

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

Larissa Bonfiglio de Azevedo

**Novos fármacos antibacterianos: uma abordagem química, biológica e perfis de
resistência**

FLORIANÓPOLIS

2019

Larissa Bonfiglio de Azevedo

Novos fármacos antibacterianos: uma abordagem química, biológica e perfis de resistência

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do Título de Farmacêutico/Bioquímico

Orientador: Prof^a Dr^a Lílian Sibelle Campos Bernardes

FLORIANÓPOLIS

2019

Larissa Bonfiglio de Azevedo

Novos fármacos antibacterianos: uma abordagem química, biológica e perfis de resistência

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutico/Bioquímico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Florianópolis, 27 de novembro de 2019

Prof.^a Dr^a Marení Rocha Farias
Coordenadora do Curso de Farmácia

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr^a Lílian Sibelle Campos Bernardes
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr^a Thaís Sincero
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr^a Miriam Falkenberg
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

RESUMO

Introdução: A resistência bacteriana é uma situação natural dentro do ciclo de vida das bactérias independente do uso de antibacterianos. Entretanto, o uso massivo desses medicamentos e sem protocolos mais rigorosos para utilização, só acelera ainda mais o processo de seleção dessas bactérias. Estudos apontam que infecções resistentes a antimicrobianos são responsáveis por milhares de mortes por ano e que o impacto disso para economia pode ser gigantesco, caso não forem adotadas medidas urgentes. Diante disso, é importante tomar conhecimento do que temos disponível no mercado farmacêutico para tratar essas infecções bacterianas, proporcionando uma visão mais ampla e detalhada dos seus aspectos químicos, biológicos e perfis de resistência. **Objetivo:** Realizar o levantamento de novos fármacos antibacterianos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no período de janeiro de 2009 a julho de 2019; e selecionar 3 medicamentos para fazer uma revisão narrativa sobre os seus aspectos químicos, biológicos e perfis de resistência. **Metodologia:** Os novos fármacos antibacterianos foram identificados e selecionados a partir dos websites da FDA e ANVISA. A revisão dos aspectos relacionados aos fármacos selecionados foi feita a partir de artigos científicos encontrados nas bases de dados: Web of Science, Scopus, Scielo, PubMed e Google Scholar. **Resultados e Discussão:** Foram encontrados 17 novos fármacos antibacterianos no website da FDA e desses, apenas seis tinham sido registrados no website da ANVISA. Dos seis aprovados em ambas agências, foram selecionados para a revisão narrativa: o fumarato de bedaquilina (Sirturo®), a ceftazidima + Avibactam (Avycaz®) e o fosfato de tedizolida (Sivextro®). A bedaquilina (Sirturo®), mostrou resultados bem promissores quando utilizados com outros medicamentos no tratamento da tuberculose resistente, entretanto ainda é necessário mais estudos para detalhar seu perfil de segurança e eficácia. O Avycaz® vêm com uma boa opção para tratar bactérias da ordem Enterobacteriales resistente aos carbapenêmicos, no entanto mais estudos são necessários para realizar seu uso com mais critérios a fim de preservar seu perfil de sensibilidade. O Sivextro® possui diversas vantagens acima da linezolida (Zyvox®), entretanto seu alto custo ainda é uma barreira para sua escolha como primeira linha. **Considerações finais:** O Sirturo®, Avycaz® e Sivextro® são ótimas opções para o tratamento da tuberculose resistente, de bactérias Gram negativas e bactérias Gram positivas, respectivamente. Quanto ao problema da resistência aos antimicrobianos, existem diversas ações que podem ser realizadas para regulamentar seu uso em humanos, animais e meio ambiente sendo possível amenizar os danos futuros desse problema.

Palavras-chave: Resistência bacteriana; ceftazidima + avibactam; bedaquilina; fosfato de tedizolida

ABSTRACT

Introduction: Bacterial resistance is natural condition in the bacteria life cycle regardless of antibacterials used. However, the massive use of these drugs accelerates the selection process of these bacteria even further. Antimicrobial-resistant infections are responsible for thousands of deaths per year. It is necessary to take urgent actions in order to avoid a huge impact on the economy. In view of this, it is important be aware about the available drugs to treat bacterial infections, providing a broader view of their chemical, biological and resistance profiles. **Objective:** The aim of this work was to identify the new antibacterial drugs, approved by the Food and Drug Administration (FDA) and Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), from January 2009 to July 2019 and to select 3 drugs and describe their chemical, biological and resistance profiles. **Methodology:** The research was performed on the FDA and ANVISA websites. After selection of 3 drugs approved by both agencies, the review was done using the databases: Web of Science, Scopus, Scielo, PubMed and Google Scholar. **Results and Discussion:** The research allowed to find 17 new antibacterial drugs on the FDA website, six of them had been registered on the ANVISA website also. Among these, 3 was selected for the narrative review: bedaquiline fumarate (Sirturo®), ceftazidime + Avibactam (Avycaz®) and tedizolid phosphate (Sivextro®). Bedaquiline (Sirturo®) has shown very promising results when used with other drugs to treat resistant tuberculosis, however further studies are needed to detail its safety and efficacy profile. Avycaz® is a good option for treating carbapenem-resistant Enterobacteriales bacteria, but more studies are needed to use them with more criteria to preserve their sensitivity profile. Sivextro® has several advantages over linezolid (Zyvox®), however its high cost is still a barrier to your choice as a first line. **Conclusion:** Sirturo®, Avycaz® and Sivextro® are options for treating resistant tuberculosis, Gram negative bacteria and Gram positive bacteria, respectively. Regarding the problem of antimicrobials resistance, there are several actions that can be taken to regulate their use in humans, animals and the environment, making possible to mitigate the future damage of this problem.

Keywords: Bacterial resistance; ceftazidime + avibactam; bedaquiline; tedizolid phosphate

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da bedaquilina.....	16
Figura 2 - Relação estrutura atividade da bedaquilina.....	17
Figura 3 - Alvo de ligação da bedaquilina.....	18
Figura 4 - Representação das principais interações do estereoisômero <i>R</i> , <i>S</i> da bedaquilina no alvo molecular.....	19
Figura 5 - Intermediários da cefalosporinas.....	21
Figura 6 – Estruturas químicas da cefaloridina e ceftazidima.....	24
Figura 7 - Relação estrutura atividade da ceftazidima	25
Figura 8 - Estrutura química avibactam	27
Figura 9 - Estrutura química da linezolida.....	28
Figura 10 - Estrutura química do fosfato de tedizolida.....	29
Figura 11 - Relação estrutura atividade do fosfato de tedizolida.....	31
Figura 12 - Principais interações da tedizolida com resíduos de RNA.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

7-ADCA	ácido 7-aminodeacetoxicefalosporânico
7-APA	ácido 7- aminopenicilâmico
GCLE	7-éster metoxibenzílico do ácido fenilacetamida-3-cloro-metil-4- cefalosporânico
Aa-tRNA	RNA transportador aminoacila
AMM	alta massa molecular
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BMM	baixa massa molecular
crf	cloranfenicol-florfenicol
CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência
DNAs	ácidos desoxirribonucleicos
ESBLs	beta lactamases de espectro estendido
FDA	Food and Drug Administration
IIAC	infecções intra abdominais complicadas
ITU	infecções no trato urinário
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
MAO	monoaminoxidase
MBLs	metalo-beta-lactamases
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
NAG	N-acetilglicosamina
NAM	Ácido N-acetil-murâmico
P&D	pesquisa e desenvolvimento
PLPs	proteínas de ligação à penicilina
PRSP	<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente à penicilina
PT	peptidil transferases
QIDPs	Qualified Infectious Disease Product
SDS- PAGE	análise eletroforética em gel de poliacrilamida
TB	Tuberculose
TB MDR	Tuberculose Multirresistente
VRE	<i>Enterococcus</i> resistentes à vancomicina
XDR-TB	Tuberculose extensivamente resistente
WGS	Whole-genome sequencing

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVOS	10
2.1 Objetivos gerais.....	10
2.2 Objetivos específicos.....	10
3. METODOLOGIA	10
4. DESENVOLVIMENTO	12
4.1 Bedaquilina.....	13
4.1.1 Aspectos químicos.....	15
4.1.2 Aspectos biológicos.....	18
4.2 Associação ceftazidima + avibactam.....	19
4.2.1 Ceftazidima.....	24
4.2.1.1 Aspectos químicos.....	24
4.2.1.2 Aspectos biológicos.....	25
4.2.2 Avibactam.....	26
4.2.2.1 Aspectos químicos.....	26
4.2.2.2 Aspectos biológicos.....	27
4.3 Fosfato de tedizolida.....	28
4.3.1 Aspectos químicos.....	30
4.3.2 Aspectos biológicos.....	31
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
7. REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO

Em 1928 Alexander Fleming descobriu uma substância, mais tarde chamada de penicilina, que era capaz de matar as bactérias que estudava. Após essa descoberta, vieram outros antibióticos e o desfecho das infecções causadas por bactérias mudou, possibilitando a cura dessas doenças e o avanço da medicina em diversos segmentos (O'NEILL, 2014).

As bactérias e outros microrganismos sempre desenvolveram maneiras de resistir aos fármacos utilizados para combatê-los. Entretanto, o uso abusivo desses fármacos somado a desaceleração da pesquisa e desenvolvimento (P&D) por novos compostos, levaram a uma escassez de antibacterianos capazes de curar infecções causadas por bactérias resistentes, tornando isso um problema de saúde global (SPELLBERG, 2014).

De acordo com um relatório divulgado em 2016 pelo economista Jim O'Neill, morrem a cada ano cerca de 700.000 pessoas por infecções resistentes a antimicrobianos e estima-se que haja um aumento de até 10 milhões de mortes no ano de 2050 (KAHN, 2017). Segundo esse relatório, tudo isso teria um impacto para a economia global de aproximadamente cem trilhões de dólares (O'NEILL, 2014).

A disseminação da resistência também está relacionada à distribuição mundial de produtos alimentícios. Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu uma abordagem *One Health*, constatando que as saúdes humana, animal e ambiental estão interligadas, e que conhecer esse vínculo nos possibilita desenvolver medidas estratégicas que melhorem os resultados de saúde pública, incluindo o controle da resistência microbiana. Esse plano organizacional inclui o uso de uma ferramenta chamada de "*Whole-genome sequencing*" (sequenciamento completo do genoma) (WGS), que determina todo o genoma humano, animal e ambiental mostrando os seus ácidos desoxirribonucleicos (DNAs) cromossômicos e mitocondriais, permitindo correlacionar cepas resistentes às suas possíveis origens (KAHN, 2017).

Além da questão relacionada ao crescente desenvolvimento de bactérias resistentes, a saúde mundial está enfrentando problemas com a redução da pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos antibacterianos. Segundo Spellberg (2014), existem três causas principais que justificam a desaceleração na P&D de novos antibacterianos: científico, econômico e regulatório. O problema científico está ligado ao uso das mesmas metodologias de triagem e bibliotecas químicas, que acabam identificando "partes" químicas de moléculas já utilizadas; sendo a saída para isso, o investimento para aprimorar a complexidade das buscas de novas entidades químicas. Como causa econômica, Spellberg comenta que o baixo custo e a curta duração, junto da delimitação de critérios de uso de antibacterianos para o tratamento das infecções, são um problema porque geram falta de retorno financeiro aos gastos gigantescos que a indústria farmacêutica tem nas fases de produção de um medicamento. E por fim, as

barreiras regulatórias impostas que dificultam o andamento de testes e ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos fármacos.

Diante desse cenário mundial, diversas iniciativas nacionais e internacionais estão tentando buscar uma saída para a carência de novos antibacterianos no mercado, apostando no incentivo à indústria farmacêutica para desenvolver novas entidades químicas. Um exemplo é a Sociedade de Doenças Infecciosas da América (*Infectious Diseases Society of America* - IDSA), que reconheceu a urgência desse problema e lançou em 2010 a “iniciativa 10x20”, cujo objetivo é incentivar o desenvolvimento de uma nova geração de antibacterianos consistindo em pelo menos 10 novas moléculas até 2020 (BROWN, 2013).

De acordo com Simpkin et al. (2017), na última década foram implementados mais de 50 grandes iniciativas nacionais e internacionais para incentivar a P&D de antibióticos, dentre elas: Iniciativa de Programação Conjunta em Resistência Antimicrobiana (JPIAMR), sendo uma organização que envolve 27 países com o objetivo de reduzir a resistência à antibacterianos; o programa novos fármacos para erros (*New Drugs for Bad Bugs*) lançado pela Iniciativa Europeia para Medicamentos Inovadores, o Programa Antimicrobiano de Amplo Espectro da Autoridade de Pesquisa e Desenvolvimento Biomédico (*Biomedical Advanced Research and Development Authority's* - BARDA) e acelerador biofarmacêutico de combate à bactérias resistentes a antibióticos (*Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator* - CARB-X).

Em 2012 o governo dos Estados Unidos aprovou a Geração de Incentivos a Antibióticos Agora, como parte da Lei de Segurança e Inovação da Administração de Alimentos e Medicamentos (*Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* - FDASIA) com objetivos de fornecer incentivo para estimular o desenvolvimento e a aprovação de novos antibacterianos e fármacos antifúngicos e aumentar a vigilância de bactérias resistentes. Essa lei também visa estender o tempo de patente em 40%, o que por um lado poderia gerar mais gastos ao governo pela demora da entrada dos genéricos no mercado. No entanto, a IDSA ressalta que provavelmente não haverá mais gastos para o governo, visto que o tempo médio de patente continua no momento em que são aprovados (OUTTERSON, 2012).

Diante disso, essa revisão narrativa tem o objetivo de verificar os novos fármacos (Novas Entidades Químicas) antibacterianos aprovados nos últimos 10 anos pelas agências regulatórias: FDA e ANVISA, trazendo informações químicas, biológicas e perfis de resistência sobre alguns desses fármacos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Realizar o levantamento de fármacos antibacterianos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no período de janeiro de 2009 a julho de 2019 e fazer uma revisão narrativa sobre os seus aspectos químicos, biológicos e perfis de resistência bacteriana.

2.2 Objetivos Específicos

- Fazer uma busca, no site da FDA, dos fármacos antibacterianos aprovados no período estabelecido;
- Fazer uma busca, no site da ANVISA, dos fármacos antibacterianos aprovados no período estabelecido;
- A partir das buscas realizadas anteriormente, identificar os fármacos que foram aprovados em ambas agências reguladoras;
- Selecionar alguns desses fármacos e pesquisar informações sobre os mesmos, dando ênfase nas características dos seus aspectos químicos, biológicos e perfis de resistência.

3. METODOLOGIA

Inicialmente, foi feita uma busca quantitativa dos novos fármacos (Novas Entidades Químicas) aprovados no período de janeiro de 2009 a julho de 2019, pela agência regulatória *Food and Drug Administration* (FDA). A busca foi feita no *website* da FDA, considerando as listas mensais de Novas Entidades Químicas disponíveis. A seguir, foi feita a busca dos fármacos que foram aprovados pela ANVISA, no mesmo período. Esta foi direcionada pelos fármacos encontrados no *website* da FDA, sendo que as palavras-chave foram os próprios nomes dos fármacos.

Para seleção dos fármacos, foram consideradas apenas as Novas Entidades Químicas descritas pelas agências regulatórias, sendo descartados aqueles que foram liberados por se tratar de nova formulação ou nova dosagem.

Uma vez identificados quais fármacos foram aprovados por ambas agências, três fármacos foram selecionados para realização de uma pesquisa bibliográfica qualitativa e

descritiva, em que foram abordados os aspectos químicos, biológicos e de resistência bacteriana.

O levantamento bibliográfico foi feito buscando artigos em diferentes bases de dados como: Web of Science, Scopus, Scielo, PubMed e Google Scholar, sem limitação de período.

4. DESENVOLVIMENTO

No levantamento realizado no *website* da FDA, foram encontrados 17 novos fármacos aprovados no período de janeiro de 2009 a julho de 2019 (Tabela 1). Destes fármacos, apenas seis foram encontrados como sendo aprovados também pela ANVISA. Entretanto, o fármaco delafloxacino meglumina, embora tenha aparecido na busca realizada no *website* da ANVISA, não havia nenhuma informação disponível quanto à sua aprovação ou não por esta agência.

Tabela 1 - Medicamentos aprovados e registrados pela FDA e ANVISA entre 2009 a 2019

NOME DO FÁRMACO	DATA APROVAÇÃO FDA	DATA DO REGISTRO ANVISA	FORMA FARMACÊUTICA	CLASSE
cloridrato de besifloxacino (Besivance®)	28/5/2009	27/1/2011	Suspensão oftálmica 0,6%	Fluroquinolonas
ceftarolina fosamila (Zinforo®)	29/10/2010	20/01/2014	Pó para solução para infusão 600 mg	Cefalosporinas
fumarato de bedaquilina (Sirturo®)	28/12/2012	25/2/2019	Comprimidos 100mg	Diarilquinolina
fosfato de tedizolida (Sivextro®)	20/6/2014	4/12/2017	Comprimidos Revestidos 200 mg ou pó para solução para perfusão	Oxazolidinona
sulfato de ceftolozana; tazobactam sódico (Zerbaxa®)	19/12/2014	8/1/2018	Pó para solução para infusão 1 g + 0,5 g	Cefalosporinas/ inibidor da beta lactamase
ceftazidima pentahidratada, avibactam sódico (Avycaz®)	25/2/2015	25/6/2018	Pó para Solução para Infusão 2000 mg + 500 mg	Cefalosporinas de 3ª. geração (ceftazidima)/ inibidor da beta lactamase

Dos seis fármacos encontrados, foram selecionados três considerando aprovação mais recente, para realização da revisão narrativa: um com atividade contra micobactérias, um com atividade contra bactérias Gram negativas e outro com atividade contra bactérias Gram positivas.

4.1 BEDAQUILINA

A bedaquilina é um fármaco com ação antimicobacteriana utilizada para o tratamento da tuberculose multirresistente (TB MDR) e extensivamente resistente (TB XDR); foi aprovado pela FDA em 2012 e pela ANVISA em 2019.

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa que afeta principalmente os pulmões, podendo também acometer outros órgãos, chamada de tuberculose extrapulmonar. Essa doença pode ser causada por algumas espécies de micobactérias que fazem parte do complexo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo elas: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae* (SAÚDE, 2019).

O patógeno de maior importância é *M. tuberculosis*, sua transmissão é por via aérea, através da inalação de aerossóis provenientes da fala, tosse ou espirro de uma pessoa doente que esteja eliminando o microrganismo no ambiente (GENGENBACHER; KAUFMANN, 2013).

Mycobacterium tuberculosis é um bacilo com parede celular rica em lipídios, sendo pouco permeável à maioria dos antibióticos e garantindo grande capacidade de sobreviver dentro do hospedeiro humano (CAMPANIÇO; MOREIRA; LOPES, 2018).

Apesar do bacilo ter uma estrutura mais resistente, a TB é uma doença que pode ser curada, e seu tratamento inclui medicamentos que agem no sistema enzimático da bactéria, ou impedem a produção de algum metabólito imprescindível à sua sobrevivência, portanto o fármaco só tem ação em bacilos metabolicamente ativos (SAÚDE, 2019).

O esquema básico de tratamento atual para adultos e adolescentes (≥ 10 anos de idade) disponibilizado no Brasil pelo Ministério da Saúde, inclui quatro fármacos na fase intensiva (primeiros dois meses de tratamento) e dois fármacos na fase de manutenção (quatro meses de tratamento). Os quatro fármacos da fase intensiva são: a rifampicina, a isoniazida, a pirazinamida e o etambutol (RHZE) e estão disponíveis todos em apenas um comprimido; já os dois fármacos da fase de manutenção são: a rifampicina e a isoniazida, e também são apresentados em conjunto, na forma 2 em 1 (DIAS et al., 2017).

Assim como outras bactérias, as micobactérias usam inúmeros mecanismos para desenvolver resistências aos medicamentos, esses mecanismos de defesa incluem alterações na permeabilidade da membrana, produção de enzimas que danificam o fármaco, ou alteração do seu material genético que geralmente resulta na modificação do alvo do medicamento (CAMPOS, 1999).

A TB MDR é caracterizada pela resistência aos dois principais fármacos de tratamento, a rifampicina e isoniazida (BALLESTERO et al., 2019). Já a TB XDR é definida pela resistência *in vitro* à isoniazida e rifampicina e a qualquer fluoroquinolona e pelo menos um medicamento injetável, como a capreomicina, amicacina ou canamicina (IZQUIERDO; BRIZ; SAAVEDRA, 2015).

Segundo o Ministério da Saúde (2019), o tratamento disponível para a TB MDR inclui fármacos como a capreomicina, levofloxacino, terizidona e etionamida que podem ser substituídos em casos específicos por estreptomicina, amicacina, moxifloxacino ou linezolida. Na tabela 2 é apresentado o esquema de tratamento para TB MDR.

Tabela 2 - Esquema de tratamento para TB MDR

Resistência	Tratamento
R e H	(8 meses) Cm Lfx Trd E Z/(10 meses) Lfx Trd E
R + H + E (+/- Z)	(8 meses) Cm Lfx Trd Et Z/(10 meses) Lfx Trd Et

Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil 2019

R – Rifampicina; H – Isoniazida; Cm – Capreomicina (3 vezes na semana); Lfx – Levofloxacino; E – Etambutol; Z – Pirazinamida; Trd – Terizidona; Et – Etionamida.

Quando há resistência à rifampicina e isoniazida, o esquema de tratamento utilizado é 8 meses com capreomicina, levofloxacino, terizidona, etambutol e pirazinamida e 10 meses com levofloxacino, terizidona e etambutol. Com exceção da capreomicina, que deve ser utilizada 3 vezes na semana, os outros medicamentos são utilizados todos os dias.

Quando existir resistência à rifampicina, isoniazida, etambutol e resistência ou sensibilidade à pirazinamida, o esquema de tratamento é semelhante ao anterior, porém o etambutol é substituído por etionamida.

Para o tratamento TB XDR, o Ministério da Saúde inclui medicamentos como amicacina, moxifloxacino, linezolida, clofazimina, ácido paraminossalicílico, e isoniazida em altas doses (SAÚDE, 2019). A tabela 3 apresenta o esquema de tratamento padronizado para TB XDR.

Tabela 3 - Esquema de tratamento para TB XDR

Falência ao esquema de TB MDR	Esquema proposto
(8meses) Cm Lfx Trd E Z/(10 meses) Lfx Trd E	(8 meses) Am Mfx Lzd Cfz PAS Hh
(8 meses) Cm Lfx Trd Et Z/(10 meses) Lfx Trd Et	(4 meses) Mfx Lzd Clz PAS Hh (6 meses) Mfx Lzd Cfz PAS Hh

Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil 2019

Cm – Capreomicina; Lfx – Levofloxacino; Trd – Terizidona; E – Etambutol; Z – Pirazinamida; Am – Amicacina (3 vezes na semana); Mfx – Moxifloxacino; Lzd – Linezolida; Clz – Clofazimina; PAS – Ácido Paraminossalicílico; Hh – Isoniazida em altas doses

Os tratamentos da TB MDR e TB XDR se tornam difíceis em razão do longo tempo de tratamento, da falta de adesão ocasionada pelos efeitos adversos, do custo elevado do

esquema de tratamento, da falta de recursos para a organização da assistência ao paciente, entre outros (SILVA et al., 2018).

Em 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou um relatório com informações abrangentes sobre o progresso na resposta à epidemia da TB. A TB está entre as 10 principais causas de mortes mundiais, causando em 2017 cerca de 1,3 milhões de mortes. Neste mesmo ano, 558 mil pessoas em todo o mundo desenvolveram uma tuberculose resistente à rifampicina, e destas, 82% eram TB MDR (BRASIL, 2018).

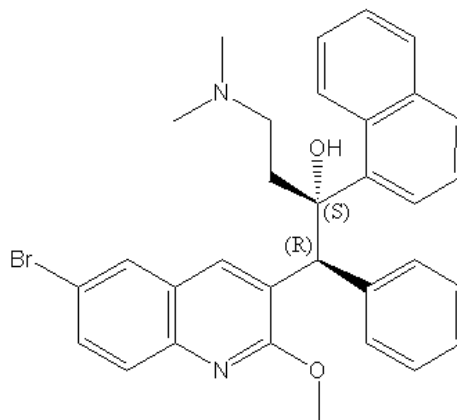
Com o intuito de disponibilizar mais uma opção para o tratamento da tuberculose multirresistente, em dezembro de 2012, a FDA aprovou a bedaquilina através do Programa de Aprovação Acelerado (IZQUIERDO; BRIZ; SAAVEDRA, 2015). Esse programa permite que medicamentos que tratam doenças graves e que preenchem uma necessidade médica não atendida, sejam aprovados e lançados no mercado antecipadamente (FDA, 2016).

A bedaquilina, comercializada pelo nome de Sirturo®, foi aprovada para uso clínico no Brasil em fevereiro deste ano (2019), sendo indicada para uso em combinação com outros fármacos para o tratamento da TB MDR, incluindo TB XDR, em indivíduos maiores de dezoito anos, quando não há outras opções de tratamento eficientes (ONAJOLE et al., 2013).

4.1.1 Aspectos químicos

O fármaco bedaquilina (Figura 1), de fórmula e peso molecular $C_{32}H_{31}BrN_2O_2$ e 555.5 g/mol, respectivamente (PUBCHEM, 2019a), foi desenvolvido pelo Laboratório da Janssen Pharmaceutical onde foi nomeado como R207910. Em 2004 quando foi transferido para a empresa farmacêutica Tibotec para a realização de ensaios clínicos, teve seu nome alterado para TMC207 (GUILLEMONT et al., 2011). Esse fármaco está disponível comercialmente na forma de comprimidos; cada comprimido contém 120,89 mg de fumarato de bedaquilina, equivalente a 100 mg de bedaquilina (JANSSEN, 2019).

Figura 1 - Estrutura química da bedaquilina

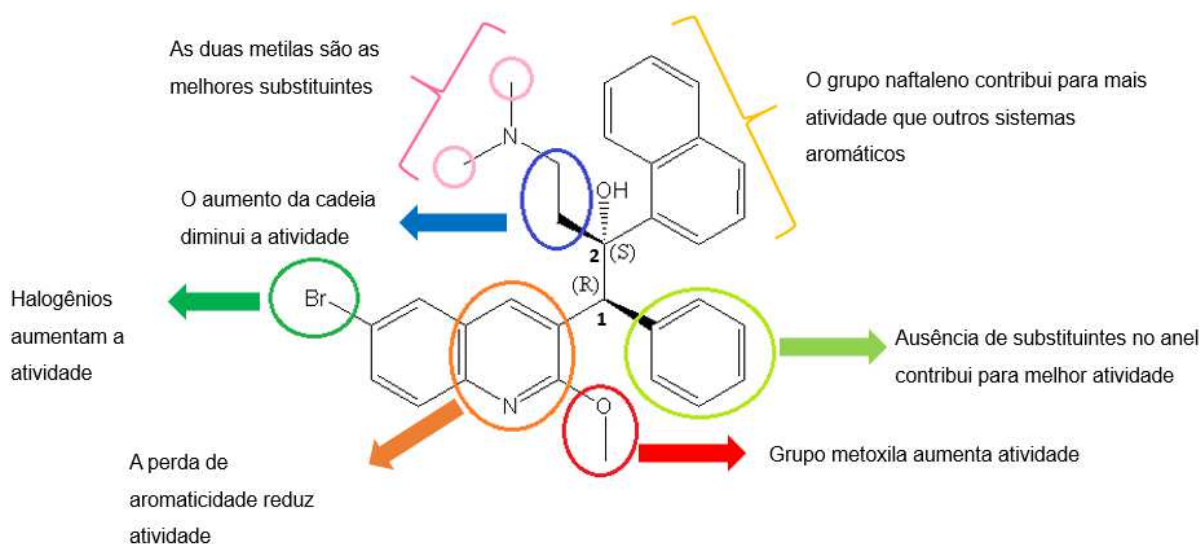


Fonte: própria, 2019

Esse composto é classificado quimicamente como uma diarilquinolina, possuindo na sua estrutura química dois centros estereogênicos (*R*, *S*). O produto final da reação de síntese, o TMC207, está sob a forma de uma mistura de quatro isômeros: (*SS*), (*RR*), (*RS*) e (*SR*), os quais podem ser separados utilizando cromatografia em coluna que separa a mistura de diastereoisômeros em (*RR*, *SS*) e (*RS*, *SR*), e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) quiral que separa em (*SS*), (*RR*), (*RS*) e (*SR*) (PINHEIRO; BISPO; SOUZA, 2010). Segundo um estudo realizado por Guillemont et al. (2011), foi observado que a configuração (*R*, *S*) se liga melhor ao alvo de ligação.

Analisando a relação estrutura-atividade desse fármaco (Figura 2) é possível compreender a importância de alguns grupos funcionais para sua atividade. A presença do bromo na fenila do núcleo quinolínico, assim como o grupo metoxila no anel piridínico, a ausência de substituinte na fenila do carbono 1, e a presença do grupo naftaleno no carbono 2 contribuem significativamente para o aumento da atividade antimicrobiana. No entanto, algumas modificações podem gerar uma redução na atividade do composto, como por exemplo, alongar a cadeia alifática entre o carbono 2 e o grupo dimetilamino, da mesma maneira que substituir outros grupos que não as metilas no nitrogênio alifático também levam a uma perda na atividade (BRANCO; PINTO; BOECHAT, 2012).

Figura 2 - Relação estrutura-atividade da bedaquilina



Fonte: própria, 2019

Quanto ao esquema terapêutico, é preconizado que a bedaquilina seja utilizada em associação com pelo menos três medicamentos (para os quais o isolado seja suscetível *in vitro*), começando com 400 mg por dia de 1 a 2 semanas e posteriormente 200 mg por dia até fechar 24 semanas de duração total do tratamento (JANSSEN, 2019).

A bedaquilina é administrada por via oral, tendo sua absorção aumentada na presença de alimentos e alcançando a concentração máxima em 5 horas após a ingestão. Seu metabolismo é hepático, envolvendo a enzima CYP3A4, sendo submetida a reação oxidativa, que a transforma no metabólito N-desmetilado, o qual é de 4 a 6 vezes menos ativo que a bedaquilina. A principal via de eliminação é nas fezes, sendo insignificante a quantidade eliminada por via renal. Possui uma meia-vida longa devido ao seu alto valor de logP (7,52) que lhe confere característica lipofílica (HE et al., 2016). Essa propriedade lipofílica leva a um acúmulo do fármaco nos tecidos (fosfolipidose), sendo vista como uma desvantagem, podendo levar à hepatotoxicidade. Outro problema relacionado à bedaquilina está ligado à potencial cardiotoxicidade e prolongamento do intervalo QT, pela inibição do gene hERG que codifica uma subunidade de um canal de íon potássio presente nas células musculares do coração (PATEL et al., 2019).

Um estudo realizado por Patel et al. (2019) mostrou quais características estruturais da molécula de bedaquilina são responsáveis pela alta solubilidade lipídica e cardiotoxicidade. O grupo naftaleno e o halogênio bromo na fenila do núcleo quinolínico, aumentam a lipofilicidade, enquanto o nitrogênio do grupo dimetilamino é protonado em pH fisiológico

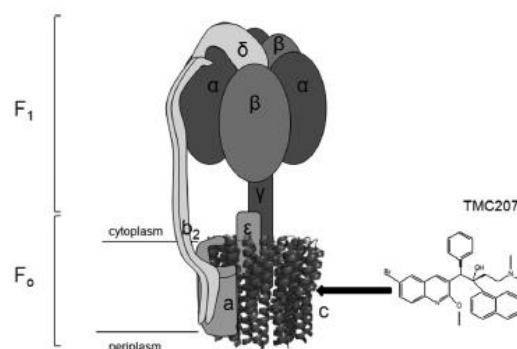
formando interações *pi* com resíduos aromáticos específicos, aumentando a afinidade pelo hERG.

Em relação ao perfil de resistência, já foram encontradas cepas de micobactérias resistentes à bedaquilina. Existem alguns estudos que descrevem alguns mecanismos de resistência para o fármaco, como mutações no gene *atpE* (que codifica a subunidade c da ATP sintase micobacteriana), mostrando *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium shimoidei* e *Mycobacterium novocastrense* como naturalmente sensíveis à bedaquilina (FIELD, 2015). Um estudo realizado por Huitric et al. (2010), mostrou 53 mutantes resistentes, dos quais 15 tinham envolvimento com mutações pontuais no gene *atpE*, enquanto nos outros 38 não foram observados mutações relacionadas ao gene *atpE*, nem mutações relacionadas aos operons F0 ou F1 ATP sintase. Um outro estudo, realizado por Andries et al. (2014), foi reportado a existência de uma resistência não específica ao alvo da bedaquilina, relacionando à mutações no *Rv0678*, um repressor transcricional dos genes que codificam a bomba de efluxo *MmpS5-MmpL5*.

4.1.2 Aspectos biológicos

O alvo de ação do fármaco é a enzima ATP sintase micobacteriana (Figura 3), sua estrutura é um complexo proteico transmembranar composto por duas partes: F₁ hidrofílica e F₀ hidrofóbica, os quais são formados por subunidades. A passagem de íons através de F₀ promove a rotação de um anel cilíndrico da subunidade c que é acoplado à rotação de uma subunidade que compõe F₁, a rotação dessa última leva à síntese de ATP (HAAGSMA et al., 2011).

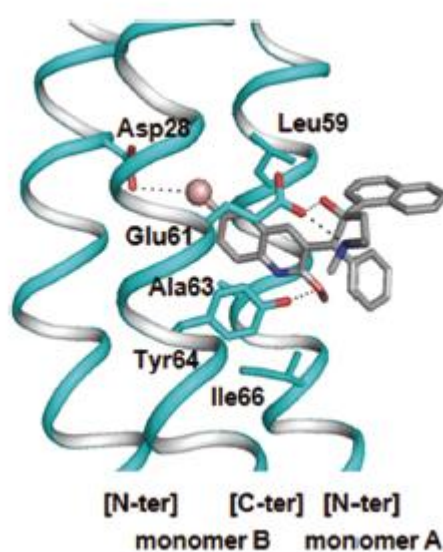
Figura 3 - Alvo de ligação da bedaquilina



Representação da proteína transmembranar ATP sintase
 A região do alvo de ligação da bedaquilina (geometria R,S)
 mostrada por uma seta preta apontando para subunidade c
 da ATP sintase; Porções F₁ e F₀ partes hidrofílica e hidrofóbica respectivamente
 Fonte: SEGALA et al. (2012)

A bedaquilina atua ligando-se à subunidade c da porção F₀, bloqueando a rotação do anel e, conseqüentemente, a troca iônica de F₀. Com isso, não há síntese de ATP e o metabolismo bioenergético da bactéria se torna comprometido (PREISS et al., 2015). A interação do fármaco com o alvo envolve três tipos diferentes de ligações: a) uma interação de hidrogênio e uma interação iônica que liga Glu61 à hidroxila e ao grupo dimetilamino do fármaco, respectivamente; b) uma interação de hidrogênio entre o grupo hidroxila de Tyr64 e a porção metóxi; e c) uma ligação de halogênio entre o átomo de bromo eletronegativo da bedaquilina e o resíduo Asp28, localizado no fundo do bolso hidrofóbico. Nesta conformação, os anéis naftil e fenil da bedaquilina são estabilizados por interações hidrofóbicas com a bicamada lipídica em torno das hélices do anel C (SEGALA et al., 2012).

Figura 4 - Representação das principais interações do estereoisômero R,S da bedaquilina no alvo molecular



Fonte: SEGALA et al. (2012)

O espectro de ação deste fármaco inclui as espécies de micobactérias como *Mycobacterium tuberculosis*, complexo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium fortuitum* e *Mycobacterium abscessus* (SEGALA et al., 2012).

4.2 ASSOCIAÇÃO CEFTAZIDIMA + AVIBACTAM

A associação ceftazidima + avibactam foi aprovada pela FDA em 2015 e pela ANVISA em 2018; contém fármacos que fazem parte do grupo das cefalosporinas e inibidores da beta-lactamase, respectivamente.

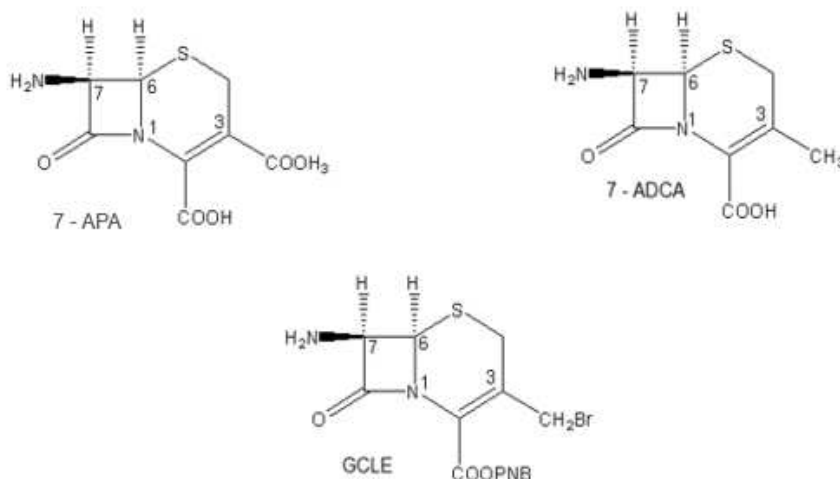
As cefalosporinas foram introduzidas no mercado para uso clínico na década de 60, sendo extensamente utilizadas até os dias de hoje. Pertencem à grande classe dos fármacos beta lactâmicos e possuem um amplo espectro de ação com atividade contra inúmeras infecções bacterianas (LAGACÉ-WIENS; WALKTY; KARLOWSKY, 2014).

O grupo das cefalosporinas é dividido em 5 gerações de acordo com seus espectros de ação. Os fármacos da primeira geração possuem atividade contra cocos gram positivos aeróbicos (ex. cefalexina, cefazolina); as de segunda geração são mais ativas contra bactérias Gram negativas e bactérias anaeróbicas (ex. cefuroxima, cefotetana); as de terceira geração são ativas contra bactérias Gram negativas incluindo *Pseudomonas aeruginosa* (ex. ceftazidima, cefotaxima); e as de quarta geração possuem atividade contra bactérias Gram negativas, são mais potentes contra Gram positivas e mais resistentes à ação das beta-lactamases (ex. cefepima) (MARSHALL; BLAIR, 1999).

No grupo das cefalosporinas de quinta geração estão inseridas a ceftarolina e ceftobiprole. A ceftarolina é um pró-fármaco utilizado principalmente a nível hospitalar para tratar infecções graves de pele, tecidos moles e pneumonia, e é caracterizada pela ótima atividade contra bactérias Gram positivas incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina (*MRSA*); esse fármaco também possui a capacidade de reduzir a carga da membrana de células de biofilme, diminuindo a afinidade desses microrganismos com a superfície de alguns materiais; a ceftarolina foi aprovada pela ANVISA e está disponível no Brasil desde de 2014. O fármaco ceftobiprole, assim como a ceftarolina, também é eficaz no tratamento de infecções causadas por *MRSA*, além disso possui atividade contra bactérias Gram negativas e outras bactérias Gram positivas multirresistentes, como exemplo, o *Enterococcus sp.* e o *Streptococcus pneumoniae* (BATISTA et al., 2015).

O mecanismo de ação das cefalosporinas, assim como o de todos os fármacos beta lactâmicos, consiste na inibição da síntese de peptidoglicanos, estrutura importante para a formação da parede celular bacteriana. A parede celular bacteriana é formada por ligações entre cadeias laterais de aminoácidos de polímeros glicopeptídicos NAM (Ácido N-acetilmurâmico) e NAG (N-acetilglicosamina), as quais são ancoradas em cadeias de cinco aminoácidos (pentapeptídeos) formando uma estrutura semelhante a uma rede. As enzimas responsáveis por ancorar os polímeros de peptidoglicano são chamadas de proteínas de ligação à penicilina (PLPs) e são os alvos dos fármacos beta lactâmicos (MARSHALL; BLAIR, 1999). As cefalosporinas de quinta geração diferem-se das demais pela capacidade de se ligar efetivamente à variações das PLPs presentes em cepas *MRSA* (ZHANEL et al., 2008).

A estrutura química das cefalosporinas é derivada de três intermediários importantes, o ácido 7-aminopenicilâmico (7-APA), ácido 7-aminodeacetoxicefalosporânico (7-ADCA) e 7-éster metoxibenzílico do ácido fenilacetamida-3-cloro-metil-4-cefalosporânico (GCLE) (Figura 5), sendo as substituições realizadas em carbono da posição 3 e no grupo amina da posição 7 (TAN et al., 2018).

Figura 5 - Intermediários das cefalosporinas

7-APA (ácido 7 – aminopenicilâmico)

7 ADCA (ácido 7 – aminodeacetoxicefalosporânico)

GCLE (7 – éster metoxibenzílico do ácido fenilacetamida-3-cloro-metil-4-cefalosporânico)

Fonte: própria, 2019

A introdução de fármacos antibacterianos no mercado e o surgimento de mecanismos de resistência sempre caminharam lado a lado, começando com a penicilina e à medida que outras classes iam sendo introduzidas, as respectivas resistências também eram observadas em curto espaço de tempo, salientando a alta capacidade desses microrganismos em adaptar-se às adversidades do meio (ZIMERMAN, 2012).

A respeito dos fármacos beta-lactâmicos existem quatro principais mecanismos de resistência desenvolvidos pelas bactérias: modificações estruturais do alvo de ação (PLPs), expressão diminuída de porinas na membrana, síntese de bombas de efluxo e produção de enzimas beta-lactamases (DRAWZ; BONOMO, 2010).

As beta-lactamases são enzimas produzidas por bactérias, a fim de impedir a atividade do fármaco no seu alvo de ação; essas enzimas catalisam a hidrólise do anel beta-lactâmico, o qual é fundamental para o funcionamento do fármaco, dessa forma impedindo que o mesmo exerça sua ação (BERTONCHELI; HÖRNER, 2008).

A primeira beta-lactamase foi descrita em um estudo realizado por Abraham & Chain, em 1940, antes mesmo do uso clínico das penicilinas (DRAWZ; BONOMO, 2010). Após essa descoberta, outras beta-lactamases foram identificadas, sendo necessário classificá-las em grupos de acordo com as suas características químicas e estruturais. Existem dois principais modos de classificação dessas enzimas: o de Ambler, que as divide em quatro classes (A, B, C e D) de acordo com a semelhança na sequência de aminoácidos, e a de Bush que as

divide em três grupos (cefalosporinas, serina beta-lactamases, e metalo beta lactamases) de acordo com a sua funcionalidade (WONG; DUIN, 2018; BUSH; JACOBY, 2010).

Segundo a classificação de Ambler, as classes A, C e D são serinas hidrolases, ou seja, possuem uma serina que é utilizada para hidrolisar substratos; e a classe B que engloba as metalo-lactamases, ou seja, possuem íons metálicos no seu sítio de ligação que ajudam a cindir ligações químicas com mais facilidade (STACHYRA et al., 2010).

Em 1980, o ácido clavulânico, tazobactam e sulbactam foram os primeiros inibidores das beta lactamases liberados para uso clínico. Esses agentes são utilizados em associação com fármacos beta lactâmicos, impedindo que esses sofram a ação degradante das enzimas beta lactamases produzidas pelas bactérias, sendo assim, o mecanismo geral de ação desses agentes, consiste em ligar-se irreversivelmente à essas enzimas para que o fármaco de associação possa exercer sua ação (WONG; DUIN, 2018).

Embora esses três agentes inibidores das beta-lactamases apresentem boa atividade farmacológica, as suas atividades são relativamente limitadas nas enzimas da classe C e algumas enzimas da classe A, como as carbapenemases clinicamente importantes do KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) (STACHYRA et al., 2010).

Por muitas décadas, as cefalosporinas foram fármacos caracterizados por apresentar amplo espectro de ação, segurança e eficácia bem comprovadas sendo peça importante para o tratamento de inúmeras doenças. Embora tenham sido excelentes escolhas para tratar infecções, esse grupo de medicamentos teve sua utilização reduzida após a disseminação das enzimas beta lactamases de espectro estendido (ESBLs), KPCs, e metalo-beta-lactamases (MBLs) (ZHANEL et al., 2013).

O avibactam, comercializado em associação com essa cefalosporina, é um agente inibidor sintético não beta-lactâmico ativo contra as enzimas da classe A, classe C e algumas serina β -lactamases classe D da classificação de Ambler; quando usado em associação com a ceftazidima, ele amplia o espectro de ação da cefalosporina, incluindo a ordem *Enterobacteriales* e *Pseudomonas aeruginosa* resistente à ceftazidima e carbapenêmicos (LAGACÉ-WIENS; WALKTY; KARLOWSKY, 2014).

A ceftazidima + avibactam é administrado por via intravenosa, obtendo uma concentração no sangue proporcional à dose. Ambos possuem uma meia-vida de 2 horas, e não sofrem metabolização hepática, sendo eliminados na forma inalterada na urina. Essa associação é eficaz e com poucos efeitos adversos para o tratamento de infecções no trato urinário (ITU) e infecções intra abdominais complicada (IIAC). Estudos de fase II em pacientes com ITU utilizando essa combinação, mostraram resultados semelhantes àqueles em pacientes tratados com imipenem-cilastatina (70,5% e 71,4% de taxas de sucesso microbiológico, respectivamente). Outro estudo utilizando ceftazidima + avibactam e metronidazol para tratar pacientes com IIAC mostrou taxas de sucesso semelhante à obtida

em pacientes que foram tratados com meropeném (91,2% e 93,4% de sucesso clínico, respectivamente) (LUCASTI et al., 2013; VAZQUEZ et al., 2012).

Em 2018, houve mais uma aprovação, sendo para o tratamento de pneumonia nosocomial, inclusive associada à ventilação mecânica; essa indicação foi baseada em um estudo randomizado, duplo-cego, de fase III de não inferioridade envolvendo 817 adultos hospitalizados com pneumonia hospitalar e pneumonia associada à ventilação mecânica, os quais foram divididos em dois grupos: um recebendo ceftazidima+avibactam e outro grupo meropeném, ambos administrados por via intravenosa. Os resultados produzidos nesse estudo revelaram o uso de ceftazidima+avibactam como alternativa potencial aos carbapenêmicos em pacientes com pneumonia nosocomial, incluindo a associada à ventilação mecânica causada por bactérias gram negativas (TORRES et al., 2018).

Existem alguns estudos que apresentam atividade promissora dessa combinação para o tratamento da tuberculose resistente. Um deles foi realizado por Deshpande et al. (2017), demonstrando alta capacidade bactericida *in vitro* contra cepas de *Mycobacterium tuberculosis* tanto em fase log de crescimento em caldo, quanto dentro de monócitos humanos. A atividade bactericida da combinação ceftazidima + avibactam foi maior do que a pirazinamida e a isoniazida para este estudo. Outro estudo, testando o avibactam como inibidor da beta-lactamase BlaC do *Mycobacterium tuberculosis*, realizado por Xu et al. (2012), mostrou que o agente inibe reversivelmente a beta-lactamase produzindo uma ligação mais estável em comparação ao clavulanato.

Mesmo com resultados de eficácia satisfatórios, já existem relatos de casos de resistência bacteriana para essa combinação. Em 2015 nos Estados Unidos, foi encontrado em uma paciente de 62 anos sem histórico prévio de uso de ceftazidima+avibactam, uma cepa de *Klebsiella pneumoniae* produtora de enzima KPC resistente à combinação. Segundo Humphries et al. (2015) estas enzimas geralmente são codificadas por genes plasmidiais (blaKPC).

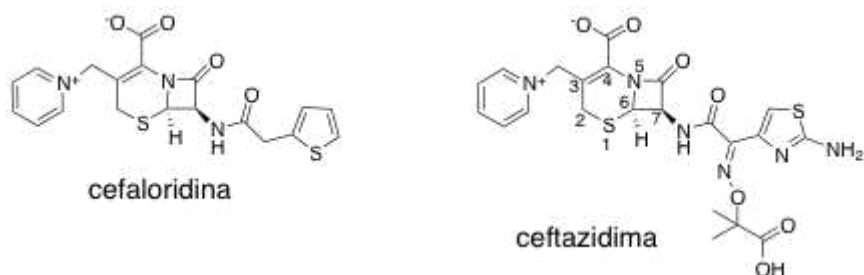
Em 2017, um estudo realizado por Nelson et al. demonstrou que o isolado obtido dessa mesma paciente possuía aumento da expressão do gene blaKPC-3, levando consequentemente a um aumento na produção do tipo de enzima KPC-3; essa cepa também apresentava expressão do gene Ompk35 (codifica porina não funcional), e uma alteração na sequência de aminoácidos não descrita anteriormente no gene OmpK36 modificando sua função para melhorar a capacidade de efluxo. O conjunto dessas alterações genômicas é responsável pelo perfil de resistência dessa bactéria à ceftazidima+avibactam.

4.2.1 CEFTAZIDIMA

4.2.1.1 Aspectos químicos

A ceftazidima (Figura 6), inicialmente GR 20263, é um antibacteriano semissintético de amplo espectro derivado da cefaloridina (Figura 6), possui fórmula molecular $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ e sua massa molecular é de 546,58 g/mol (PUBCHEM, 2019b).

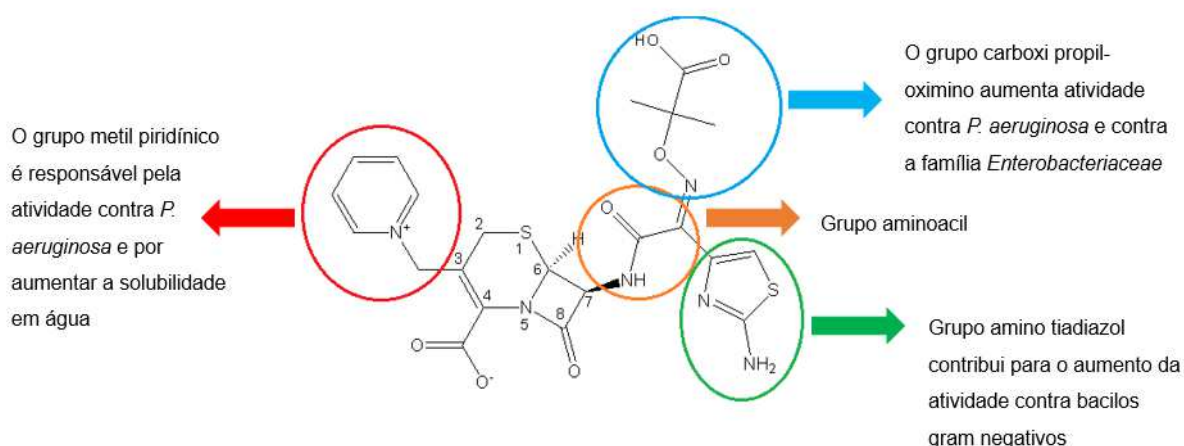
Figura 6 - Estruturas químicas da cefaloridina e ceftazidima



Fonte: própria, 2019

A descrição da estrutura química da ceftazidima a seguir, pode ser melhor compreendida com a visualização da figura 7. A composição central desse fármaco é formada por um núcleo cefem (núcleo básico das cefalosporinas), o qual possui uma organização de dois anéis: um anel beta-lactâmico de quatro membros ligado a um anel dihidrotiazina de seis membros com enxofre na posição 1, uma ligação dupla na posição 3 e um grupo ácido carboxílico na posição 4 (LAGACÉ-WIENS; WALKTY; KARLOWSKY, 2014).

Figura 7 - Relação estrutura-atividade ceftazidima



Fonte: própria, 2019

Ao redor desse núcleo central existem alguns grupos ligados nas posições 3 e 7, como o grupo metil piridínico, ligado à posição 3 e responsável pela atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e também por aumentar a solubilidade do fármaco em água; e na posição 7, o grupo aminoacil ligado a um anel amino tiadiazol e uma cadeia carboxi propil-oximino ligada ao seu carbono α (LAGACÉ-WIENS; WALKTY; KARLOWSKY, 2014). O grupo amino tiadiazol confere atividade aumentada contra bacilos gram negativos, e também impede que algumas beta-lactamases como as de OXA (espectro não estendido) e algumas variantes SHV não hidrolisem o fármaco (ZASOWSKI; RYBAK; RYBAK, 2015).

Já o grupo carboxi propil-oximino permite o aumento da atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e contra a família *Enterobacteriaceae*, porém para essa última a atividade é menor quando comparada a outras cefalosporinas que contém o anel metoxi imino; a cadeia carboxi propil-oximino também gera estabilidade semelhante aos beta lactâmicos (LAGACÉ-WIENS; WALKTY; KARLOWSKY, 2014). Esse grupo também possui propriedades de reduzir a ação de algumas beta-lactamases de classe A e classe C (em relação a outras cefalosporinas de segunda e terceira geração). Entretanto, a ceftazidima é instável na presença de beta-lactamases de classe C Ambler, ESBLs e carbapenemases (ZASOWSKI; RYBAK; RYBAK, 2015).

4.2.1.2 Aspectos biológicos

Como dito anteriormente, as cefalosporinas fazem parte do grande grupo dos fármacos beta-lactâmicos, e portanto seu alvo de ação são PLPs (MARSHALL; BLAIR, 1999).

As bactérias possuem uma variedade de tipos de PLPs, sendo essas divididas em duas principais categorias: as de alta massa molecular (AMM) e as de baixa massa molecular

(BMM). As proteínas de AMM podem ainda se dividir em classe A ou B dependendo da estrutura e da atividade catalítica de seu domínio N-terminal. No caso das proteínas BMM, sua separação é feita por grupos de A a C, entretanto são frequentemente descritas por números, de acordo com análise eletroforética em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) (SAUVAGE et al., 2008).

Um estudo realizado por Hayes & Orr (1983), demonstrou que a ceftazidima possui alta afinidade pela PLP 3 em *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, causando a lise celular em concentrações inibitórias mínimas e, em concentrações mais altas, a lise rápida; também mostrou que a cefalosporina apresenta alta afinidade para PLP 1 e 2 em *Staphylococcus aureus* e baixa afinidade para PLP 3 nesse mesmo microrganismo.

No geral, as cefalosporinas atuam inibindo a síntese de peptidoglicano da parede celular bacteriana, ocasionando sua lise. Isso acontece porque a estrutura química do anel beta-lactâmico presente nesses fármacos é semelhante aos dois últimos aminoácidos do pentapeptídeo (D-alanina-D-alanina) que liga as moléculas de peptidoglicano; devido a isso, o fármaco consegue se ligar covalentemente às PLPs com a mesma afinidade que elas se ligariam ao pentapeptídeo (M et al., 2001). Além de se ligarem às PLPs, esses antibacterianos induzem a ativação de autolisinas que destroem os peptidoglicanos das bactérias (TOMASZ, 1986).

As bactérias Gram negativas diferem estruturalmente das Gram positivas, no contexto em que as PLPs das primeiras estão localizadas no espaço periplasmático devido à presença da membrana externa, e em contrapartida, nas Gram positivas as PLPs estão presentes na membrana citoplasmática; dessa forma, para que um beta-lactâmico atinja o seu alvo de ação em uma bactéria Gram negativa, ele deve possuir uma boa penetração através das porinas na membrana externa (M et al., 2001).

4.2.2 AVIBACTAM

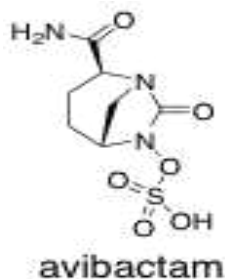
4.2.2.1 Aspectos químicos

O avibactam (inicialmente NXL104, AVE1330A) é um inibidor sintético de beta-lactamases não beta-lactâmico, sendo o primeiro da série diaza-biciclo-octano (WONG; DUIN, 2018). Sua fórmula molecular é $C_7H_{11}N_3O_6S$ e seu peso molecular é 265,25 g/mol (PUBCHEM, 2019c).

O avibactam (Figura 8), em comparação a outros inibidores de beta-lactamases, não possui um anel beta lactâmico em sua estrutura, em vez disso, possui um núcleo bicíclico em ponte. Esse núcleo possui um estado de transição mais rígido e locais adicionais para ligação

de hidrogênio com resíduos do local ativo das β -lactamases (ZASOWSKI; RYBAK; RYBAK, 2016). Esse agente é capaz de interagir com resíduos catalíticos importantes ao redor do sítio ativo das beta-lactamases, proporcionando rigidez e estabilidade no momento da interação com o alvo, além disso, possui uma meia-vida longa e baixo peso molecular.

Figura 8 - Estrutura química do avibactam



Fonte: própria, 2019

4.2.2.2 Aspectos biológicos

O avibactam têm como alvo o sítio ativo das serina β -lactamases, sendo capaz de inibir enzimas da classe A, C e algumas D da classificação de Ambler; incluindo ESBLs, e carbapenemases de classe A e D, em particular KPC e OXA-48 (DUIN; BONOMO, 2016).

O mecanismo de ação desse agente é através de uma ligação covalente com uma hidroxila do sítio ativo da enzima, formando uma ligação carbamato rígida, porém reversível, em seu estado intermediário enzimático após a abertura do anel diaza-biciclo-octano. Essa interação do avibactam com o alvo reduz a oferta de enzimas ativas para hidrolisar a ceftazidima (ZASOWSKI; RYBAK; RYBAK, 2015).

Outros inibidores de beta-lactamase como o ácido clavulânico, tazobactam e o sulbactam formam ligações irreversíveis com o alvo de ação, diferentemente do avibactam. Essa reversibilidade é uma característica única, que permite que o avibactam se recicle para inativar outras β -lactamases (DUIN; BONOMO, 2016).

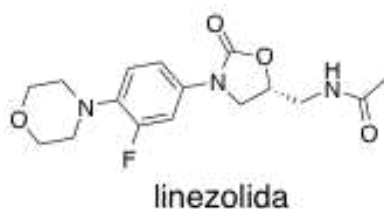
O avibactam também é capaz de se ligar a algumas PLPs bacterianas, principalmente à PLP 2 de *Escherichia coli* e *Haemophilus influenzae*, PLP 2 e 3 de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, e ao PBP3 de *Streptococcus pneumoniae* (TUON; ROCHA; FORMIGONI, 2017).

4.3 FOSFATO DE TEDIZOLIDA

As oxazolidinonas são uma classe de fármacos antibacterianos sintéticos, apresentando excelente atividade contra bactérias Gram positivas. A estrutura química geral dessa classe é composta por um arranjo cíclico de cinco membros constituído por um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio e um grupo carbonila. Os primeiros fármacos dessa classe foram relatados na década de 70, e após ensaios clínicos demonstrando problemas na segurança, tiveram seus desenvolvimentos suspensos nos anos 80. Entretanto, com o aumento de bactérias Gram positivas resistentes, e o aparecimento de *MRSA* e *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE), os esforços para desenvolver oxazolidinonas mais seguras continuaram nas décadas seguintes (DOUROS; GRABOWSKI; STAHLMANN, 2015).

A história dessa classe se iniciou em 1978 com a empresa química El DuPont de Nemours & Co. Inc., a qual apresentou algumas oxazolidinonas halogenadas com atividade contra certas bactérias. Após isso, continuaram mais estudos a fim de obter compostos cada vez mais eficazes e menos tóxicos para os seres humanos; foi quando em 1996, a atual Pfizer conseguiu chegar em um composto conhecido como linezolida (Figura 9), sendo aprovado para uso clínico somente no ano 2000 (KAISER et al., 2007).

Figura 9 - Estrutura química da linezolida



Fonte: própria, 2019

A linezolida é um fármaco que apresenta notável atividade contra bactérias Gram positivas, englobando *MRSA*, *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina (*PRSP*), *VRE*, algumas bactérias gram negativas, microorganismos anaeróbicos e *Mycobacterium tuberculosis*, sendo para este último uma opção de escolha nos casos de TB MDR (PHILLIPS; SHARAF, 2016). Entretanto possui custo elevado e potencial de toxicidade incluindo mielossupressão, neuropatia periférica, neurite óptica, acidose láctica e inibição não seletiva da monoaminoxidase (MAO), devendo neste último caso ser usada com cautela junto com medicações serotoninérgicas ou adrenérgicas (DOUROS; GRABOWSKI; STAHLMANN, 2015).

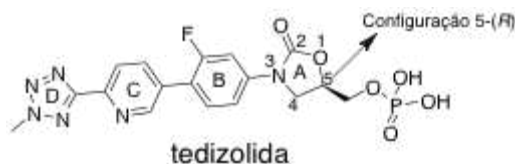
O mecanismo geral de ação desses fármacos é atuando na inibição da síntese de proteínas bacterianas, ligando-se diretamente à subunidade 50S ribossomal que é envolvida

por nucleotídeos do 23S rRNA. Uma mutação (G2576T) no 23S rRNA, está associada a um mecanismo de resistência de *Enterococcus* a esse fármaco; além disso, existem evidências de mutações nas proteínas ribossômicas L3 e L4 e aquisição do gene de resistência ao cloranfenicol-florfenicol (*cfr*) que diminui a afinidade com sítio ativo do fármaco. Recentemente, foi identificado em *Enterococcus* o gene *optrA* que codifica uma proteína do tipo ABC-F que protege o ribossomo bacteriano da inibição de antibióticos. O *optrA* foi encontrado em plasmídeos e cromossomos em diversos países (HASHEMIAN; FARHADI; GANJPARVAR, 2018; TSILIPOUNIDAKI et al., 2019). Em 2001, foi relatada resistência à linezolida por *MRSA* (TSIODRAS et al., 2001).

Em 2014, a FDA aprovou um novo fármaco dessa classe, o fosfato de tedizolida (comercializado pelo nome de Sivextro®), sendo este aprovado e registrado no Brasil pela ANVISA em 2017.

O fosfato de tedizolida (Figura 10), anteriormente TR-700, é caracterizado como um pró-fármaco, sendo o segundo medicamento aprovado para uso clínico pertencente à classe das oxazolidinonas. É indicado para uso em adultos no tratamento de infecções bacterianas agudas de pele causada por bactérias Gram positivas, incluindo *MRSA*.

Figura 10 - Estrutura química do fosfato de tedizolida



Fonte: própria, 2019

Segundo dados de vigilância da Rede Nacional de Segurança em Saúde nos Estados Unidos, 15,6% das infecções relacionadas à assistência à saúde estão associadas ao *Staphylococcus aureus*, sendo a maioria infecções bacterianas agudas de pele. Em 2011, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (Estados Unidos) estimou mais de 11.000 mortes por *MRSA* (CHAHINE; SUCHER; KNUTSEN, 2015). A vigilância desse patógeno é importante tanto no meio hospitalar como na comunidade, pois possuem características diferentes. Segundo Lima et al. (2015), diversos estudos realizados em hospitais brasileiros mostraram altas taxas de infecções hospitalares destacando *S. aureus* como microrganismo mais isolado.

Com mais eficácia, segurança e tolerabilidade, o fosfato de tedizolida foi aprovado para uso clínico, oferecendo maior potência e alcançando êxito no tratamento de *MRSA* e outras bactérias resistentes à linezolida com uma dose menor que esta última. A tedizolida consegue atingir um acúmulo intrafagocítico maior, sendo excelente nas formas intracelulares de *S.*

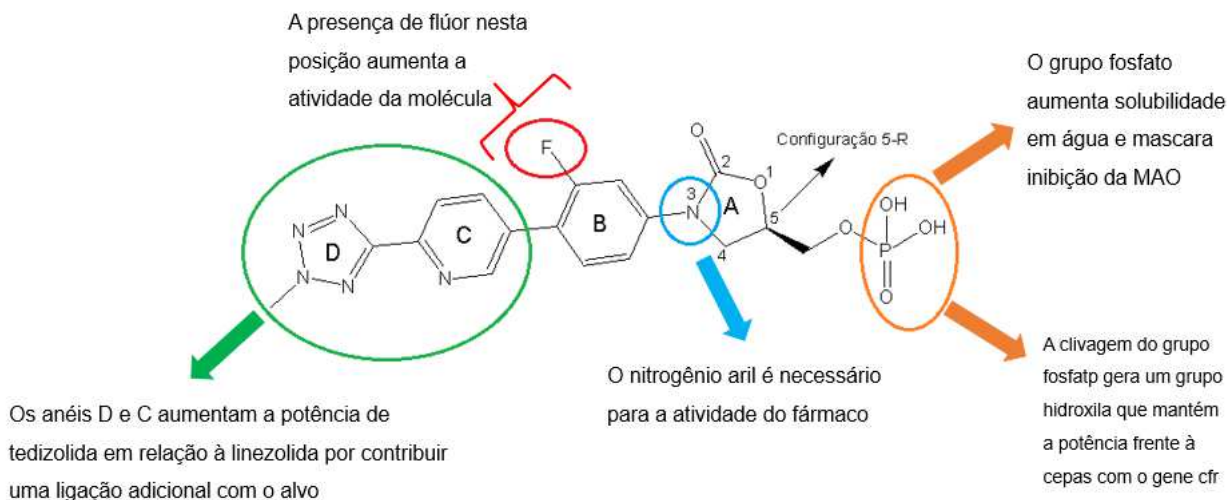
aureus e *Legionella pneumophila* (DAS et al., 2014). Está disponível na forma de comprimidos revestidos ou pó para solução para perfusão intravenosa, não devendo ser utilizados por crianças e adolescentes menores de 18 anos; para adultos a dose diária recomendada é de 200 mg durante 6 dias. Este medicamento pode ser administrado pela via oral, não tendo sua absorção afetada pela presença de alimentos, e também pela via intravenosa; e sua concentração máxima 3 horas após a ingestão por via oral, e no segundo caso, ao final da infusão intravenosa de 1 hora. Possui um tempo de meia-vida de 12 horas, sendo eliminado nas fezes como conjugado de sulfato microbiologicamente inativo (DRUGBANK, 2018).

4.3.1.1 Aspectos químicos

O fosfato de tedizolida de peso molecular 450,32 g/mol e fórmula molecular $C_{17}H_{16}FN_6O_6P$ (PUBCHEM, 2019d), é considerado um pró fármaco, ou seja, é inicialmente inativo, porém é rapidamente convertido em sua forma ativa (tedizolida) por fosfatases plasmáticas. É um composto sintético, estruturalmente semelhante à linezolida, diferindo apenas pela presença de um anel D e um grupo hidroximetil no C-5 do anel A na forma ativa (CHAHINE; SUCHER; KNUTSEN, 2015).

A ligação do fármaco com o alvo é consolidada pela interação de diversos pontos da molécula com o sítio ativo biológico; na figura 11, é possível visualizar a relação estrutura-atividade do fármaco. Os anéis D e C, tetrazol e piridina respectivamente, estão presentes em uma das extremidades do fármaco e permitem uma melhora na sua potência em comparação com a linezolida, pois acrescenta mais uma interação com o alvo; já o elemento flúor ligado ao anel B ajuda a melhorar sua atividade. Em contrapartida, o nitrogênio do anel A e a configuração 5-(*R*) são necessárias para que o composto apresente atividade. Em outra extremidade da molécula está o grupo fosfato, que tem como função melhorar a solubilidade em água e mascarar o perfil inibitório da monoaminoxidase (MAO). Quando o grupo fosfato é clivado por fosfatases permanece no local de quebra um grupo hidroxila, o qual mantém a potência em cepas cfr positivas, talvez devido a menor impedimento estérico (ZHANEL et al., 2015).

Figura 11 – Relação-estrutura atividade do fosfato de tedizolida



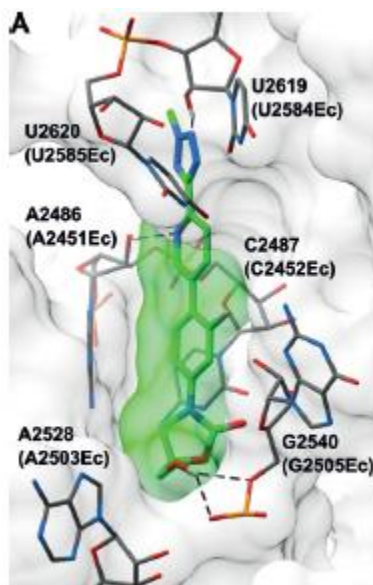
Fonte: própria, 2019

4.3.1.2 Aspectos biológicos

O alvo de ação do fosfato de tedizolida é uma unidade interna da célula bacteriana conhecida como ribossomo 70S, o qual é responsável pela síntese de proteínas essenciais para o funcionamento do microrganismo. Este é composto por duas subunidades, uma maior 50S e uma menor 30S, além de duas peptidil transferases (PT) tendo uma um sítio P e outra um sítio A; as PT formam ligações peptídicas entre aminoácidos utilizando RNA transportador (tRNA) na tradução da biossíntese de proteínas. A subunidade 50S é composta por uma porção 5 rRNA e uma 23S rRNA em que esta última possui um domínio V onde há atividade da PT. A subunidade 30S é composta apenas pela porção 16S rRNA (DOUROS; GRABOWSKI; STAHLMANN, 2015; ZHANEL et al., 2015).

O mecanismo de ação do fosfato de tedizolida envolve a ligação do fármaco no sítio A da peptidil transferase (PT) na subunidade 50S, impedindo que o RNA transportador aminoacil (aa-tRNA) se ligue nesse sítio da PT, para formar as ligações peptídicas entre os aminoácidos e assim produzir as proteínas essenciais à vida do microrganismo. A interação específica do fármaco com o alvo compreende ligações com resíduos de RNA, levando o alvo a um estado conformacional não funcional. Dessa forma, o resíduo A2503 metilado abriga o grupo hidroximetil, enquanto forma uma ligação de hidrogênio com outro resíduo (G2505). Além disso, há a formação de ligações de hidrogênio adicionais entre o sistema de anéis C e D com os resíduos A2451 e U2584 as quais proporcionam um aumento na potência do fármaco em relação à linezolida, que não possui o anel D (CHELLAT; RAGUZ; RIEDL, 2016).

Figura 12 - Principais interações da tedizolida com resíduos de RNA.



Fonte: (CHELLAT; RAGUZ; RIEDL, 2016).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O resultado da busca realizada no *website* da FDA foi 17 novos fármacos (Novas Entidades Químicas) antibacterianos aprovados no período estabelecido; e no *website* da ANVISA apenas seis tinham registro. Dos seis aprovados em ambas agências, os três seguintes fármacos foram selecionados: fumarato de bedaquilina, ceftazidima + avibactam e fosfato de tedizolida.

O fumarato de bedaquilina surgiu recentemente para ser utilizado no tratamento da TB MDR e TB XDR em associação com outros fármacos que já fazem parte do esquema terapêutico; foi aprovado pela FDA através do programa de aprovação acelerada, com o intuito de lançar antecipadamente no mercado uma opção de tratamento para as formas resistentes da tuberculose. Atualmente, o aumento expressivo da resistência dos bacilos da tuberculose às opções de tratamento disponíveis é preocupante. Desde os anos 90, quando a resistência à TB emergiu, e em 2006 com o surgimento da forma extensivamente resistente, a OMS vem criando medidas de organização para lidar com essa questão mundial. Diversos estudos vêm sendo realizados para encontrar a melhor forma de tratamento para o paciente; um deles foi uma meta-análise desenvolvida por Ahmad et al. (2018) que comparou a associação de cada medicamento no tratamento da tuberculose pulmonar multirresistente com falha ou recidiva versus sucesso do tratamento. Os resultados dessa meta-análise mostraram sucesso do tratamento associado positivamente ao uso de linezolida, levofloxacina, carbapenêmicos, moxifloxacina, clofazimina e bedaquilina. O que o estudo também mostrou é que os resultados do tratamento podem ser melhorados quando a

bedaquilina é usada como substituto dos agentes injetáveis de segunda linha. Segundo Pontali et al. (2019), em 2017 68 países começaram a utilizar a bedaquilina em associação com outras opções de tratamento. Entretanto, devido a sua aprovação ter sido feita apenas estudos de fase II, ainda são necessários mais estudos para detalhar seu perfil de segurança e eficácia.

Dados de saúde global têm mostrado um crescente aumento do número de “superbactérias” e de pessoas que morrem todos os anos por infecções causadas por elas. Diante desse cenário, a indústria farmacêutica tem enfrentado desafios científicos e econômicos para desenvolver novos medicamentos capazes de curar essas infecções e se manter responsivos contra essas bactérias durante mais tempo. Visto isso, a OMS salientou a necessidade dos governos incentivarem o desenvolvimento de novos antibióticos com baixos custos e que atendam a demanda de cada país (OLIVEIRA; AQUINO, 2018).

Em 2012, o governo dos Estados Unidos aprovou a Geração de Incentivos a Antibióticos Agora, como parte da Lei de Segurança e Inovação da Administração de Alimentos e Medicamentos de 2012 (FDASIA). A GAIN veio com o objetivo de incentivar o desenvolvimento de medicamentos antibacterianos ou antifúngicos para o uso humano destinado a tratar infecções graves, incluindo aquelas causadas por um patógeno resistente a antibacterianos ou antifúngicos. Esses antimicrobianos são chamados de Produtos qualificados para doenças infecciosas (*Qualified Infectious Disease Product* – QIDPs). Desde a aprovação da GAIN já foram lançados 12 QIDPs, entre eles a ceftazidima+avibactam e o fosfato de tedizolida (FDA, 2012).

A associação ceftazidima + avibactam foi aprovada pela primeira vez em fevereiro de 2015 nos EUA para o tratamento de infecções intra-abdominais complicadas, em combinação com metronidazol em pacientes adultos, e em 2017 para infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite, causada por bactérias gram negativas, incluindo algumas da ordem *Enterobacteriales* e *Pseudomonas aeruginosa* (SADER et al., 2015). Em 2018, teve mais uma aprovação, sendo para o tratamento de pneumonia nosocomial, inclusive a associada à ventilação mecânica (TORRES et al., 2018).

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 sensibilidade (ZASOWSKI; RYBAK; RYBAK, 2015).

O fosfato de tedizolida, outro QIDP abordado nesta revisão, é indicado para o tratamento de infecções bacterianas agudas da pele e da estrutura da pele, causados ou suspeito de serem causados por bactérias gram positivas, incluindo *MRSA*. Apresenta

algumas vantagens sobre a linezolid, como atividade contra muitos isolados de *S. aureus* que são resistentes à linezolid, efeitos colaterais reduzidos em administração a curto prazo, e aparentemente um perfil sem interação com inibidores da recaptção de serotonina, no entanto, é necessário que se realizem mais estudos para confirmar esse perfil clínico. A tedizolid está disponível na formulação intravenosa e oral com excelente biodisponibilidade (BURDETTE; TROTMAN, 2015). Entretanto, apesar das vantagens, o alto custo desse fármaco torna-se uma barreira para a sua escolha como primeira linha de tratamento em infecções para os quais é indicado (CHAHINE; SUCHER; KNUTSEN, 2015).

Os antibacterianos tiveram início entre os anos 1930 e 1940, mudando todo o desfecho das infecções causadas por bactérias. Anteriormente a esse período, na chamada era pré antibiótica, muitas pessoas não conseguiam sobreviver a essas infecções. No entanto, após esse período, surgiram antibacterianos capazes de curar essas doenças aumentando a expectativa de vida dos pacientes. A possibilidade de curar infecções, abriu novos horizontes para a medicina, permitindo a introdução do uso de cateteres e ventilação mecânica, assim como cirurgias complexas, como transplante de órgãos, entre outros (SPELLBERG, 2014).

Desde o início da era dos antibacterianos, a seleção de cepas resistentes tem aumentado, isso porque as bactérias são consideradas microrganismos com alta capacidade de adaptação ao meio, proliferam-se rapidamente, sofrendo mutações frequentes e possuem habilidade de transferir genes de resistência através de elementos genéticos entre linhagens da mesma espécie ou espécies diferentes (GUIMARÃES; DA SILVA MOMESSO; PUPO, 2010).

O uso em larga escala de antibacterianos para tratar infecções é um fator preocupante, somente nos Estados Unidos o meio ambiente é exposto a mais de 15 milhões de toneladas de antibióticos ao ano (SPELLBERG, 2014). A constante exposição de uma bactéria a um antibacteriano aumenta as chances do microrganismo se tornar resistente ele, e há evidências de que o uso desenfreado contribui para a seleção desses microrganismos, sendo essas evidências sustentadas no fato de que há frequente surgimento de resistência durante o curso de uma terapia, e também de que historicamente há uma relação entre a comercialização de um antibacteriano e o aparecimento de uma resistência em curto espaço de tempo (ZIMERMAN, 2012).

Uma meta-análise publicada em 2010 reuniu informações acerca da terapia com antimicrobianos em um grupo de pessoas, avaliando o impacto do risco de aquisição de resistência após o tratamento com fármacos dessa classe, constatando que o risco de uma nova infecção por um microrganismo resistente ao antimicrobiano já utilizado anteriormente, era sempre maior quando comparado aos indivíduos que não tinham sido expostos anteriormente ao medicamento (COSTELLOE et al., 2010).

Outra questão preocupante é o uso de antimicrobianos para tratar infecções e promover o crescimento em animais destinados ao consumo humano. Uma revisão sistemática

realizada por Burow et al. (2014) avaliou 11 estudos descrevendo 36 estudos diferentes sobre o uso de antimicrobianos orais em suínos, e o impacto desse uso no aumento da resistência aos antimicrobianos (RA) em *Escherichia coli*. Nesse estudo foi observado um aumento da RA em *E. coli* em 10 dos 11 ensaios que compararam a RA antes e após o tratamento oral, e em 22 de 25 ensaios que comparou um grupo tratado com antimicrobianos orais com um grupo não tratado. As razões de prevalência foram mais altas para o uso de aminoglicosídeos, quinolonas e tetraciclina nessa revisão.

O conjunto de práticas no uso de antibióticos na pecuária, envolvendo desde a administração em animais com doses subterapêuticas, em combinações e durante um longo período, até a utilização de produtos para limpeza com ação antibacteriana, produzem uma seleção de bactérias resistentes que podem ser transmitidas para os seres humanos através do consumo da carne desses animais e do contato direto com eles (FRIEDMAN, 2015). Em 1983, a antiga República Democrática Alemã utilizava no tratamento animal a nourseotricina, uma estreptomicina de uso exclusivo em animais, porém em 1990 a resistência a esse antibacteriano se espalhou da flora intestinal de porcos para *Escherichia coli* presentes na flora intestinal de trabalhadores da fazenda, de suas famílias e de membros saudáveis da comunidade; tempos depois esses determinantes de resistência foram encontrados em *Salmonella* e *Shigella sonnei* de origem alimentar (MØLBAK, 2004).

Em 2017, a OMS definiu diretrizes sobre o uso de antimicrobianos em animais produtores de alimentos, a fim de preservar a eficácia dos antimicrobianos relevantes utilizados na prática clínica. Entre as diretrizes estabelecidas, há a restrição geral do uso das principais classes desses medicamentos com importância clínica para profilaxia e promoção de crescimento em animais. Alguns estudos utilizados para construir as diretrizes da OMS mostraram que o aparecimento de cepas resistentes em animais, humanos e meio ambiente estava intimamente relacionados ao uso de antimicrobianos sem critérios (BERENDONK et al., 2015).

Além dos antibióticos, outras substâncias também são capazes de selecionar genes móveis de resistência nesses microrganismos, como os metais e biocidas. Isso ocorre quando os genes de resistência a antibióticos e metais/biocidas são encontrados juntos na mesma célula, ou quando um único mecanismo de resistência (p. ex. bombas de efluxo) afetam todas essas substâncias, levando a uma co-seleção de cepas resistentes (BENGTSSON-PALME; KRISTIANSSON; LARSSON, 2018; 2017; PAL et al., 2017).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A busca realizada no *website* da FDA indicou que 17 novos fármacos com ação antibacteriana foram aprovados nos últimos 10 anos. Destes, apenas 6 fármacos foram aprovados também pela ANVISA.

Os fármacos fumarato bedaquilina, associação ceftazidima + avibactam e fosfato de tedizolida foram selecionados para descrição de suas características químicas, biológicas e perfis de resistência bacteriana.

O fumarato de bedaquilina é um antimicobacteriano, utilizado para o tratamento da tuberculose MDR e XDR em associação com outros fármacos. A associação ceftazidima + avibactam é eficaz contra algumas bactérias da ordem *Enterobacteriales* e *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos. E, o fosfato de tedizolida é eficaz, principalmente, contra infecções causadas por bactérias gram positivas.

Em relação ao futuro do tratamento de infecções causadas por bactérias resistentes, existem diversas ações que podem ser realizadas em conjunto com diversos países para regulamentar o uso de antimicrobianos em humanos, animais e meio ambiente sendo possível amenizar os danos relacionados à resistência aos antimicrobianos. No entanto, essas atitudes precisam ser tomadas em breve.

7. REFERÊNCIAS

AHRMAD, N. et al. Articles Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis : an individual patient data. **The Lancet**, v. 392, p. 821–834, 2018.

ANDRIES, K. et al. Acquired Resistance of Mycobacterium tuberculosis to Bedaquiline. **Plos One**, v. 9, n. 7, p. 1–11, 2014.

BALLESTERO, J. G. A. et al. Estratégias de controle e atenção à tuberculose multirresistente : uma revisão da literatura. **Pan American Journal of Public Health**, p. 1–8, 2019.

BATISTA, B. G. et al. Novas cefalosporinas como alternativa no tratamento de infecções por Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA). **Revista Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 5, n. 2, p. 94–99, 2015.

BENGTSSON-PALME, J.; KRISTIANSSON, E.; LARSSON, D. G. J. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, n. July 2017, p. 68–80, 2018.

BERENDONK, T. U. et al. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, p. 310–317, 2015.

BERTONCHELI, C. D. M.; HÖRNER, R. Uma revisão sobre metalo- β -lactamases. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, 2008.

BRANCO, F. S. C.; PINTO, A. C.; BOECHAT, N. Artigo A Química Medicinal de Novas Moléculas em Fase Clínica para o Tratamento da Tuberculose The Medicinal Chemistry of Novel Molecules in Clinical Trials for Tuberculosis Treatment A Química Medicinal de Novas Moléculas em Fase Clínica para o Tratament. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 3, p. 287–328, 2012.

BRASIL, OPAS. 10 principais causas de morte no mundo 2018. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0. Acesso em: 6 set. 2019.

BROWN, E. D. Is the GAIN Act a turning point in new antibiotic discovery ? 1. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 156, n. June 2012, p. 153–156, 2013.

BURDETTE, S. D.; TROTMAN, R. Tedizolid: the first once daily oxazolidinone class antibiotic Accepted. **Oxford University Press**, p. 1–28, 2015.

BUROW, E. et al. Oral antimicrobials increase antimicrobial resistance in porcine E . coli – A systematic review. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 113, n. 4, p. 364–375, 2014.

BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated functional classification of β -lactamases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969–976, 2010.

CAMPANIÇO, A.; MOREIRA, R.; LOPES, F. Drug discovery in tuberculosis. New drug targets and antimycobacterial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2018.

CAMPOS, H. S. MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS RESISTENTE : DE ONDE VEM A RESISTÊNCIA ? **Boletim de Pneumologia Sanitária**, v. 7, 1999.

CHAHINE, E. B.; SUCHER, A. J.; KNUTSEN, S. D. Clinical Review. **THE CONSULTANT**

PHARMACIST, v. 30, n. 7, p. 386–394, 2015.

CHELLAT, M. F.; RAGUZ, L.; RIEDL, R. Targeting Antibiotic Resistance Angewandte. **Angewandte Chemie International Edition**, p. 6600–6626, 2016.

COSTELLOE, C. et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on. **British Medical Journal**, p. 1–11, 2010.

DAS, D. et al. Tedizolid Phosphate for the Management of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections : Safety Summary. **Clinical Infectious Diseases**, v. 58, n. Suppl 1, p. 51–57, 2014.

DESHPANDE, D. et al. Ceftazidime-avibactam has potent sterilizing activity against highly drug-resistant tuberculosis. **Science Advances**, 2017.

DIAS, V. et al. Estimated rates of recurrence , cure , and treatment abandonment in patients with pulmonary tuberculosis treated with a four - drug fixed-dose combination regimen at a tertiary health care facility in the city of Rio de Janeiro , Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 2, p. 113–120, 2017.

DOUROS, A.; GRABOWSKI, K.; STAHLMANN, R. Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 11, n. 12, p. 1849–1859, 2015.

DRUGBANK. **Tedizod**, 20 de julho de 2018. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14569>. Acesso em: 24 set. 2019.

DRAWZ, S. M.; BONOMO, R. A. Three Decades of β -Lactamase Inhibitors. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 1, p. 160–201, 2010.

DUIN, D. VAN; BONOMO, R. A. Ceftazidime / Avibactam and Ceftolozane / Tazobactam : Second-generation β -Lactam / β -Lactamase Inhibitor Combinations. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, p. 234–241, 2016.

FDA. Accelerated Approval Program, 10 mar. 2016. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/information-healthcare-professionals-drugs/accelerated-approval-program>. Acesso em: 10 out. 2019.

FDA. **GENERATING ANTIBIOTIC INCENTIVES NOW**, 2012.

FIELD, S. K. Bedaquiline for the treatment of multidrug- resistant tuberculosis : great promise or disappointment ? **Therapeutic Advances in Chronic Disease**, p. 170–184, 2015.

FRIEDMAN, M. Antibiotic-Resistant Bacteria: Prevalence in Food and Inactivation by Food-Compatible Compounds and Plant Extracts. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2015.

GENGENBACHER, M. AND S. AND; KAUFMANN, H. E. Mycobacterium tuberculosis : Success through dormancy. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 36, n. 3, p. 514–532, 2013.

GUILLEMONT, J. et al. Research Article Diarylquinolines , synthesis pathways and quantitative structure – activity relationship studies leading to the discovery of TMC207. **Future Medicinal Chemistry**, v. 3, p. 1345–1360, 2011.

GUIMARÃES, D. O.; DA SILVA MOMESSO, L.; PUPO, M. T. Antibiotics: therapeutic importance and perspectives for the discovery and development of new agents. **Quimica Nova**, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010.

HAAGSMA, A. C. et al. Probing the Interaction of the Diarylquinoline TMC207 with Its Target Mycobacterial ATP Synthase. **Plos One**, v. 6, n. 8, p. 1–7, 2011.

HASHEMIAN, S. M.; FARHADI, T.; GANJPANVAR, M. Linezolid : a review of its properties , function , and use in critical care. **Dove Press**, p. 1759–1767, 2018.

HAYES, M. V; ORR, D. C. Mode of action of ceftazidime: affinity for the penicillin-binding proteins of Escherichia coli K12, Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, p. 119–126, 1983.

HE, C. et al. Structural Simplification of Bedaquiline : the Discovery of Antitubercular Lead Compounds. **ChemMedChem**, p. 1–15, 2016.

HUITRIC, E. et al. Rates and Mechanisms of Resistance Development in Mycobacterium tuberculosis to a Novel Diarylquinoline ATP Synthase Inhibitor □ †. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 1022–1028, 2010.

HUMPHRIES, R. M. et al. First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3-Expressing Klebsiella pneumoniae Isolate. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 10, p. 6605–6607, 2015.

IZQUIERDO, Y. B.; BRIZ, E. L.; SAAVEDRA, E. M. Bedaquiline in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis GENESIS-SEFH drug evaluation report *. **Farmacia Hospitalaria**, v. 39, n. 1, p. 1–5, 2015.

JANSSEN. Bula fumarato de bedaquilina. **BULA**, p. 1–26, 2019.

KAHN, L. H. Antimicrobial resistance: A One Health perspective. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 111, n. 6, p. 255–260, 2017.

KAISER, C. R. et al. no combate à tuberculose Oxazolidinones : a new class of compounds against tuberculosis. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n. 2, p. 83–88, 2007.

LAGACÉ-WIENS, P.; WALKTY, A.; KARLOWSKY, J. A. Ceftazidime – avibactam : an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. p. 13–25, 2014.

LIMA, M. F. P. et al. Staphylococcus aureus E AS INFECÇÕES HOSPITALARES – REVISÃO DE LITERATURA Staphylococcus aureus AND NOSOCOMIAL INFECTIONS - LITERATURE REVIEW. **Revista Uninagá Review**, v. 21, p. 32–39, 2015.

LUCASTI, C. et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime / avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults : results of a randomized , double-blind , Phase II trial. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, p. 1–10, 2013.

M, S. M. et al. Propiedades microbiológicas , clasificación y relación estructura-actividad de cefalosporinas e importancia de las cefalosporinas de cuarta generación. **Revista Chilena de Infectología**, v. 18, p. 7–19, 2001.

MARSHALL, F.; BLAIR, J. E. The Cephalosporins. **Mayo Clinic Proceedings**, p. 187–195, 1999.

MØLBAK, K. Spread of Resistant Bacteria and Resistance Genes from Animals to Humans – The Public Health Consequences. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 369, p. 364–369, 2004.

NELSON, K. et al. crossm Resistance to Ceftazidime-Avibactam Is Due to Transposition of KPC in a Porin- Deficient Strain of Klebsiella pneumoniae. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 10, 2017.

O'NEILL, J. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistan(1) O'Neill, J. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations, 2014. 2014, 4 (December).ce: Tackling a Crisis for the Health a. **Review on Antimicrobial Resistance**, v. 4, n. December, 2014.

OLIVEIRA, M.; AQUINO, S. Resistência aos antimicrobianos : uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, p. 1–11, 2018.

ONAJOLE, O. K. et al. Preliminary Structure–Activity Relationships and Biological Evaluation of Novel Antitubercular Indolecarboxamide Derivatives Against Drug-Susceptible and Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Strains. **Journal of Medicinal Chemistry**, 2013.

OUTTERSON, K. All pain , no GAIN : need for prudent antimicrobial use provisions to complement the GAIN Act. **APUA Clinical Newsletter**, 2012.

PAL, C. et al. **Metal Resistance and Its Association With Antibiotic Resistance**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Ltd., 2017. v. 70

PATEL, H. et al. A structural insight of bedaquiline for the cardiotoxicity and hepatotoxicity. **Tuberculosis**, v. 117, n. May, p. 79–84, 2019.

PHILLIPS, O. A.; SHARAF, L. H. Oxazolidinone antimicrobials : a patent review (2012-2015). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 3776, n. March, 2016.

PINHEIRO, A. C.; BISPO, M. L. F.; SOUZA, M. V. N. Estado da Arte / State of the Art A

Importância do Núcleo Quinolínico e seus Derivados no Desenvolvimento de Importance of quinoline nucleus and its. **Estado da Arte**, v. 5, n. Figura 1, p. 53–63, 2010.

PONTALI, E.; RAVIGLIONE, M. C.; MIGLIORI, G. B. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis : past , present and future perspectives. **European Respiratory Review**, 2019.

PREISS, L. et al. Structure of the mycobacterial ATP synthase F_o rotor ring in complex with the anti-TB drug bedaquiline. **Science Advances**, n. May, p. 1–9, 2015.

PubChem Database. National Center for Biotechnology Information. Bedaquiline, CID=5388906, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bedaquiline> (accessed on Nov. 2, 2019a)

PubChem Database. National Center for Biotechnology Information. Ceftazidime, CID=5481173, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ceftazidime> (accessed on Nov. 2, 2019b).

PubChem Database. National Center for Biotechnology Information. Avibactam, CID=9835049, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Avibactam> (accessed on Nov. 2, 2019c).

PubChem Database. National Center for Biotechnology Information. Tedizolid phosphate, CID=11476460, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tedizolid-phosphate> (accessed on Nov. 2, 2019d)

SADER, H. S. et al. Ceftazidime/avibactam tested against Gram-negative bacteria from intensive care unit (ICU) and non-ICU patients, including those with ventilator-associated pneumonia. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 2015.

SAÚDE, M. DA. **MANUAL DE PARA O CONTROLE DA TUBERCULOSE**, 2019.

SAUVAGE, E. et al. The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 32, p. 234–258, 2008.

SEGALA, E. et al. Synthase : New Insights into the Binding of Synthase C-Ring Structure New Mutations in the Mycobacterial ATP Synthase: New Insights into the Binding of the Diarylquinoline TMC207 to the ATP Synthase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 2012.

SILVA, D. R. et al. Novos fármacos e fármacos repropostos para o tratamento da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 2, p. 153–160, 2018.

SIMPKIN, V. L. et al. Incentivising innovation in antibiotic drug discovery and development: Progress, challenges and next steps. **Journal of Antibiotics**, v. 70, n. 12, p. 1087–1096, 2017.

SPELLBERG, B. The future of antibiotics. **Critical Care**, p. 1–7, 2014.

STACHYRA, T. et al. Mechanistic Studies of the Inactivation of TEM-1 and P99 by. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 12, p. 5132–5138, 2010.

TAN, Q. et al. Progress in One-pot Bioconversion of Cephalosporin C to 7-Aminocephalosporanic Acid. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, p. 30–42, 2018.

TOMASZ, A. Penicillin-Binding Proteins and the Antibacterial Effectiveness of β -Lactam

Antibiotics Author (s): Alexander Tomasz Source : Reviews of Infectious Diseases , Vol . 8 , Supplement 3 . Evaluation of New β -Lactam Published by : Oxford University Press Sta. **Review of Infectious Diseases**, v. 8, 1986.

TORRES, A. et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia , including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised , double-blind , phase 3. **The Lancet**, p. 285–295, 2018.

TSILIPOUNIDAKI, K. et al. First detection of an optrA -positive , linezolid-resistant ST16 Enterococcus faecalis from human in Greece. **New Microbes and New Infections**, v. 29, p. 100515, 2019.

TSIODRAS, S. et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of Staphylococcus aureus Detection of variant Creutzfeldt- Jakob disease infectivity in extraneural tissues For personal use . Only reproduce with permission from The Lancet Publishing Group . **The Lancet**, v. 358, p. 207–208, 2001.

TUON, F. F.; ROCHA, J. L.; FORMIGONI, M. R. Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime–avibactam: a systematic review. **Infection**, n. 0123456789, 2017.

VAZQUEZ, J. A. et al. Efficacy and safety of ceftazidime–avibactam versus imipenem–cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. **Current Medical Research & Opinion**, v. 28, n. 12, p. 1921–1931, 2012.

WONG, D.; DUIN, D. VAN. Novel Beta-lactamase Inhibitors: Unlocking Their Potential in Therapy. **Drugs**, v. 77, n. 6, p. 615–628, 2018.

XU, H.; HAZRA, S.; BLANCHARD, J. S. NXL104 Irreversibly Inhibits the β -Lactamase from Mycobacterium tuberculosis. **American chemical Society**, 2012.

ZASOWSKI, E. J.; RYBAK, J. M.; RYBAK, M. J. R E VIEWS T HERAPEUTICS The b -Lactams Strike Back : Ceftazidime-Avibactam. **Reviews of Therapeutics**, v. 35, n. 8, p. 755–770, 2015.

ZASOWSKI, E. J.; RYBAK, J. M.; RYBAK, M. J. HHS Public Access. **Pharmacotherapy**, v. 35, n. 8, p. 755–770, 2016.

ZHANEL, G. G. et al. A Review of a Broad-Spectrum and Anti-MRSA Cephalosporin. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 9, n. 4, p. 245–254, 2008.

ZHANEL, G. G. et al. Ceftazidime-Avibactam : a Novel Cephalosporin / b -lactamase Inhibitor Combination. **Drugs**, p. 159–177, 2013.

ZHANEL, G. G. et al. Tedizolid: A novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. **Drugs**, v. 75, n. 3, p. 253–270, 2015.

ZIMERMAN, R. A. Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, p. 156, 2012.