

ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE CARBAPENEMASE (KPC): ALTERNATIVAS PARA FARMACOTERAPIA ATUAL

CARBAPENEMASE PRODUCING ENTEROBACTERIA (KPC): ALTERNATIVES FOR CURRENT PHARMACOTHERAPY

ANDREIA ASSIS SCHIRMER¹, CAMILA DA SILVA BECCARIA¹, HEVELYN SANTOS COSER^{2*}

1. Acadêmica do curso de graduação de biomedicina da Universidade São Lucas de Ji-Paraná; 2. Biomédica, Docente do curso de Biomedicina da Universidade São Lucas de Ji-Paraná.

* Rua João Goulart, 676, Nova Ouro, Ouro Preto do Oeste, Rondônia, Brasil. CEP: 76920-000. hevelyn.coser@saolucas.edu.br

Recebido em 03/11/2020. Aceito para publicação em 10/12/2020

RESUMO

Nos dias de hoje, a resistência antimicrobiana é considerada um grande problema de saúde pública. A resistência bacteriana aos antibióticos é um fenômeno biológico natural. Entretanto, o seu uso indiscriminado potencializa essa seleção natural. Dentre os principais mecanismos responsáveis por conferir resistência bacteriana a antibióticos estão a produção de enzimas inativadoras dos fármacos. Atualmente as bactérias que vêm se evidenciando por sua capacidade de produzir enzimas de resistência pertencem à família Enterobacteriaceae. A enzima KPC é uma carbapenemase que confere resistência a antibióticos carbapenêmicos, além de inativar agentes β -lactâmicos através da hidrólise desses antibióticos. As KPCs não são as únicas enzimas de resistência aos carbapenêmicos, porém atualmente é a de maior importância clínica devido sua difícil detecção por triagem de rotina e possuem um alto potencial de disseminação. Recomenda-se a administração dos β -lactâmicos por apresentarem baixa toxicidade e alta eficácia no seu mecanismo de ação, sendo muito utilizados como escolha na antibioticoterapia. De acordo com o CDC, a resistência aos carbapenêmicos é um assunto de emergência médica que pode ser tratada com a associação de ceftazidima + avibactam, porém, para preservar a sensibilidade do medicamento, é necessário passar por um critério detalhado para o seu uso.

PALAVRAS-CHAVE: Resistência bacteriana, Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemase, farmacoterapia.

ABSTRACT

Nowadays, antimicrobial resistance is considered a major public health problem. Bacterial resistance to antibiotics is a natural biological phenomenon. However, the indiscriminate use of the same potentiates this natural selection. Among the main mechanisms responsible for conferring bacterial resistance to antibiotics are the production of inactivating enzymes of drugs. Currently, the bacteria that have been evidenced by their capacity to produce resistance enzymes belong to the Enterobacteriaceae family. The enzyme KPC is a carbapenemase that confers resistance to carbapenemic

antibiotics, in addition to inactivating agents β -lactams through the hydrolysis of these antibiotics. KPCs are not the only carbapenemase resistance enzymes, but they are currently the most clinically important due to their difficult detection by routine screening and have a high dissemination potential. The use of β -lactam antibiotics is recommended because they have high efficacy in their mechanism of action and because they have low toxicity, being widely used as a choice in antibiotic therapy. According to the CDC, resistance to carbapenems is a medical emergency that can be treated with the association of ceftazidime + avibactam, however, to preserve the sensitivity of the drug, it is necessary to go through a detailed criterion for its use.

KEYWORDS: Bacterial resistance; carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; pharmacotherapy.

1. INTRODUÇÃO

A descoberta dos antibióticos foi uma das maiores descobertas científicas do século XX e salvou milhões de vidas, especialmente na segunda guerra mundial, a fim de aumentar o sucesso de procedimentos, como as cirurgias¹. Nos dias de hoje, a resistência antimicrobiana é considerada um grande problema de saúde pública². São registradas em média 700 mil mortes anualmente desta causa e, se nada for feito, acredita-se que esse número chegue a 10 milhões de mortes em 2050, ultrapassando a marca de 8,2 milhões de mortes anualmente por câncer³.

A resistência bacteriana aos antibióticos é um fenômeno biológico natural. Entretanto, o uso indiscriminado dos mesmos potencializa essa seleção natural, provocando a necessidade de desenvolver outras drogas ainda mais potentes. Todos os anos são desenvolvidos novos agentes antimicrobianos que passam a serem utilizados amplamente nas práticas clínicas, com isso novas cepas resistentes vão surgindo e sendo descobertas em laboratórios⁴.

Os principais mecanismos genéticos responsáveis por conferir resistência bacteriana a antibióticos são: produção de enzimas inativadoras dos fármacos,

modificações dos antibióticos e/ou dos sítios alvo de ação, hiperexpressão de sistemas de efluxo, alterações da permeabilidade da membrana^{1,5}. Destaca-se, por conseguinte, as carbapenemases, que são as enzimas capazes de inativar todos os β -lactâmicos através do seu potencial hidrolítico. A classe dos β -lactâmicos são os mais variados e amplamente utilizados^{6,7}.

Bactérias produtoras de carbapenemases têm sido frequentemente identificados no Brasil e são resistentes a múltiplas drogas, com alto custo de tratamento e alta taxa de mortalidade^{8,9}. Atualmente, as carbapenemases de maior relevância são *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) e a New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM), sendo responsáveis por surtos em diversas regiões do mundo^{10,11}.

As enterobactérias são patógenos importantes e o surgimento cada vez mais frequente de cepas multirresistentes têm se tornado motivo de grande preocupação em hospitais e instituições de saúde por todo o mundo, devido às opções terapêuticas restritas. A família das enterobactérias que compreendem bacilos Gram-negativos aeróbicos está entre os patógenos mais comuns, fazem parte da flora intestinal e causam infecções como cistite e pielonefrite com febre, septicemia, pneumonia, peritonite, meningite e infecções associadas ao dispositivo. São as principais causadoras de infecções adquiridas na comunidade e em hospitais^{12,13,14}.

A combinação de ceftazidima com avibactam aumenta o espectro de ação da ceftazidima para muitas bactérias da ordem *Enterobacteriales* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes à ceftazidima e carbapenêmicos. De acordo com Centros de Controle e Prevenção de Doenças, *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos fazem parte de uma necessidade médica urgente, podendo ser tratada pela associação ceftazidima-avibactam, no entanto, a combinação deve passar por um critério detalhado de uso buscando preservar o seu perfil de sensibilidade¹⁵.

Diante do exposto, o presente trabalho visou definir a enzima KPC, entender sua importância clínica, mecanismo de resistência e abordar a farmacoterapia de ceftazidima-avibactam contra enterobactérias produtoras de KPC. Portanto, foi necessário realizar um levantamento bibliográfico sobre a família das Enterobactérias a fim de discutir os principais gêneros produtores de KPC que apresentam maior relevância clínica além de compreender os mecanismos de resistência e transferência de resistência aos antimicrobianos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa trata-se de um estudo bibliográfico, explicativo e retrospectivo, com abordagem qualitativa, onde serão descritos e identificados os possíveis fatores determinantes para o desenvolvimento de resistência bacteriana e atual tratamento farmacoterapêutico contra enterobactérias produtoras de KPC.

Foram consultadas as bases de dados: MEDLINE, (Busca e Análise de Literatura Médica), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), Google Acadêmico e PubMed, usando como descritores as palavras KPC, resistência bacteriana, carbapenemases e ceftazidima-avibactam.

Foram utilizados como critérios de inclusão artigos em português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2001 a 2020, dando ênfase aos artigos de revisão. Por fim, ao final do levantamento bibliográfico, foram utilizados 47 artigos, selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto.

3. DESENVOLVIMENTO

Antibióticos

Os antibióticos originalmente são compostos produzidos naturalmente por bactérias e fungos para se defender de ataques e são capazes de matar ou inibir o crescimento microbiológico. Com a resistência bacteriana, esses químicos deixam de ter o resultado esperado e precisam ser modificados sinteticamente para criar atividades antimicrobianas adicionais ou amplificadas 16.

A maioria desses fármacos utilizados atualmente está classificada de acordo com seu principal mecanismo de ação, representados por: inibição da síntese proteica, interferência na síntese de ácidos nucleicos, inibição de vias metabólicas, rompimento da membrana celular, interferência na síntese da parede celular^{6,17}.

Mesmo com os avanços tecnológicos para a criação de novos fármacos, a resistência bacteriana tem diminuído drasticamente essa produção. A maioria dos novos antibióticos produzidos é variante de classes conhecidas. Um estudo apontou que nos anos 80, dezenove antimicrobianos foram lançados no mercado americano em quatro anos. Já entre 2010 e 2014 seis novos antimicrobianos foram desenvolvidos⁶.

Resistência bacteriana

Resistência bacteriana é o termo utilizado para microrganismos capazes de sobreviver a concentrações inibitórias do agente antimicrobiano isso engloba todos os microrganismos e não somente as bactérias, sendo que parasitas e fungos são outros exemplos comuns, o que gera grande dificuldade na escolha de métodos para prevenção e tratamento das infecções de forma eficaz^{18,19}.

As bactérias podem desenvolver esses dispositivos de defesa de forma intrínseca ou adquirida. O mecanismo intrínseco se dá de maneira natural, onde esses micro-organismos já possuem essa propriedade de resistência. Já a forma adquirida, se desenvolve através de mutações, o que as possibilitam multiplicar-se mesmo na presença de altas concentrações do antimicrobiano²⁰.

Portanto, a resistência bacteriana é um mecanismo adaptativo para a preservação da espécie e pode acontecer de forma habitual por meio da seleção

natural perante a administração de fármacos antimicrobianos. Entretanto, o uso contínuo e indiscriminado dessas drogas tem potencializado e acelerado o aumento dessa seleção, existindo uma grande correlação entre um aumento no consumo de antibióticos e maiores níveis de resistência microbiana²¹.

Dos diversos mecanismos de resistência os mais comuns são: alterações na permeabilidade da membrana externa, impedindo a entrada do antibiótico na célula; hiperexpressão das bombas de efluxo que expulsam o antibiótico para fora da célula; a produção de enzimas que degradam ou inativam a ação do antibiótico; uma mutação do sítio alvo que impede a ligação do antibiótico²².

Atualmente as bactérias multirresistentes que vêm se evidenciando cada vez mais, são capazes de produzir uma enzima denominada carbapenemase, mais especificamente a enzima KPC e em sua maioria pertencem à família *Enterobacteriaceae*¹³.

β-lactâmicos

Todos os antibióticos β-lactâmicos possuem ação bactericida e sua principal característica é a presença de um anel β-lactâmico na sua estrutura molecular. Recomenda-se a administração dos β-lactâmicos por serem muito eficientes e por apresentarem baixa toxicidade, sendo muito utilizados como escolha na antibioticoterapia²³.

Este grupo de antibióticos inibe a síntese da parede celular interferindo na sua integridade, indispensável para sua sobrevivência¹⁷. O principal componente da parede celular bacteriana é o peptidoglicano e os β-lactâmicos são classificados como antibióticos antiparietais, pois atuam na fase parietal da biossíntese do peptidoglicano²⁴. Por se ligarem apenas na parede bacteriana, apresentam baixa toxicidade ao homem, possuindo uma ampla margem terapêutica²⁵.

No mercado existem quatro classes de β-lactâmicos disponíveis comercialmente: penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenemas⁶.

β-Lactamases

β-lactamases são enzimas produzidas por algumas bactérias que são capazes de hidrolisar o anel β-lactâmico dos antibióticos da classe dos β-lactâmicos. Esse anel é o principal responsável pela atividade bactericida, de modo que a degradação dessa estrutura da molécula inativa o mecanismo de ação do fármaco⁷.

As enzimas β-lactamases podem apresentar diferentes estruturas químicas e, conseqüentemente, diferentes espectros de atividade. Existem enzimas que neutralizam apenas alguns tipos de β-lactâmicos, enquanto outras são capazes de inativar praticamente todos os antibióticos do grupo^{7,1}.

A classificação de Ambler é mais utilizada para diferenciar as β-lactamases. Essa classificação é de acordo com a sequência dos aminoácidos da molécula e divide as β-lactamases em 4 grupos: A, B, C e D^{26,27}.

As β-lactamases da classe A têm sua estrutura baseada em serina, assim como as das classes C e D. Nessa classe estão as β-lactamases de espectro estreito, as β-lactamases de espectro estendido (ESBL) e Carbapenemases. As β-lactamases da classe B, diferente das demais classes, tem sua estrutura baseada em metal, sendo denominadas metalo-β-lactamases (MBL). As β-lactamases de Classe C são baseadas em Serina e são codificadas por genes presentes, normalmente, no cromossomo bacteriano, sendo a principal delas a cefalosporinase AmpC. As β-lactamases de classe D têm estrutura baseada em serina e podem ser codificadas por genes localizados em plasmídeos ou no cromossomo bacteriano, são tradicionalmente conhecidas como oxacilinas (OXA)²⁸.

As bactérias gram-negativas vêm ganhando destaque desde a descoberta da penicilina, pois estão cada vez mais eficientes em escapar da letalidade dos antibióticos β-lactâmicos, e um dos principais mecanismos de resistência são a capacidade de produção de enzimas, por parte de algumas espécies de Enterobactérias²⁹. As principais β-lactamases de interesse clínico são as β-lactamases de espectro estendido (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), metalo-β-lactamases (MBL) e β-lactamases classe C (AmpC)³⁰.

No decorrer dos anos, o aumento da incidência de bacilos Gram-negativos resistentes a cefalosporinas no ambiente hospitalar, tem elevado o uso de β-lactâmicos mais potentes, como os carbapenêmicos, que são uma importante opção farmacoterápica, bastante utilizada, principalmente no tratamento de infecções nosocomiais^{13,31}.

Carbapenemases

A carbapenemase é uma enzima produzida por enterobactérias, que confere resistência a antibióticos carbapenêmicos, além de inativar agentes β-lactâmicos através da hidrólise desses antibióticos^{13,32}. Representam a família mais versátil de β-lactamases, com um largo espectro de ação em relação às demais enzimas que hidrolisam os β-lactâmicos, pois, também são capazes de hidrolisar os antibióticos carbapenêmicos¹⁴.

As carbapenemases são enzimas inicialmente descritas apenas em genes cromossomais, porém ao longo dos anos foram identificados genes codificadores em plasmídeos de algumas bactérias, o que concede altos níveis de resistência aos antibióticos carbapenêmicos³³. Isso favoreceu a disseminação de tais cepas multirresistentes, sendo estas frequentemente isoladas em todo o mundo¹². Essas enzimas pertencem a duas principais famílias, diferenciadas pelo seu mecanismo hidrolítico, devido à presença de zinco ou serina no sítio de ação¹⁴.

Atualmente, duas grandes classes de carbapenemases são mais comumente encontradas em enterobactérias: as metalo-β-lactamases (sendo os tipos IMP, VIM e NDM as mais frequentes), e as

serinocarbenemases (incluindo como mais comuns as do tipo KPC e as OXA-carbenemases)³⁴. Sendo as KPCs predominantes, encontradas geralmente em plasmídeos de *Klebsiella pneumoniae*³⁵.

As carbenemases do tipo *Klebsiella pneumoniae* carbenemase (KPC) e New Delhi metallo- β -lactamase (NDM) são enzimas de extrema importância do ponto de vista epidemiológico, devido terem apresentado disseminação mundial muito rápida e ampla após suas descrições iniciais³⁶.

Os carbenêmicos são uma das poucas classes de antibióticos usados para tratamento de infecções graves causadas por bactérias gram-negativas multirresistentes³⁵. Esses antibióticos atuam similarmente às penicilinas e cefalosporinas, possuem alto potencial e espectro de atividade a bactérias Gram-positivas e negativas, além de boa resistência a β -lactamases³⁷.

***Klebsiella pneumoniae* carbenemase (KPC)**

A *Klebsiella pneumoniae* carbenemase (KPC) é uma β -lactamase denominada carbenemase que confere resistência a antibióticos carbenêmicos³⁸. Ela é produzida por algumas bactérias, em sua maioria bacilos gram-negativos, pertencentes à família *Enterobacteriaceae*³³. As principais são *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *E. coli*¹.

O gene que codifica essas carbenemases é o *blaKPC*, que além de conferir resistência a antibióticos, microrganismos que o possui estão ligados a altas taxas de morbidade e mortalidade³³. As KPCs não são as únicas enzimas de resistência aos carbenêmicos, porém, atualmente, é a de maior importância clínica devido a sua difícil detecção por triagem de rotina e por possuírem um alto potencial de disseminação³⁹.

O primeiro relato de KPC aconteceu em 1996, na Carolina do Norte - EUA, em um isolado de *Klebsiella pneumoniae*⁴⁰. Apesar da espécie *K. pneumoniae* apresentar maior prevalência na produção de KPCs, a enzima já foi isolada em outras espécies bacterianas. Em 2007 houve o primeiro relato da enzima KPC em bacilos gram-negativos não fermentadores como *P. aeruginosa*, na Colômbia, confirmando a disseminação para outras espécies não entéricas⁴¹. Além de outros achados em *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter sp.* e *Enterococcus faecalis*⁴².

Devido à enzima KPC estar presente em diversas enterobactérias, e não exclusivamente na espécie *Klebsiella pneumoniae*, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) propôs a mudança do termo *Klebsiella pneumoniae* carbenemase (KPC) para *Enterobacteriaceae* carbenêmico resistente (CRE), no ano de 2009, mas a mudança não ocorreu. Após a descoberta da KPC-1 foram relatadas outras variantes da enzima pelo mundo, tendo já sido detectadas pelo menos 11 variantes⁷.

No Brasil, a KPC tem casos registrados desde 2004, o primeiro foi em Recife (PE) em um isolado de *Klebsiella pneumoniae*⁴³. Entre os anos de 2009 e 2010

foram relatados inúmeros casos em hospitais nos diversos estados do país, como Distrito Federal, Minas Gerais, São Paulo, Espírito Santo, Santa Catarina e Goiás³⁷.

Existem várias metodologias usadas para rastrear bactérias produtoras de KPC como focalização isoelétrica, disco difusão, E-test e teste de Hodge modificado. Pode-se ainda investigar o gene *blaKPC* através da técnica de PCR ou ribotipagem. Sistemas de automação usados para teste de suscetibilidade podem não identificar os isolados KPC positivos com exatidão³³. Bactérias produtoras de KPC são resistentes a múltiplas drogas, com alto custo de tratamento e alta taxa de mortalidade^{8,9}.

Ceftazidima

A ceftazidima é uma cefalosporina de terceira geração que tem uso clínico desde a década de 80 por demonstrar uma ampla atividade contra bactérias cocos Gram-positiva e bacilos Gram-negativos. No início, seu uso incluía infecções envolvendo até mesmo *Pseudomonas aeruginosa*, porém, ao longo dos anos a utilidade das cefalosporinas foi afetada devido à disseminação das enzimas β -lactamases de espectro estendido (ESBL), *Klebsiella pneumoniae* carbenemases (KPCs), metallo- β -lactamases, e β -lactamases AmpC cromossômicas^{44,45}.

O mecanismo de ação envolve a ligação da ceftazidima às proteínas de ligação à penicilina (PBP) e resulta na lise e morte celular. Isso acontece devido à inibição da síntese de peptidoglicanos, uma das estruturas responsáveis pela formação da parede celular das bactérias. A parede celular é formada por ligações de aminoácidos de polímeros de ácido acetilmurâmico e ácido acetilglicosamina. As enzimas responsáveis por ancorar os polímeros de peptidoglicano são as PBPs, que são os alvos dos β -lactâmicos⁴⁶.

Avibactam

O avibactam é um inibidor de β -lactamases não β -lactâmico, relatado pela primeira vez em 2003, que tem como alvo o sítio ativo das serina β -lactamases, inativando-as por acilação covalente do resíduo de serina do local ativo da β -lactamase⁴⁵. Esse fármaco tem a capacidade de inibir atividade das β -lactamases das classes A (ESBL e KPC), classe C (AmpC) e algumas contra a classe D⁴⁵. Não tem atividade contra as metallo- β -lactamases devido à ausência de serina no local ativo⁴⁴.

Os inibidores de β -lactamases que não possuem o anel β -lactâmico, assim como o avibactam, tem a capacidade de possuir um espectro de atividade maior do que os fármacos que tem a presença desse anel em sua estrutura; isso torna o avibactam mais promissor no controle de infecções por bactérias Gram-negativas produtoras de ESBLs⁴⁷.

Estudos afirmam que o avibactam tem atividade inibitória contra as enzimas da classe A de Ambler (SHV, TEM, KPC), melhor ou comparável do que outros inibidores de β -lactamases disponíveis, como

clavulanato e o tazobactam, ressaltando uma potente e importante inibição contra as enzimas KPC⁴⁴.

O mecanismo de ação ocorre por meio de ligações covalentes com uma hidroxila do sítio ativo da enzima. Diferente de outros inibidores β -lactâmicos, o avibactam forma ligações reversíveis com o alvo de ação, sendo uma característica exclusiva que permite o fármaco a se reciclar para inativar outras β -lactamases⁴⁶.

Ceftazidima-Avibactam

Ceftazidima-avibactam é nova combinação de inibidores de β -lactamase, é uma associação de uma cefalosporina com um inibidor de β -lactâmicos. Essa combinação teve a aprovação pela Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos, em 2015 e foi comercializada com o nome Avycaz®⁴⁸. No Brasil, a ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou esse medicamento em 2018, com o nome de Torgena®⁴⁹.

O medicamento é composto de 2.000 mg de ceftazidima + 500 mg de avibactam sendo administrado por infusão intravenosa em uma velocidade constante por 2 horas a cada 8 horas. A duração do tratamento pode variar pela gravidade da infecção, bactéria causadora e evolução bacteriológica e clínica do paciente⁵⁰.

Ceftazidima-avibactam tem um perfil semelhante ao ceftolozano-tazobactam, outra combinação de antibióticos β -lactâmicos de segunda geração. Ambos possuem espectros semelhantes e têm potente atividade anti- *Pseudomonas in vitro*⁵¹. A principal diferença entre eles em termos de atividade *in vitro* é que, ao contrário do tazobactam, o avibactam apresenta atividade contra carbapenemases da família KPC e β -lactamases OXA-48⁵². Isso sugere que ceftazidima-avibactam pode ser útil para tratar infecções por CRE⁴⁵.

O FDA propôs o uso de ceftazidima-avibactam para o tratamento de infecções intra-abdominal complicada (IIAc) e infecções do trato urinário complicada (ITUc), incluindo outras infecções bacterianas como pielonefrite, pneumonia adquirida no hospital (PAH) e de associação à ventilação mecânica (PAV) e para as situações as quais as opções são limitadas ou não há nenhuma opção estão disponíveis^{45,49}. Vale ressaltar que para infecção intra-abdominal complicada é necessária a associação deste medicamento com metronidazol para um melhor tratamento^{44,45}.

Por meio da adição do avibactam, o espectro de atividade da ceftazidima aumenta muito contra microrganismos Gram-negativos resistentes, incluindo cepas produtoras de KPC¹⁵. O desenvolvimento da combinação de ceftazidima-avibactam foi com a intenção de inibir as β -lactamases com atividade contra essas cefalosporinas⁴⁴.

De acordo com o CDC, a resistência aos carbapenêmicos é um assunto de emergência médica que pode ser tratada com a associação de ceftazidima-avibactam, porém, para preservar a sensibilidade do

medicamento, é necessário passar por um critério detalhado para o seu uso⁴⁶.

4. DISCUSSÃO

O número de infecções causadas por bactérias resistentes aos carbapenêmicos tem aumentando significativamente, deixando as opções de tratamento limitadas. Ressalta-se que não existe um regime de drogas ideal claro para o tratamento de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos. Algumas das escolhas incluem principalmente colistina, aminoglicosídeos, tigeciclina, fosfomicina e terapia com associações de carbapenêmicos⁵³.

O fármaco avibactam inibe a enzima KPC e permite que a ceftazidima volte a atuar contra as Enterobactérias produtoras de KPC⁴⁴. Estudos *in vivo* demonstraram esta atividade, nos quais 98% de isolados de enterobactérias resistente a carbapenêmicos com carbapenemases KPC ou OXA-48 foram suscetíveis à associação de ceftazidima-avibactam⁵⁴.

Segundo Tumbarello 2019, um estudo realizado em 17 hospitais localizados na Itália, no qual 138 pacientes que foram tratados para infecções por KPC, começaram a terapia de resgate com ceftazidima-avibactam após um tratamento de primeira linha com outros antimicrobianos. Trinta dias após o início da infecção, 47 dos 138 pacientes morreram. A mortalidade em 30 dias entre os 104 pacientes com infecções bacterianas por KPC foi significativamente menor do que a de uma coorte pareada cuja bacteremia por KPC foi tratada com outros medicamentos⁵⁵.

O que corrobora com outro estudo, conduzido por David Van Duin *et al* (2018)⁵⁶, que comparou o uso de ceftazidima-avibactam com colistina. Onde 38 pacientes foram tratados primeiro com ceftazidima-avibactam e 99 com colistina. Em pacientes tratados com ceftazidima-avibactam a mortalidade hospitalar 30 dias após o início do tratamento foi de 9% e o tratamento com colistina obteve 32%. As análises parciais de crédito indicaram superioridade uniforme de ceftazidima-avibactam em relação à colistina⁵⁶.

Em 2017, Ryan Shields⁴⁷ também testou ceftazidima-avibactam onde o tratamento com ceftazidima-avibactam de bacteremias *por Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos foi associado a maiores taxas de sucesso clínico e sobrevida do que outros regimes. Em outros tratamentos contendo aminoglicosídeo e colistina foram associados a taxas aumentadas de nefrotoxicidade⁴⁷.

5. CONCLUSÃO

A descoberta dos antibióticos e a sua utilização no tratamento de infecções bacterianas trouxe um enorme progresso da medicina. Porém com o passar dos anos os agentes microbianos adquiriram resistência a essas drogas devido à pressão de seleção exercida, principalmente, pelo uso intensivo de antibióticos de largo espectro contra as populações bacterianas.

Ao longo dos anos, os antibióticos carbapenêmicos eram considerados a melhor opção terapêutica para

tratamentos de infecções por bacilos Gram-negativos. O recente surgimento de novos tipos de β -lactamases capazes de hidrolisar carbapenêmicos, incluindo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs), dificultou a terapia para infecções Gram-negativas nosocomiais que, atualmente, representa um grande desafio para os profissionais de saúde.

Ceftazidima-avibactam é um novo fármaco que pode ser útil em casos de infecções causadas por bactérias Gram-negativas de difícil tratamento, quando há pouca ou nenhuma opção terapêutica. Estudos *in vitro* demonstram que o avibactam, em comparação com ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam, são ativos contra uma proporção maior de β -lactamases e exerce uma ação reversível e mais forte do que eles.

A combinação desses fármacos representa uma das últimas opções para o tratamento de infecções causadas por bactérias resistentes aos carbapenêmicos, portanto, seu uso deve ser racional e prudente, sendo uma opção reservada para pacientes com infecções documentadas de difícil tratamento ou em áreas com alta prevalência dessas infecções.

É necessária investigação adicional para estabelecer firmemente a eficácia da monoterapia versus terapia combinada e a eficácia de agentes específicos. Mas ceftazidima-avibactam parece ser uma droga promissora para o tratamento de infecções graves por *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase e pode ser uma alternativa razoável à colistina no tratamento de infecções por CRE produtoras de *K. pneumoniae* carbapenemase. Esses achados requerem confirmação em um ensaio clínico randomizado.

No futuro é essencial que a escolha terapêutica dos antibióticos seja feita com base na etiologia da infecção e dentro de um espectro estreito de ação. Os governos mundiais deverão estabelecer medidas de prevenção e controle das infecções causadas por microrganismos resistentes e fomentar o desenvolvimento tecnológico de novas classes antibacterianas. O mundo está em alerta frente à emergente ameaça de bactérias resistentes. É necessária a tomada de medidas de prevenção e controle, como melhorias nas condições higiênicas em zonas de risco, melhorar o acesso à água potável, incremento de novas vacinas, informação das populações relativamente ao uso consciente dos antibióticos, fomento da inovação tecnológica, desenvolvimento de ferramentas e técnicas de diagnóstico e mudança de paradigmas na prescrição de agentes antimicrobianos.

6. REFERÊNCIAS

- [01] Lopes S da S. Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Avaliação da suscetibilidade *in vitro* à combinação Ceftazidima-Avibactam em bactérias multirresistentes isoladas no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra" [Tese] Coimbra: Universidade de Coimbra. 2019.
- [02] Estrela TS. Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. Brasil, Ministério Da Saúde, Assessoria De Assuntos Internacionais De Saúde Saúde e política externa. 2018; 20:1998-2018.
- [03] O'Neill J. Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. London: HM Government and the Wellcome Trust. 2018.
- [04] World Health Organization *et al.* Global strategy for containment of antimicrobial resistance. 2001; Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf;jsessionid=E9ED866F1E376D43AA4E1449F7E6D2D1?sequence=1
- [05] Seibert G, Horner R, Meneghetti BH, *et al.* Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola. Einstein São Paulo. 2014; 12(3):282–6.
- [06] Pereira PS. Caracterização molecular de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de carbapenemases do tipo KPC-2, NDM-1 e OXA-370 isoladas no Brasil. [Tese] Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz. 2016.
- [07] Santos JCG. Bactérias produtoras de KPC-papel na resistência aos β -lactâmicos. [Mestrado] Coimbra: Universidade de Coimbra Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. 2015
- [08] Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae. Clinics in laboratory medicine. 2017; 37(2):303–15.
- [09] Bush K. Carbapenemases: partners in crime. Journal of global antimicrobial resistance. 2013; 1(1):7–16.
- [10] Queiroz, G. M., da Silva, L. M., Pietro, R. C. L. R., & Salgado, H. R. N. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica. 2012; 10(2):132-8.
- [11] Dortet L, Poirel L, & Nordmann P. (2014). Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. BioMed research international. 2014.
- [12] Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerging infectious diseases. 2011; 17(10):1791.
- [13] Cunha V de O. Bactérias multirresistentes: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase enzima KPC nas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). 2014.
- [14] Ribeiro VB. Detecção de resistência aos carbapenêmicos e avaliação da produção de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (kpc) em isolados clínicos da família Enterobacteriaceae. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2013.
- [15] Zasowski EJ, Rybak JM. The β -Lactams Strike Back: Ceftazidime-Avibactam. Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2015; 35(8):755–70.
- [16] Walsh C. Antibiotics: actions, origins, resistance. American Society for Microbiology. 2003.
- [17] Tavares W. Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico. 2009.
- [18] Mota RA, Silva KPC da, Freitas MFL de, *et al.* The abuse of antimicrobials drugs and the appearance of resistance. Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci. 2005; 42(6):465-70.
- [19] Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. Pathogens and global health. 2015; 109(7):309–18.
- [20] Cotrim ER, Rocha RDR, Ferreira MFR. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–KPC em Enterobacteriaceae: o desafio das bactérias multirresistentes. Revista do Centro Universitário Newton Paiva. 2012; 5(1).

- [21] Loureiro RJ, Roque F, Rodrigues AT, *et al.* O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de saúde pública*. 2016; 34(1):74–84.
- [22] Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American journal of medicine*. 2006; 119(6):3–10.
- [23] Nhambe LF. Caracterização de Carbapenemases do tipo KPC em Enterobactérias de Origem Clínica. Universidade de São Paulo Faculdade de Ciências Farmacêutica. 2014.
- [24] Sousa, J. C., Machado, E., Novais, C., Peixe, L. *et al.* Antibióticos. Edições Universidade Fernando Pessoa. 2016.
- [25] Suarez C. e Gudiol F. Beta-lactam antibiotics. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*. 2009; 27(2):116-129.
- [26] Shaikh S, Fatima J, Shakil S, *et al.* Antibiotic resistance and extended spectrum β -lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2015;22(1):90–100.
- [27] Tuon FF, Rocha JL, Formigoni-Pinto MR. Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime–avibactam: a systematic review. *Infection*. 2018; 46(2):165–181.
- [28] Hall Barry G, BM. Ambler classification of β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;55(6):1050–1.
- [29] Rapp RP, Urban C. Klebsiella pneumoniae carbapenemases in Enterobacteriaceae: history, evolution, and microbiology concerns. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2012; 32(5):399–407.
- [30] Meyer G, Picoli SU. Fenótipos de beta-lactamases em Klebsiella pneumoniae de hospital de emergência de Porto Alegre. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. v. 47, n.
- [31] Quinteira, S; Sousa, JC; PEIXE, L. Characterization of In100, a new integron carrying a metallo- β -lactamase and a carbenicillinase, from Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005; 49(1): 451-453.
- [32] Thomson KS. Extended-spectrum- β -lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. *Jornal de microbiologia clínica*. 2010; 48(4):1019–25.
- [33] Dienstmann R, Picoli SU, Meyer G, *et al.* Avaliação fenotípica da enzima Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2010; 46(1):23–7.
- [34] Bertoncheli CM, Horner R. Uma revisão sobre metalo- β -lactamases. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2008; 44(4):577–99.
- [35] Cai JC, Zhou HW, Chen GX. Emergence of Serratia marcescens, Klebsiella pneumoniae, and Escherichia coli isolates possessing the plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing β -lactamase KPC-2 in intensive care units of a chinese hospital. *Agentes antimicrobianos e quimioterapia*. 2008; 52(6):2014–8.
- [36] Pinto FM, Simas DM, Baldin CP, *et al.* Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre. *Clinical and biomedical research*. 2014; 34(01):47–52.
- [37] Guimarães DO, Momesso LC, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*. 2010; 33(3):667–79.
- [38] Soares VM. Emergência de Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2012; 48(4):251–3.
- [39] Arnold RS, Thom KA, Sharma S, *et al.* Emergence of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) - producing bacteria. *Southern medical journal*. 2011; 104(1):40.
- [40] Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, *et al.* Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001; 45(4):1151–61.
- [41] Cuzon G, Naas T, Villegas MV, *et al.* Wide dissemination of Pseudomonas aeruginosa producing β -lactamase bla KPC-2 gene in Colombia. *Rev Agentes antimicrobianos e quimioterapia*. 2011; 55(11):5350–3.
- [42] Paiva CL, Zani LB, Duarte ID, *et al.* Uso Indiscriminado de Antibióticos e Superbactérias KPC: Tema CTS Controverso no Ensino de Biologia. *Revista Eletrônica Debates em Educação Científica e Tecnológica*. 2014; 3(1).
- [43] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Pediatria: Prevenção e controle de infecção hospitalar*, 2011. Ministério da Saúde. [acesso em 21 set. 2020] Disponível em: <<http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2015/01/Pediatria-prevencao-e-controle-de-infeccao-hospitalar.pdf>>
- [44] Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowky JA. Ceftazidime–avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core evidence*. 2014; 9:13.
- [45] Falcone, M., & Paterson, D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016; 71(10):2713-2722.
- [46] Azevedo LB. Novos fármacos antibacterianos: uma abordagem química, biológica e perfis de resistência. 2019.
- [47] Cruz JR da S. Novos antibióticos antiparietais. 2017;
- [48] Shields RK, Nguyen MH, Chen L, *et al.* Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017; 61(8).
- [49] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. “Aprovado dois Novos Medicamentos”, 2018. Ministério da Saúde. [acesso em 02 out. 2020] Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/aprovados-dois-novos-medicamento.>>
- [50] Torgena: ceftazidima pentaidratada + avibactam sódico [bula de medicamento na Internet]. São Paulo: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda; 2020. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Torgena_Paciente_09.pdf.
- [51] Buehrle, D. J., Shields, R. K., Chen, L. *et al.* Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem-resistant Pseudomonas aeruginosa isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016; 60(5):3227-3231.
- [52] Van Duin D, & Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -

- lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63(2):234-241.
- [53] Temkin E, Cisneros JT, Beovic B, *et al.* Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017; 61(2).
- [54] Thaden JT, Pogue JM, Kaye KS. Role of newer and reemerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017; 8(4):403–416.
- [55] Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, *et al.* Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 68(3):355–64.
- [56]. Van Duin D, Lok JJ, Earley M, *et al.* Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 66(2):163–71.