS).

SACHA, Paweł; OSTAS, Alina; JAWOROWSKA, Jadwiga; WIECZOREK, Piotr; OJDANA, Dominika; RATAJCZAK, Jerzy; TRYNISZEWSKA, Elzbieta. The KPC type beta-lactamases: new enzymes that confer resistance to carbapenems in gram-negative bacilli.. **Folia Histochemica Et Cytobiologica**, v. 47, n. 4, p. 1-7, 1 maio 2010. VM Media SP. zo.o VM Group SK.

SAMREEN; AHMAD, Iqbal; MALAK, Hesham A.; ABULREESH, Hussein H.. Environmental antimicrobial resistance and its drivers: a potential threat to public health. **Journal Of Global Antimicrobial Resistance**, v. 27, p. 101-111, dez. 2021. Elsevier BV.

SANTIAGO, G. S.; DA MOTTA, C. C.; BRONZATO, G. F.; GONÇALVES, D.; DE SOUZA, M. M. S.; COELHO, I. da S.; FERREIRA, H. N.; COELHO, S. de M. de O. A Review: AmpC  $\beta$ -lactamase production in Enterobacteriaceae. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 38, n. Supl. 3, p. 17–30, 2016. Disponível em: <https://rbmv.org/BJVM/article/view/876>. Acesso em: 2 fev. 2022.

SAWA, Teiji; KOOGUCHI, Kunihiro; MORIYAMA, Kiyoshi. Molecular diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. **Journal Of Intensive Care**, v. 8, n. 1, p. 1-13, 28 jan. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

SHIELDS, Ryan K; DOI, Yohei. Aztreonam Combination Therapy: an answer to metallo- $\beta$ -lactamase-producing gram-negative bacteria?. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 4, p. 1099-1101, 5 dez. 2019. Oxford University Press (OUP).

SHIELDS, Ryan K; STELLFOX, Madison e; KLINE, Ellen G; SAMANTA, Palash; VAN TYNE, Daria. Evolution of Imipenem-Relebactam Resistance Following Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia. **Clinical Infectious Diseases**, p. 1-1, 4 fev. 2022. Oxford University Press (OUP).

SHIELDS, Ryan K.; NGUYEN, M. Hong; PRESS, Ellen G.; CHEN, Liang; KREISWIRTH, Barry N.; CLANCY, Cornelius J.. Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance and Restoration of Carbapenem Susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing K pneumoniae: a case report and review of literature. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 4, n. 3, p. 1-4, 2017. Oxford University Press (OUP).

SILVA, Rafael Almeida da; OLIVEIRA, Beatriz Nascimento Lins de; SILVA, Luiza Pinheiro Alves da; OLIVEIRA, Maria Auxiliadora; CHAVES, Gabriela Costa. Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. **Saúde em Debate**, v. 44, n. 126, p. 607-623, set. 2020. FapUNIFESP (SciELO).

SNYDMAN, David R.; MCDERMOTT, Laura A.; JACOBUS, Nilda V.. Activity of Ceftolozane-Tazobactam against a Broad Spectrum of Recent Clinical Anaerobic Isolates. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 58, n. 2, p. 1218-1223, fev. 2014. American Society for Microbiology.

SORIANO, Alex; CARMELI, Yehuda; OMRANI, Ali S.; MOORE, Luke S. P.; TAWADROUS, Margaret; IRANI, Paurus. Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections with Limited Treatment Options: a systematic literature review. **Infectious Diseases And Therapy**, v. 10, n. 4, p. 1989-2034, 11 ago. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

TOOKE, Catherine L.; HINCHLIFFE, Philip; BRAGGINTON, Eilis C.; COLENZO, Charlotte K.; HIRVONEN, Viivi H.A.; TAKEBAYASHI, Yuiko; SPENCER, James.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. **Journal Of Molecular Biology**, v. 431, n. 18, p. 3472-3500, ago. 2019. Elsevier BV.

TORGENA® (CEFTAZIDIMA + AVIBACTAM): Frasco-ampola. Responsável técnico Liliana R. S. Bersan. São Paulo: Pfizer, 2022. Disponível em: [https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Torgena\\_Profissional\\_de\\_Saude\\_17.pdf](https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Torgena_Profissional_de_Saude_17.pdf). Acesso em: 18 jan. 2022.

TUMBARELLO, Mario; RAFFAELLI, Francesca; GIANNELLA, Maddalena; MANTENGOLI, Elisabetta; MULARONI, Alessandra; VENDITTI, Mario; ROSA, Francesco Giuseppe de; SARMATI, Loredana; BASSETTI, Matteo; BRINDICCI, Gaetano. Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: a retrospective observational multicenter study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 9, p. 1664-1676, 22 fev. 2021. Oxford University Press (OUP).

VENA, Antonio; GIACOBBE, Daniele; CASTALDO, Nadia; CATTELAN, Annamaria; MUSSINI, Cristina; LUZZATI, Roberto; ROSA, Francesco de; PUENTE, Filippo; MASTROIANNI, Claudio; CASCIO, Antonio. Clinical Experience with Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Other than Carbapenem-Resistant Enterobacterales. **Antibiotics**, v. 9, n. 2, p. 71-86, 9 fev. 2020. MDPI AG.

World Health Organization. 2020 Antibacterial Agents in Clinical and Preclinical Development: An Overview and Analysis. **World Health Organization**, 2021. WHO IRIS, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340694>.

World Health Organization. Prioritization of Pathogens to Guide Discovery, Research and Development of New Antibiotics for Drug-Resistant Bacterial Infections, Including Tuberculosis. 9789240026438 (electronic version), **World Health Organization**, 2017, p. 87. WHO IRIS, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>.

WU, Janet Y.; SRINIVAS, Pavithra; POGUE, Jason M.. Cefiderocol: a novel agent for the management of multidrug-resistant gram-negative organisms. **Infectious Diseases And Therapy**, v. 9, n. 1, p. 17-40, 18 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

XU, Tingting; GUO, Yuqi; JI, Yang; WANG, Baohong; ZHOU, Kai. Epidemiology and Mechanisms of Ceftazidime-Avibactam Resistance in Gram-Negative Bacteria. **Engineering**, v. 11, p. 138-145, abr. 2022. Elsevier BV.

YAHAV, Dafna; GISKE, Christian G.; GRĀMATNIECE, Alise; ABODAKPI, Henrietta; TAM, Vincent H.; LEIBOVICI, Leonard. New  $\beta$ -Lactam- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 34, n. 1, p. 1-61, 16 dez. 2020. American Society for Microbiology.

ZERBAXA® (SULFATO DE CEFTOLOZANE + TAZOBACTAM SÓDICO): frasco para injetáveis. Responsável técnico Fernando C. Lemos. São Paulo: Steri-Pharma, LLC, 2018. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_pt.pdf). Acesso em: 7 fev. 2022.

ZIMERMAN, Ricardo Ariel. Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Microbiana. Uso Racional de Medicamentos (URM) do HÓRUS – Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica, Brasília, p. 1-15, 2010. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/dmdocuments/Temas\\_03\\_Uso\\_Antimicrobianos.pdf](https://www.paho.org/bra/dmdocuments/Temas_03_Uso_Antimicrobianos.pdf). Acesso em: 19 jan. 2022.

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

UFC - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO WALTER  
CANTÍDIO DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ / HUWC -  
UFC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Programa de Gerenciamento da Terapia Antimicrobiana (Stewardship) em um Hospital Universitário

**Pesquisador:** Jorge Luiz Nobre Rodrigues

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 21510719.8.0000.5045

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.697.674

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo e prospectivo, descritivo, do tipo follow up onde cada paciente será controle dele mesmo. O período do estudo será de Fevereiro de 2018 a Dezembro de 2023, onde a inclusão dos pacientes será feita de fevereiro de 2018 a janeiro de 2023. A monitorização terapêutica dos antimicrobianos de reserva/estratégicos envolverá a análise sistemática e contínua de parâmetros clínico-laboratoriais (sinais vitais, hemograma, antibiograma, exames bioquímicos, evolução clínica do médico assistente, evolução da equipe interdisciplinar) de acordo com o Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos esses achados serão analisados de forma conjunta e sinergicamente todo o time interdisciplinar deve interagir com suas competências complementares, contemplando e direcionando as estratégias de otimização do uso dos antimicrobianos selecionadas para este estudo de acordo com o Protocolo da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas. A população do estudo será composta pelos pacientes em uso de antimicrobianos de reserva ou estratégicos internados nas unidades da instituição ou em atendimento ambulatorial. A coleta de dados (parâmetros clínico-laboratoriais e farmacoterapêuticos) será realizada diariamente pelo colaborador do Serviço de Farmácia do Hospital (SFH) ou pelos membros da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) através da análise da prescrição médica, prontuário, sistema informatizado da instituição e dos desfechos