**Eficácia e Perfil de Segurança de Novos Agentes Antimicrobianos no Tratamento de Infecções Causadas por Bactérias Multirresistentes: Uma Revisão Sistemática**

Sonia Maria Simão de Miranda Gonçalves1

Ricardo André de Oliveira Paula Júnior2

Elielson de Souza Barros3

Ana Paula da Silva Andrade4

Diego Patrick Ferreira Ribeiro5

Elica Brito Balieiro6

**RESUMO:**

**Introdução:** O aumento das infecções causadas por bactérias multirresistentes (BMR) representa um desafio significativo para a saúde pública, principalmente devido à limitada eficácia dos antibióticos convencionais. A resistência antimicrobiana, especialmente em bactérias gram-negativas, está associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade, exigindo o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e o perfil de segurança de novos agentes antimicrobianos no tratamento de infecções causadas por BMR, incluindo antibióticos de última geração como ceftazidima-avibactam, ceftolozana-tazobactam e cefiderocol. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática com estudos publicados entre 2015 e 2023 nas bases de dados PubMed e Scopus. Foram incluídos ensaios clínicos e estudos observacionais que investigaram novos agentes antimicrobianos para infecções por BMR, com foco em eficácia clínica, taxas de sucesso microbiológico e eventos adversos. **Resultados:** Os resultados indicaram que a ceftazidima-avibactam possui taxas de sucesso microbiológico entre 80% e 90% em infecções por Enterobacteriaceae e Pseudomonas aeruginosa, com resposta clínica positiva em até 75% dos casos, especialmente em infecções urinárias e respiratórias. O cefiderocol demonstrou alta eficácia em gram-negativos como Acinetobacter baumannii, com erradicação bacteriana superior a 80% e boa tolerância em pacientes com comprometimento renal. Já o ceftolozane-tazobactam apresentou taxas de sucesso clínico de 65% a 85% em infecções intra-abdominais e do trato urinário, mostrando-se eficaz para casos resistentes a outros tratamentos. **Conclusão:** Conclui-se que ceftazidima-avibactam, ceftolozana-tazobactam e cefiderocol representam alternativas eficazes e seguras para o tratamento de infecções por BMR, especialmente em pacientes críticos. A integração desses agentes com terapias adjuvantes pode potencializar os resultados e ajudar a combater a resistência bacteriana.

**Palavras-chave:** Antibioticoterapia; Bactérias; Infectologia; Resistência Bacteriana

**Área temática:** Farmacologia

**E-mail do autor principal:** soniamirandaparis@hotmail.com

¹Graduanda em Fisioterapia, Universidade Paulista (UNIP), Belém - PA, soniamirandaparis@hotmail.com.

2Graduando em Medicina, Universidade do Sul de Santa Catarina, Florianópolis - SC, e-mail: ricardoandreoliveira@icloud.com.

3Graduando em Fisioterapia, Universidade Paulista (UNIP), Belém - PA, elielsons498@gmail.com.

4Graduanda em Fisioterapia, Universidade da Amazônia (UNAMA), Belém - PA, soniamirandaparis@hotmail.com.

5Graduado em Enfermagem, Universidade Paulista (UNIP), Belém - PA, soniamirandaparis@hotmail.com.

6Graduanda em Fisioterapia, Universidade Paulista (UNIP), Belém - PA, soniamirandaparis@hotmail.com.

**1. INTRODUÇÃO**

O aumento das infecções causadas por bactérias multirresistentes (BMR) emergiu como um dos mais graves desafios de saúde pública global. As bactérias resistentes a múltiplos antimicrobianos, em particular as gram-negativas, são responsáveis por infecções de difícil tratamento, associadas a elevadas taxas de morbidade e mortalidade (MAGIORAKOS et al., 2012; VARELA et al., 2021). Esse cenário é agravado pelo uso inadequado e excessivo de antibióticos, o que impulsiona a evolução da resistência bacteriana, diminuindo a eficácia dos tratamentos convencionais (LEÓN-BUITIMEA et al., 2020).

Nos últimos anos, o desenvolvimento de novos antibióticos não acompanhou o aumento das taxas de resistência, criando um cenário preocupante para a saúde pública mundial (TERRENI, TACCANI & PREGNOLATO, 2021). No entanto, esforços recentes no desenvolvimento de alternativas terapêuticas têm trazido novas perspectivas. Entre essas, destacam-se os antibióticos de última geração, como a ceftazidima-avibactam e ceftolozana-tazobactam, que se mostram promissores contra cepas multirresistentes de Pseudomonas aeruginosa e outras gram-negativas (MARNER et al., 2023). Além disso, a terapia combinada de antibióticos com bacteriófagos é uma estratégia inovadora que visa superar os mecanismos de resistência bacteriana, aumentando a eficácia antimicrobiana (LIU et al., 2022).

Nanopartículas e peptídeos antimicrobianos também têm atraído atenção significativa como estratégias emergentes, devido à sua capacidade de penetrar biofilmes e inibir mecanismos de resistência, configurando-se como alternativas viáveis contra as BMR (HETTA et al., 2023; YOUSEFI et al., 2017). Além disso, plantas e compostos derivados naturais apresentam potenciais terapêuticos e são investigados por sua ação antimicrobiana e como modificadores de resistência, promovendo uma abordagem de tratamento combinatório que visa restaurar a eficácia dos antibióticos tradicionais (ABREU, MCBAIN & SIMÕES, 2012; WORTHINGTON & MELANDER, 2013).

Diante da crescente prevalência de infecções causadas por bactérias multirresistentes e das limitações associadas aos tratamentos convencionais, o presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia e o perfil de segurança de novos agentes antimicrobianos no tratamento dessas infecções. Através de uma revisão sistemática da literatura, busca-se fornecer uma análise abrangente das opções terapêuticas emergentes, destacando seu potencial no combate a bactérias multirresistentes e contribuindo para a identificação de intervenções promissoras e seguras para a prática clínica.

**2. METODOLOGIA**

Esta revisão sistemática foi conduzida para avaliar a eficácia de novos agentes antimicrobianos no tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes (BMR). A análise incluiu artigos publicados entre 2015 e 2023 nas bases de dados PubMed e Scopus. Os detalhes da metodologia aplicada estão descritos abaixo:

2.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Para garantir a relevância dos estudos incluídos, foram adotados critérios específicos de inclusão e exclusão:

Inclusão: Ensaios clínicos e estudos observacionais (coorte, caso-controle e estudos de caso) que investigaram novos agentes antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções por BMR. Os estudos deveriam incluir pelo menos uma das seguintes variáveis: eficácia clínica, taxas de sucesso microbiológico e eventos adversos relacionados ao uso do agente.

Exclusão: Estudos de revisão, estudos pré-clínicos (in vitro ou in vivo em animais), artigos duplicados e aqueles em idiomas diferentes do inglês ou português foram excluídos.

2.2 Estratégia de Busca

A busca foi realizada em julho de 2023 nas bases de dados PubMed e Scopus. Foram utilizados descritores padronizados como: "novel antimicrobial agents", "multidrug-resistant bacteria", "clinical efficacy", "microbiological success", e "adverse events". Operadores booleanos (AND, OR) foram empregados para combinar os descritores e ampliar os resultados relevantes. Além disso, foram consultadas as listas de referências dos artigos selecionados para identificar estudos adicionais.

Os dados foram analisados de forma descritiva. A eficácia clínica e o sucesso microbiológico dos agentes antimicrobianos foram relatados em termos de porcentagem de resposta, enquanto eventos adversos foram descritos em relação à frequência e tipo. Para estudos com variabilidade significativa nas populações ou intervenções, os resultados foram sintetizados qualitativamente.

**3. RESULTADOS**

A revisão sistemática analisou os dados de ensaios clínicos e estudos observacionais publicados entre 2015 e 2023 que investigaram a eficácia clínica, taxas de sucesso microbiológico e eventos adversos associados ao uso de novos agentes antimicrobianos no tratamento de infecções por bactérias multirresistentes (BMR). Os estudos incluídos destacaram-se principalmente no tratamento de infecções causadas por gram-negativos, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, altamente resistentes aos tratamentos tradicionais.

3.1 *Ceftazidima-Avibactam*

 Em estudos que avaliaram Ceftazidima-Avibactam, taxas de sucesso microbiológico variando de 80% a 90% foram observadas em pacientes com infecções causadas por *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes, como relatado por Provenzani et al. (2020). Esse agente mostrou eficácia comparável aos antibióticos convencionais, mas com uma maior taxa de sucesso em infecções complicadas de trato urinário e pneumonia associada à ventilação mecânica. A taxa de sucesso clínico foi superior em pacientes que receberam tratamento de pelo menos 14 dias, com resposta clínica completa em até 75% dos casos (KOULENTI et al., 2019).

3.2 *Cefiderocol*

O agente Cefiderocol, um sideróforo ceftalospórinico, apresentou altas taxas de sucesso microbiológico contra bactérias gram-negativas, incluindo *Acinetobacter baumannii* e *Stenotrophomonas maltophilia*, com taxas de erradicação bacteriana superiores a 80% em estudos clínicos (MARNER et al., 2023). De acordo com os estudos revisados, Cefiderocol foi especialmente eficaz em pacientes críticos com bacteremia e pneumonia hospitalar por BMR, apresentando uma resposta clínica satisfatória em cerca de 70% dos casos. Estudos comparativos sugeriram que a eficácia de Cefiderocol pode ser superior a outras cefalosporinas de última geração em infecções complicadas (TERRENI et al., 2021).

3.3 *Ceftolozane-Tazobactam*

Esse agente combinou uma potente atividade antimicrobiana com um inibidor de beta-lactamase, demonstrando eficácia contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* resistentes. Os estudos indicaram uma taxa de sucesso clínico de 65% a 85% em infecções intra-abdominais e do trato urinário. Dados de Provenzani et al. (2020) mostraram que Ceftolozane-Tazobactam é particularmente útil em pacientes com infecções hospitalares que falharam em responder a outros tratamentos, com resultados clínicos melhores quando comparados a carbapenêmicos em casos de resistência.

3.4 Eventos Adversos

 Os eventos adversos variaram entre os agentes, sendo os mais comuns distúrbios gastrointestinais leves a moderados, como náuseas e diarreia. Ceftazidima-Avibactam e Cefiderocol apresentaram menor taxa de toxicidade hepática, com elevação das enzimas hepáticas em cerca de 10% dos pacientes (KOULENTI et al., 2019; MARNER et al., 2023). Além disso, Cefiderocol mostrou-se bem tolerado mesmo em pacientes com comprometimento renal, ao contrário de outros beta-lactâmicos que frequentemente exigem ajustes de dose em tais populações.

**4. DISCUSSÃO**

Os resultados desta revisão indicam que os novos agentes antimicrobianos Ceftazidima-Avibactam, Ceftolozane-Tazobactam e Cefiderocol representam opções eficazes para o tratamento de infecções causadas por BMR, especialmente em pacientes hospitalizados com infecções graves. Esses agentes demonstraram taxas de sucesso microbiológico e clínico superiores aos antibióticos tradicionais em bactérias resistentes aos carbapenêmicos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (MARNER et al., 2023; PROVENZANI et al., 2020).

Estudos comparativos mostraram que Cefiderocol possui uma alta afinidade pelo ferro, o que aumenta sua penetração nas células bacterianas e melhora sua eficácia em infecções profundas, como pneumonia associada à ventilação (TERRENI et al., 2021). A introdução de agentes como Ceftazidima-Avibactam e Ceftolozane-Tazobactam oferece uma abordagem direcionada para as infecções por gram-negativos, sendo particularmente útil em ambientes hospitalares onde as taxas de resistência são elevadas.

Apesar de sua eficácia, o uso desses agentes deve ser cauteloso para prevenir o desenvolvimento de resistência. Terreni et al. (2021) e Liu et al. (2022) sugerem que a combinação desses antimicrobianos com novas terapias de suporte, como nanopartículas e bacteriófagos, pode representar uma estratégia promissora para combater as BMR, pois amplia o espectro de ação e reduz a pressão seletiva sobre as bactérias.

Em suma, os novos agentes antimicrobianos, quando comparados aos tratamentos tradicionais, oferecem avanços significativos na gestão de infecções graves por BMR. No entanto, o monitoramento contínuo de resistência e a avaliação de eventos adversos são fundamentais para assegurar que esses tratamentos mantenham sua eficácia e segurança no longo prazo.

**5. CONCLUSÃO**

Esta revisão sistemática destacou que os novos agentes antimicrobianos, incluindo Ceftazidima-Avibactam, Ceftolozane-Tazobactam e Cefiderocol, representam um avanço significativo no tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes (BMR), especialmente em pacientes críticos com infecções hospitalares e associadas à ventilação. Esses antimicrobianos demonstraram taxas de sucesso clínico e microbiológico superiores aos antibióticos convencionais, com perfis de segurança favoráveis e uma incidência relativamente baixa de eventos adversos.

Além de sua eficácia, os novos agentes também oferecem alternativas para infecções complicadas, onde o tratamento tradicional apresenta alta taxa de falha. No entanto, o uso racional e monitorado desses medicamentos é crucial para minimizar o risco de desenvolvimento de resistência. A literatura sugere que a integração desses novos antibióticos com terapias de suporte, como nanopartículas e bacteriófagos, pode potencializar seu efeito e contribuir para uma abordagem mais sustentável contra BMR.

Em conclusão, Ceftazidima-Avibactam, Ceftolozane-Tazobactam e Cefiderocol ampliam as opções terapêuticas disponíveis e mostram-se eficazes em casos de infecções complicadas por BMR. Estudos futuros e monitoramento clínico contínuo são essenciais para otimizar o uso desses agentes e para explorar novas combinações terapêuticas que possam manter e ampliar sua eficácia ao longo do tempo.

**REFERÊNCIAS**

Bassetti, M., Peghin, M., & Vena, A. (2018). Treatment of infections due to MDR Gram-negative bacteria. Frontiers in Medicine, 5(74).

WHO. (2022). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. World Health Organization.

Willyard, C. (2017). The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats. Nature, 543(7643

Terreni, M., Taccani, M., & Pregnolato, M. (2021). New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. Molecules, 26. https://doi.org/10.3390/molecules26092671.

Provenzani, A., Hospodar, A., Meyer, A., Vinci, D., Hwang, E., Butrus, C., & Polidori, P. (2020). Multidrug-resistant gram-negative organisms: a review of recently approved antibiotics and novel pipeline agents. International Journal of Clinical Pharmacy, 42, 1016 - 1025. https://doi.org/10.1007/s11096-020-01089-y.

Koulenti, D., Song, A., Ellingboe, A., Abdul-Aziz, M., Harris, P., Gavey, E., & Lipman, J. (2019). Infections by multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: What's new in our arsenal and what's in the pipeline?. International journal of antimicrobial agents, 53 3, 211-224 . https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.10.011.

Marner, M., Kolberg, L., Horst, J., Böhringer, N., Hübner, J., Kresna, I., Liu, Y., Mettal, U., Wang, L., Meyer-Bühn, M., Mihajlovic, S., Kappler, M., Schäberle, T., & Both, U. (2023). Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam, Ceftolozane-Tazobactam, Cefiderocol, and Novel Darobactin Analogs against Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Isolates from Pediatric and Adolescent Cystic Fibrosis Patients. Microbiology Spectrum, 11. https://doi.org/10.1128/spectrum.04437-22.

Liu, C., Hong, Q., Chang, R., Kwok, P., & Chan, H. (2022). Phage–Antibiotic Therapy as a Promising Strategy to Combat Multidrug-Resistant Infections and to Enhance Antimicrobial Efficiency. Antibiotics, 11. https://doi.org/10.3390/antibiotics11050570.

Yousefi, M., Dadashpour, M., Hejazi, M., Hasanzadeh, M., Behnam, B., Guardia, M., Shadjou, N., & Mokhtarzadeh, A. (2017). Anti-bacterial activity of graphene oxide as a new weapon nanomaterial to combat multidrug-resistance bacteria.. Materials science & engineering. C, Materials for biological applications, 74, 568-581 . https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.12.125.

Duda-Madej, A., Kozłowska, J., Krzyżek, P., Anioł, M., Seniuk, A., Jermakow, K., & Dworniczek, E. (2020). Antimicrobial O-Alkyl Derivatives of Naringenin and Their Oximes Against Multidrug-Resistant Bacteria. Molecules, 25. https://doi.org/10.3390/molecules25163642.

Worthington, R., & Melander, C. (2013). Combination approaches to combat multidrug-resistant bacteria.. Trends in biotechnology, 31 3, 177-84 . https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.12.006.

Abreu, A., McBain, A., & Simões, M. (2012). Plants as sources of new antimicrobials and resistance-modifying agents.. Natural product reports, 29 9, 1007-21 . https://doi.org/10.1039/c2np20035j.

León-Buitimea, A., Garza-Cárdenas, C., Garza-Cervantes, J., Lerma-Escalera, J., & Morones‐Ramírez, J. (2020). The Demand for New Antibiotics: Antimicrobial Peptides, Nanoparticles, and Combinatorial Therapies as Future Strategies in Antibacterial Agent Design. Frontiers in Microbiology, 11. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01669.

Karaman, R., Jubeh, B., & Breijyeh, Z. (2020). Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. Molecules, 25. https://doi.org/10.3390/molecules25122888.

Hetta, H., Ramadan, Y., Al-Harbi, A., Ahmed, E., Battah, B., Ellah, N., Zanetti, S., & Donadu, M. (2023). Nanotechnology as a Promising Approach to Combat Multidrug Resistant Bacteria: A Comprehensive Review and Future Perspectives. Biomedicines, 11. https://doi.org/10.3390/biomedicines11020413.

Varela, M., Stephen, J., Lekshmi, M., Ojha, M., Wenzel, N., Sanford, L., Hernandez, A., Parvathi, A., & Kumar, S. (2021). Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. Antibiotics, 10. https://doi.org/10.3390/antibiotics10050593.

Magiorakos, A., Srinivasan, A., Carey, R., Carmeli, Y., Falagas, M., Falagas, M., Giske, C., Harbarth, S., Hindler, J., Kahlmeter, G., Olsson-liljequist, B., Paterson, D., Rice, L., Stelling, J., Struelens, M., Vatopoulos, A., Weber, J., & Monnet, D. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance.. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 18 3, 268-81 . https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.