

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

CURSO DE FARMÁCIA

DEISE REIS CARVALHO

**SUSCEPTIBILIDADE DE *Pseudomonas aeruginosa* À NOVA COMBINAÇÃO DE
BETA-LACTÂMICO COM INIBIDOR DA BETA-LACTAMASE, CEFTOLOZANE-
TAZOBACTAM**

Porto Alegre

2020

DEISE REIS CARVALHO

SUSCEPTIBILIDADE DE *Pseudomonas aeruginosa* À NOVA COMBINAÇÃO DE BETA-LACTÂMICO COM INIBIDOR DA BETA-LACTAMASE, CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, pelo Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador (a): Prof. (a). Dra. Juliana Caierão.

Porto Alegre

2020

Dedico esse trabalho aos meus pais, que, com muito esforço, me deram o suporte necessário para a realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pois sem ele seria impossível percorrer esse caminho.

Aos meus pais Luis Carlos Carvalho e Sandra Cecília Reis, pelo apoio incondicional, por sacrificarem o lazer e seus próprios sonhos para a realização dos meus. Agradeço por todo amor e zelo dedicado a mim durante toda a minha vida e durante minha trajetória de formação.

Ao amor da minha vida Douglas Vallada, por ser um grande parceiro de vida e pelas contribuições críticas durante a realização do trabalho.

A minha professora orientadora Dra. Juliana Caierão, pois sem ela a realização desse trabalho não seria possível. Agradeço não só a orientação, mas por compartilhar comigo parte de sua trajetória e me inspirar a ser melhor como ser humano e profissional.

Agradeço às colegas de laboratório, Gabriela Collar e Natália Kehl, aos amigos e colegas de faculdade, em especial Ana Groehs e Franciele Batista por tornarem a jornada mais leve.

Aos demais amigos que fiz nessa jornada e todos àqueles que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento e conclusão dessa etapa.

Aos meus familiares pela torcida e compreensão da minha ausência em tantos momentos.

“Saímos pelo mundo em busca de nossos sonhos e ideais. Muitas vezes, colocamos nos lugares inacessíveis o que está ao alcance das mãos.”

Paulo Coelho

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa is frequently associated with serious infections, affecting mainly hospitalized patients. Often, these microorganisms have a multiresistant profile, including resistance to carbapenems, generating about 35 and 33 thousand deaths yearly in the United States and Europe, respectively. Ceftolozane-tazobactam is the combination of a new beta-lactam with a beta-lactamase inhibitor, developed for the treatment of serious infections caused by *P. aeruginosa*. The purpose of this descriptive review is to compile information available in current scientific literature regarding the susceptibility and resistance mechanisms to ceftolozane-tazobactam in Brazil and worldwide. The overall susceptibility of *P. aeruginosa* is > 90%, except in cases of multidrug resistance, being reduced to 72.5-88%. In Brazil, epidemiological data of susceptibility to ceftolozane-tazobactam are still insufficient and stratified. Despite the limited time of clinical use, *P. aeruginosa* resistant to ceftolozane-tazobactam have been isolated globally. AmpC overexpression and mutations are the main resistance mechanisms reported, directly influencing and increasing MIC values. Resistance reported to this compound is worrying and reinforces the importance of systematic surveillance concerning prevalence of resistance and its mechanisms developed by *P. aeruginosa*.

Keywords: ceftolozane-tazobactam, *Pseudomonas aeruginosa*, susceptibility, mechanisms of resistance

INTRODUÇÃO

Pseudomonas aeruginosa são bacilos gram-negativos (BGN) ubiqüitários, oportunistas e frequentemente patogênicos¹. Entre as espécies, sem dúvidas, *Pseudomonas aeruginosa*, é a de maior importância clínica. É comumente isolada de pacientes hospitalizados, estando, algumas vezes, associada a infecções graves e potencialmente fatais². Entre essas infecções, destacam-se as intra-abdominais, do trato urogenital, de feridas, infecções em pacientes queimados, bacteremias, infecções respiratórias em pacientes portadores de fibrose cística³ e pneumonias hospitalares (incluindo as associadas à ventilação mecânica)⁴. Na maioria dos casos, os pacientes imunocomprometidos e/ou com comorbidades são mais vulneráveis a infecções causadas por essa bactéria, incluindo portadores de diabetes, cânceres, pacientes transplantados ou com outras imunodeficiências⁵.

O tratamento das infecções causadas por *P. aeruginosa* é um desafio de escala mundial, em virtude de esses microrganismos estarem frequentemente associados a fenótipos de multirresistência⁵. Vale ressaltar que são consideradas multirresistentes bactérias não suscetíveis a pelo menos um

agente em três ou mais classes de antimicrobianos, as quais seriam tipicamente suscetíveis⁶. Nesse contexto, a resistência aos carbapenêmicos tem um papel central, já que esses antimicrobianos são considerados de primeira escolha para tratar infecções causadas por patógenos gram-negativos multirresistentes (MDR)⁷.

De fato, a ocorrência de multirresistência resulta no aumento da morbidade e mortalidade de pacientes, se comparado às infecções causadas por patógenos susceptíveis aos antimicrobianos⁸. Segundo o relatório publicado pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em 2019, nos Estados Unidos ocorrem mais de 2,8 milhões de infecções causadas por patógenos resistentes aos antimicrobianos por ano, resultando em cerca de 35 mil mortes⁹. Na Europa, os dados publicados pelo *The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net), em 2018, revelam cerca de 670 mil casos de infecções causadas por patógenos resistentes aos antimicrobianos por ano, resultando em aproximadamente 33 mil mortes¹⁰.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), dos quatro patógenos gram-negativos alvos prioritários de pesquisas para o desenvolvimento de novos antimicrobianos, três deles são resistentes aos carbapenêmicos, sendo eles *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e bactérias da família *Enterobacteriaceae*¹¹.

De fato, a resistência aos carbapenêmicos somada à escassez de antimicrobianos para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas multirresistentes, tornaram-se um problema de saúde pública de dimensão global¹². Embora as enterobactérias tenham destaque quando se trata de resistência aos carbapenêmicos, alguns estudos de vigilância dos Estados Unidos destacam os BGNs não-fermentadores da glicose, como um dos principais patógenos resistentes aos carbapenêmicos¹³.

P. aeruginosa foi a primeira espécie resistente aos carbapenêmicos relatada na década de 1980⁷. De acordo com dados epidemiológicos publicados pelo EARS-Net, as infecções causadas por *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos têm aumentado em frequência. Em 2013, cerca de 13,6%¹⁴ dos isolados de *P. aeruginosa* eram resistentes aos carbapenêmicos, aumentando para 15%¹⁵ em 2016 e atingindo, em 2018, 17,2% na Europa¹⁰. Labarca *et al.*¹⁶, Cai, *et al.*¹², e Palavutitotai, *et al.*¹⁷ relataram percentuais de

resistência aos carbapenêmicos entre *P. aeruginosa* de 66%; 60,3% e 39,6% respectivamente. É importante ressaltar que esses percentuais são variáveis de acordo com a região geográfica e população bacteriana avaliada¹⁷.

No Brasil, alguns estudos realizados entre 2012 e 2017 em hospitais universitários da região Sudeste estimaram cerca de 37,66% a 45,8% de *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos¹⁸⁻²⁰. No entanto, os dados epidemiológicos brasileiros sobre resistência são, ainda, limitados e estratificados por regiões. Nesse contexto, estudos de vigilância epidemiológica sistemáticos são importantes para o monitoramento da ocorrência de multirresistência, em especial, a resistência aos carbapenêmicos em *P. aeruginosa*, para as quais opções terapêuticas podem ser bastante limitadas.

Estudos têm sido conduzidos nos últimos anos buscando alternativas para esse problema e com isso, alguns poucos novos antimicrobianos estão disponíveis para uso clínico⁷. Dentre eles, estão as novas combinações de beta-lactâmicos com inibidores de enzimas beta-lactamases²¹, tais como ceftazidima-avibactam, ceftolozane-tazobactam²², imipenem-relebactam e meropenem-vaborbactam²³.

Ceftolozane-tazobactam é considerado um agente antipseudomonas²¹. Seu uso clínico foi aprovado em dezembro de 2014, pelo FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos, como uma alternativa de tratamento de infecções intra-abdominais complicadas (IAIc), infecções do trato urinário complexas (ITUc) e pneumonias (incluindo as relacionadas à ventilação mecânica)²⁴. Na Europa, o uso do medicamento foi autorizado pela EMA (*European Medicines Agency*) em 2015, indicado para o tratamento de infecções complicadas do trato urinário (ITUc), pielonefrite aguda e infecções intra-abdominais complicadas (IAIc)²⁵. Por sua vez, no Brasil, foi aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) no ano de 2018, para as mesmas indicações clínicas definidas pelo FDA²⁶.

As cefalosporinas pertencem à classe dos β -lactâmicos e consistem estruturalmente na fusão do anel β -lactâmico com o anel di-hidrotiazina (Figura 1), o que resulta em um aumento de seu espectro de ação, em relação às penicilinas. Além disso, são mais resistentes a várias β -lactamases e possuem maior tempo de meia-vida³. Em geral, o mecanismo de ação dos β -lactâmicos se baseia na ligação do fármaco às PBPs (Proteínas Ligadoras de Penicilina),

inibindo a síntese da parede celular bacteriana, através da inibição da reação cruzada entre as moléculas de peptidoglicano, que formam a parede celular da bactéria²⁷.

O ceftolozane (Figura 2) é uma cefalosporina, estruturalmente semelhante à ceftazidima²², porém com a adição de um anel pirazol no terceiro carbono da cadeia lateral, que tem a função de evitar a hidrólise do anel beta-lactâmico, através de impedimento estérico²⁸. Deste modo, o fármaco torna-se estável contra β -lactamases do tipo AmpC (cefalosporinase característica de *P. aeruginosa*)²², o que é um diferencial porque suas características químicas contribuem para a atividade antipseudomonas²⁴. Outro motivo pelo qual o ceftolozane é considerado um agente antipseudomonas é a sua afinidade por PBPs específicas essenciais dessas bactérias (PBP1b, PBP1c, PBP2 e PBP3), o que torna seu uso mais vantajoso nessa situação, comparado à ceftazidima e ao carbapenêmico imipenem²¹.

Por sua vez, o tazobactam (Figura 3) é um beta-lactâmico inibidor de beta-lactamase, que potencializa o efeito do ceftolozane, devido a sua ação contra as β -lactamases não carbapenemases das classes A (incluindo beta-lactamases de espectro estendido – ESBLs), C e D^{12,21,24}. Seu mecanismo de ação consiste na proteção do ceftolozane contra a hidrólise, através da ligação irreversível com a serina presente no sítio ativo dessas enzimas^{21,22}.

Como ceftolozane não é estável à ação de carbapenemases e tazobactam não é capaz de inibir essas enzimas, ceftolozane-tazobactam não é ativo contra isolados produtores de carbapenemases²⁴. No entanto, apresenta atividade contra *P. aeruginosa* resistentes aos carbapenêmicos, decorrente da hiperprodução de AmpC associada a mecanismos inespecíficos, tais como alteração de porinas ou hiperprodução de bombas de efluxo²¹.

Apesar das vantagens descritas anteriormente, o uso de ceftolozane-tazobactam para o tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa* exige atenção. Isso porque, desde sua aprovação, existem diversos relatos de recuperação de isolados dessa espécie resistente a essa combinação²⁵.

Assim, para garantir a utilização do ceftolozane-tazobactam de forma racional e eficaz, torna-se essencial o conhecimento de dados epidemiológicos a respeito da resistência a esse fármaco, bem como dos mecanismos de resistência envolvidos. O objetivo dessa revisão descritiva é compilar as

informações disponíveis na literatura científica atual no que tange esses dois aspectos relacionados ao uso de ceftolozane-tazobactam no Brasil e no mundo.

SUSCEPTIBILIDADE EM *P. aeruginosa*

P. aeruginosa apresenta resistência intrínseca a diversos antimicrobianos, reduzindo as opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por essa espécie²⁹. De fato, beta-lactâmicos tais como, ampicilina, amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, ceftriaxona, cefotaxima, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefadroxil e ertapenem³⁰, além de ácido nalidíxico, cloranfenicol, tetraciclina, macrolídeos, sulfametoxazol-trimetoprim e rifampicina fazem parte da lista de compostos para os quais *P. aeruginosa* é intrinsecamente resistente³¹.

Sendo assim, os principais antimicrobianos para o tratamento de infecções causadas por essa espécie são algumas cefalosporinas (ceftazidima e cefepime), penicilinas associadas a inibidores da beta-lactamase (piperacilina-tazobactam), monobactâmicos (aztreonam), carbapenêmicos (imipenem, meropenem e doripenem), aminoglicosídeos (gentamicina, tobramicina e amicacina), fluorquinolonas (ciprofloxacino e levofloxacino), derivados do ácido fosfônico (fosfomicina) e as polimixinas (colistina e polimixina B)³².

Dentre esses, os carbapenêmicos, conforme comentado anteriormente, representam uma das principais opções terapêuticas para o tratamento de infecções complicadas causadas por BGNs, incluindo a *P. aeruginosa*. No entanto, a emergência e disseminação de resistência a eles tem imposto um desafio a nível mundial³³. As polimixinas, em alguns casos de multirresistência, são as únicas opções terapêuticas disponíveis, devido a sua estrutura química peculiar, que difere dos demais antimicrobianos disponíveis³². Contudo, o uso das polimixinas não é prioritariamente recomendado e essa classe tem sido considerada a última linha terapêutica, devido à sua estreita janela terapêutica, que tem como principal efeito adverso o alto risco de nefrotoxicidade associado³⁴.

O número de fármacos recentemente aprovados para uso antipseudomonas é desproporcional ao índice de resistência emergente³⁵. Entre os antimicrobianos recentemente aprovados contra *P. aeruginosa* MDR, além de

ceftolozane-tazobactam, destacam-se cefiderocol (aprovado pelo FDA em 2019), murepavadina^{32,35}, imipenem-relebactam e cefepime-zidebactam²².

A multirresistência em *P. aeruginosa* tem sido considerado um problema há alguns anos⁶. Um estudo comparativo publicado em 2012, por Fehlberg *et al.*²⁹ avaliou isolados de *P. aeruginosa* coletados de infecções de corrente sanguínea brasileiros (n=82) e norte-americanos (n=40), demonstrando percentuais significativos de resistência aos fármacos de uso clínico considerados antipseudomonas. No Brasil, as taxas de resistência foram maiores que nos Estados Unidos. Os compostos testados foram aztreonam, apresentando resistência de 43,9% no Brasil, piperacilina-tazobactam (40,2%), ceftazidima (40,2%), cefepime (20,7%), ciprofloxacino (52,2%), meropenem (37,8%), imipenem (28,1%), gentamicina (42,7%) e amicacina (28%).

Nesse sentido, o surgimento do ceftolozane-tazobactam tornou-se uma alternativa de tratamento no que diz respeito a isolados MDR^{21,22,24}. Entretanto, alguns estudos têm relatado casos de patógenos MDR resistentes a essa combinação³⁶, reforçando a necessidade de investigações e rastreabilidade dos mecanismos de resistência desenvolvidos por esses isolados.

A Tabela 1 apresenta dados de suscetibilidade global de isolados de *P. aeruginosa* ao ceftalozane-tazobactam, publicados nos últimos 5 anos. Tais estudos compararam a susceptibilidade ao ceftolozane-tazobactam à suscetibilidade aos antimicrobianos usualmente empregados na clínica como antipseudomonas, tais como amicacina, cefepime, ceftazidima, gentamicina, levofloxacino, meropenem, piperacilina-tazobactam e colistina.

Segundo as diretrizes publicadas pelo *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI)³⁷ e *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease* (EUCAST)³⁸, *P. aeruginosa* é considerada suscetível ao ceftolozane-tazobactam quando apresenta concentração inibitória mínima (CIM) ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ ^{37,38} e é resistente quando CIM ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$ e ≥ 16 $\mu\text{g/mL}$ pelo EUCAST³⁸ e CLSI³⁷, respectivamente. Note-se que, para a detecção laboratorial da atividade *in vitro* do ceftolozane-tazobactam, a concentração de tazobactam é fixa (4 $\mu\text{g/mL}$)²¹.

Suscetibilidade ao ceftolozane-tazobactam - Global

De forma geral, a suscetibilidade ao ceftolozane-tazobactam em *P. aeruginosa* é bastante semelhante em termos mundiais, apresentando algumas variações considerando a região geográfica e a população bacteriana avaliada, conforme ilustrado no Gráfico 1.

Shortridge *et al.*³⁹ analisaram a atividade *in vitro* do ceftolozane-tazobactam em isolados de BGNs (n = 3176) recuperados nos Estados Unidos, entre 2013 a 2015, de pacientes com infecção de corrente sanguínea (ICS). Dentre eles, 355 eram de *P. aeruginosa*. O estudo demonstrou que 97,5%, dos isolados de *P. aeruginosa* eram suscetíveis ao ceftolozane-tazobactam. Além disso, essa combinação foi o composto mais ativo quando comparado às outras cefalosporinas antipseudomonas e demais antibióticos, perdendo apenas para a colistina. Com relação aos isolados resistentes ao meropenem (n = 64), o ceftolozane-tazobactam apresentou 85,9% de suscetibilidade.

Carvalhoes *et al.*⁴⁰ mostram um percentual de suscetibilidade semelhante ao estudo anterior, avaliando isolados coletados de pacientes com pneumonia hospitalar, entre 2015 e 2017. Nesse estudo, o número de isolados de *P. aeruginosa* foi praticamente o triplo (n=1531) do estudo anterior, apresentando 97,5% de isolados suscetíveis ao ceftolozane-tazobactam, com CIM_{50/90} de 0,5/2 µg/mL, demonstrando excelente atividade dessa combinação. Os autores também apresentaram os valores de CIM_{50/90} necessários para inibir os isolados resistentes ao meropenem (n = 307), que foi de 1/4 µg/mL. Nessa população específica, o ceftolozane-tazobactam apresentou 90,8% de suscetibilidade.

De modo geral, os estudos norte-americanos realizados entre 2012 e 2018 demonstram suscetibilidade > 90% para os isolados de *P. aeruginosa* ao ceftolozane-tazobactam^{41,42,43,44}, exceto o estudo publicado por Humphries *et al.*⁴⁵, que analisou 309 isolados de *P. aeruginosa* resistentes aos beta-lactâmicos, no qual 72,5% dos isolados foram suscetíveis ao ceftolozane-tazobactam. Essa queda na suscetibilidade possivelmente ocorreu em decorrência de um número de isolados produtores de carbapenemases maior, em comparação aos outros estudos. Embora a suscetibilidade seja menor, em relação aos demais estudos, ainda se trata de um resultado satisfatório, visto que o ceftolozane-tazobactam, comparado aos outros compostos testados

(ceftazidima-avibactam, ceftazidima, cefepime, meropenem, imipenem, piperacilina-tazobactam), apresentou melhor atividade.

Com relação aos estudos europeus, realizados no mesmo período, nota-se uma ligeira redução na suscetibilidade dos isolados de *P. aeruginosa* ao ceftolozane-tazobactam. Os estudos apresentando maiores percentuais de suscetibilidade foram publicados por Fernández *et al.*⁴⁶ e Tato *et al.*⁴⁷, demonstrando 94,7% (CIM_{50/90} = 1/4 µg/mL) e 94,4% (CIM_{50/90} = 0,5/4 µg/mL) de suscetibilidade, respectivamente. Nesses estudos, isolados resistentes aos carbapenêmicos também foram analisados separadamente. Fernández *et al.*⁴⁶ constatou que 24,5% (utilizando pontos de corte do EUCAST) e 36,1% (utilizando pontos de corte do CLSI) dos isolados analisados (n=97) apresentaram resistência ao meropenem. De acordo com as diretrizes do EUCAST, 78,4% desses isolados foram suscetíveis ao ceftolozane-tazobactam. Tato *et al.*⁴⁷, constatou que dentre os 177 (35,4%) isolados resistentes ao meropenem, 85,3% eram suscetíveis ao ceftolozane-tazobactam. É possível que essa ligeira redução na suscetibilidade ao ceftolozane-tazobactam em relação aos estudos norte-americanos seja mais uma consequência da aplicação dos pontos de corte mais conservadores do EUCAST do que uma variação na atividade do ceftolozane-tazobactam.

De forma geral, na Europa, mais de 90% dos isolados de *P. aeruginosa* foram suscetíveis ao ceftolozane-tazobactam^{48,49,50,51,52}, exceto em estudos que analisaram especificamente isolados de *P. aeruginosa* resistentes aos beta-lactâmicos, tais como os realizados na Turquia⁵³ e na França⁵⁴, cuja suscetibilidade ao ceftolozane-tazobactam apresentada foi de 82,4 e 88%, respectivamente. Como esperado, foi observado um aumento na CIM_{50/90} nessa situação, sendo 1/ >256 µg/mL, no estudo turco e 2/6 µg/mL, no estudo francês, devido possivelmente à avaliação de população bacteriana produtora de carbapenemases.

Estudos realizados no continente asiático reiteram os dados apresentados por estudos americanos e europeus.^{55,56} Ao analisar os dados apresentados na tabela 1, fica evidente que, com o passar do tempo, há um aumento na CIM necessária para inibir 50% da população bacteriana, acompanhado de uma leve redução na suscetibilidade ao ceftolozane-tazobactam em isolados de *P. aeruginosa*. Embora variações nas populações estudadas possam justificar

parcialmente esse fato, o desenvolvimento de mecanismos de resistência por parte dos microrganismos como consequência da pressão seletiva do uso do antimicrobiano tem relação direta com esse aumento na CIM.

Suscetibilidade ao ceftolozane-tazobactam - América Latina

Em relação à América Latina, a suscetibilidade ao ceftolozane-tazobactam é levemente mais baixa do que reportado nos Estados Unidos e na Europa e isso pode ser justificado, pelo menos parcialmente, pela endemicidade de isolados produtores de carbapenemases em algumas regiões desse continente. Um estudo multicêntrico foi realizado de 2013 a 2015⁵⁷ com isolados de quatro países da América Latina (Argentina, Brasil, Chile e México) com o objetivo de avaliar a atividade *in vitro* do ceftolozane-tazobactam para o tratamento de infecções relacionadas aos cuidados de saúde. Ao todo, foram coletados 537 isolados de *P. aeruginosa*, destes 86,8% foram suscetíveis ao ceftolozane-tazobactam (CIM_{50/90} = 0,5/16 µg/mL). Por sua vez, dentre os isolados resistentes aos carbapenêmicos (n = 192) a suscetibilidade caiu para 66,1% com um leve aumento nas CIM_{50/90} (2 / >32). Vale ressaltar que o Chile foi o país em que os isolados apresentaram menor percentual de suscetibilidade ao ceftolozane-tazobactam (77,5%), e o Brasil teve o maior percentual de isolados suscetíveis (90,6%).

Em outro estudo multicêntrico global de vigilância⁵⁸ (2015 - 2017), foram analisados isolados de *P. aeruginosa* da América do Norte, Europa, Ásia e também da América Latina. No continente latino-americano, foram coletados 622 isolados de *P. aeruginosa*, com 90,8% de suscetibilidade ao ceftolozane-tazobactam (CIM_{50/90} = 0,5/4 µg/mL).

Suscetibilidade ao ceftolozane-tazobactam - no Brasil

Em relação ao Brasil, os dados são, ainda, bastante estratificados e limitados. Beirão *et al.*⁵⁹ e Tuon *et al.*⁶⁰ publicaram estudos recentes avaliando a atividade *in vitro* do ceftolozane-tazobactam em isolados de BGNs, incluindo *P. aeruginosa*, coletados entre 2016 e 2017, de pacientes com infecções do trato urinário, intra-abdominais e do trato respiratório inferior. Foram coletados 258⁵⁹

e 132⁶⁰ isolados de *P. aeruginosa* em cada estudo e a CIM_{50/90} foi 1/4 µg/mL⁵⁹ e 1/16 µg/mL⁶⁰, com um percentual de suscetibilidade bastante semelhante de 90,9 e 84,9%, respectivamente.

Em ambos os estudos, os isolados de *P. aeruginosa* apresentaram boa suscetibilidade ao ceftolozane-tazobactam, porém eles relatam um percentual em torno de 10% de isolados resistentes. Tal resistência pode estar associada à produção de carbapenemases, mas, também, à emergência de isolados resistentes ao ceftolozane-tazobactam, o que pode reduzir a vida-útil desse composto como opção terapêutica.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA DE *P. aeruginosa* AO CEFTOLOZONE-TAZOBCATAM

Conforme discutido nas sessões anteriores, *P. aeruginosa* frequentemente se apresenta com multirresistência aos antimicrobianos, seja através de mecanismos intrínsecos ou adquiridos⁶¹. Frequentemente, esses patógenos são resistentes aos beta-lactâmicos²⁹, o que é um problema já que esses antimicrobianos são bastante empregados no tratamento de diversas infecções.

O principal mecanismo envolvido na resistência aos beta-lactâmicos é a aquisição de beta-lactamases exógenas das classes A (ESBLs – beta-lactamases de espectro estendido e carbapenemases), B (MBLs - metalo-beta-lactamase) e D (oxacilinases – OXAs, com atividade de cefalosporinases e carbapenemases), através da transferência horizontal de genes²¹. Além disso, as mutações cromossômicas também são descritas na literatura, tais como a repressão ou a inativação de porinas, regulação de bombas de efluxo, modificação do alvo de PBPs e hiperexpressão de beta-lactamases AmpC⁶².

Ceftolozane-tazobactam surge como uma alternativa no tratamento de infecções por *P. aeruginosa* multirresistentes, incluindo aquelas resistentes aos carbapenêmicos por mecanismos que não a produção de carbapenemases, o que ocorre com relativa frequência nessa espécie.

No entanto, considerando que isolados produtores de carbapenemases podem ser endêmicos em algumas regiões, o uso de ceftolozane-tazobactam como opção terapêutica eficiente pode ser comprometido em alguns cenários.

Além disso, a resistência a essa nova combinação tem sido descrita, a despeito do seu curto tempo de utilização terapêutica.

Os mecanismos de resistência de *P. aeruginosa* ao ceftolozane-tazobactam relatados até então consistem, essencialmente, em mutações que resultam na superexpressão associada a modificações estruturais de AmpC⁶³, além de mutações em PBPs específicas dessa espécie (PBP1a, PBP1b, PBP2, PBP3, PBP4 e PBP5/6), reduzindo a afinidade do fármaco pelo seu sítio ativo⁶². Porém, tem sido demonstrado que, para que ocorra desenvolvimento de resistência ao ceftolozane-tazobactam, é necessário o acúmulo de mutações nos genes associados à produção de AmpC devido a maior estabilidade desse composto a essas mutações, em relação a outras cefalosporinas^{36,64}.

A tabela 2 apresenta as principais alterações em AmpC relatadas em estudos recentes, relacionadas a resistência ao ceftolozane-tazobactam em isolados de *P. aeruginosa*^{36,62,64,65,66,67}, as quais demonstram relação com aumento da CIM₅₀ de ceftolozane-tazobactam. A mutação E221K é bastante importante nesse contexto, pois está relacionada a mudanças na conformação do sítio ativo do ceftolozane-tazobactam (na hélice H10 da região R2)⁶³, favorecendo sua hidrólise e conseqüentemente um aumento na CIM desse composto, em até 128 vezes⁶⁸ para isolados multirresistentes, em comparação aos isolados selvagens.

Arca-Suárez *et al.*⁶⁵ descrevem pela primeira vez a alteração Asp245Asn em AmpC, também relacionada a mudança conformacional na hélice H10, no sítio ativo do ceftolozane-tazobactam e, além disso, descreveram a mutação Thr428Pro no gene *dacB* (que codifica PBP4). O estudo publicado por Fernández-Esgueva *et al.*⁶⁹ descreve a alteração G183V pela primeira vez, além das alterações já descritas o que reforça a necessidade contínua de caracterização da resistência ao ceftolozane-tazobactam.

Interessantemente, algumas das mutações parecem implicar em um aumento da suscetibilidade a alguns compostos, tais como piperacilina-tazobactam^{64,65} imipenem e cefepime⁶⁴, possivelmente reduzindo a capacidade hidrolítica de AmpC a esses antimicrobianos.

Tais alterações em AmpC ocorrem principalmente após a exposição dos pacientes ao ceftolozane-tazobactam, ao longo do tratamento⁶⁹, dificultando o manejo da infecção. São necessários mais estudos para estabelecer quais

dessas mutações irão se apresentar mais estáveis e, também, se será possível estabelecer algum marcador genético para a determinação da resistência através de testes moleculares direcionados.

Em relação à epidemiologia molecular, alguns autores têm caracterizado alguns clones associados à resistência ao ceftolozane-tazobactam. Skoglund *et al.*⁶⁶ relataram em seu estudo as *sequence type* ST111 e ST308 associados a resistência ao ceftolozane-tazobactam. Outras ST têm sido associadas ao desenvolvimento de resistência ao ceftolozane-tazobactam, incluindo ST1182 e a ST175⁶⁹. Nesse contexto, o clone ST175, difundido globalmente⁷⁰, deve ser destacado, por estar tipicamente associado deficiência de OprD e hiperprodução de AmpC⁶⁴. Os estudos de epidemiologia molecular com foco em isolados resistentes ao ceftolozane-tazobactam ainda são escassos, o que reforça a necessidade de monitoramento, para fins de controle epidemiológico.

CONCLUSÃO

A ocorrência de multirresistência, incluindo a resistência aos carbapenêmicos, em isolados de *P. aeruginosa* é um desafio para o tratamento das infecções. O arsenal terapêutico disponível carece de novas opções e foi nesse contexto que ceftolozane-tazobactam foi recentemente aprovado pela ANVISA para uso clínico, especialmente como fármaco antipseudomonas.

À princípio, sua atividade é promissora nos isolados de *P. aeruginosa* não produtores de carbapenemases, com suscetibilidade geral de 80 a 98%. Em cenários onde isolados produtores de carbapenemases é endêmico, a eficácia do ceftolozane-tazobactam fica bastante limitada. Além disso, apesar do restrito tempo de uso terapêutico, isolados resistentes já têm sido descritos.

Tal resistência está associada, principalmente, a mutações nos genes que codificam AmpC, levando a alterações que diminuem a estabilidade do composto à enzima. O fato de essas mutações aparecerem, predominantemente, ao longo do tratamento, reitera a necessidade de estudos de vigilância epidemiológica sistemáticos com o objetivo de monitorar os índices de resistência ao ceftolozane-tazobactam, bem como elucidar os mecanismos de resistência associados. Dessa forma, será possível otimizar a utilização do ceftolozane-

tazobactam em um cenário de limitadas opções terapêuticas contra *P. aeruginosa* multirresistentes.

Referências Bibliográficas:

1. Lund-Palau H, Turnbull AR, Bush A, Bardin E, Cameron L, Soren O, Wierre-Gore N, Alton EW, Bundy JG, Connett G, Faust SN, Filloux A, Freemont P, Jones A, Khoo V, Morales S, Murphy R, Pabary R, Simbo A, Schelenz S, Takats Z, Webb J, Williams HD, Davies JC. Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Expert Rev Respir Med*. 2016 Jun;10(6):685-97. doi: 10.1080/17476348.2016.1177460. Epub 2016 May 13. PMID: 27175979.
2. Nathwani D, Raman G, Sulham K, Gavaghan M, Menon V. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014;3(1):32. Published 2014 Oct 20. doi:10.1186/2047-2994-3-32
3. Zhanel, G.G., Chung, P., Adam, H. *et al.* Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination with Activity Against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs* 74, 31–51 (2014). <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0168-2>
4. Lupia T, Corcione S, Mornese Pinna S, De Rosa FG. New cephalosporins for the treatment of pneumonia in internal medicine wards. *J Thorac Dis*. 2020 Jul;12(7):3747-3763. doi: 10.21037/jtd-20-417. PMID: 32802454; PMCID: PMC7399401.
5. Curran CS, Bolig T, Torabi-Parizi P. Mechanisms and Targeted Therapies for Pseudomonas aeruginosa Lung Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):708-727. doi:10.1164/rccm.201705-1043SO
6. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21793988
7. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S565-S575. doi: 10.1093/cid/ciz830. PMID: 31724043; PMCID: PMC6853760.
8. Chiotos K, Han JH, Tamma PD. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *Curr Infect Dis Rep*. 2016 Jan;18(1):2. doi: 10.1007/s11908-015-0510-9. PMID: 26711126; PMCID: PMC4975038.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>. Acesso em: 05/10/2020.
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. 2018. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>. Acesso em: 05/10/2020.
11. World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/infection-prevention/publications/guidelines-cre/en/>. Acesso em: 30/08/2020.
12. Cai B, Echols R, Magee G, Arjona Ferreira JC, Morgan G, Ariyasu M, Sawada T, Nagata TD. Prevalence of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections in the United States Predominated by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum*

- Infect Dis. 2017 Aug 16;4(3):ofx176. doi: 10.1093/ofid/ofx176. PMID: 29026867; PMCID: PMC5629822.
13. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S521-S528. doi: 10.1093/cid/ciz824. PMID: 31724045; PMCID: PMC6853758.
 14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2013. 2013. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2013>. Acesso em 05/10/2020.
 15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. 2016. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2016>. Acesso em: 05/10/2020.
 16. Labarca JA, Salles MJ, Seas C, Guzmán-Blanco M. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(2):276-92. doi: 10.3109/1040841X.2014.940494. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25159043.
 17. Palavutitotai N, Jitmuang A, Tongchai S, Kiratisin P, Angkasekwinai N. Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *PLoS One*. 2018 Feb 22;13(2):e0193431. doi: 10.1371/journal.pone.0193431. PMID: 29470531; PMCID: PMC5823452.
 18. Tuon FF, Gortz LW, Rocha JL. Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and the adequacy of antibiotic therapy. *Braz J Infect Dis*. 2012 Jul-Aug;16(4):351-6. doi: 10.1016/j.bjid.2012.06.009. PMID: 22846123. Era 12
 19. Dantas RC, Ferreira ML, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. *J Med Microbiol*. 2014 Dec;63(Pt 12):1679-1687. doi: 10.1099/jmm.0.073262-0. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25261066. – Era 13
 20. Rossi Gonçalves I, Dantas RCC, Ferreira ML, Batistão DWDF, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenem: associação com genes de virulência e formação de biofilme. *Braz J Microbiol*. 2017; 48 (2): 211-217. doi: 10.1016 / j.bjm.2016.11.004
 21. Maseda E, Aguilar L, Gimenez MJ, Gilsanz F. Ceftolozane/tazobactam (CXA 201) for the treatment of intra-abdominal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(11):1311-1324. doi:10.1586/14787210.2014.950230
 22. van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis*. 2016 Jul 15;63(2):234-41. doi: 10.1093/cid/ciw243. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27098166; PMCID: PMC4928383.
 23. Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Zhanel M, Lagacé-Wiens PRS, Walkty A, Denisuk A, Golden A, Gin AS, Hoban DJ, Lynch JP 3rd, Karlowsky JA. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs*. 2018 Jan;78(1):65-98. doi: 10.1007/s40265-017-0851-9. Erratum in: *Drugs*. 2018 May 10;: PMID: 29230684.
 24. Papp-Wallace KM, Bonomo RA. New β -Lactamase Inhibitors in the Clinic. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(2):441-464. doi:10.1016/j.idc.2016.02.007
 25. Shortridge D, Duncan LR, Pfaller MA, Flamm RK. Activity of ceftolozane-tazobactam and comparators when tested against Gram-negative isolates collected from paediatric patients in the USA and Europe between 2012 and 2016 as part of a global surveillance programme. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 May;53(5):637-643. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.01.015. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30716448.

26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta do registro de aprovação do Zerbaxa. 2018. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351211574201628/>. Acesso em: 05/10/2020.
27. Bush K, Bradford PA. β -Lactamas e Inibidores de β -Lactamase: Uma Visão Geral. Cold Spring Harb Perspect Med . 2016; 6 (8): a025247. Publicado em 1º de agosto de 2016 doi: 10.1101 / cshperspect.a025247
28. Olarte-Luis T, Cáceres-Galíndez D, Cortés JA. Nuevas cefalosporinas [New cephalosporins]. Rev Chilena Infectol. 2018;35(5):465-475. Spanish. doi: 10.4067/s0716-10182018000500465. PMID: 30724992.
29. Fehlberg LC, Xavier DE, Peraro PP, Marra AR, Edmond MB, Gales AC. Beta-lactam resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* strains causing bloodstream infections: comparative results between Brazilian and American isolates. Microb Drug Resist. 2012 Aug;18(4):402-7. doi: 10.1089/mdr.2011.0174. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22455540.
30. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Intrinsic Resistance and Exceptional Phenotypes Tables. 2016. Disponível em: https://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/. Acesso em: 05/10/2020.
31. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Microbiol Infect. 2005 Jul;11 Suppl 4:17-32. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01161.x. PMID: 15953020.
32. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, Benito N, Grau S. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. Clin Microbiol Rev. 2019 Aug 28;32(4):e00031-19. doi: 10.1128/CMR.00031-19. PMID: 31462403; PMCID: PMC6730496.
33. Mirza HC, Hortaç E, Koçak AA, Demirkaya MH, Yayla B, Güçlü AÜ, Başustaoğlu A. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against clinical isolates of meropenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*: A two-centre study. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Mar;20:334-338. doi: 10.1016/j.jgar.2019.09.016. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31568882.
34. Sorlí L, Luque S, Segura C, et al. Impact of colistin plasma levels on the clinical outcome of patients with infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. BMC Infect Dis. 2017;17(1):11. Published 2017 Jan 5. doi:10.1186/s12879-016-2117-7.
35. Tümmler B. Emerging therapies against infections with *Pseudomonas aeruginosa*. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1371. Published 2019 Aug 7. doi:10.12688/f1000research.19509.1
36. Haidar G, Philips NJ, Shields RK, Snyder D, Cheng S, Potoski BA, Doi Y, Hao B, Press EG, Cooper VS, Clancy CJ, Nguyen MH. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. Clin Infect Dis. 2017 Jul 1;65(1):110-120. doi: 10.1093/cid/cix182. PMID: 29017262; PMCID: PMC5848332.
37. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2020. Disponível em: <https://clsi.org/>. Acesso em: 20/09/2020.
38. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). 2020. Disponível em: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Acesso em: 20/09/2020.
39. Shortridge D, Pfaller MA, Castanheira M, Flamm RK. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* collected from patients with bloodstream infections isolated in United States hospitals (2013-2015) as part of the Program to Assess Ceftolozane-Tazobactam Susceptibility (PACTS) surveillance program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2018 Oct;92(2):158-163. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.05.011. Epub 2018 May 18. PMID: 29891184.
40. Carvalhaes CG, Castanheira M, Sader HS, Flamm RK, Shortridge D. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against gram-negative contemporary (2015-

- 2017) isolates from hospitalized patients with pneumonia in US medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 May;94(1):93-102. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.11.021. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30642717.
41. Sader HS, Flamm RK, Carvalhaes CG, Castanheira M. Comparison of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam in vitro activities when tested against gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in United States medical centers (2017-2018). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020 Mar;96(3):114833. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.05.005. Epub 2019 May 10. PMID: 31924426.
 42. Castanheira M, Duncan LR, Mendes RE, Sader HS, Shortridge D. Activity of Ceftolozane-Tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae Isolates Collected from Respiratory Tract Specimens of Hospitalized Patients in the United States during 2013 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Feb 23;62(3):e02125-17. doi: 10.1128/AAC.02125-17. PMID: 29263073; PMCID: PMC5826161.
 43. Grupper M, Sutherland C, Nicolau DP. Multicenter Evaluation of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam Inhibitory Activity against Meropenem-Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* from Blood, Respiratory Tract, and Wounds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Sep 22;61(10):e00875-17. doi: 10.1128/AAC.00875-17. PMID: 28739780; PMCID: PMC5610483.
 44. Shortridge D, Castanheira M, Pfaller MA, Flamm RK. Ceftolozane-Tazobactam Activity against *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates from U.S. Hospitals: Report from the PACTS Antimicrobial Surveillance Program, 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Jun 27;61(7):e00465-17. doi: 10.1128/AAC.00465-17. PMID: 28483953; PMCID: PMC5487642.
 45. Humphries RM, Hindler JA, Wong-Beringer A, Miller SA. Activity of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam against Beta-Lactam-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Nov 22;61(12):e01858-17. doi: 10.1128/AAC.01858-17. PMID: 28993338; PMCID: PMC5700315.
 46. García-Fernández S, García-Castillo M, Melo-Cristino J, Pinto MF, Gonçalves E, Alves V, Vieira AR, Ramalheira E, Sancho L, Diogo J, Ferreira R, Silva D, Chaves C, Pássaro L, Paixão L, Cantón R; STEP Study Group. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* causing urinary, intra-abdominal and lower respiratory tract infections in intensive care units in Portugal: The STEP multicenter study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;55(3):105887. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105887. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31926283.
 47. Tato M, García-Castillo M, Bofarull AM, Cantón R; CENIT Study Group. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae recovered in Spanish medical centres: Results of the CENIT study. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Nov;46(5):502-10. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.004. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26315199.
 48. Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Jun;43(6):533-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.032. Epub 2014 Mar 26. PMID: 24856078.
 49. Pfaller MA, Bassetti M, Duncan LR, Castanheira M. Ceftolozane/tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* causing urinary tract and intraabdominal infections in Europe: report from an antimicrobial surveillance programme (2012-15). *J Antimicrob Chemother*. 2017 May 1;72(5):1386-1395. doi: 10.1093/jac/dkx009. PMID: 28165526.
 50. García-Fernández S, García-Castillo M, Bou G, Calvo J, Cercenado E, Delgado M, Pitart C, Mulet X, Tormo N, Mendoza DL, Díaz-Regañón J, Cantón R; SUPERIOR Study Group. Activity of ceftolozane/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacterales isolates recovered from intensive care unit patients in Spain: The

- SUPERIOR multicentre study. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 May;53(5):682-688. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.02.004. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30769199.
51. Giani T, Arena F, Pollini S, Di Pilato V, D'Andrea MM, Henrici De Angelis L, Bassetti M, Rossolini GM; Pseudomonas aeruginosa Working Group. Italian nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* from invasive infections: activity of ceftolozane/tazobactam and comparators, and molecular epidemiology of carbapenemase producers. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Mar 1;73(3):664-671. doi: 10.1093/jac/dkx453. PMID: 29216350.
 52. Sader HS, Carvalhaes CG, Duncan LR, Flamm RK, Shortridge D. Susceptibility trends of ceftolozane/tazobactam and comparators when tested against European Gram-negative bacterial surveillance isolates collected during 2012-18. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Oct 1;75(10):2907-2913. doi: 10.1093/jac/dkaa278. PMID: 32653914.
 53. Mirza HC, Hortaç E, Koçak AA, Demirkaya MH, Yayla B, Güçlü AÜ, Başustaoğlu A. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against clinical isolates of meropenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*: A two-centre study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Mar;20:334-338. doi: 10.1016/j.jgar.2019.09.016. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31568882.
 54. Viala B, Zaidi FZ, Bastide M, Dumont Y, Le Moing V, Jean-Pierre H, Godreuil S. Assessment of the In Vitro Activities of Ceftolozane/Tazobactam and Ceftazidime/Avibactam in a Collection of Beta-Lactam-Resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates at Montpellier University Hospital, France. *Microb Drug Resist*. 2019 Nov;25(9):1325-1329. doi: 10.1089/mdr.2018.0439. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31225764.
 55. Pfaller MA, Shortridge D, Sader HS, Castanheira M, Flamm RK. Ceftolozane/tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* causing healthcare-associated infections in the Asia-Pacific region (minus China, Australia and New Zealand): report from an Antimicrobial Surveillance Programme (2013-2015). *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Feb;51(2):181-189. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.016. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28993143.
 56. Yin D, Wu S, Yang Y, Shi Q, Dong D, Zhu D, Hu F; China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) Study Group. Results from the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2017 of the In Vitro Activities of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam against Clinical Isolates of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Mar 27;63(4):e02431-18. doi: 10.1128/AAC.02431-18. PMID: 30617091; PMCID: PMC6437533.
 57. Pfaller MA, Shortridge D, Sader HS, Gales A, Castanheira M, Flamm RK. Ceftolozane-tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* causing healthcare-associated infections in Latin America: report from an antimicrobial surveillance program (2013-2015). *Braz J Infect Dis*. 2017 Nov-Dec;21(6):627-637. doi: 10.1016/j.bjid.2017.06.008. Epub 2017 Sep 21. PMID: 28941394.
 58. Shortridge D, Pfaller MA, Streit JM, Flamm RK. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against contemporary (2015-2017) *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a global surveillance programme. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Jun;21:60-64. doi: 10.1016/j.jgar.2019.10.009. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31648032.
 59. Beirão EM, Rodrigues SDS, Andrade TK, Serra FB, Paula MDN, Polis TJB, Gales AC. Activity of ceftolozane-tazobactam and comparators against gram-negative bacilli: Results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART - Brazil; 2016-2017). *Braz J Infect Dis*. 2020 Jul-Aug;24(4):310-321. doi: 10.1016/j.bjid.2020.05.010. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32663440.
 60. Tuon FF, Cieslinski J, Rodrigues SDS, Serra FB, Paula MD. Evaluation of in vitro activity of ceftolozane-tazobactam against recent clinical bacterial isolates from Brazil - the

- EM200 study. *Braz J Infect Dis.* 2020 Mar-Apr;24(2):96-103. doi: 10.1016/j.bjid.2020.04.004. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360070.
61. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019 Jan-Feb;37(1):177-192. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30500353.
 62. Cabot G, Bruchmann S, Mulet X, Zamorano L, Moyà B, Juan C, Haussler S, Oliver A. *Pseudomonas aeruginosa* ceftolozane-tazobactam resistance development requires multiple mutations leading to overexpression and structural modification of AmpC. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Jun;58(6):3091-9. doi: 10.1128/AAC.02462-13. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24637685; PMCID: PMC4068469.
 63. Ho S, Nguyen L, Trinh T, MacDougall C. Recognizing and Overcoming Resistance to New Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitor Combinations. *Curr Infect Dis Rep.* 2019 Sep 9;21(10):39. doi: 10.1007/s11908-019-0690-9. PMID: 31501948.
 64. Fraile-Ribot PA, Cabot G, Mulet X, Periañez L, Martín-Pena ML, Juan C, Pérez JL, Oliver A. Mechanisms leading to in vivo ceftolozane/tazobactam resistance development during the treatment of infections caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Mar 1;73(3):658-663. doi: 10.1093/jac/dkx424. PMID: 29149337.
 65. Arca-Suárez J, Vázquez-Ucha JC, Fraile-Ribot PA, Lence E, Cabot G, Martínez-Gutián M, Lasarte-Monterrubio C, Rodríguez-Iglesias M, Beceiro A, González-Bello C, Galán-Sánchez F, Oliver A, Bou G. Molecular and biochemical insights into the in vivo evolution of AmpC-mediated resistance to ceftolozane/tazobactam during treatment of an MDR *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Nov 1;75(11):3209-3217. doi: 10.1093/jac/dkaa291. PMID: 32728723.
 66. Skoglund E, Abodakpi H, Rios R, et al. In Vivo Resistance to Ceftolozane/Tazobactam in *Pseudomonas aeruginosa* Arising by AmpC- and Non-AmpC-Mediated Pathways [published correction appears in *Case Rep Infect Dis.* 2019 Sep 2;2019:8314349]. *Case Rep Infect Dis.* 2018;2018:9095203. Published 2018 Dec 23. doi:10.1155/2018/9095203
 67. Berrazeg M, Jeannot K, Ntsogo Enguéné VY, et al. Mutations in β -Lactamase AmpC Increase Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates to Antipseudomonal Cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):6248-6255. doi:10.1128/AAC.00825-15
 68. Barnes MD, Taracila MA, Rutter JD, Bethel CR, Galdadas I, Hujer AM, Caselli E, Prati F, Dekker JP, Papp-Wallace KM, Haider S, Bonomo RA. Deciphering the Evolution of Cephalosporin Resistance to Ceftolozane-Tazobactam in *Pseudomonas aeruginosa*. *mBio.* 2018 Dec 11;9(6):e02085-18. doi: 10.1128/mBio.02085-18. PMID: 30538183; PMCID: PMC6299481.
 69. Fernández-Esgueva M, López-Calleja AI, Mulet X, Fraile-Ribot PA, Cabot G, Huarte R, Rezusta A, Oliver A. Characterization of AmpC β -lactamase mutations of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates that develop resistance to ceftolozane/tazobactam during therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020 Mar 3:S0213-005X(20)30024-0. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2020.01.017. Epub ahead of print. PMID: 32143893.
 70. Del Barrio-Tofiño E, Zamorano L, Cortes-Lara S, López-Causapé C, Sánchez-Diener I, Cabot G, Bou G, Martínez-Martínez L, Oliver A; GEMARA-SEIMC/REIPI *Pseudomonas* study Group. Spanish nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jul 1;74(7):1825-1835. doi: 10.1093/jac/dkz147. PMID: 30989186.

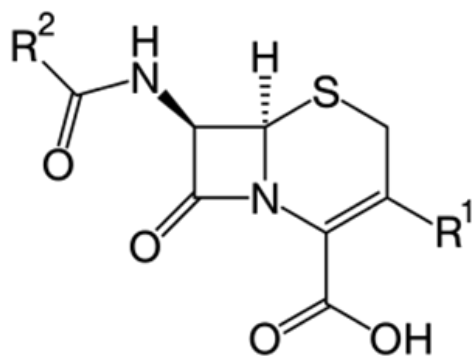


Figura 1 - Estrutura básica das cefalosporinas: fusão do anel beta-lactâmico (E) com o anel di-hidrotiazina (D).

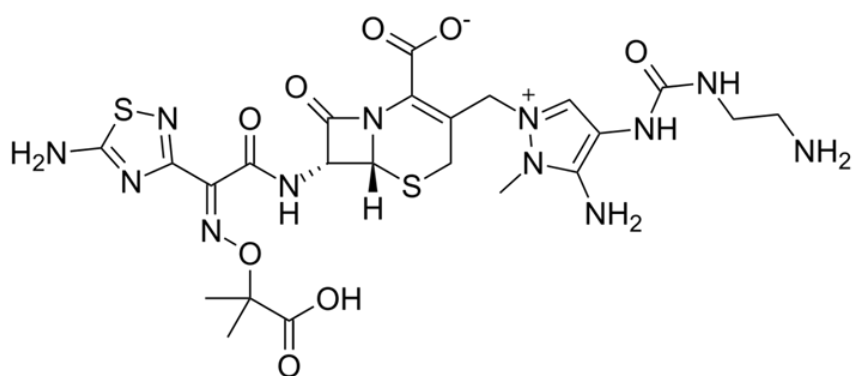


Figura 2 - Estrutura química do Cefotiozane

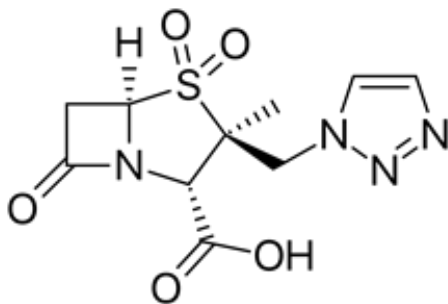


Figura 3 - Estrutura química do Tazobactam

Tabela 1 - Suscetibilidade global ao ceftalozane-tazobactam em bacilos Gram-negativos e em *P. aeruginosa*

	Autor	Região	Período de coleta	BGNs		<i>P. aeruginosa</i>		Ceftalozane-tazobactam	
				Isolados (n)	Isolados (n)	Sítios de Infecção	MIC50 (µg/mL)	MIC90(µg/mL)	Susc. (%)
Mundo	Shortridge <i>et al.</i> ⁵⁸	EUA	2013 - 2015	3176	355	Infecção de corrente sanguínea (ICS)	NE	NE	97,5
	Humphries <i>et al.</i> ⁴⁵	EUA	2015 - 2016	309	309	NE	NE	NE	72,5 ^a
	Sader <i>et al.</i> ⁴¹	EUA	2017-2018	5484	2215	IRTI (pneumonia)	1	2	95,9
	Carvalhoes <i>et al.</i> ⁴⁰	EUA	2015 - 2017	3904	1531	IRTI (pneumonia)	0,5	2	97,5
	Castanheira <i>et al.</i> ⁴²	EUA	2013 - 2015	3938	1576	IRTI (pneumonia)	0,5	2	96,3
	Grupper <i>et al.</i> ⁴³	EUA	2013 - 2014	290	290	ITRI, ICS e infecção de pele	1	4	91
	Shortridge <i>et al.</i> ³⁹	EUA	2012 - 2015	3851	3851	ITUc, IAIC, ITRI e ICS e infec. De pele	0,5	2	97
	Farrell ⁴⁸ <i>et al.</i>	EUA e Europa	2012	2968	1019	ITRI (pneumonia)	0,25	4	94,6
	Pfaller <i>et al.</i> ⁴⁹	Europa	2012 - 2015	6553	603	ITUc e IAIC	0,5	4	91,7
	Mirza <i>et al.</i> ⁵³	Turquia	2014 - 2018	102	102	ITUc, IAIC, ITRI e ICS	1	> 256	82,4 ^a
	Garcia-Fernández <i>et al.</i> ⁴⁶	Portugal	2017 - 2018	822	396	ITUc, IAIC, ITRI	1	4	94,7
	Garcia-Fernández <i>et al.</i> ⁵⁰	Espanha	2016 - 2017	480	80	ITUc (incluindo pielonefrite) e IAIC	1	4	91,3
	Tato <i>et al.</i> ⁴⁷	Espanha	2013	1000	500	ITUc, IAIC, ITRI e ICS	0,5	4	94,4
	Giani <i>et al.</i> ⁵¹	Itália	2013 - 2014	935	935	ICS e ITRI (incluindo Pneumonia - PAV)	1	4	90,9
	Viala <i>et al.</i> ⁵⁴	França	2016 - 2017	1606	392	ITUc, IAIC, ITRI e ICS e infec. De pele	2	6	88 ^a
	Sader <i>et al.</i> ⁵²	Oeste (EU)	2012 - 2018	38085	7503	ITUc, IAIC, ITRI, ICS e infecções de pele	0,5	2	94,1
Leste (EU)					1		> 32	80,9	
Pfaller <i>et al.</i> ⁵⁵	Ásia - Pacífico	2013-2015	1963	489	IAIC, ITRI, ICS e Infecção de pele	0,5	4	90,8	
Yin <i>et al.</i> ⁵⁶	China	2017	2298	524	NE	1	8	88,5	
América Latina	Pfaller <i>et al.</i> ⁵⁷	América Latina	2013 - 2015	2415	537	ICS, ITRI, infecções de pele e outras	0,5	16	86,8
	Shortridge <i>et al.</i> ⁵⁸	América Latina	2015 - 2017	622	622	ITUc, IAIC, ITRI e ICS e infec. de pele	0,5	4	90,8
Brasil	Beirão <i>et al.</i> ⁵⁹	Brasil	2016 - 2017	1748	268	ITUc, IAIC, ITRI	1	4	90,9
	Tuon <i>et al.</i> ¹⁸	Brasil	2016 - 2017	673	132	ITUc, IAIC, ITRI	1	16	84,9

^a - Corresponde a suscetibilidade < 90% (Isolados resistentes aos beta-lactâmicos); ICS – Infecção de corrente sanguínea; IAIC – Infecção intra-abdominal; ITRI – Infecção do trato respiratório inferior (pneumonias); ITU – Infecção do trato urinário; NE – Não especificado; EU – Europa; Susc.- Suscetibilidade (%);

Tabela 2 – Relação entre as alterações em AmpC e o aumento da CIM do ceftolozane-tazobactam contra isolados de *P. aeruginosa*.

Referência	Mutações em AmpC descritas	CIM ($\mu\text{g/mL}$) antes da mutação	CIM ($\mu\text{g/mL}$) após mutação
Haidar <i>et al.</i> ³⁶	Deleção de 21 pares de base (711 - 731)	4	128
	T96I	0,5	32
	L279I, H215Y	NE	16
Cabot <i>et al.</i> ⁶²	F147L, Q157R, E247K, V356I	0,5	128
	V356I	0,5	32
	G183D	0,5	64
Fraile-Ribot <i>et al.</i> ⁶⁴	E247K	$\leq 0,5/ 4$	16/4
	T96I	$\leq 0,5/ 4$	32/4
	Deleção em 19 aminoácidos (G229-E247)	$\leq 0,5/ 4$	32/4
Arca-Suárez <i>et al.</i> ⁶⁵	Asp245Asn	$\leq 0,5/ 4$	16/4
Skoglund <i>et al.</i> ⁶⁶	V123A	2 / 4	64 /4
Berrazeg <i>et al.</i> ⁶⁷	E221K	0,5	64
	E221G	0,5	32

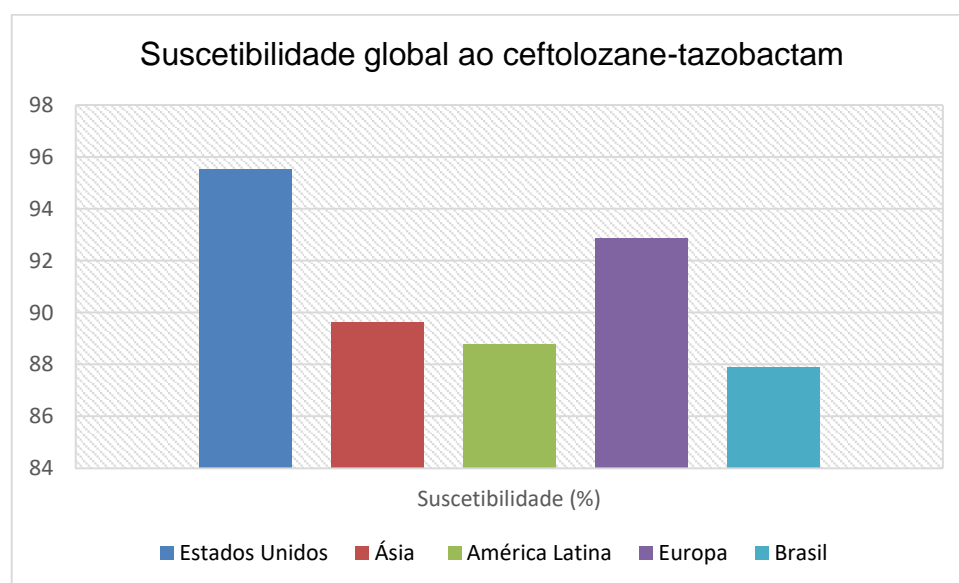


Gráfico 1 – Variações na suscetibilidade global ao ceftolozane-tazobactam em *P. aeruginosa*, por região geográfica.