

“Avaliação da Sensibilidade *In Vitro* à Ceftazidima-Avibactam e Ceftolozana-Tazobactam de Bacilos Gram-Negativos Resistentes aos Antimicrobianos β -Lactâmicos”

Thaís Noceti Carvalho

Defesa:

Joinville, 03 de maio de 2021

Membros da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França (Orientador)

Prof. Dr. Marcelo Pilonetto (PUC/PR)

Profa. Dra. Andréa Lima dos Santos Schneider (UNIVILLE)

Resumo

As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) causadas por microrganismos multirresistentes aos antimicrobianos são consideradas um problema de saúde pública relevante, estando associadas a altos índices de morbimortalidade e aumento de custos dos serviços de assistência à saúde. A rápida disseminação de bacilos Gram-negativos (BGN) produtores de carbapenemases e β -lactamases de espectro estendido (ESBL) vem limitando as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de infecções graves entre pacientes hospitalizados. Poucos foram os agentes desenvolvidos nos últimos anos para o combate de IRAS causadas por BGN multirresistentes. Os antimicrobianos ceftazidima-avibactam (C/A) e ceftolozana-tazobactam (C/T) foram recentemente aprovados para o uso clínico em infecções graves do trato urinário e intra-abdominais. Embora considerados alternativas promissoras de tratamento de infecções causadas por *Enterobacterales* e *Pseudomonas aeruginosa*, a resistência a estes antimicrobianos já tem sido relatada em diversos países. Neste contexto, objetivou-se avaliar a sensibilidade *in vitro* à C/A e C/T de BGN resistentes aos antimicrobianos β -lactâmicos e investigar determinantes moleculares de resistência, procurando contribuir com a definição do panorama epidemiológico local e consequente otimização do uso destes antimicrobianos. Foram avaliados 101 isolados clínicos de *Enterobacterales* (n=62) e *Pseudomonas aeruginosa* (n=39) resistentes a pelo menos um antimicrobiano carbapenêmico (CR) ou produtores de ESBL em hospital geral privado em Joinville – SC, no período de janeiro de 2018 a agosto de 2020. A determinação de sensibilidade aos antimicrobianos deu-se

por método automatizado e as concentrações inibitórias mínimas (CIM 50/90) para C/A e C/T por Etest®. Os genes codificadores de β -lactamases *blaSHV*, *blaCTX-M*, *blaKPC*, *blaNDM-1*, *blaIMP*, *blaOXA48*, *blaVIM* e *blaSPM-1* foram investigados via Reação em Cadeia da Polimerase. Os isolados avaliados foram coletados de amostras de urina (31,7%; n=32), swab retal (16,8%; n=17), secreção de ferida (15,8%; n=16), lavado broncoalveolar (11,9%; n=12), e outros sítios com menor frequência (23,8%; n=24). Em relação ao grupo *P. aeruginosa* - CR (n=39), a taxa de sensibilidade à C/T foi de 87,2%, com valores de CIM50/90 de 2/6 $\mu\text{g/mL}$, enquanto a sensibilidade à C/A foi de 92,3%, com valores de CIM 50/90 de 3/8 $\mu\text{g/mL}$. Os isolados de *K. pneumoniae* - KPC (n=15) mostraram elevada taxa de resistência à C/T (80% - CLSI ou 100% - BRCast; CIM50/90 = 24/>256 $\mu\text{g/mL}$), enquanto um isolado (6,6%) apresentou resistência à C/A (CIM50/90 = 1/2 $\mu\text{g/mL}$). Em relação às *Enterobacteriales* produtoras de ESBL (n=37), os antimicrobianos C/A e C/T apresentaram as maiores taxas de inibição em comparação aos demais agentes testados para este grupo, sendo todos os isolados sensíveis à C/A (CIM50/90 = <1/1 $\mu\text{g/mL}$) e 97,3% (CLSI) ou 83,8% (BRCast) sensíveis à C/T (CIM50/90 = <1/2 $\mu\text{g/mL}$). Por sua vez, todos os isolados referentes a *K. pneumoniae* - CR (n=3) apresentaram sensibilidade à C/A e dois isolados resistência à C/T, enquanto os isolados do grupo *K. pneumoniae* - M β L (n=4) apresentaram resistência à C/A e C/T. A maioria dos isolados era portador de um ou mais genes de resistência investigados (78,6%) e a concomitância de marcadores de resistência foi identificada em 44 (44,9%) isolados. Todos os isolados testados resultaram negativos para *blaSPM-1*, *blaOXA-48-like* e *blaIMP*. Os genes *blaCTX-M*, *blaSHV* e *blaKPC* foram os mais frequentes nos isolados resistentes à C/T, enquanto *blaCTX-M*, *blaSHV* e *blaNDM-1* nos resistentes à C/A. A maioria dos isolados resistentes à C/A e C/T (29/39; 74,3%) apresentavam concomitância de dois ou mais genes codificantes de β -lactamases. Conclui-se que C/A e C/T são opções terapêuticas contra microrganismos dispendo fenótipos de resistência aos β -lactâmicos, exceto nos quais a resistência foi mediada por metalo- β -lactamases.

Palavras-chave: Bacilos Gram-negativos, ceftazidima-avibactam, ceftolozana-tazobactam, atividade *in vitro*, marcadores genotípicos.