



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Avaliação de desfechos clínicos e microbiológicos em pacientes em  
uso de ceftazidima-avibactam: um estudo de coorte multicêntrico  
prospectivo**

Beatriz Arns

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Avaliação de desfechos clínicos e microbiológicos em pacientes em  
uso de ceftazidima-avibactam: um estudo de coorte multicêntrico prospectivo**

Beatriz Arns

Orientador: Prof<sup>a</sup> Dr. Maria Helena da Silva  
Pitombeira Rigatto

Dissertação para obtenção de Mestre em  
Medicina: Ciências Médicas, da Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós  
Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre  
2023

### CIP - Catalogação na Publicação

Arns, Beatriz

Avaliação de desfechos clínicos e microbiológicos em pacientes em uso de ceftazidima-avibactam: um estudo de coorte multicêntrico prospectivo. / Beatriz Arns. -- 2023.

70 f.

Orientadora: Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Enterobacteriaceae. 2. Infecções por Pseudomonas. 3. Farmacorresistência Bacteriana. 4. Inibidores de beta-lactamases. 5. Resultado do Tratamento. I. Rigatto, Maria Helena da Silva Pitombeira, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Beatriz Arns

Avaliação de desfechos clínicos e microbiológicos em pacientes em uso de ceftazidima-avibactam: um estudo de coorte multicêntrico prospectivo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em Ciências Médicas.

Aprovado em: 26 de maio de 2023.

BANCA EXAMINADORA

---

Professor Doutor Alexandre Prehn Zavascki  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Professor Doutor Afonso Luis Barth  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

Professora Doutora Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## **Agradecimentos**

Agradeço inicialmente à minha família. Foi ela que, desde sempre, me incentivou a estudar e buscar sempre ser uma profissional e pessoa melhor. Foi minha mãe, enfermeira, que me ensinou a empatia com as pessoas e a importância de cuidar dos que estão precisando da nossa atenção e conhecimento. Foi meu pai, que é meu pai e também de todos os meus primos, que sempre me incentivou a me arriscar, andar com minhas próprias pernas e almejar ser uma pessoa diferenciada dentro da minha profissão. Foi a minha irmã que dividiu comigo, especialmente nestes últimos anos, o peso que essas responsabilidades e desejos têm em nossos ombros. Juntas estamos crescendo, não só profissionalmente, para conquistar e usufruir destes tantos sonhos.

Agradeço também ao meu companheiro, Jessé, que esteve comigo desde muito antes e durante toda esta fase da minha vida. Sempre me apoiando, me aconselhando, me incentivando a ser uma pessoa melhor. Obrigada por toda paciência e incentivo, você foi essencial.

Aos amigos que me apoiaram durante este caminho, agradeço na mesma proporção. Rebeca e Patrícia, minhas colegas de mestrado e de profissão, sempre dividindo as dúvidas sobre as disciplinas, as etapas dos projetos, a escrita das dissertações. Foi ótimo ter vocês ao meu lado. Letícia, Lana, Karine e Daiana, colegas de NIR, que várias vezes ouviram as minhas angústias e sempre estiveram lá para me apoiar. Vocês me ajudaram a seguir firme. Guilherme e Mateus, meus colegas de HMV que dividem comigo essa empolgação pela pesquisa e diversos projetos, todos com inspiração do nosso grande professor Alexandre Zavascki. Obrigada por não deixarem eu esquecer como a pesquisa é linda e importante na nossa profissão.

Aos colegas do laboratório de microbiologia, especialmente à Dariane, muito obrigada por toda contribuição. Vocês tiveram uma participação essencial neste estudo e, sem a colaboração de vocês, nada disso seria possível.

Por fim, agradeço à minha orientadora, Prof<sup>ª</sup> Maria Helena, por ter sido a melhor orientadora que eu poderia ter. Obrigada por todos ensinamentos, conhecimento, compreensão, entusiasmo, paixão e carinho. Quando fui residente de infectologia, tu foste a homenageada da minha turma e desde lá ficou claro o exemplo que tu és para mim dentro desta profissão. Hoje, como sua orientanda, minha admiração por ti como profissional e como pessoa segue crescendo.

## Resumo

A resistência aos antimicrobianos vem crescendo nos últimos anos e é um problema mundialmente reconhecido. O avanço da resistência infelizmente não é proporcionalmente acompanhado pela criação de novas drogas para tratamento. O ceftazidima-avibactam é a combinação de uma cefalosporina de 3ª geração com um novo inibidor de beta-lactamase. Esta combinação foi criada com objetivo específico de tratar bactérias produtoras de KPC e OXA-48. Apesar de melhores resultados quando comparado às drogas até então disponíveis, alguns pacientes seguem apresentando falha ao tratamento antimicrobiano. **Objetivo:** Este estudo objetiva a avaliação de fatores de risco clínicos e microbiológicos relacionados a uma pior resposta clínica ao tratamento com ceftazidima-avibactam. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo que incluiu pacientes adultos hospitalizados com infecção microbiologicamente confirmada por bactérias sensíveis ao ceftazidima-avibactam e que receberam pelo menos 48h de tratamento. Os pacientes foram consentidos quanto sua participação no estudo e foram coletados dados clínicos e microbiológicos destes pacientes no momento do início do tratamento. Estes pacientes foram avaliados por 30 dias para falha clínica e/ou óbito e quanto ao óbito intra-hospitalar. **Resultados:** De 193 pacientes avaliados nos 5 hospitais terciários, 127 pacientes foram incluídos no estudo Trinta e cinco (27,5%) destes pacientes morreram em 30 dias e, na análise multivariada, as bactérias com ampC cromossomal apresentaram maior mortalidade. No entanto, quando ajustado para o escore de risco para mortalidade, a associação entre bactérias com ampC cromossomal e mortalidade não permaneceu estatisticamente significativa. **Conclusão:** Encontrou-se uma associação independente entre a mortalidade em 30 dias e mortalidade intra-hospitalar com bactérias que possuem a enzima ampC cromossomal em modelo multivariado de Cox. Futuros estudos clínicos e laboratoriais devem focar na efetividade de ceftazidima-avibactam para tratamento de infecções por este grupo de bactérias para confirmação destes achados.

**Palavras-chave:** Enterobacteriaceae; Infecções por Pseudomonas; Farmacorresistência Bacteriana; Ceftazidima; Inibidores de beta-lactamases; Resultado do Tratamento.

## Abstract

Antimicrobial resistance has been growing in recent years and is a worldwide recognized problem. The advance of resistance unfortunately is not proportionately accompanied by the creation of new drugs for treatment. Ceftazidime-avibactam is a combination of a 3rd generation cephalosporin and a new beta-lactamase inhibitor. This combination was created specifically to treat KPC-producing and OXA-48-producing bacteria. Despite better results when compared to the drugs available until then, some patients continue to fail antimicrobial treatment. **Objective:** This study aims to evaluate clinical and microbiological risk factors related to a worse clinical response to treatment with ceftazidime-avibactam. **Methods:** Prospective cohort study including adult hospitalized patients with microbiologically confirmed infection by ceftazidime-avibactam-susceptible bacteria who received at least 48 hours of treatment. Patients were given consent regarding their participation in the study and clinical and microbiological data were collected from these patients at the time of initiation of treatment. These patients were evaluated for 30 days for clinical failure and/or death and for in-hospital death. **Results:** Of 193 patients evaluated in the 5 tertiary hospitals, 127 patients were included in the study. Thirty-five (27.5%) of these patients died within 30 days and, in the multivariate analysis, bacteria with chromosomal ampC showed higher mortality. However, when adjusted for the mortality-risk score, the association between chromosomal ampC bacteria and mortality did not remain statistically significant. **Conclusion:** An independent association was found between 30-day mortality, 30-day treatment failure and in-hospital mortality with bacteria containing the chromosomal ampC enzyme in Cox's multivariate model and hierarchical model. Future clinical and laboratory studies should focus on the effectiveness of ceftazidime-avibactam for the treatment of infections by this group of bacteria to confirm these findings.

**Keywords:** Enterobacteriaceae; Pseudomonas Infections; Ceftazidime; Drug Resistance; beta-Lactamase Inhibitors; Treatment Outcome.

## LISTA DE FIGURAS

### **Dissertação**

Figura 01 - Metodologia de busca e seleção de artigos no PubMed. 14

Figura 02 - Fluxograma representativo do marco conceitual 34

### **Artigo**

Figure 01 - Study recruitment. 60

Figure 02 - 30-day mortality-risk score ROC curve 71

## LISTA DE TABELAS

### **Artigo**

Table 1 - Baseline characteristics and univariate analysis according to the 30-day mortality outcome in patients treated with ceftazidime-avibactam.

Table 2. Multivariate analysis for 30-day mortality, 30-day clinical failure or death and in-hospital mortality in patients treated with ceftazidime-avibactam

### **Anexos**

10.1 STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cohort studies

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

aOR - *adjusted odds ratio*

aHR - *adjusted hazard ratio* ajustado

BGN - bacilos gram-negativos

*bla*<sub>KPC</sub> - gene KPC

CAZ/AVI - ceftazidima/avibactam

CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CLSI - *Clinical and Laboratory Standards Institute*

ERC - Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos

ESBL - *Extended-spectrum beta-lactamase*

et. al – e outros

EUCAST - *European Committee of antimicrobial Susceptibility Testing*

FDA - *U.S Food and Drug Administration*

HR – *hazard ratio*

IC 95% – intervalo de confiança de 95%

ICU – *intensive care unit*

IDSA - *Infectious Diseases Society of America*

KPC - *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

MALDI-TOF - *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time Of Flight*

MesH - *Medical Subject Headings*

MIC - *minimum inhibitory concentration*

MIC<sub>50</sub> - percentil 50 da MIC

MIC<sub>90</sub> - percentil 90 da MIC

NDM - *New Delhi* metalo beta-lactamase

OR – *odds ratio*

OMS - Organização Mundial de Saúde

OXA - oxacilinase

PK - *pharmacokinetic*

PD - *pharmacodynamic*

SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	14
2.1. Critérios utilizados para a revisão sistemática da literatura.....	14
2.2. Estratégia de busca esquemático.....	15
2.3. Revisão sistematizada da literatura.....	15
2.3.1 Eficácia <i>in vitro</i> para tratamento de ERC e <i>P. aeruginosa</i> resistente aos carbapenêmicos.....	18
2.3.2 Eficácia <i>in vivo</i> para tratamento de ERC e <i>P. aeruginosa</i> resistente aos carbapenêmicos.....	19
2.3.3 Fatores de risco e fatores protetores em pacientes tratados com ceftazidima-avibactam.....	23
2.3.4 Terapia combinada e sinergismo .....	25
2.3.5 Resistência ao ceftazidima-avibactam .....	28
2.3.6 Síntese.....	31
3. MARCO CONCEITUAL .....	32
4. JUSTIFICATIVA .....	32
5. OBJETIVOS .....	33
5.1 Objetivo principal .....	33
5.2 Objetivos secundários .....	33
6. REFERÊNCIAS.....	34
7. ARTIGO .....	39
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	40
9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	41
10. ANEXOS E/OU APÊNDICES .....	42
10.1 STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cohort studies .....	42

# 1. INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana vem causando grande preocupação nas instituições de saúde e está sendo amplamente discutida por diversas entidades médicas e governamentais em todo mundo. A resposta das entidades médicas a este agravo iniciou em 2004 com a *Infectious Diseases Society of America*, publicando o documento “Bad Bugs, No Drugs: no ESKAPE!”, atualizado em 2009(1). Na sequência, o *Center for Disease Control and Prevention (CDC)*, lançou um alerta sobre os microrganismos que representavam uma ameaça nos Estados Unidos, “Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013”, classificando as enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos como uma ameaça global(2). Em 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou um documento com uma lista lista dos microorganismos prioritários para estudo e desenvolvimento de novas drogas(3). Os microrganismos classificados com prioridade crítica são o *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos, a *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos e as bactérias da ordem *Enterobacteriales*, como, por exemplo, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli*, resistentes à 3ª geração de cefalosporinas e aos carbapenêmicos(3).

Os dados a respeito da disseminação de bactérias multirresistentes são particularmente alarmantes na América Latina e no Brasil(4). Segundo Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 28 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)(5), no ano de 2021, 67% das *Klebsiella pneumoniae* que causaram infecções de corrente sanguínea associadas a cateter venoso central eram resistentes aos carbapenêmicos e 35% resistentes a colistina. Dados semelhantes foram encontrados com as *Serratia* spp., sendo 44,8% também resistentes aos carbapenêmicos. Entre os mecanismos de resistência aos antibióticos mais comuns encontra-se a produção de beta-lactamases (carbapenemases), como: *Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)*, *New Delhi metallobeta-lactamase (NDM)* e oxacilinases (OXA-48)(4,6).

Com o surgimento e a posterior disseminação destes patógenos, sem um acompanhamento na mesma velocidade de um desenvolvimento de medicamentos eficazes, houve uma necessidade de revisitar drogas que até então estavam caídas no ostracismo, como por exemplo polimixina B e aminoglicosídeos. Apesar de manter atividade *in vitro* contra enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC), estas drogas não tem boa eficácia *in vivo* e possuem importantes toxicidades, em especial a toxicidade renal, que geram limitação

significativa no seu uso(7–9). Como resultado desta sequência de eventos, têm-se um quadro de uma alta mortalidade associada a infecções por ERCs, com números que podem chegar a até 50% de mortes a despeito do uso das terapias até então disponíveis e que ainda retém atividade antibacteriana(10,11). Estima-se que, se não houver mudança nas estratégias de tratamento adotadas, essas infecções representem mais de 10 milhões de mortes ao ano em 2050, superando o câncer como causa de óbito(12).

Em junho de 2018, a ANVISA aprovou o uso de um novo antimicrobiano, ceftazidima-avibactam, com ação contra bactérias produtoras de carbapenemase(13). O uso de uma classe antimicrobiana com alta atividade bactericida e eficácia terapêutica como os beta-lactâmicos associado a um inibidor de beta-lactamase de alta potência, capaz de inibir a enzimas de classe A, como beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs) e KPC, classe C como a ampC, e algumas enzimas da classe D de Ambler, como a OXA-48, representou uma nova perspectiva para o tratamento de infecções por BGN multirresistentes. De fato, estudos clínicos avaliando a mortalidade de pacientes em uso de ceftazidima-avibactam comparados com outros antimicrobianos apresentaram resultados significativamente favoráveis no grupo que utilizou a nova droga(14,15).

Embora os resultados apontados até o momento com o uso de ceftazidima-avibactam sejam animadores, algumas questões em relação ao seu uso permanecem em aberto. Primeiro, o limite de susceptibilidade determinado tanto pelo *U.S Food and Drug Administration (FDA)*, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* como o *European Committee of antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* para ceftazidima-avibactam na dose de 2.000/500mg a cada 8 horas foi estabelecida em  $\leq 8$  mg/L(16). Embora esse valor tenha sido definido de acordo com análises epidemiológicas de distribuição das concentrações inibitórias mínimas (MIC – *minimal inhibitory concentration*) e probabilidade farmacocinética/farmacodinâmica de atingir o alvo terapêutico, ainda faltam dados clínicos robustos sobre a eficácia da droga especialmente em infecções causadas por gram-negativos de acordo com os valores das MICs. Segundo, a emergência de cepas resistentes durante o tratamento de pacientes em uso de ceftazidima-avibactam é uma realidade(17–19) e estratégias para sua prevenção, como combinação com outros antimicrobianos, está em avaliação por alguns estudos (20–22). Terceiro, infecções causadas por diferentes espécies de BGNs devem ser avaliadas separadamente, especialmente para o grupo de bactérias com ampC cromossomal indutível, ainda sub representadas nos estudos clínicos atuais e a efetividade do ceftazidima-avibactam como alternativa para estes casos ainda deve ser determinada. Quarto, ainda ocorrem falhas ao tratamento com ceftazidima-avibactam e os fatores clínicos e microbiológicos que

podem estar associados com esses piores desfechos ainda não estão completamente elucidados(23).

Portanto, considerando: 1) o aumento mundialmente importante na prevalência de BGN multirresistentes 2) a incorporação de ceftazidima-avibactam como alternativa terapêutica de última linha no Brasil e a sugestão por estudos prévios de eficácia superior às drogas utilizadas até o momento 3) a necessidade de estudos clínicos que avaliem o impacto de variáveis microbiológicas, controladas para variáveis clínicas, no desfecho de pacientes tratados com esta droga; 4) a emergência de resistência e o impacto da terapia combinada e de variáveis clínicas neste desfecho; é necessário um estudo para avaliar fatores que influenciam mortalidade e desfecho microbiológico em pacientes em uso de ceftazidima-avibactam.

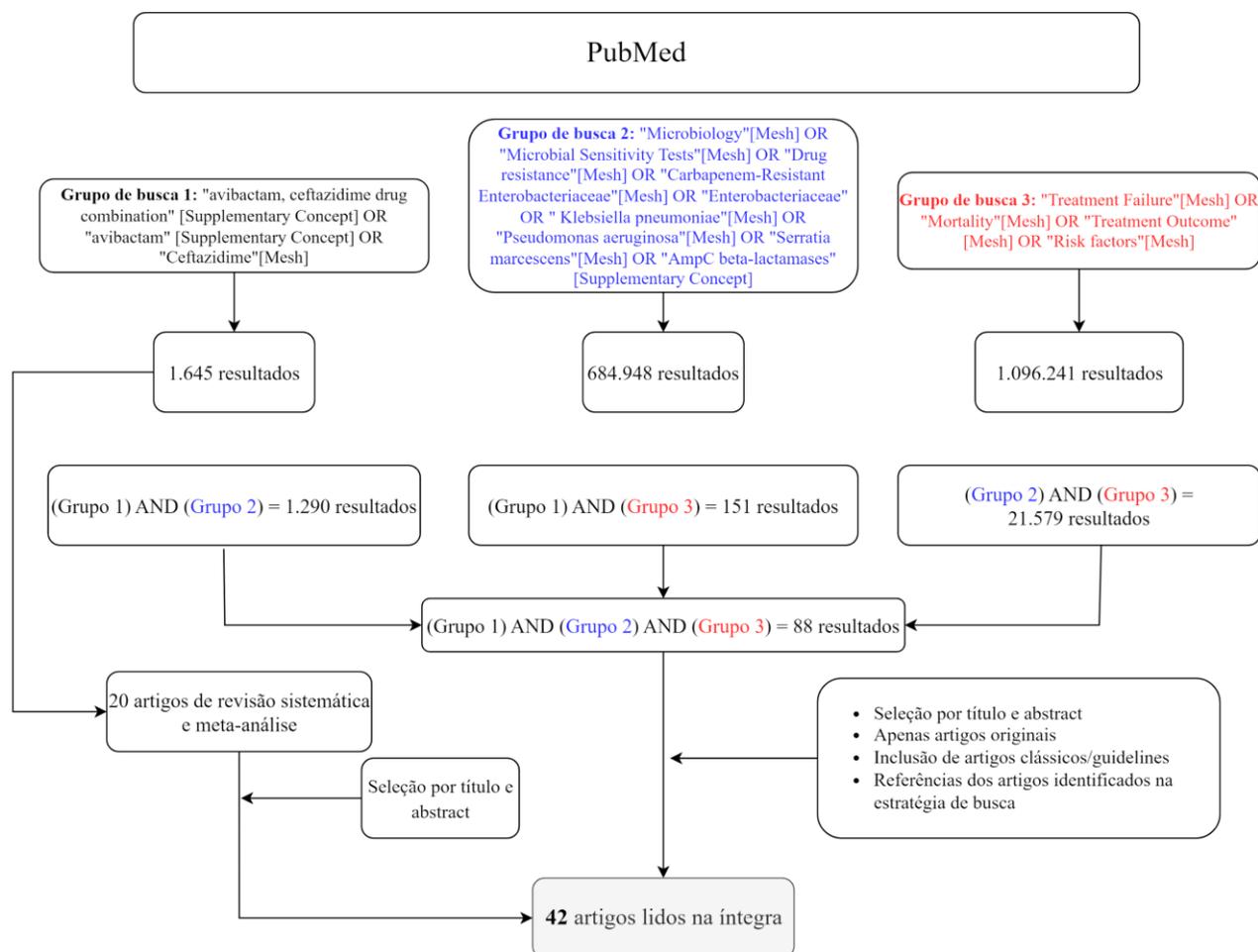
## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Critérios utilizados para a revisão sistemática da literatura

A presente revisão foi focada na análise de estudos que avaliaram a relação de desfechos clínicos e microbiológicos de pacientes em tratamento de ceftazidima-avibactam e aspectos microbiológicos que hipotetizamos que possam impactar nestes desfechos, como as concentrações inibitórias mínimas (MIC – *minimal inhibitory concentration*) das amostras clínicas, a produção de ampC, resistência às polimixinas, o papel de terapia combinada de ceftazidima-avibactam com outros antimicrobianos na prevenção de emergência de resistência durante tratamento e também efeito de sinergia. A busca foi realizada no *PubMed* conforme demonstrado na figura 01 usando grupos de termos para remeter o antimicrobiano em estudo - ceftazidima-avibactam (grupo 1), as variáveis microbiológicas em avaliação (grupo 2) e os desfechos clínicos e microbiológicos (grupo 3). Foram escolhidos artigos de até 10 anos de publicação (2013 a 2023), em inglês ou português. Após revisão de título e abstract de 88 artigos, um total de 16 foram selecionados para leitura na íntegra. O critério de seleção foi artigos que avaliaram ceftazidima-avibactam quanto à MIC, mortalidade, cura microbiológica, terapia combinada, desenvolvimento resistência e/ou falha clínica. Além dos artigos encontrados pela ferramenta de busca, também foram revisadas as referências dos artigos selecionados para leitura, meta-análises e revisões sistemáticas encontrados após busca apenas pelos termos presentes no “grupo 1”, artigos utilizados como referência nas recomendações por Guidelines e artigos clássicos. Ao final, totalizou-se 42 artigos lidos na íntegra para esta revisão.

## 2.2. Estratégia de busca esquemático

Figura 01 - Metodologia de busca e seleção de artigos no PubMed.



Em preto constam os termos utilizados para se referir ao antimicrobiano ceftazidima-avibactam (grupo 1). Em azul constam os termos utilizados para descrição dos aspectos microbiológicos em estudo (grupo 2). Em vermelho constam os termos usados para descrição dos desfechos dos pacientes (grupo 3). As buscas foram realizadas com filtro para artigos dos últimos 10 anos.

## 2.3. Revisão sistematizada da literatura

Diante da disseminação de microrganismos multirresistentes, opções terapêuticas limitadas, com baixa eficácia e alta toxicidade, novas terapias antimicrobianas para tratamento destas infecções são primordiais. Dentre as terapias em estudo, o ceftazidima-avibactam surge como a alternativa de um beta-lactâmico - ceftazidima, uma cefalosporina de terceira geração - associada a um inibidor de beta-lactamase com atividade contra a carbapenemase mais comum em nosso meio (KPC)(4) - o avibactam. Considerando os poucos anos de experiência

com seu uso, há grande interesse nas publicações avaliando o uso desta medicação e as potenciais fragilidades deste tratamento.

Avibactam é um novo inibidor de beta lactamase que, diferentemente dos inibidores em uso até então, como o ácido clavulânico, é um inibidor não beta-lactâmico.(24) A inativação dos beta-lactâmicos pelas serino beta-lactamases acontece através da hidrólise da amida de quatro membros do antimicrobiano por um resíduo serina ativo da enzima. Já no caso do avibactam, ele substitui o antibiótico na enzima e a serina ataca a carbonila da uréia. O aumento da eletrofilicidade deste carbonil é essencialmente devido à estrutura bicíclica, cuja geometria tensa é a chave para a atividade do composto. Esta reação de carbamilação leva a um complexo carbamoilenzima bastante estável (em comparação com um complexo acil-enzima) que bloqueia eficientemente o sítio ativo. Além disso, ao contrário dos inibidores beta-lactâmicos, pode sofrer vários rearranjos e fragmentações após a formação do complexo acil-enzima, levando à degradação do composto, o avibactam pode ser regenerado após reagir com a enzima. Por fim, o grupo amida primária está localizado de forma que possa interagir com as moléculas de água que normalmente desencadeiam a hidrólise do complexo acil-enzima que teria sido formado com um beta-lactâmico. Esses efeitos combinados concedem ao complexo avibactam-enzima um tempo de meia-vida prolongado de mais de 7 dias para TEM-1 e P99  $\beta$ -lactamases, em comparação com 7 minutos para ácido clavulânico com o primeiro e 5 horas para tazobactam com o último. Por causa disso, apenas 2 a 5 moléculas de avibactam são suficientes para inibir uma enzima, enquanto essa proporção é de 55:1 para tazobactam contra P99 e 214:1 para ácido clavulânico contra TEM-1. No entanto, eles são inativos contra metalo- $\beta$ -lactamases (MBLs, classe B) que possuem átomos de zinco no sítio hidrolítico ativo.(24)

Uma meta-análise contemplando 6 ensaios clínicos randomizados de fase III foi publicada em 2018 por Zhang et al(25) avaliou a eficácia do uso de ceftazidima-avibactam no tratamento de infecções de trato urinário e infecções intra-abdominais, totalizando 3.259 participantes. Os desfechos avaliados foram sucesso terapêutico (cura clínica), resposta clínica e resposta microbiológica. Dos 6 estudos, 5 comparavam ceftazidima-avibactam com carbapenêmicos (meropenem, imipenem ou doripenem) e 1 comparava com a melhor terapia disponível. Dados quanto a espécie das bactérias não foram descritos pelo estudo. Ceftazidima-avibactam apresentou maior resposta microbiológica (IC95% 1,10-2,38; p=0,02) na visita de “teste de cura” e na visita de seguimento tardio (IC95% 1,09-2,23; p=0,02). Não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de sucesso terapêutico ou resposta clínica. Dentre os microrganismos analisados (*K. pneumoniae*, *E. coli* e *P. aeruginosa*), as infecções

causadas por *P. aeruginosa* tiveram pior resposta microbiológica. Não houve diferença quanto a sobrevida e ocorrência de eventos adversos(25).

Também em 2018, Sternbach et al(26) publicaram outra meta-análise de ensaios clínicos randomizados de fase III. Esta meta-análise avaliou a eficácia e a segurança do tratamento com ceftazidima-avibactam comparado com tratamento com carbapenêmicos em diferentes sítios. O desfecho principal avaliado foi a mortalidade em 30 dias e os desfechos secundários eram resposta clínica, resposta microbiológica, superinfecções, desenvolvimento de resistência, qualquer evento adverso, eventos adversos graves e diarreia por *Clostridioides difficile*. Foram incluídos 8 ensaios clínicos randomizados (total de 4.093 pacientes). Quanto aos microrganismos isolados, 26% eram produtoras de ESBL. Foram incluídos alguns pacientes com infecção por bactérias produtoras de carbapenemase, mesmo que ainda pouco representativos, em 2 destes estudos: um estudo com 13 (4%) isolados e outro com 11 (6%) isolados. Um estudo incluiu 13 pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* portando genes de beta-lactamases de classe B e D. Não foram encontradas diferenças entre o tratamento com ceftazidima-avibactam e os carbapenêmicos na mortalidade em 30 dias, mortalidade tardia ou resposta clínica. A resposta microbiológica das infecções de trato urinário em pacientes de UTI foi superior nos pacientes tratados com ceftazidima-avibactam (RR 1,14, IC95% 1,0–1,29, p=0,05, I<sup>2</sup> 51%). Não foram encontradas diferenças nos subgrupos que avaliaram pacientes com bacteremia, escore de APACHE >10, infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e patógenos resistentes à ceftazidima. Não houve diferença entre os eventos adversos reportados entre os grupos de forma geral, porém eventos adversos graves foram mais comuns nos pacientes tratados com ceftazidima-avibactam (RR 1,24, IC95% 1,00–1,54, p=0,05, I<sup>2</sup> 0%). Não houve diferença no número de superinfecções. Devido à baixa ocorrência nos estudos avaliados, a análise quanto a ocorrência de *C. difficile* entre os grupos ficou limitada. No *baseline*, pelo menos 35 amostras já apresentavam resistência a ceftazidima-avibactam e 68 aos comparadores utilizados. O desenvolvimento de resistência foi documentado por dois estudos, com aumento de pelo menos 4x na MIC: em um, maior no grupo comparador (1,6% versus 8,4%) e no segundo maior no grupo ceftazidima-avibactam (2,0% versus 0,9%)(26).

Já em 2020, Isler et al(27) publicou uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a eficácia do tratamento com ceftazidima-avibactam no tratamento de enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e ampC. Este estudo incluiu 5 ensaios clínicos randomizados comparando ceftazidima-avibactam com carbapenêmicos, totalizando 578 infecções por enterobactérias produtoras de ESBL e 82 infecções por enterobactérias produtoras de ampC. Os desfechos avaliados foram resposta clínica. Dentre as

infecções causadas por enterobactérias produtoras de ESBL, não houve diferença estatística na resposta clínica (RR, 1,02; IC95% 0,97-1,08; p=0,45; I<sup>2</sup> 0%), sendo 91% (224/246) no grupo ceftazidima-avibactam e 89% (240/271) no grupo controle. Da mesma forma, dentre as infecções por bactérias produtoras de ampC, não houve diferença na resposta clínica entre os dois grupos (RR 0,91; IC95% 0,76-1,10; p=0,35; I<sup>2</sup> 0%), sendo 80% (32/40) no grupo ceftazidima/avibactam e 88% (37/42) no grupo controle. Não foi possível avaliar a resposta microbiológica ou mortalidade especificamente neste perfil de bactérias nos estudos avaliados. Apesar de não estatisticamente significativo, o autor sugere uso com cautela do ceftazidima-avibactam no tratamento de enterobactérias produtoras de ampC até que seja melhor avaliado por futuros estudos(27).

Assim, considerando que os tratamentos com ceftazidima-avibactam são tão eficazes e seguros quanto os com carbapenêmicos para bactérias sensíveis, revisarmos agora o desempenho deste tratamento nos principais estudos em pacientes com infecções por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) e *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos. Nesta revisão, daremos ênfase aos que avaliam o desempenho de ceftazidima-avibactam no que diz respeito aos desfechos mortalidade, cura microbiológica, impacto clínico de aspectos microbiológicos, como a MIC e diferentes espécies de bacilos gram-negativos, e alternativas de combinação antimicrobiana com o intuito de obter efeito sinérgico e/ou prevenção de emergência de resistência durante o tratamento.

### **2.3.1 Eficácia *in vitro* para tratamento de ERC e *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos**

Um modelo *in vitro* para avaliar as propriedades farmacocinéticas (PK) e farmacodinâmicas (PD) de ceftazidima-avibactam no tratamento de enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos contendo *blaKPC* foi realizado por Barber et al(28). As MICs para ceftazidima-avibactam de 30 isolados foram avaliadas, sendo 97% sensíveis com valores de MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> de 0,38/1,5 mg/L (variando de 0,032 a 16 mg/L). Duas cepas de *K. pneumoniae*, uma de *K. oxytoca* e uma de *Citrobacter freundii* foram analisadas no modelo PK/PD. Ceftazidima-avibactam apresentou potente atividade bactericida, com redução de  $4,23 \pm 0,42$  log<sub>10</sub> cfu/mL em 96 horas após a inoculação, redução esta comparável a da polimixina B e amicacina neste estudo(28).

A avaliação da efetividade de ceftazidima-avibactam em diferentes espécies de gram-negativos também foi avaliada por Stone et al(29) em 2018. Os autores avaliaram a atividade *in vitro* de ceftazidima-avibactam em cepas de enterobactérias e *P. aeruginosa*

multirresistentes. Este estudo reuniu amostras microbiológicas dos estudos de fase III, totalizando 1051 enterobactérias (509 no grupo tratado com ceftazidima-avibactam e 542 nos grupos controle) e 95 *P. aeruginosa* (56 tratadas com ceftazidima-avibactam e 39 nos grupos controle). Dentre as enterobactérias tratadas com ceftazidima-avibactam, 323 eram *E. coli*, 123 *K. pneumoniae*, 29 *E. cloacae*, 17 *Proteus mirabilis*. Neste estudo, 99,2% das enterobactérias eram sensíveis ao ceftazidima-avibactam, chamando a atenção para o *E. cloacae* que apresentou 89,7% de sensibilidade, e 66,1% de sensibilidade nas *P. aeruginosa*. As MIC50 e MIC90 de cada um destes isolados eram: *E. coli* 0,12 e 0,5 mg/L; *K. pneumoniae* 0,5 e 1 mg/L; *E. cloacae* 1 e 32 mg/L; *P. mirabilis* 0,06 e 0,5 mg/L; *P. aeruginosa* 8 e 64 mg/L. De forma geral, não houve diferença entre a resposta clínica e microbiológica destes pacientes tratados com ceftazidima-avibactam e o comparador utilizado nestes estudos. Entretanto, houve uma tendência a uma pior resposta nos pacientes que isolaram *E. cloacae* e foram tratados com ceftazidima-avibactam, apesar de não estatisticamente significante. Este achado foi inicialmente atribuído ao acaso em função da amostra reduzida de pacientes neste grupo(29).

### **2.3.2 Eficácia *in vivo* para tratamento de ERC e *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos**

Os primeiros estudos realizados para avaliar a eficácia *in vivo* do tratamento de ERC e *P. aeruginosa* eram estudos observacionais e sem grupos comparadores. Um destes estudos foi publicado por Shields et al.(20) em 2016. Este foi um estudo retrospectivo, unicêntrico, que avaliou desfechos de 37 pacientes com infecções por ERC que foram tratados com ceftazidima-avibactam por 3 dias ou mais. Em média, as MIC para as ERC das amostras ao início do tratamento foram 1 mg/L (mínimo 0,25 mg/L e máximo 4 mg/L). Setenta por cento (23/37) dos pacientes receberam o antimicrobiano em monoterapia. A mortalidade em 30 dias foi 24% (23/37) e em 90 dias foi 38% (23/37). Sucesso clínico, definido como sobrevida e ausência de recorrência da infecção em 30 dias, além de resolução de sinais e sintomas de infecção e esterilização de culturas do sítio de infecção em 7 dias de tratamento, foi visto em 59% (22/37) pacientes. Falha microbiológica, definida como novo isolamento de ERC em culturas clínicas após 7 dias de tratamento, foi 27% (10/37). Destes, notou-se surgimento de resistência (MIC ceftazidima-avibactam >8 mg/L) em 30% (3/10), com mediana de 15 dias (10 a 19 dias) após início do tratamento(20).

King et al.(21), em 2017, também publicaram um estudo retrospectivo, multicêntrico, descrevendo 60 pacientes com infecções por ERC que foram submetidos a tratamento com ceftazidima-avibactam. O desfecho principal foi mortalidade intra-hospitalar. Os desfechos

secundários foram cura microbiológica, definido como cultura negativa ao final do tratamento, e sucesso clínico, definido como resolução de sinais e sintomas de infecção ao final do tratamento. A mortalidade intra-hospitalar foi de 32% (19/60). Em pacientes cuja cultura clínica apresentava sensibilidade à ceftazidima-avibactam, a cura microbiológica foi 51% (18/35), 63% (22/35) obtiveram sucesso terapêutico e 34% (12/35) faleceram no durante a hospitalização. Uma sub-análise não encontrou diferença na mortalidade em pacientes que receberam terapia combinada *versus* monoterapia com ceftazidima-avibactam (33% [9/27] *versus* 30% [10/33],  $p=1,0$ )(21).

Novamente, Shields et al.(30), em outro estudo publicado em 2018, unicêntrico, retrospectivo, avaliaram a mortalidade em 30 e 90 dias de uma coorte com 77 pacientes com infecções por ERC. Além disso, foi avaliado também sucesso terapêutico e cura microbiológica. Encontrou-se uma mortalidade de 19% e 31% em 30 e 90 dias, respectivamente. Cura microbiológica foi de 68%. A emergência de resistência para ceftazidima-avibactam ocorreu em 10% dos pacientes tratados. Destes 77 pacientes, o patógeno identificado foi *Klebsiella pneumoniae* em 60 pacientes; nestes, a mediana de MIC era 1 mg/L (amplitude de 0,12 mg/L a 2 mg/L). Igualmente, não houve diferença em sucesso clínico quando monoterapia ou terapia combinada (56% e 50%, respectivamente,  $p=0,62$ ). Chamou a atenção a taxa relativamente baixa de sucesso clínico de 36% em infecções pulmonares, diferentemente das taxas de mortalidade de outros sítios, como bacteremia, foco urinário e pele/partes moles, que variaram de 67% a 88%. Em análise multivariada, os preditores de falha terapêutica foram infecções de foco pulmonar e terapia de substituição renal(30).

Temkin et al.(31), também em 2018, publicaram estudo retrospectivo que avaliou o desempenho de ceftazidima-avibactam como tratamento em 38 pacientes (36 com ERC e 2 com *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos). Neste estudo, todos exceto dois pacientes receberam ceftazidima-avibactam após tratamento com outro esquema antimicrobiano. A média de tratamento com ceftazidima-avibactam foi de 13 dias. Os desfechos principais foram cura clínica ao final do tratamento, cura microbiológica e mortalidade intra-hospitalar. A mortalidade intra-hospitalar por qualquer causa nesta coorte foi de 39,5%. Foi realizada uma análise estratificada da mortalidade relacionada à falha terapêutica, chegando então à uma mortalidade atribuída à infecção de 26,3%. Não foi encontrado diferença estatisticamente significativa em termos de comparação entre monoterapia e terapia combinada quando avaliado para cura clínica ou microbiológica (cura em 69,2% quando monoterapia *vs.* 76% em terapia combinada,  $p=0,71$ )(31).

Castón et al (32) publicaram em 2020 os resultados de uma coorte retrospectiva com 47 pacientes com infecções microbiologicamente confirmadas por *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC e tratadas com ceftazidima-avibactam por pelo menos 72 horas. O desfecho principal avaliado foi mortalidade em 30 dias e os desfechos secundários foram a resposta clínica em 14 dias e resposta microbiológica em 30 dias. Destes 47 pacientes incluídos, 18 (38,3%) o sítio primário da infecção era intra-abdominal e 14 (29,8%) pulmonar. O antimicrobiano foi utilizado em monoterapia em 34 (72,3%) dos casos. Nenhuma cultura apresentava resistência ao ceftazidima-avibactam no início do tratamento, porém o surgimento de resistência foi detectado em 6 (12,7%) casos durante o seguimento. A mortalidade em 30 dias desta amostra de pacientes foi de 23,4% (11), a resposta clínica em 14 dias foi de 59,6% (28) e a falha microbiológica em 30 dias foi de 40,4% (19). Na análise multivariada, os fatores associados a pior resposta clínica foram foco pulmonar (OR 7,57; 95% CI 1,45–39,43; P = 0.01) e INCREMENT-CPE score > 7 pontos (OR 6,73; 95% CI 1,39–34,94; P = 0.02)(32).

Após estabelecido que o tratamento com ceftazidima-avibactam apresentava dados promissores para tratamento de ERC e *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos, a eficácia desta terapia foi comparada com os melhores tratamentos disponíveis até então, como colistina, aminoglicosídeos, tigeciclina e combinações destas drogas com meropenem em dose alta.

Shields et al.(33) em publicação de 2017 realizaram um estudo comparativo não randomizado, retrospectivo e unicêntrico, de 109 pacientes com bacteremia por ERC. Avaliaram sucesso clínico (30 dias de sobrevida, resolução de sinais e sintomas de infecção, esterilização das hemoculturas em 7 ou mais dias do início do tratamento e ausência de recorrência de infecção) e mortalidade em 30 e 90 dias de pacientes tratados com ceftazidima-avibactam (monoterapia e/ou terapia combinada) *versus* terapias alternativas (como carbapenêmicos mais aminoglicosídeos, carbapenêmicos mais colistina, ou outros, incluindo monoterapia com aminoglicosídeo ou colistina). Encontraram uma mortalidade em 30 e 90 dias do grupo tratado com ceftazidima-avibactam de 8% (12/13) comparado com 31% (66/96) e 45% (53/96), respectivamente, no grupo que recebeu outros esquemas de tratamento. O sucesso clínico foi atingido em 85%, comparado com os 48% no grupo tratado com carbapenêmicos mais aminoglicosídeos, 40% no grupo tratado com carbapenêmicos mais colistina e 37% no grupo tratado com outras combinações. A mediana da MIC de ceftazidima-avibactam no baseline foi 1 mg/L (amplitude 0,25 mg/L a 2 mg/L)(33).

Castón et al(34) publicaram em 2017 um estudo multicêntrico retrospectivo comparando desfechos clínicos de pacientes hematológicos com infecção de corrente sanguínea por enterobactérias multirresistentes tratadas com ceftazidima-avibactam *versus*

comparadores. Foram incluídos 31 pacientes (8 tratados com ceftazidima-avibactam e 23 tratados com comparadores), dos quais 14 (45%) possuíam infecção primária de corrente sanguínea. Os microrganismos mais frequentemente isolados foram *K. pneumoniae* (25, 80,6%), *S. marcescens* (2, 6,4%) e *K. oxytoca* (2, 6,4%). Mais da metade (61,3%) eram produtoras de OXA-48 e as demais (38,7%) eram produtoras de KPC. A mortalidade geral em 30 dias foi de 45,2% (14), sendo 25% (2) no grupo tratado com ceftazidima-avibactam e 52,2% (12) no grupo comparados, e os fatores associados à mortalidade foram presença de choque séptico (78,6% vs 11,8%;  $p < 0,001$ ) e de maior escore de Pitt (6 + 14 vs 1,5 + 4;  $p < 0,01$ )(34).

Van Duin et al. (14) em 2018 publicou um estudo multicêntrico, observacional e prospectivo que comparou tratamento de infecções por ERC com ceftazidima-avibactam *versus* colistina. Cento e trinta e sete pacientes foram incluídos, 38 no grupo com ceftazidima-avibactam e 99 no grupo com colistina. As infecções de corrente sanguínea representaram quase metade das infecções em estudo (46%). A mortalidade em 30 dias no grupo tratado com ceftazidima-avibactam foi de 9% versus 32% no grupo tratado com colistina ( $p=0,001$ ). Sessenta e três pacientes no grupo de ceftazidima-avibactam receberam terapia combinada(14).

Tumbarello et al.(15) publicação de 2019, realizaram uma coorte retrospectiva de 138 pacientes com infecções por ERC que receberam tratamento de resgate (ou seja, pacientes receberam outros esquemas de antimicrobianos com duração mediana de 7 dias antes do tratamento de ceftazidima-avibactam). Setenta e oito por cento (109 pacientes) receberam uma segunda droga ativa em associação à ceftazidima-avibactam. Cento e quatro pacientes tinham infecções de corrente sanguínea, os restantes eram, em ordem decrescente de frequência, trato respiratório baixo, intra-abdominal, trato urinário, entre outros. Os 104 casos de bacteremia tratados com esquemas que incluíram ceftazidima-avibactam (tanto monoterapia como combinação) foram submetidos à comparação com uma coorte pareada de pacientes com bacteremia que receberam outros esquemas antimicrobianos. Quando comparada a mortalidade em 30 dias de pacientes com bacteremia, o grupo tratado com ceftazidima-avibactam apresentou 36,5% *versus* 55,7% no grupo controle, uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,005$ ). Na análise multivariada dos 208 casos de bacteremia por ERC, o único preditor independente de sobrevida foi o uso de ceftazidima-avibactam. Recidivas de infecção foram vistas em 8,7% dos casos, sendo que a emergência de resistência nas amostras subsequentes ao tratamento ocorreram em apenas 2,2%(15).

Um estudo multicêntrico realizado na Grécia em 2021 por I. Karaiskos et al(35) incluiu 147 pacientes com infecção por bactérias produtoras de KPC (140) e OXA-48 (7) com mediana da MIC de 1 mg/L (0,25–6 mg/L). Destes 147, 68 (46,3%) foram tratados com ceftazidima-

avibactam em monoterapia e 79 (53,7%) foram tratados com ceftazidima-avibactam em combinação com outro antimicrobiano ativo *in vitro*. A mortalidade geral da coorte em 14 e 28 dias foi de 9% e 20%, respectivamente. O grupo de 71 participantes que apresentavam infecção primária de corrente sanguínea por *K. pneumoniae* produtora de KPC foi pareado com um grupo de também 71 pacientes com mesmo perfil microbiológico, porém tratados com outros agentes ativos *in vitro*, exceto ceftazidima-avibactam. A mortalidade nesta coorte pareada foi de 18,3% vs. 40,8% (p= 0,005), respectivamente. Na análise multivariada, um escore de Charlson  $\geq 2$  foi associado com piores desfechos, e a utilização de tratamentos que incluíssem ceftazidima-avibactam foi fator protetor(35).

Em todos os estudos observacionais com comparadores, o ceftazidima-avibactam mostrou estar associado à melhor sobrevida. A maioria dos estudos incluiu enterobactérias, como *Klebsiella pneumoniae*, e com MICs baixas para o antimicrobiano (<2 mg/L). A resposta clínica e microbiológica também foi superior quando comparados aos antimicrobianos do grupo controle(14,15,33–35). Três meta-análises(36,37) incluindo 4951 e 1205 pacientes, respectivamente, confirmaram a superioridade de ceftazidima avibactam *versus* melhor tratamento disponível.

### **2.3.3 Fatores de risco e fatores protetores em pacientes tratados com ceftazidima-avibactam**

Uma vez mostrada a superioridade dos tratamentos com ceftazidima-avibactam, passou-se a buscar fatores que estivessem associados de forma independente ao desfecho positivo ou negativo dos pacientes.

Em 2022, Gatti et al(38) conduziu uma revisão sistemática e meta-análise avaliando a eficácia do tratamento de infecções por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos com ceftazidima-avibactam considerando as doses recomendadas para ajuste para a função renal. O desfecho principal avaliado foi mortalidade. Após busca dos artigos, 11 estudos observacionais foram incluídos, 10 retrospectivos e 1 prospectivo. Quando comparado aos pacientes que não ajustaram a terapia para a função renal, os pacientes ajuste da dose de tratamento apresentaram maior mortalidade (OR 1,79; IC95% 1,18–2,72). Como os próprios autores sugeriram em sua conclusão, não está descartado que tal aumento de mortalidade possa estar relacionado a confundidores não controlados nesta análise(38).

O estudo publicado por Rebold et al(23) buscou determinar fatores de risco relacionados à falha clínica em pacientes com infecções por enterobactérias resistentes aos

carbapenêmicos. A definição de falha clínica era morte em 30 dias, recorrência microbiológica em 30 dias ou piora clínica/falha em melhorar durante o tratamento com antibióticos. Este estudo retrospectivo envolveu pacientes adultos de 2010 a 2020. De um total de 880 infecções, foram identificadas 140 falhas clínicas. Na regressão logística multivariada, o escore de SOFA e (aOR 1,18; IC95% 1,06 - 1,32), insuficiência renal (aOR 5,86; IC95% 1,51 - 22,7) e infecções causadas por *K. pneumoniae* (aOR 3,09; IC95% 1,28 - 7,47) foram relacionadas com falha clínica(23). Da mesma forma, o estudo anteriormente detalhado de Shields et al(30) também encontrou associação de falha clínica com insuficiência renal aguda. Outros fatores de risco identificados nos estudos anteriormente detalhados foram infecção de foco pulmonar (30,32) e INCREMENT-CPE score > 7 pontos(32).

Estudo publicado por Chen et al(39) buscou fatores preditores de mau prognóstico nas infecções causadas por *K. pneumoniae* multirresistentes. Foram avaliados 199 pacientes e 5 fatores foram identificados como preditores de mortalidade em 30 dias: idade  $\geq 65$  anos, insuficiência respiratória, escore de SOFA, procalcitonina sérica  $\geq 5$  ng/mL e tratamento adequado nos primeiros 3 dias. Nos pacientes de alto risco, esquemas terapêuticos contendo 3 drogas foram associados a menor mortalidade (aHR = 0,24, IC 95%: 0,06 - 0,99)(39).

Um estudo observacional retrospectivo conduzido por Boattini et al.(40) buscou também fatores de risco para mortalidade em 196 pacientes com infecção de corrente sanguínea por *K. pneumoniae* produtora de KPC, com ênfase na avaliação do impacto do tratamento com ceftazidima-avibactam e o impacto de testes rápidos para diagnóstico microbiológico. Os fatores clínicos associados a maior mortalidade intra-hospitalar e mortalidade em 30 dias foram: idade avançada (OR 1,06; IC95% 1,03-1,09 e OR 1,07; IC95% 1,03-1,10, respectivamente), terapias renais substitutivas nos 30 dias que precederam a infecção de corrente sanguínea em estudo (OR 3,01, IC95% 1,23-7,36 e OR 3,51; IC95% 1,35-9,83, respectivamente), INCREMENT-CPE score  $\geq 8$  (OR 6,48; IC95% 2,85-14,76 e OR 8,74; IC95% 3,15-24,28, respectivamente) e candidemia sobreposta ou subsequente (OR 7,75; IC95% 1,77-33,84 e OR 7,40; IC95% 1,61-34,06). Dentre os fatores protetores, o uso de ceftazidima avibactam, seja em monoterapia (mortalidade intra-hospitalar: OR: 0,31; IC95%: 0,01-0,94; mortalidade em 30 dias: OR: 0,11; IC95%: 0,02-0,52) ou em combinação com antimicrobianos exceto polimixinas (mortalidade intra-hospitalar: OR: 0,32; IC95%: 0,12-0,84; mortalidade em 30 dias: OR: 0,27; IC95%: 0,08-0,99). Quando as polimixinas foram incluídas na análise, o benefício estatisticamente significativo só foi encontrado para ceftazidima-avibactam em monoterapia na mortalidade em 30 dias (OR 0,18; IC95% 0,04-0,77). O potencial benefício dos testes microbiológicos rápidos não foi estatisticamente

significativo ( $p=0,36$  para mortalidade intra-hospitalar e  $p=0,32$  para mortalidade em 30 dias) e o seu impacto na redução do tempo até a instituição de terapia antimicrobiana adequada não foi calculado(40).

Ainda no estudo de Boattini et al(40), a infusão prolongada dos antimicrobianos ( $\geq 2$  horas) mostrou-se protetora na mortalidade em 30 dias (OR 0,30; IC95% 0,10-0,94)(40). O benefício de ceftazidima-avibactam em infusão prolongada ( $\geq 3$  horas) também foi descrito por Tumbarello et al(22) e é recomendada no Guideline da IDSA para tratamentos com ceftazidima-avibactam(9).

### 2.3.4 Terapia combinada e sinergismo

Com intuito de ainda melhorar o sucesso terapêutico dos pacientes tratados com ceftazidima-avibactam e prevenir a emergência de cepas resistentes, avaliou-se o benefício ou não de combinar a terapia com outros antimicrobianos. Temos o precedente de que a terapia combinada para tratamento de infecções por bacilos gram-negativos, especialmente no contexto de multirresistência(41). Entretanto, tal afirmação precisa ser reavaliada no contexto das “novas drogas”, como é o caso do ceftazidima-avibactam.

Nath et al(42), avaliou possíveis benefícios de terapias combinadas ao ceftazidima-avibactam em modelo *in vitro* e *in vivo* (modelo de infecção animal em *Galleria mellonella*) para tratamento de *K. pneumoniae* produtora de KPC. O estudo demonstrou que em duas amostras de *Klebsiella pneumoniae* com resistência à polimixina B e MIC no limite superior da sensibilidade para ceftazidima-avibactam (4 e 8 mg/dL), a terapia combinada *in vitro* de ceftazidima-avibactam demonstrou sinergismo com amicacina ou meropenem. Tal combinação também foi associada a maior sobrevida em estudos com modelos animais. A maior sobrevida foi vista também com altas doses de ceftazidima-avibactam. Na análise *in vitro* e *in vivo* das cepas sensíveis à polimixina B e com MICs menores para ceftazidima-avibactam, a concentração de ceftazidima-avibactam se manteve acima de 4 vezes o valor da MIC e a adição de uma segunda droga (meropenem, polimixina B, amicacina) não apresentou efeito sinérgico ou melhor sobrevida dos animais. Portanto o benefício da terapia combinada foi demonstrado apenas em situação de MICs no limite superior da susceptibilidade para ceftazidima avibactam(42).

Gaibani et al.(43), em 2017, avaliou 13 amostras *in vitro* de ERC (11 sensíveis e 2 resistentes à ceftazidima-avibactam), comparando estratégias de combinação com ceftazidima-avibactam que pudessem gerar sinergismo. Para tanto, utilizou a metodologia de gradiente de difusão. Encontrou efeitos de sinergia com a combinação com meropenem e imipenem, sendo

que o maior efeito foi com o último, mesmo nas amostras com resistência à ceftazidima-avibactam. De especial interesse foi o achado de uma redução de MIC de imipenem e meropenem para abaixo do limite da resistência. Combinações com gentamicina e ciprofloxacino não demonstraram nenhum efeito de sinergia(43).

No caso da *P. aeruginosa*, o benefício de combinações também foi avaliado em estudo *in vitro*. No estudo conduzido por Mataraci Kara et al(44) foi avaliada a combinação de ceftazidima-avibactam com outros antimicrobianos, como colistina, levofloxacina, doripenem e tobramicina na busca de sinergismo para tratamento de *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos e colistina. Quarenta isolados de *P. aeruginosa* foram avaliados, 19 (47,5%) eram resistentes a ceftazidima-avibactam (MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> 8/64 mg/L - variando de 0,5 a 256 mg/L), 67% resistentes a colistina, 67,5% a doripenem, 60% a tobramicina e 70% a levofloxacina. Nas análises de time-kill com 6 destes isolados, foi encontrado efeito sinérgico nas associações de ceftazidima-avibactam + colistina e ceftazidima-avibactam + tobramicina nos modelos 1x MIC (4 cepas de 6 e 3 cepas de 6, respectivamente) e 4x MIC (5 cepas de 6 e 3 cepas de 6, respectivamente)(44).

Apesar dos estudos *in vitro* demonstrarem possível benefício com tratamentos combinados, o mesmo não se confirmou nos estudos *in vivo* com seres humanos. Tumbarello et al(22) realizaram um estudo observacional retrospectivo para avaliar fatores independentemente relacionados com a mortalidade em 30 dias dos pacientes com infecção por *K. pneumoniae* produtora de KPC e tratados com ceftazidima-avibactam. A análise foi corrigida por um escore de propensão (pacientes tratados em monoterapia ou terapia combinada). Foram incluídos 577 adultos na coorte, sendo 391 (67,8%) infecções de corrente sanguínea. Dos pacientes tratados, 165 (28,6%) receberam ceftazidima-avibactam em monoterapia e 412 (71,4%) receberam pelo menos 1 antimicrobiano ativo *in vitro* em associação ao tratamento com ceftazidima-avibactam. A mortalidade em 30 dias desta amostra foi de 25% (146/577) e, apesar de uma aparente tendência a maior mortalidade nas pneumonias e infecções intra-abdominais tratadas em monoterapia, não houve diferença estatisticamente significativa entre os desfechos de pacientes tratados com ceftazidima-avibactam em monoterapia ou em combinação com outros agentes (26,1% vs. 25,0%; p=0,79). Na análise multivariada, os fatores independentemente associados à mortalidade foram choque séptico (p=0,002), neutropenia (p<0,001), escore INCREMENT  $\geq 8$  (p=0,01), pneumonia (p=0,04) e ajuste do ceftazidima-avibactam para função renal (p=0,01). Por outro lado, a infusão prolongada ( $\geq 3$  horas) de ceftazidima-avibactam mostrou-se protetora (p=0,006), a qual foi utilizada em 246 (42,6%) dos pacientes(22).

Em 2019, Onorato et al(45) publicaram uma meta-análise para avaliar a eficácia do tratamento com ceftazidima-avibactam em monoterapia ou em terapia combinada para tratamento de bacilos gram-negativos (enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*) resistentes a carbapenêmicos. Os desfechos avaliados foram mortalidade e cura microbiológica. Foram incluídos 11 estudos (8 estudos retrospectivos e 3 séries de caso), totalizando 396 pacientes (202 receberam terapia combinada e 194 monoterapia). Os antimicrobianos mais comumente utilizados para combinação foram colistina, tigeciclina, aminoglicosídeos, fosfomicina e ciprofloxacina. Quanto aos patógenos estudados, 7 estudos incluíram apenas enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, 1 apenas *P. aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos e 3 incluíram ambos os grupos de bactérias. Os sítios de infecção mais frequentes foram bacteremia (222) e pneumonia (105). Não houve diferença estatística quanto à mortalidade entre os grupos (RR = 1,18; IC95% 0,88–1,58; p=0,259), sendo 38,1% no grupo de terapia combinada e 30,9% no grupo monoterapia. Também não foi encontrada diferença quanto à cura microbiológica (64,9% na terapia combinada *versus* 63,4% na monoterapia; RR = 1,04; IC95% 0,85–1,28; p=0,705). Quando excluídas as infecções por *P. aeruginosa*, também não houve diferença estatística entre os grupos. No que diz respeito à emergência de resistência à ceftazidima-avibactam, não houve diferença entre os pacientes tratados em monoterapia e terapia combinada (4,1% e 3%, respectivamente)(45).

Em 2020, Fiore et al(46) também publicaram uma revisão sistemática de estudos comparando ceftazidima-avibactam em monoterapia ou em terapia combinada com outros antimicrobianos para infecções graves por bactérias resistentes aos carbapenêmicos. Foram incluídos 13 estudos (7 ensaios clínicos randomizados e 6 estudos observacionais retrospectivos) e o desfecho principal era mortalidade. Vale salientar que todos os estudos clínicos randomizados incluídos eram estudos que comparavam ceftazidima-avibactam com carbapenêmicos e não foram utilizados na meta-análise. Não foi encontrada diferença na mortalidade (n = 503 pacientes, OR: 0,96; IC95%: 0,65–1,41)(46).

Não dispomos até o momento de estudos randomizados para avaliar o papel da terapia combinada em desfechos clínicos de pacientes tratados com ceftazidima-avibactam, tampouco de estudos clínicos com número significativo de isolados com MICs limítrofes (MIC 4-8 mg/dL para ceftazidima-avibactam), mas as recomendações por guidelines(9) sugerem que não há a necessidade de associar outras drogas à terapia com ceftazidima-avibactam.

Por outro lado, a combinação de ceftazidima-avibactam com aztreonam para tratamento de bactérias produtoras de metalo beta-lactamases é bastante promissora. O intuito desta combinação é justamente combinar aztreonam, beta-lactâmico suscetível a diversas beta-

lactamases porém não hidrolisado por metalo beta-lactamases, com avibactam, inibidor de beta-lactamases como KPC, OXA-48, ESBL e ampC, porém sem ação para metalo beta-lactamases. Alguns estudos já demonstraram a presença de sinergismo *in vitro*(47,48) e estudos observacionais também evidenciaram boa resposta clínica com esta combinação *in vivo*(49,50).

### 2.3.5 Resistência ao ceftazidima-avibactam

Naturalmente, como o avibactam não possui ação contra metalo beta-lactamases, o ceftazidima-avibactam não possui ação contra o grupo de bactéria que expressam essas enzimas, como NDM, IMP e VIM.

O primeiro relato de resistência ao ceftazidima-avibactam em bactérias produtoras de KPC foi publicado por Romney M. Humphries et al em 2015(17), onde um paciente com infecção por *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC inicialmente sensível a ceftazidima-avibactam (MIC 4 µg/mL) apresentou isolados subsequentes com resistência (MIC 32 µg/mL) após início de tratamento com ceftazidima-avibactam. Assim como aconteceu neste primeiro caso, o mecanismo de resistência mais comum em enterobactérias produtoras de KPC costuma ser através de mutações na *blaKPC*. Curiosamente, frequentemente estas mutações ocorrem concomitantemente à reversão da resistência ao meropenem. Outros mecanismos que podem gerar também resistência ao ceftazidima-avibactam são redução de porinas e bombas de efluxo(18). A incidência de cepas resistentes ao ceftazidima-avibactam é baixa (geralmente abaixo de 4%), mas possui um grande impacto nas opções terapêuticas - já bastante restritas - e gera uma grande preocupação quanto ao futuro destes novos antimicrobianos.

Em 2020, Di Bella et al(19) publicaram uma revisão sistemática de estudos observacionais para avaliar a incidência de resistência à ceftazidima-avibactam, desfechos clínicos, mecanismos de resistência e terapêuticas utilizadas nestes pacientes que apresentam resistência *in vitro*. Nesta revisão foram incluídos 23 artigos, totalizando 43 pacientes infectados ou colonizados (57 isolados bacterianos) por enterobactérias produtoras de KPC e resistentes ao ceftazidima-avibactam. Estados Unidos da América, da Itália e da Grécia representavam 80% da procedência destes isolados. Quanto às características microbiológicas, maioria *K. pneumoniae* (55 isolados), tipo ST258 (20 isolados) foi o mais frequente. Usualmente, a resistência é encontrada em isolados de pacientes com exposição prévia a tratamentos com ceftazidima-avibactam. Nos isolados de pacientes que apresentaram resistência após exposição ao ceftazidima-avibactam, a substituição D179Y na *blaKPC* (23 isolados, sendo 18 KPC-3 e 5 KPC-2) foi o mecanismo mais comum. Ainda, nestes casos, a redução da MIC para meropenem foi observada em 20 isolados (52,6%), variando de 2 a 9x

comparado à MIC inicial. Por outro lado, esta revisão também encontrou 19 (33,3%) de isolados em pacientes nunca expostos ao antimicrobiano. Nestes, o mecanismo de resistência mais comum foi a presença de VEB-25 (9 dos 19 isolados) em combinação com determinantes/variantes da KPC e porinas não funcionantes. Quanto à terapia utilizada para tratamento dos pacientes infectados por estes isolados sabidamente resistentes a ceftazidima-avibactam, a grande maioria (85%) receberam outros antimicrobianos em combinação com ceftazidima-avibactam, sendo meropenem o antimicrobiano mais comumente utilizado (65%), seguido de tigeciclina (30%), gentamicina (25%) e colistina (25%). A mortalidade da população estudada foi de 37%(19).

Aprofundando-se na reversão da sensibilidade aos carbapenêmicos, o estudo conduzido por Gottig et al(51) em 2019 apresentou um caso de emergência de resistência ao ceftazidima-avibactam *in vivo*, realizou o sequenciamento de isolados de *K. pneumoniae* KPC-3, identificando-se a mutação do aminoácido D179Y na *bla*KPC-3, e modelos de *time-kill* e modelo de infecção *in vivo* com *Galleria mellonella* para avaliar estratégias para reduzir a emergência de resistência *in vivo*, como combinação ou não com imipenem. Nestes modelos, observou-se que a monoterapia com ceftazidima-avibactam é propensa a selecionar resistência *in vivo* e que a terapia combinada com imipenem resulta em uma menor seleção de cepas resistentes, além de resultados significativamente melhores de sobrevivência (85% no grupo imipenem + ceftazidima-avibactam vs. 69% no grupo de monoterapia com ceftazidima-avibactam;  $p < 0,05$ )(51).

Apesar de parecer algo promissor, o papel do meropenem na redução da emergência de cepas mutantes e na terapia de pacientes infectados por cepas resistentes ao ceftazidima-avibactam não se concretizou. Shields et al(52) publicaram este estudo *in vitro* avaliando a seleção de cepas resistentes a meropenem em uma população de *K. pneumoniae* produtoras de KPC-3, resistentes a ceftazidima-avibactam e sensíveis ao meropenem. Neste estudo, foram utilizados 5 isolados de *K. pneumoniae* com diferentes mutações na KPC-3 e 2 isolados com KPC-3 selvagem. Após a exposição ao meropenem, as MICs para meropenem de todos os isolados aumentaram. Mutações no gene da porina *ompK36* surgiram em 5 isolados. Em isolados com substituição do aminoácido D179Y da KPC-3, houve reversão para a KPC-3 selvagem e foram substituídas por novas mutações. Assim, tratamentos com meropenem em monoterapia podem levar a aumento da MIC para meropenem e, conseqüentemente, pode ocorrer falha terapêutica *in vivo*(52).

Além dos carbapenêmicos, outras drogas também foram testadas na tentativa de efeitos sinérgicos e eventual redução da emergência de cepas resistentes. Shields et al(53) realizaram

um estudo de combinações com ceftazidima-avibactam e colistina buscando avaliar se obteriam um aumento no sucesso terapêutico e na redução de emergência de resistência. Em combinação, houve 13% de sinergia e 46% de antagonismo nos isolados. Após 24h de exposição ao tratamento combinado, 5 colônias de 4 isolados de ERC foram avaliadas, notando que não houve emergência de resistência à colistina, mas houve emergência de resistência à ceftazidima-avibactam em ao menos um colônia de cada isolado, concluindo que a combinação de ceftazidima-avibactam e colistina não trouxe benefícios adicionais na prevenção de resistência(53).

Por fim, outro mecanismo de resistência que pode contribuir para a perda de atividade do ceftazidima-avibactam possui relação com a hiperexpressão e mutações nos genes da enzima ampC(18). A resistência ao ceftazidima-avibactam através das alterações em ampC foram documentadas em cepas de *P. aeruginosa*(54,55) em pacientes com fibrose cística, principalmente relacionados a hiperexpressão da ampC e perda da porina *oprD*. Outros estudos que avaliaram perda de sensibilidade ao ceftazidima-avibactam com mutações na ampC(56,57). O primeiro estudo avaliou as MICs de ceftazidima-avibactam *in vitro* em enterobactérias produtoras de ESBL e ampC(56). Em 53 isolados de *Enterobacter cloacae* e *Citrobacter freundii*, as MICs para ceftazidima-avibactam variaram de 4 a 64 (maioria 8 e 16) mg/dL nas cepas mutantes e a perda da sensibilidade era causada por alterações na própria ampC. O estudo deixa em aberto o impacto clínico deste achado. O segundo caracterizou fenotipicamente e bioquimicamente a substituição N346Y na ampC(57). Em isolados de *E. cloacae* e *P. aeruginosa*, esta substituição reduziu a capacidade de inibição do avibactam. Apesar destes achados *in vitro*, não há estudos clínicos avaliando o possível impacto da hiperexpressão de ampC no tratamento dos pacientes com ceftazidima-avibactam.

A expressão de resistência ao ceftazidima-avibactam foi relacionada a piores desfechos clínicos. Na coorte retrospectiva estudada por Liu X. et al. (58) em 2022, um total de 103 pacientes foram incluídos com infecções por *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos, sendo 61 (59,2%) também com resistência a ceftazidima-avibactam. A análise multivariada identificou que a presença de insuficiência renal aguda foi um fator de risco independente para resistência ao ceftazidima-avibactam (OR 3,966; IC95% 1,301-12,090; p= 0,015). A mortalidade de pacientes com resistência a ceftazidima-avibactam em 28 dias foi superior à dos pacientes sem resistência ao ceftazidima-avibactam (27,9% vs. 7,1%; p=0,009). A resistência ao ceftazidima-avibactam (OR 20,308; IC95% CI 1,461-282,293; p= 0,025), a necessidade de ventilação mecânica (OR 14,950; IC95% 1,034-216,212; p= 0,047) e a

contagem de plaquetas (OR 0,987; IC95% 0,975–0,999; p=0.032) foram identificados como fatores de risco independentes para mortalidade em 28 dias(58).

### 2.3.6 Síntese

À luz das evidências acima descritas, o tratamento com ceftazidima-avibactam é seguro, eficaz, apresentou mortalidade em torno de 20%, valor inferior ao obtido até então com os tratamentos disponíveis. Quando submetido à análise multivariada, o tratamento com ceftazidima-avibactam foi preditor independente de sobrevida(36,37,45).

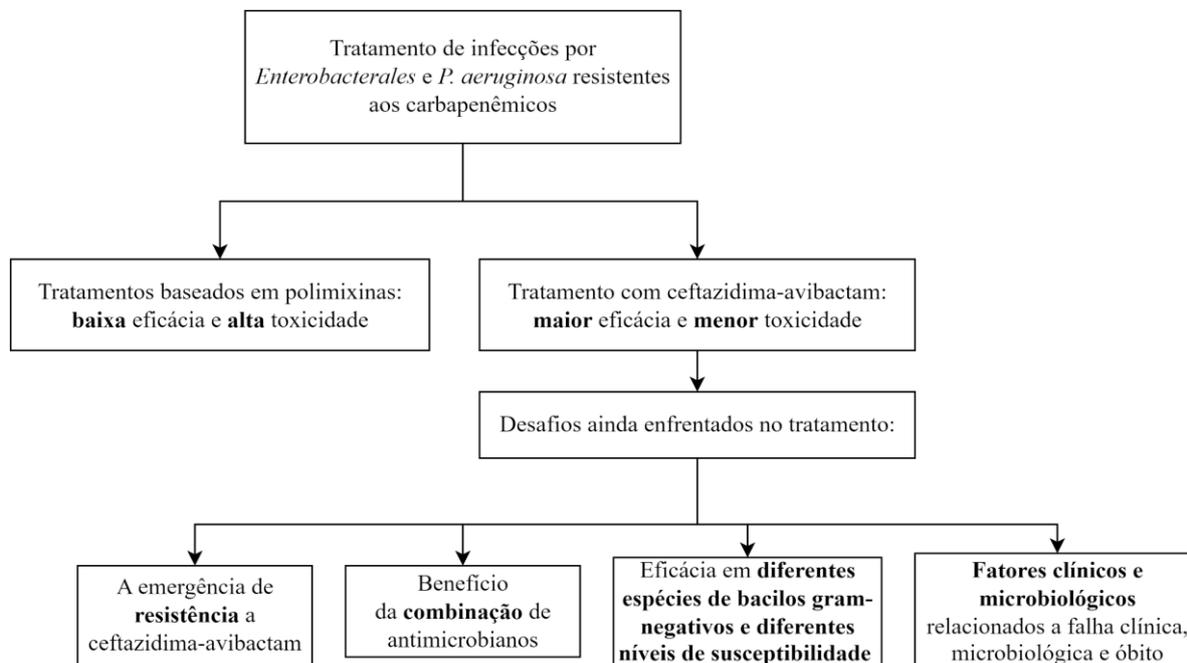
Os fatores independentemente associados a piores desfechos seguem em investigação. Estudos sugerem fatores associados às comorbidades do paciente e à gravidade da infecção. No entanto, fatores microbiológicos ainda podem estar associados a pior resposta ao tratamento e ainda aguardam maior elucidação.

Quanto à resistência ao ceftazidima-avibactam, apesar de infrequente em *Enterobacterales* produtores de KPC, apresenta impacto significativo na mortalidade dos pacientes(19,58). Foram descritos emergência de cepas resistentes à ceftazidima-avibactam em casos de falha no tratamento. Dentre os mecanismos descritos, o mais frequente é a mutação da enzima KPC, reduzindo a afinidade do avibactam. Apesar de algumas evidências sugerirem benefício da associação de outros antimicrobianos para reduzir a emergência de resistência, especialmente de carbapenêmicos(51), não há benefício comprovado na redução da emergência de cepas resistentes ao ceftazidima-avibactam durante o tratamento com tais associações. Além da mutação da enzima KPC, outros mecanismos também podem causar redução da sensibilidade ao ceftazidima avibactam, seja por redução de porinas, bombas de efluxo ou hiperexpressão/mutação de outras beta-lactamases, como é o caso da ampC.

Portanto, questões importantes como influência da aspectos microbiológicos nos desfechos clínicos de pacientes tratados com ceftazidima-avibactam ainda devem ser melhor elucidados.

### 3. MARCO CONCEITUAL

Figura 02 - Fluxograma representativo do marco conceitual



### 4. JUSTIFICATIVA

Com a disponibilidade da nova alternativa ceftazidima-avibactam para o tratamento destas infecções por BGN multirresistentes e com resultados promissores, há a necessidade de avaliá-lo nos diversos cenários clínicos encontrados rotineiramente na prática médica. Dados que delimitam os limites de seu uso, gerando subsídios científicos que evitam sua prescrição sem benefício clínico, e que definem o desempenho de estratégias como combinação de outros antimicrobianos, serão de grande importância no sentido de otimizar os desfechos de pacientes em uso deste fármaco, bem como garantir um retardo na disseminação da sua própria resistência antimicrobiana, gerando vida longa ao seu uso clínico e beneficiando um número maior de pacientes.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo principal

Determinar o impacto de aspectos microbiológicos nos desfechos clínicos e microbiológicos pacientes com infecções em uso de ceftazidima-avibactam, controlando para variáveis confundidoras.

### 5.2 Objetivos secundários

1. Identificar variáveis clínicas relacionadas à mortalidade de pacientes com infecções microbiologicamente confirmadas em uso de ceftazidima-avibactam.
2. Avaliar a relação de MICs de ceftazidima-avibactam com a mortalidade e desfecho microbiológico.
3. Avaliar o desfecho clínico e microbiológico em diferentes espécies de bacilos gram-negativos.
4. Avaliar impacto da resistência à polimixina B na mortalidade de pacientes tratados com ceftazidima-avibactam,
5. Avaliar relação do uso de terapia combinada com ceftazidima-avibactam com a mortalidade, a erradicação microbiológica e a emergência de resistência.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1º de janeiro de 2009;48(1):1–12.
2. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), National Center for Emerging Zoonotic and Infectious Diseases (U.S.), National Center for HIV/AIDS VH STD, and TB Prevention (US), National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.), organizadores. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 2013; Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20705>
3. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017(WHO/EM /IAU/2017.12). ( Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis*. 13 de novembro de 2019;69(Supplement\_7):S521–8.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Boletim Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 28 [Internet]. 2022 set [citado 31 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZDIwZjYyMzUtMmYxZS00MTRjLTk0NWMTZWE2ZDUzOGRjOTVjIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>
6. Fuga B, Sellera FP, Cerdeira L, Esposito F, Cardoso B, Fontana H, et al. WHO Critical Priority Escherichia coli as One Health Challenge for a Post-Pandemic Scenario: Genomic Surveillance and Analysis of Current Trends in Brazil. Lainhart W, organizador. *Microbiol Spectr*. 27 de abril de 2022;10(2):e01256-21.
7. Bassetti M, Righi E, Carnelutti A, Graziano E, Russo A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control. *Expert Rev Anti Infect Ther*. outubro de 2018;16(10):749–61.
8. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* : the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther*. fevereiro de 2013;11(2):159–77.
9. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR- *P. aeruginosa* ). *Clin Infect Dis*. 25 de agosto de 2022;75(2):187–212.
10. Ni W, Cai X, Wei C, Di X, Cui J, Wang R, et al. Efficacy of polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis*. março de 2015;19(2):170–80.
11. Schmid A, Wolfensberger A, Nemeth J, Schreiber PW, Sax H, Kuster SP. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 29 de outubro de 2019;9(1):15290.
12. O'Neill J, others. Review on antimicrobial resistance. *Antimicrob Resist Tackling Crisis Health Wealth Nations*. 2014;2014(4).
13. Suplemento ANVISA/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria de Autorização e Registro Sanitários/Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos. RESOLUÇÃO-RE Nº 1.634, DE 21 DE JUNHO DE 2018 [Internet]. 2018 [citado 31 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/guest/materia/>

/asset\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/27155502/do1a-2018-06-25-resolucao-re-n-1-634-de-21-de-junho-de-2018-27155475

14. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 6 de janeiro de 2018;66(2):163–71.
15. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 18 de janeiro de 2019;68(3):355–64.
16. Nichols WW, Stone GG, Newell P, Broadhurst H, Wardman A, MacPherson M, et al. Ceftazidime-Avibactam Susceptibility Breakpoints against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. novembro de 2018;62(11).
17. Humphries RM, Yang S, Hemarajata P, Ward KW, Hindler JA, Miller SA, et al. First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing *Klebsiella pneumoniae* Isolate. *Antimicrob Agents Chemother*. outubro de 2015;59(10):6605–7.
18. Xu T, Guo Y, Ji Y, Wang B, Zhou K. Epidemiology and Mechanisms of Ceftazidime–Avibactam Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Engineering*. abril de 2022;11:138–45.
19. Di Bella S, Giacobbe DR, Maraolo AE, Viaggi V, Luzzati R, Bassetti M, et al. Resistance to ceftazidime/avibactam in infections and colonisations by KPC-producing Enterobacterales: a systematic review of observational clinical studies. *J Glob Antimicrob Resist*. junho de 2021;25:268–81.
20. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de dezembro de 2016;63(12):1615–8.
21. King M, Heil E, Kuriakose S, Bias T, Huang V, El-Beyrouty C, et al. Multicenter Study of Outcomes with Ceftazidime-Avibactam in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. julho de 2017;61(7).
22. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, Mantengoli E, Mularoni A, Venditti M, et al. Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2 de novembro de 2021;73(9):1664–76.
23. Rebold N, Lagnf AM, Alosaimy S, Holger DJ, Witucki P, Mannino A, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Enterobacterales* Clinical Treatment Failure. Goldberg JB, organizador. *Microbiol Spectr*. 14 de fevereiro de 2023;11(1):e02647-22.
24. Peilleron L, Cariou K. Synthetic approaches towards avibactam and other diazabicyclooctane  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Org Biomol Chem*. 2020;18(5):830–44.
25. Zhang Y, Tao LN, Qu XY, Niu JQ, Ding YH, Zhang SX. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections (CIAIs) and complicated urinary tract infections (CUTIs): A meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. março de 2018;64(3):253–63.
26. Sternbach N, Leibovici Weissman Y, Avni T, Yahav D. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 1º de agosto de 2018;73(8):2021–9.
27. Isler B, Ezure Y, Romero JLGF, Harris P, Stewart AG, Paterson DL. Is Ceftazidime/Avibactam an Option for Serious Infections Due to Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase- and AmpC-Producing Enterobacterales?: a Systematic Review and Meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 16 de dezembro de 2020;65(1).

28. Barber KE, Pogue JM, Warnock HD, Bonomo RA, Kaye KS. Ceftazidime/avibactam versus standard-of-care agents against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae harbouring blaKPC in a one-compartment pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother.* 1º de setembro de 2018;73(9):2405–10.
29. Stone GG, Newell P, Gasink LB, Broadhurst H, Wardman A, Yates K, et al. Clinical activity of ceftazidime/avibactam against MDR Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: pooled data from the ceftazidime/avibactam Phase III clinical trial programme. *J Antimicrob Chemother.* 1º de setembro de 2018;73(9):2519–23.
30. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* maio de 2018;62(5).
31. Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilarranz R, et al. Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* fevereiro de 2017;61(2).
32. Castón JJ, Gallo M, García M, Cano A, Escribano A, Machuca I, et al. Ceftazidime-avibactam in the treatment of infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: factors associated with clinical efficacy in a single-center cohort. *Int J Antimicrob Agents.* setembro de 2020;56(3):106075.
33. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* agosto de 2017;61(8).
34. Castón JJ, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, Loeches B, Tabares S, Temkin L, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* junho de 2017;59:118–23.
35. Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A, Adamis G, Stefos A, Symbardi S, et al. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* : experience from a national registry study. *J Antimicrob Chemother.* 11 de fevereiro de 2021;76(3):775–83.
36. Zhong H, Zhao XY, Zhang ZL, Gu ZC, Zhang C, Gao Y, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* outubro de 2018;52(4):443–50.
37. Chen Y, Huang HB, Peng JM, Weng L, Du B. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriales Bloodstream Infection: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbiol Spectr.* 27 de abril de 2022;10(2):e0260321.
38. Gatti M, Fornaro G, Viale P, Pea F, Giannella M. Clinical efficacy of renal dosing adjustments of ceftazidime-avibactam in patients affected by carbapenem-resistant Gram-negative infections: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol.* fevereiro de 2023;89(2):617–29.
39. Chen J, Yang Y, Yao H, Bu S, Li L, Wang F, et al. Prediction of Prognosis in Adult Patients With Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 11 de janeiro de 2022;11:818308.
40. Boattini M, Bianco G, Charrier L, Comini S, Iannaccone M, Almeida A, et al. Rapid diagnostics and ceftazidime/avibactam for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: impact on mortality and role of combination therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* abril de 2023;42(4):431–9.

41. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy. *Clin Infect Dis*. 1º de outubro de 2012;55(7):943–50.
42. Nath S, Moussavi F, Abraham D, Landman D, Quale J. In vitro and in vivo activity of single and dual antimicrobial agents against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 1º de fevereiro de 2018;73(2):431–6.
43. Gaibani P, Lewis RE, Volpe SL, Giannella M, Campoli C, Landini MP, et al. In vitro interaction of ceftazidime-avibactam in combination with different antimicrobials against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. dezembro de 2017;65:1–3.
44. Mataraci Kara E, Yilmaz M, İstanbullu Tosun A, Özbek Çelik B. Synergistic activities of ceftazidime-avibactam in combination with different antibiotics against colistin-nonsusceptible clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Dis Lond Engl*. setembro de 2020;52(9):616–24.
45. Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. dezembro de 2019;54(6):735–40.
46. Fiore M, Alfieri A, Di Franco S, Pace MC, Simeon V, Ingoglia G, et al. 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. *Antibiot Basel Switz*. 7 de julho de 2020;9(7).
47. Wenzler E, Deraedt MF, Harrington AT, Danizger LH. Synergistic activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam against serine and metallo- $\beta$ -lactamase-producing gram-negative pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. agosto de 2017;88(4):352–4.
48. Taha R, Kader O, Shawky S, Rezk S. Ceftazidime-Avibactam plus aztreonam synergistic combination tested against carbapenem-resistant Enterobacterales characterized phenotypically and genotypically: a glimmer of hope. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 21 de março de 2023;22(1):21.
49. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- $\beta$ -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1º de junho de 2021;72(11):1871–8.
50. Sempere A, Viñado B, Los-Arcos I, Company D, Larrosa N, Fernández-Hidalgo N, et al. Ceftazidime-Avibactam plus Aztreonam for the Treatment of Infections by VIM-Type-Producing Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 18 de outubro de 2022;66(10):e00751-22.
51. Göttig S, Frank D, Mungo E, Nolte A, Hogardt M, Besier S, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in vivo. *J Antimicrob Chemother*. 1º de novembro de 2019;74(11):3211–6.
52. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Chen L, Kreiswirth BN, Clancy CJ. In Vitro Selection of Meropenem Resistance among Ceftazidime-Avibactam-Resistant, Meropenem-Susceptible *Klebsiella pneumoniae* Isolates with Variant KPC-3 Carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother*. maio de 2017;61(5).
53. Shields RK, Nguyen MH, Hao B, Kline EG, Clancy CJ. Colistin Does Not Potentiate Ceftazidime-Avibactam Killing of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae In Vitro or Suppress Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. agosto de 2018;62(8).
54. Zamudio R, Hijazi K, Joshi C, Aitken E, Oggioni MR, Gould IM. Phylogenetic

- analysis of resistance to ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam and carbapenems in piperacillin/tazobactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *Int J Antimicrob Agents*. junho de 2019;53(6):774–80.
55. Atkin S, Abid S, Foster M, Bose M, Keller A, Hollaway R, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from sputum of patients with cystic fibrosis demonstrates a high rate of susceptibility to ceftazidime–avibactam. *Infect Drug Resist*. setembro de 2018;Volume 11:1499–510.
  56. Livermore DM, Meunier D, Hopkins KL, Doumith M, Hill R, Pike R, et al. Activity of ceftazidime/avibactam against problem Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* in the UK, 2015-16. *J Antimicrob Chemother*. 1º de março de 2018;73(3):648–57.
  57. Compain F, Debray A, Adjadj P, Dorchêne D, Arthur M. Ceftazidime-Avibactam Resistance Mediated by the N(346)Y Substitution in Various AmpC  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 21 de maio de 2020;64(6).
  58. Liu X, Chu Y, Yue H, Huang X, Zhou G. Risk factors for and clinical outcomes of ceftazidime-avibactam-resistant carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* nosocomial infections: a single-center retrospective study. *Infection*. outubro de 2022;50(5):1147–54.

## 7. ARTIGO

**Revista:** O artigo será submetido na revista *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resistência aos antimicrobianos é um assunto de grande preocupação entre as organizações de saúde e a comunidade científica. Há urgência na descoberta e implementação de novos antimicrobianos para tratamento de infecções por bactérias resistentes aos carbapenêmicos e o ceftazidima-avibactam surgiu com a grande responsabilidade de tratar as infecções por bactérias produtoras de KPC.

No entanto, apesar de superioridade quando comparado às drogas que estavam disponíveis até então, existem fatores clínicos e microbiológicos que impactam no sucesso clínico dos pacientes. Através deste trabalho, foi possível colocar em pauta os desfechos dos tratamentos com ceftazidima-avibactam em pacientes infectados por bactérias com ampC cromossomal. Conforme disposto nos dados do artigo, na população estudada, as infecções causadas por bactérias com ampC cromossomal tratadas com ceftazidima-avibactam apresentaram maior mortalidade em 30 dias, maior falha clínica e óbito em 30 dias e maior mortalidade intra-hospitalar. Conhecer os fatores clínicos e microbiológicos que impactam no sucesso da terapêutica é um primeiro passo para avaliar estratégias que possam reduzir a mortalidade desses pacientes.

Além disso, em um cenário de escassez de opções terapêuticas para estes microrganismos, otimizar o uso e proteger estas drogas é essencial. O uso indiscriminado de antimicrobianos aumenta a pressão seletiva de cepas resistentes a estes antimicrobianos e deve ser combatido com políticas públicas e institucionais para educação continuada da população médica quanto às prescrições dos antimicrobianos e monitoramento do uso de antimicrobianos com interesse estratégico, como é o caso do ceftazidima-avibactam.

## 9. PERSPECTIVAS FUTURAS

A associação entre mortalidade e falha clínica de pacientes infectados por bactérias resistentes aos carbapenêmicos e com ampC cromossomal tratados com ceftazidima-avibactam é uma hipótese que necessitará de maiores esclarecimentos com estudos adicionais.

Estudos que possam avaliar características microbiológicas adicionais deste grupo de bactérias, como o nível de expressão de ampC, time-kill, produção de outras beta-lactamases, clonalidade dessas cepas, e o impacto de todas estas variáveis no sucesso terapêutico, mortalidade e emergência de resistência ao ceftazidima-avibactam serão essenciais para confirmar ou refutar nossos achados. Estudos com maior número de pacientes infectados por bactérias com ampC cromossomal são essenciais, visto que esta é uma grande limitação da maioria dos estudos avaliados. Além disso, com a nossa amostra não foi possível avaliar o impacto das MICs próximas ao limite superior (4-8 mg/L) no desfecho clínico dos pacientes, permanecendo como uma questão em aberto.

Por fim, considerando as limitações dos tratamentos com ceftazidima-avibactam, o desenvolvimento de novos antimicrobianos e a sua implementação no sistema de saúde brasileiro serão essenciais, visto que as taxas de resistência nacionais são bastante elevadas.

# 10. ANEXOS E/OU APÊNDICES

## 10.1 STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cohort studies

	Item No	Recommendation	Page No
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	
<b>Introduction</b>			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	
<b>Methods</b>			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (e) Describe any sensitivity analyses	
<b>Results</b>			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	

		(b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures over time	
Main results	1 6	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	
Other analyses	1 7	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	
<b>Discussion</b>			
Key results	1 8	Summarise key results with reference to study objectives	
Limitations	1 9	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	
Interpretation	2 0	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	
Generalisability	2 1	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	
<b>Other information</b>			
Funding	2 2	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	

\*Give information separately for exposed and unexposed groups.

**Note:** An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.