



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER**

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM PARA TRATAMENTO  
DE PNEUMONIA ADQUIRIDA EM AMBIENTE HOSPITALAR COM OU SEM  
VENTILAÇÃO MECÂNICA**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM PARA TRATAMENTO  
DE PNEUMONIA ADQUIRIDA EM AMBIENTE HOSPITALAR COM OU SEM  
VENTILAÇÃO MECÂNICA**

**PARECER Nº 0001/10/2021**

**DATA: 29/11/2021**

Hospital Universitário Júlio Müller-UFMT/Ebserh

Gerência de Ensino e Pesquisa-HUJM

Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica-HUJM

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde –NATS-HUJM

**Coordenação do trabalho:** Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Universitário Júlio Müller.

**Grupo de trabalho:** Amanda Colichio Bini Napoleão; Daniela Alencar Moreira; Gorete de Fátima de Oliveira; Helder Cassio de Oliveira; Ternize Mariana Guenkka.

**Revisão técnica:** Luisa Daige Marques.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER**

**Declaração de conflito de interesse:** A equipe de elaboração, redação e revisão declara não haver qualquer conflito de interesse em relação às tecnologias aqui envolvidas.

**Cuiabá**

**2021**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

Oliveira, Helder Cassio.

***Eficácia e segurança da ceftazidima+Avibactam para tratamento de Pneumonia adquirida em ambiente hospitalar com ou sem ventilação mecânica.***

Helder Cassio de Oliveira; Amanda Colichio Bini Napoleão, Daniela Alencar Moreira; Gorete de Fátima de Oliveira; Ternize Mariana Guenkka. Cuiabá: 2021. 30 fl.

**Parecer Técnico-Científico** – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Universitário Júlio Müller- NATS-HUJM.

1. Palavra-chave: ceftazidima/avibactam, pneumonia adquirida em ambiente hospitalar, Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica.

I.Oliveira, Helder Cassio.

II.Napoleão, Amanda Colichio Bini

III.Moreira, Daniela Alencar

IV.Oliveira, Gorete de Fátima

V.Guenkka, Ternize Mariana



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

### SUMÁRIO

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. CONTEXTO .....                                                                               | 4  |
| 2. RESUMO EXECUTIVO .....                                                                       | 4  |
| 3. METODOLOGIA .....                                                                            | 6  |
| 3.1. A recomendação .....                                                                       | 8  |
| 3.2. As Informações econômicas.....                                                             | 9  |
| 4. DO AGRAVO .....                                                                              | 9  |
| 4.1 Aspectos epidemiológicos da condição de saúde.....                                          | 9  |
| 4.2 Aspectos fisiopatológicos da condição de saúde.....                                         | 11 |
| 4.3 Diagnóstico.....                                                                            | 13 |
| 4.4 Tratamento Farmacológico .....                                                              | 14 |
| 4.5 Perfil de sensibilidade em amostras de aspirado traqueal de pacientes internados no HUJM 15 |    |
| 5. TECNOLOGIA AVALIADA .....                                                                    | 16 |
| 5.1 Da tecnologia.....                                                                          | 16 |
| 5.2 Mecanismo de ação .....                                                                     | 16 |
| 5.3 Registro .....                                                                              | 16 |
| 5.4 Indicação .....                                                                             | 17 |
| 5.5 Posologia e administração .....                                                             | 17 |
| 5.6 Reconstituição e estabilidade .....                                                         | 17 |
| 5.7 Precauções .....                                                                            | 18 |
| 5.8 Reações adversas.....                                                                       | 18 |
| 5.9 Preço.....                                                                                  | 18 |



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER**

|                                              |    |
|----------------------------------------------|----|
| 6. INFORMAÇÕES ECONÔMICAS .....              | 19 |
| 7. DAS EVIDÊNCIAS .....                      | 20 |
| 8. CONCLUSÃO .....                           | 26 |
| 9. RECOMENDAÇÃO .....                        | 27 |
| 10. REFERÊNCIAS .....                        | 29 |
| 11. APÊNDICES .....                          | 32 |
| 1.1. Apêndice I – Estratégias de busca ..... | 32 |
| 1.2. Apêndice II – Estudos excluídos .....   | 4  |

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

### 1. CONTEXTO

O tratamento das Pneumonias Adquiridas em Ambiente Hospitalar com ou sem Ventilação Mecânica fica a cada dia mais complexo, tal fato se deve a questões de baixa sensibilidade bacteriana a antibióticos utilizados nos casos supracitados, uma vez que, essa doença em quase sua totalidade, principalmente no Hospital Universitário Júlio Müller, são causadas principalmente por bactérias multirresistentes.

De acordo com o demandante há uma falta no mercado em âmbito nacional do antibiótico “polimixina B”, utilizado para esses casos, portanto, a ceftazidima/avibactam seria uma outra opção terapêutica.

Frente ao exposto, o setor de Farmácia do Hospital Universitário Júlio Müller-HUJM solicitou ao Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS-HUJM) uma avaliação guiada pela melhor evidência científica disponível a respeito da eficácia e segurança da tecnologia “ceftazidima/avibactam”, vislumbrando possível incorporação da mesma ao rol de medicamentos ofertados pelo referido Hospital.

### 2. RESUMO EXECUTIVO

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Título:</b> Eficácia e segurança da ceftazidima/avibactam para tratamento de Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar com ou sem Ventilação Mecânica.                                                                                                                     |
| <b>Demandante:</b> Setor de Farmácia do Hospital Universitário Júlio Müller                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Objetivo:</b> Avaliar se a ceftazidima/avibactam é eficaz e segura para tratar pacientes com de Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar com ou sem Ventilação Mecânica comparado com outros antibióticos.                                                                |
| <b>Justificativa:</b> Devido à falta de polimixina B no mercado e o baixo perfil de sensibilidade das bactérias responsáveis pelas Pneumonias Adquiridas em Ambiente Hospitalar com ou sem Ventilação Mecânica, a demandante solicita a incorporação da ceftazidima/avibactam. |

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

**Métodos:** A partir da questão de pesquisa formulada com base no acrônimo PICO, a busca por evidências científicas disponíveis se deu através da consulta às bases de dados: Pubmed/Medline; Embase, Cochrane e Portal Regional da BVS.

Os três estudos incluídos neste PTC foram selecionados por leitura de título e resumo, optando-se por estudos do tipo ensaios clínicos randomizados controlados e não controlados ensaios, clínicos de fase III e revisões sistemáticas com ou sem meta-análise. Os mesmos foram sistematizados e avaliados quanto seu rigor metodológico, qualidade geral da evidência disponível, análise de benefícios em relação as outras terapias e custo. A recomendação final do PTC se baseou em parâmetros utilizados pelo GRADE, podendo esta ser: forte a favor da tecnologia, forte contra a tecnologia, fraca contra a tecnologia e fraca a favor da tecnologia, sendo esta última classificada em condicional, discricionária ou qualificada.

**Pergunta de avaliação:** A ceftazidima/avibactam é eficaz e segura para tratar pacientes com Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar com ou sem Ventilação Mecânica comparado com outros antibióticos tendo como desfechos primários: cura clínica e mortalidade e desfechos secundários, eventos adversos e cura microbiológica.

**Resultados:** Existem poucos estudos publicados sobre o tema em questão, sendo em sua maioria relato ou série de casos. Dentre os três estudos incluídos neste parecer técnico, dois foram realizados pelo fabricante afim de adquirir o registro no FDA (Food Drugs Administration) e o terceiro trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise com qualidade metodológica criticamente baixa, segundo o AMSTAR2. Os resultados encontrados apontam que não houveram diferenças significativas no tratamento da Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar com ou sem Ventilação Mecânica entre a ceftazidima/avibactam versus os antibióticos carbapenêmicos, principalmente o meropenem. Porém, os estudos apresentaram qualidade metodológica criticamente baixa, devendo assim, serem interpretados com cautela.

Em relação as informações econômicas, o custo para o tratamento de um paciente em uso de ceftazidima/avibactam (R\$ 16.169,40) seria em torno de 23 a 26 vezes maior em comparação ao meropenem (R\$ 617,10) ou polimixina B 500.000 UI (R\$ 711,00), respectivamente.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

**Recomendação:** FRACAMENTE A FAVOR A INCORPORAÇÃO DA NOVA TECNOLOGIA, sendo essa incorporação DISCRICIONÁRIA.

\*Discrecionalidade: Decisão do gestor devido alguma situação emergencial

### 3. METODOLOGIA

Foi estabelecida uma questão de pesquisa utilizando a estratégia PICOS, acrônimo de paciente, intervenção, comparador, desfecho (do inglês “*Outcome*”) e tipos de estudo resultando na seguinte estrutura:

|    |                                                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P. | Pacientes com Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar (nosocomial) associada ou não à Ventilação Mecânica     |
| I. | ceftazidima/avibactam                                                                                            |
| C. | Tratamentos preconizados                                                                                         |
| O  | Desfechos primários: cura clínica e mortalidade<br>Desfechos secundários: eventos adversos e cura microbiológica |
| S  | Ensaios clínicos de fase 3 ou 04, revisões sistemáticas e meta-análises                                          |

Com base na pergunta avaliativa acima foi realizada uma busca por artigos originais nas bases de dados: Pubmed/Medline; Embase, Cochrane e Portal Regional da BVS, tendo sido realizada por dois técnicos independentes. A estratégia de busca primou pela sensibilidade e não usou restrição de língua, tendo sido registrada de forma a conferir transparência e reprodução conforme apresentado no quadro 01. A busca de evidência ocorreu no dia 15/09/2021 e foi atualizada no dia 19/11/2021 sem nem um estudo incluído posteriormente. A estratégia de busca completa encontra-se no apêndice I.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

Quadro 01. Resumo da Estratégia de busca.

| Data da busca                             | Descritores                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Recuperados |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Pubmed<br>Data: 15/09/2021<br>Busca Final | Search: (((("Healthcare-Associated Pneumonia"[Mesh] or Pneumonia, Hospital Acquired) OR ("Pneumonia, Bacterial"[Mesh])) OR ("Pneumonia, Ventilator-Associated"[Mesh])) OR ("Pneumonia"[Mesh] OR Pulmonary Inflammations or Lobar Pneumonia)) AND (((ave1330a) OR (nx1104)) OR (ceftazidime/avibactam)) OR (Avycaz)) OR (avibactam, ceftazidime drug combination[MeSH Terms])) Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Systematic Review Sort by: Most Recent | 128         |
| COCHRANE<br>Data: 15/09/2021              | #1 avibactam, ceftazidime drug combination (42)<br>#2 Healthcare-Associated Pneumonia (132)<br>#3 Pneumonia, Hospital Acquired (1525)<br>#4 Pneumonia, Bacterial (3333)<br>#5 Pneumonia, Ventilator-Associated (1704)<br>#6 Pulmonary Inflammations (7)<br>#7 Lobar Pneumonia (165)<br>#8 #2 OR #3 or # 4 OR #5 OR #6 OR #7 (833140)<br>#9 #1 AND #8 (22)                                                                                                    | 22          |
| BVS<br>Data: 15/09/2021                   | ((mh:(PNEUMONIA)) OR (mh:(Pneumonia, Bacterial)) OR (mh:(Pneumonia, Ventilator-Associated)) OR (mh:(Healthcare-Associated Pneumonia))) AND (avibactam/ceftazidima)                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 06          |

Fonte: Autoria própria, 2021.

Todos os estudos recuperados foram inseridos em um gerenciador de referências gratuito (Mendeley Web®) onde as duplicatas foram removidas. Em seguida, os estudos foram triados por leitura de título e resumo; sendo selecionados para leitura completa um total de 25 (vinte e cinco) e foram incluídos 03 (três) para a produção desse parecer. Para a análise da qualidade dos artigos utilizou-se a ferramenta AMSTAR2 (SHEA et al., 2017) e o ROB2, para a revisão sistemática e ensaios clínicos, respectivamente. Os estudos excluídos são apresentados no apêndice II. A figura 1 demonstra a seleção dos estudos em formato de fluxograma:

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

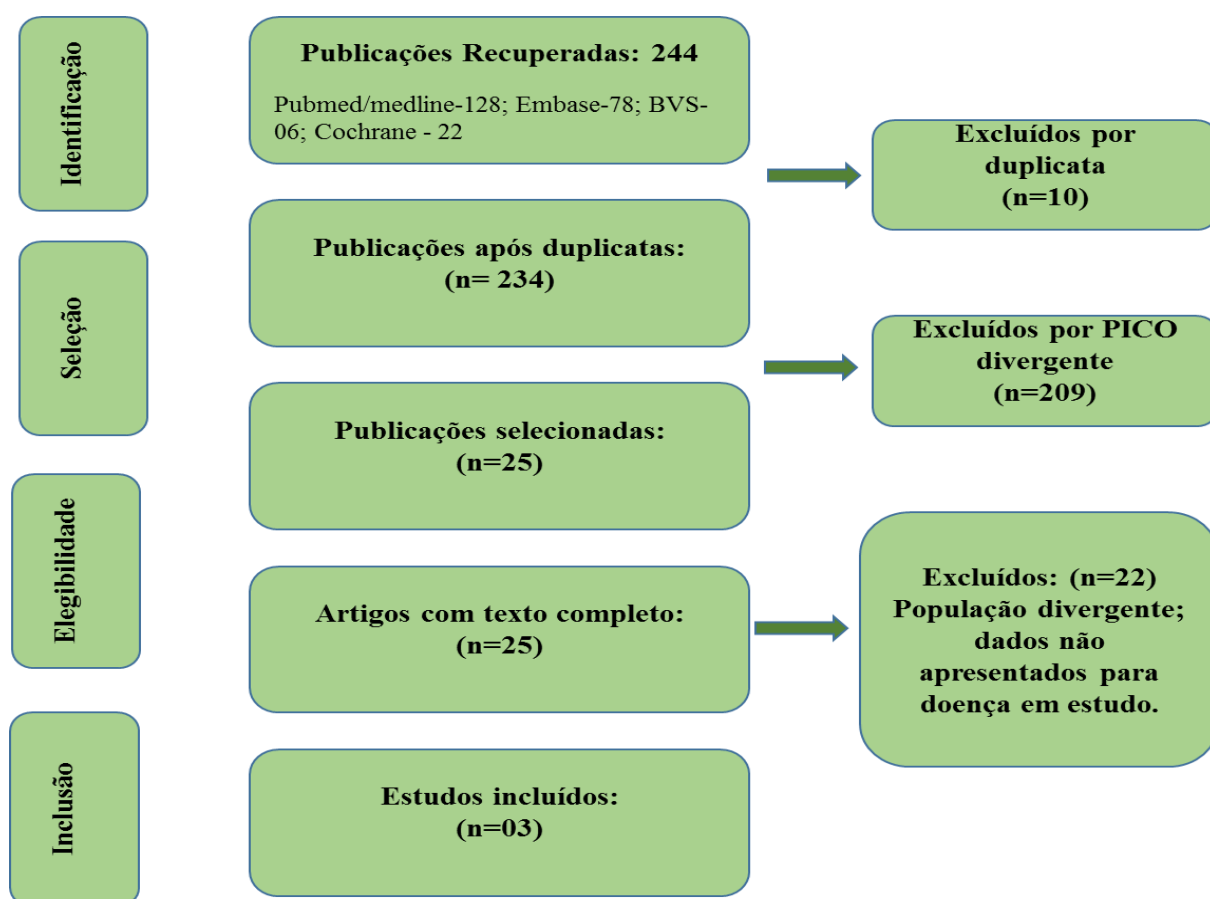


Figura 1 – Fluxograma de seleção de publicações.

### 3.1. A recomendação

A recomendação do Parecer Técnico Científico, segundo o GRADE (GRADE WORKING GROUP, 2021) pode ser definida como:

1. **Forte a favor da tecnologia:** Os efeitos desejáveis de uma intervenção superam seus efeitos indesejáveis
2. **Forte contra a tecnologia:** Os efeitos indesejáveis de uma intervenção superam seus efeitos desejáveis

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

3. **Fraca a favor da tecnologia:** Os efeitos desejáveis provavelmente superam os efeitos indesejáveis:
  - a. **Condicional:** Pode incorporar desde que cumpram determinados requisitos
  - b. **Discricionário:** Decisão do gestor devido alguma situação emergencial
  - c. **Qualificado:** Por uma explicação sobre as questões que levariam a diferentes decisões)
4. **Fraca contra a tecnologia:** Os efeitos indesejáveis provavelmente superam os efeitos desejáveis

### 3.2. As Informações econômicas

No que diz respeito as informações econômicas foram considerados as seguintes premissas:

- a) O caráter é informativo, ou seja, não houve comparação de eficácia entre os fármacos utilizados pelo HUJM.
- b) Não se considerou a possibilidade de iniciar o tratamento com um fármaco e após o resultado do antibiograma haver troca de antibiótico.
- c) Não foi considerado a prescrição de vários antibióticos concomitante.
- d) Como o tempo de tratamento preconizado é de sete a quatorze dias, usou-se para o cálculo do preço por tratamento a média de 10 (dez) dias.
- e) Para o levantamento de preço foi utilizado painel de preço do governo federal com os filtros: compras federais na modalidade pregão.

## 4. DO AGRAVO

### 4.1 Aspectos epidemiológicos da condição de saúde

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

A Pneumonia Adquirida em Hospital (HAP) também conhecida como nosocomial é uma das infecções mais comuns no âmbito Hospitalar, entretanto, os maiores riscos de HAP é em pacientes com Ventilação Mecânica (PVAM)(WEINER et al., 2016).

A Pneumonia Adquirida em Hospital é uma forma de classificação usada para identificar pacientes em risco de infecção por patógenos multirresistentes dentro das unidades de saúde e/ou durante a hospitalização nos últimos três meses. É denominada de Pneumonia Adquirida em Hospital (HAP) aquela que ocorre 48 horas ou mais após a admissão sem sinal de incubação no momento da admissão. Já a Pneumonia associada à Ventilação Mecânica (PAV) se desenvolve até 48 horas após a intubação endotraqueal (WEINER et al., 2016).

A incidência de HAP é de 5 a 10/1000 admissões hospitalares considerada a causa mais comum de infecção adquirida em hospital na Europa e nos Estados Unidos, neste último país a HAP foi responsável por 22% de todas as infecções e 25% de todas as infecções em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (BAER, 2019; SHEBL; GULICK, 2021). Mais de 90% dos episódios de pneumonia que se desenvolvem em UTIs ocorrem em pacientes intubados e ventilados mecanicamente (KUMAR et al., 2017).

Relata-se que a PAV afeta 5–40% dos pacientes que recebem ventilação mecânica invasiva por mais de 2 dias, com grandes variações dependendo do país, tipo de UTI e critérios usados para identificar a PAV (PAPAZIAN; KLOMPAS; LUYT, 2020).

No Brasil, em 2019, a densidade de incidência de PAV nas UTIs adultas do país foi de 10 casos por 1.000 pacientes com ventilador-dia. Quanto a mortalidade atribuída a PAV os estudos possuem grande variações, mas as estimativas chegam a 33%. Em locais onde os indicadores são monitorados a incidência de PAV tem diminuído após a introdução de medidas preventivas, indicando que tanto HAP como PAV podem ser evitáveis ou minimizadas (BARBANO et al., 2021).

Estudos brasileiros demonstram taxas de PAV de 16,4 casos/1.000 e 21,6 casos/1.000 dias de Ventilação (MARRA et al., 2009). Estudos em UTIs de hospitais públicos demonstraram uma densidade de incidência de 13,04/1000 dias de ventilação mecânica.

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

No Hospital Universitário Júlio Müller-MT com 118 leitos, segundo relatórios da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) o número absoluto de HAP em 2019 (antes da pandemia COVID-19) foi de 29 pacientes, destes, 41,38% com PAV (MINEO, 2021).

Uma meta-análise com 6284 pacientes de 24 estudos demonstrou uma mortalidade atribuível de 13% tendo como a causa a PAV com taxas mais altas para pacientes cirúrgicos e pacientes com um escore de gravidade de faixa média na admissão (MELSEN et al., 2013).

Assim posto, a Pneumonia Adquirida em Hospital associada ou não a Ventilação Mecânica é um problema de saúde pública, sendo que o Ministério da Saúde por meio do Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (2021 a 2025) determinou como meta até 2025, que 90% dos hospitais com UTIs adulta, que responderam ao formulário da avaliação nacional das práticas de segurança do paciente, tenham o Protocolo de Prevenção de PAV implementado (BARBANO et al., 2021).

### 4.2 Aspectos fisiopatológicos da condição de saúde

A patogênese da HAP e PAV está relacionada ao número e à virulência dos micro-organismos que entram no trato respiratório inferior, bem como da resposta do hospedeiro (defesas mecânicas, humorais e celulares) (SAFDAR; CRNICH; MAKI, 2005; WEINER et al., 2016).

Os sintomas mais comuns da HAP são tosse, respiração curta e rápida, produção de secreção e dores no peito, além de febre, fadiga, dores musculares e falta de apetite. Para a PAV alguns sinais são utilizados para auxiliar no diagnóstico, como a febre ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), leucocitose ( $> 10.000/\text{mm}^3$ ) ou leucopenia ( $< 4.000/\text{mm}^3$ ) e presença de secreção traqueal purulenta (SANTI; SANTOS, 2016).

A principal via de infecção pulmonar é por meio de microaspiração de organismos que colonizam o trato orofaríngeo, e em menor extensão, o trato gastrointestinal. Nos pacientes críticos gravemente hospitalizados, a presença de um tubo endotraqueal facilita a aspiração de secreções e bactérias para os pulmões, sendo que 75% dos indivíduos são colonizados em 48 horas. Os tubos endotraqueais, circuitos respiratórios e traqueostomia podem ser contaminados no processo de

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

cuidados de enfermagem de rotina ou através das mãos (contaminadas) de outros profissionais. Essa contaminação pode ocorrer apesar da limpeza rigorosa do equipamento de ventilação. Um outro mecanismo adicional de inoculação em pacientes ventilados mecanicamente é o contato direto com reservatórios ambientais, incluindo dispositivos respiratórios e reservatórios de água contaminada (COOK et al., 1994; KOLLEF, 2004; JONES, 2010; KLOMPAS et al., 2014).

Na Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar o principal fator de risco está relacionado a Ventilação Mecânica. Entretanto, outros fatores podem agravar a condição clínica do paciente, como idade avançada, doença pulmonar crônica, rebaixamento do nível de consciência, broncoaspiração, reintubação ou intubação prolongada, ventilação mecânica para síndrome do desconforto respiratório agudo, paralisia e número de inserções de cateter venoso central (KALIL et al., 2016; COOK et al., 1994).

Outros fatores influenciam no desenvolvimento de patógenos resistentes a múltiplas drogas (MDR) agravando a Pneumonia, entre eles, o uso de antibiótico por via endovenosa nos últimos 90 dias, choque séptico no momento da PAV, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) precedendo a PAV, mais de 5 dias de Hospitalização antes da ocorrência de PAV e colonização com ou isolamento prévio de *Pseudomonas sp* MDR ou outros bacilos gram-negativos (KALIL et al., 2016).

As recomendações de práticas básicas para reduzir/prevenir o risco de PAV incluem: evitar a intubação quando possível, minimizar o transporte enquanto ventilado, implementar protocolos de desmame, minimizar sedação, manter e melhorar o condicionamento físico, minimizando o acúmulo de secreções acima do balonete do tubo endotraqueal, elevando a cabeceira da cama e mantendo os circuitos de Ventilação (KLOMPAS et al., 2014).

Na prevenção da aspiração é importante o posicionamento adequado do paciente, com cabeceira elevada da cama (30° a 45°), ou seja, em posição semirrecumbente, drenar as secreções subglótica e aplicar pressão expiratória final. O uso de clorexidina na higienização oral em pacientes ventilados está relacionado a menores taxas de PAV, entretanto, esse resultado deve ser analisado com cautela (MAGIORAKOS et al., 2012; KLOMPAS et al., 2014).

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

Protocolos de prevenção de PAV podem ser implementados e integrados como uma combinação de medidas destinadas a reduzir a incidência de PAV em pacientes de risco, onde incluem programas educacionais, medidas técnicas, vigilância e feedback. Contudo, a avaliação com precisão do impacto desses pacotes de prevenção é desafiadora, devido à subjetividade e falta de especificidade dos critérios de diagnóstico de PAV (KLOMPAS et al., 2014).

### 4.3 Diagnóstico

As bactérias comumente responsáveis pela HAP incluem *Pseudomonas sp* ou *aeruginosa*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter sp* colonizando as secreções do trato respiratório em pacientes na UTI e *Staphylococcus aureus*, incluindo *S. aureus* sensível e resistente à meticilina (MSSA). Já para as PAV têm-se *Pseudomonas sp aeruginosa*, *S Aureus*, incluindo MSSA e MRSA, *S maltophilia*, e espécies de *Acinetobacter* (LANKS; MUSANI; HSIA, 2019).

O diagnóstico das HAP é feito por meio dos achados clínicos, exames de imagens e exames laboratoriais. De acordo com as Diretrizes Brasileiras para o tratamento das Pneumonias Nosocomiais, alguns sintomas corroboram para o diagnóstico clínico, tais como dor torácica, tosse com expectoração purulenta ou sanguinolenta e febre acompanhada de sintomas como astenia e anorexia. Dispneia associada a sinais de insuficiência respiratória aguda, denota maior gravidade (KALIL et al., 2016).

Em relação aos exames laboratoriais, os métodos tradicionais de identificação de patógenos, como as técnicas baseadas em cultura, representam o padrão ouro no diagnóstico microbiológico, embora seja mais demorado, exigindo aproximadamente 48–72 horas antes que os resultados estejam disponíveis (KALIL et al., 2016).

As culturas microbiológicas fornecem o isolamento e identificação do patógeno, bem como, favorecem a escolha pelo antibiótico sensível ao tratamento. As dosagens das proteínas de fase aguda das infecções, como a proteína C reativa (PCR), pró calcitonina (PCT) e velocidade de

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

hemossedimentação (VHS) também são muito utilizadas para auxiliar o diagnóstico monitorar a evolução do tratamento (KALIL et al., 2016; KOULENTI; ZHANG; FRAGKOU, 2020).

As diretrizes atuais recomendam o uso de critérios clínicos associados a radiografia de tórax para determinar a necessidade de início da terapia antibiótica para suspeita de HAP. A ultrassonografia pulmonar e a tomografia computadorizada, também são exames de escolha para auxiliar no diagnóstico. Em pacientes críticos a Tomografia computadorizada é considerada padrão ouro, por sua precisão em comparação com a radiografia torácica (KALIL et al., 2016).

### 4.4 Tratamento Farmacológico

A escolha da antibioticoterapia na HAP ou PAV deve ser baseada nos padrões de susceptibilidade a patógenos e se o agente é ou não provavelmente ativo contra patógenos suspeitos, no entanto, os exames confirmatórios podem demorar até 72 horas, o que torna necessário a terapia empírica que devem ser baseados no perfil local de organismos associados à Pneumonia Adquirida em Hospital (HAP) e suas sensibilidades aos antibióticos (KALIL et al., 2016).

Para o tratamento inicial da Pneumonia Nosocomial, o antibiótico deve possuir cobertura empírica de *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA) sendo a piperacilina-tazobactam, cefepima, levofloxacina, imipenem ou meropenem fármacos de escolha. Em casos de infecção comprovada por MSSA, oxacilina ou cefazolina são preferidos.

Em indivíduos com HAP com probabilidade de *Pseudomonas sp* e outras infecções gram-negativas ou que apresentam alto risco de mortalidade (necessidade de suporte ventilatório e / ou choque séptico) a cobertura dupla contra *P. aeruginosa* deve ser implementada no tratamento empírico. As combinações farmacológicas ideais incluem piperacilina-tazobactam; cefalosporina (cefepima, ceftazidima); carbapenêmicos (imipenem, meropenem); aztreonam mais uma fluoroquinolona (levofloxacina, ciprofloxacina); aminoglicosídeo (amicacina) ou polimixina (KALIL et al., 2016).

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

A vancomicina e a linezolida são os fármacos de escolha para o tratamento de infecções por MRSA. A cobertura dupla de *P. aeruginosa* deve combinar agentes com alto grau de atividade contra *Pseudomonas sp* e baixo potencial de resistência (POULAKOU et al., 2017).

Um carbapenêmico ou ampicilina/sulbactam devem ser usados no tratamento da *Acinetobacter*, se houver resistência a esses agentes (KALIL et al., 2016).

As polimixinas são raramente usadas devido à sua nefrotoxicidade significativa e devem ser evitadas se agentes alternativos com atividade adequada contra bacilos gram-negativos estiverem disponíveis. Inclusive para organismos multirresistentes a drogas a polimixina B só deve ser uma escolha na ausência de outros tratamentos disponíveis com base no perfil microbiológico e de sensibilidade do Hospital (KANJ; SEXTON, 2021).

### 4.5 Perfil de sensibilidade em amostras de aspirado traqueal de pacientes internados no HUJM

De acordo com dados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HUJM o perfil de sensibilidade dos micro-organismos encontrados nos aspirados traqueais dos pacientes internados na clínica médica, UTI adulto e UTI COVID no ano de 2020 mostrou que para *Pseudomonas sp* a gentamicina, ampicilina, ceftazidima e ciprofloxacina apresentaram perfis de sensibilidade semelhantes, 33%, 28%, 22% e 22% respectivamente. Já a polimixina B obteve 100% de sensibilidade, porém, era apenas uma amostra coletada (MINEO, 2021).

Para *Klebsiella sp* a mesma apresentou 100% de sensibilidade para polimixina B, 31% para meropenem e 25% para ertapenem, imipenem e gentamicina foi de 22%. Para *Acinetobacter sp* o perfil de sensibilidade para gentamicina foi de 29%, seguido do meropenem, imipenem e ampicilina com 14%. A *Enterobacter sp* foi sensível em torno de 50% para ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, cefepime, meropenem, ertapenem, ampicilina e ciprofloxacina (MINEO, 2021).

No entanto, esses dados devem ser analisados com cautela devido ao pequeno número de amostra, e por não haver teste de perfil de sensibilidade para a ceftazidima/avibactam.

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

### 5. TECNOLOGIA AVALIADA

#### 5.1 Da tecnologia

Torgena<sup>®</sup> 2,5 g (ceftazidima/avibactam). Frasco ampola, pó para solução injetável contendo 2.000 mg de ceftazidima e 500 mg de avibactam (TORGENA 2, 2021).

#### 5.2 Mecanismo de ação

A ceftazidima é uma cefalosporina de terceira geração com atividade gram-negativa de amplo espectro, que se liga as Proteínas de Ligação à Penicilina (PBPs), impedindo a etapa de transpeptidação, fase final da síntese de peptidoglicano, componente da parede celular. Enquanto a síntese da parede celular é interrompida, as bactérias são destruídas devido as atividades das enzimas autolíticas como a autolisinas e mureína hidrolases. O componente avibactam é um inibidor de  $\beta$ -lactamase, que protege a ceftazidima da degradação pelas enzimas  $\beta$ -lactamase e estende efetivamente o espectro deste antibiótico (UP TO DATE LEXICOMP, 2021).

#### 5.3 Registro

Esse fármaco está aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) sob o nº 121100443, com vencimento em junho de 2028 (ANVISA, 2021).

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

### 5.4 Indicação

De acordo com a bula oficial da ANVISA (TORGENA 2, 2021), a ceftazidima/avibactam, está indicada a partir dos 3 meses de idade para o tratamento das seguintes infecções:

- Infecção intra-abdominal complicada (em combinação com metronidazol);
- Infecção complicada do trato urinário complicada, incluindo pielonefrite (ITUc).
- Infecção Pneumonia Adquirida no Hospital (HAP), incluindo Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV).

### 5.5 Posologia e administração

Esse antibiótico é administrado por infusão intravenosa (IV) em um volume de 100mL, ao longo de 2 horas, em intervalo de 08 em 08 horas. O tempo de tratamento varia de 05 a 14 dias, dependendo da indicação.

Para paciente adulto a dose recomendada é de 2,5g de ceftazidima/avibactam (01 frasco-ampola). Para pacientes pediátricos de 03 meses a 18 anos, a dose dependerá da idade, peso e função renal (clearance de creatinina) (TORGENA 2, 2021).

### 5.6 Reconstituição e estabilidade

O pó deve ser reconstituído em 100mL de água estéril para injeção. A solução reconstituída é uma solução amarela pálida livre de qualquer partícula. O intervalo de tempo entre a reconstituição e o término da preparação da infusão não podem exceder 30 minutos. A solução de infusão possui estabilidade de 24 horas em temperatura de 2 e 8°C, 12 horas no frasco e 06 horas na seringa em temperatura Ambiente (15 e 25°C) (TORGENA 2, 2021).

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

### 5.7 Precauções

Pacientes com hipersensibilidade aos antibióticos beta-lactâmicos, podem apresentar reação cruzada com ceftazidima/avibactam. Este fármaco é nefrotóxico, portanto, deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência renal. Cada frasco-ampola possui 6,37 nmol de sódio, portanto, deve ser administrado com cautela em pacientes com dieta controlada desse eletrólito. Esse antibiótico é classificado categoria B de risco de gravidez, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A ceftazidima é excretada no leite humano em pequenas quantidades, porém não se sabe se avibactam também o é (TORGENA 2, 2021).

### 5.8 Reações adversas

As reações adversas mais comuns são vômitos (> 3%), diarreia ( $\geq 3\%$ ), náuseas (3%), prisão de ventre (2%), dor abdominal (1%), erupção cutânea (1% a 3%), prurido (2%), tontura, dor de cabeça, febre, candidíase (incluindo candidíase vulvo-vaginal e oral), eosinofilia, trombocitose ou trombocitopenia, elevação da aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, gama glutamil transferase e desidrogenase láctica e teste de coombs direto positivo (3% a 21%). Trombose e/ou flebite no local da infusão (1% a 3%). Diarreia associada ao *Clostridium difficile* pode ocorrer com o uso da ceftazidima/avibactam (TORGENA 2, 2021)(UP TO DATE, 2021).

### 5.9 Preço

De acordo com o painel que disponibiliza os preços de compras públicas homologadas no sistema de compras do governo Federal (COMPRASNET), o preço médio de 01 frasco-ampola de Torgena® 2,5g foi de R\$ 538,98 (Quinhentos e trinta e oito reais e noventa e oito centavos), enquanto



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

o maior e menor valor foi de R\$ 589,70 (Quinhentos e oitenta e nove reais e setenta centavos) e R\$ 679,00 (Seiscentos e setenta e nove reais), respectivamente (GOVERNO FEDERAL, 2021).

### 6. INFORMAÇÕES ECONÔMICAS

De acordo com o grupo de infectologistas do Hospital Universitário Júlio Müller, o tratamento empírico da PAV geralmente inicia-se com um agente carbapenêmico como o meropenem 1g de 08 em 08 horas, após o resultado do antibiograma, o mesmo poderá ser continuado até o fim do tratamento ou ser descontinuado e substituído por outro fármaco com maior perfil de sensibilidade, podendo ser polimixina B 5000.000UI ou até mesmo a piperacilina /tazobactam 4,5g em casos de gram-negativo. Como a ceftazidima/avibactam só possui espectro de ação para os gram-negativos. Os antibióticos utilizados nos casos de infecções por gram-positivos, não foram considerados nesse parecer.

De acordo com o perfil bacteriológico do hospital, a maioria das bactérias causadoras de Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar com ou sem Ventilação Mecânica são multirresistentes necessitando de outros antibióticos.

Na tabela 01 apresenta-se os valores de tratamento dos três medicamentos mais prevalentes utilizados no HUJM para substituir o meropenem no caso da PAV, e o valor do fármaco requerido para incorporação.

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

Tabela 01. Preço dos antibióticos utilizados na Pneumonia Nosocomial.

| MEDICAMENTO                                                                                                            | PREÇO MÉDIO | MÉDIA TEMPO DE TRATAMENTO (DIAS) | FRASCO POR DIA | FRASCO TRATAMENTO | PREÇO TRATAMENTO |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------|----------------|-------------------|------------------|
| ceftazidima/avibactam 2000 mg + 500 mg\, forma farmacêutica injetável                                                  | R\$ 538,98  | 10                               | 3              | 30                | R\$ 16.169,40    |
| meropenem 1 g, apresentação diluente cloreto de sódio 0,9%\, sistema fechado\, indicação injetável                     | R\$ 20,57   | 10                               | 3              | 30                | R\$ 617,10       |
| Piperacilina\tazobactama\, concentração 4g + 500mg\, aplicação injetável                                               | R\$ 19,90   | 10                               | 3              | 30                | R\$ 597,00       |
| polimixina B\, concentração 500.000 ui\, forma farmacêutica pó liófilo p/ injetável, polimixina B (sulfato) 500.000 UI | R\$ 35,55   | 10                               | 2              | 20                | R\$ 711,00       |

Fonte: Painel de preço. <https://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>. Acesso 09.11.2021.

## 7. DAS EVIDÊNCIAS

1. TORRES et al., 2018. Ceftazidime-Avibactam versus meropenem in nosocomial Pneumonia, including ventilator-associated Pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. (TORRES et al., 2018)

Os autores realizaram um ensaio clínico randomizado multicêntrico, duplo-cego, de fase 3 de não inferioridade, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de ceftazidima/avibactam em pacientes com Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar, incluindo a Pneumonia associada à Ventilação Mecânica, em comparação com meropenem. Foi um estudo realizado em 136 centros (hospitais gerais).

Aos participantes foram administrados uma dose de 2.000 mg de ceftazidima e 500 mg de avibactam (por infusão intravenosa de 2 horas a cada 8 horas) ou 1000 mg de meropenem (por infusão

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

intravenosa de 30 minutos a cada 8 horas) por 7–14 dias. A margem de não inferioridade foi determinada de 12,5%.

Foram randomizados 879 e para a análise de Intenção de Tratar Modificada (MITT) foram excluídos 19% (n=77) população com apenas patógenos Gram-positivos isolados no início do estudo e 32% (n=131) da população clinicamente avaliável que tiveram desvios de protocolo.

Os desfechos primários avaliados foram cura clínica na população com intenção de tratar clinicamente modificada (MITT) e clinicamente avaliável. Já os desfechos secundários foram resposta clínica na visita de final de tratamento nas populações com intenção de tratar clinicamente modificadas e com avaliação clínica; b) resposta clínica nas visitas de final de tratamento e teste de cura nas populações com intenção de tratar modificadas microbiologicamente e d) mortalidade na consulta de teste de cura no 28º nas populações com intenção de tratar clinicamente avaliáveis e clinicamente modificadas e microbiologicamente modificadas; resposta clínica na consulta de final de tratamento e teste de cura em pacientes com patógenos não suscetíveis à ceftazidima nas populações avaliadas clinicamente, intenção de tratar clinicamente modificadas e avaliadas microbiologicamente; e respostas microbiológicas por paciente e por patógeno nas visitas de final de tratamento e teste de cura nas populações de intenção de tratar modificadas microbiologicamente, avaliadas microbiologicamente e avaliadas microbiologicamente estendidas.

Os achados apontaram que isolados do lavado broncoalveolar e aspirado respiratório tiveram maior prevalência *Klebsiella Pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. A cefatzidima/avibactam se apresentou não-inferior em relação ao meropenem, avaliado pela proporção de pacientes clinicamente curado após o teste de cura na consulta, utilizando a Intenção de Tratar Clinicamente Modificada (ITTm) ((-4,2%. IC95% (IC= -10,76 - 2.46. p=0.0066)) e na população clinicamente avaliável (*pacientes com Intenção de Tratar Modificada clinicamente (ITTm) que receberam um curso de tratamento adequado e teve um resultado clínico avaliável dentro da janela de avaliação, sem desvios de protocolo que pudessem afetar a avaliação de eficácia, e nenhum anterior ou antibióticos concomitantes*) a diferença foi de -0,7%. IC 95% (-7.86 - 6,39); p = 0,0007).

A ceftazidima/avibactam foi não-inferior ao comparador (meropenem) no que tange a mortalidade por todas as causas na população com intenção de tratar clinicamente modificada, na

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

visita de teste de cura (diferença 1,4 [IC 95% -2,48 a 5,35]), na população clinicamente avaliável (diferença 1,3 [IC 95% -2,01 a 4,89]) e na população com intenção de tratar microbiologicamente modificada (diferença 1,7 [IC 95% -4,18 a 7,91]). Para a mortalidade no 28º dia as diferenças foram (diferença 1,1 [IC 95% -2,84 a 5,18]), (diferença 1,3 [IC 95% -2,14 a 5,04]) e (diferença 1,2 [IC 95% -4,93 a 7,61]), respectivamente.

A análise de diferentes subgrupos para o desfecho primário não demonstrou diferença de tratamento, inclusive nas taxas de cura clínica entre aqueles com Pneumonia Associada e não Associada a Ventilação Mecânica.

Ao ser analisado por tipo de patógeno mais prevalente (*Klebsiella Pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*) a ceftazidima/avibactam só se comprovou não inferioridade para *Pseudomonas aeruginosa* [Diferença em % = -12,8. IC = -32,25, - 8,01] na população clinicamente avaliada, e para os outros desfechos o limite máximo do intervalo de confiança foi superior a margem de não inferioridade (12,5%) não se comprovando a não-inferioridade.

Os eventos adversos graves ocorreram em 75 (19%) pacientes no grupo ceftazidima/avibactam e 54 (13%) pacientes no grupo meropenem, sendo os mais prevalentes relatados foram infecções e infestações de sistema de órgãos; distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos e distúrbios cardíacos, não diferindo estatisticamente entre os grupos.

Assim os autores concluíram que “*ceftazidima/avibactam foi não-inferior ao meropenem no tratamento da Pneumonia nosocomial. Esses resultados suportam um papel para ceftazidima/avibactam como uma alternativa potencial aos carbapenêmicos em pacientes com Pneumonia nosocomial (incluindo Pneumonia associada ao ventilador) causada por patógenos gram-negativos*”.

### Comentário do TORRES et al., 2018.

Ao aplicar a ferramenta de qualidade (ROB 2) identificou-se baixo risco de viés no processo de randomização (domínio 01), ausência de resultados (domínio 3), medição dos desfechos (domínio 04). Já para a seleção dos relatos dos resultados (domínio 05) houve alguma preocupação, pois apesar

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

de seguirem o protocolo, o mesmo poderia interferir no resultado. No domínio 02 que tratava dos desvios das intervenções pretendidas, houve um alto risco de viés, pois na análise de intenção de tratar não foi considerado todos os pacientes randomizados. Foram retirados pacientes que apresentavam apenas patógenos gram-positivos no início do tratamento e pacientes que tiveram desvios de protocolo como recebimento de antibióticos fora do protocolo ou em uso concomitante com a intervenção ou comparador, o que poderia interferir com efeitos potenciais da eficácia e pacientes que não tiveram uma resposta de cura ou falha na consulta de teste de cura. Deste modo, os resultados devem ser avaliados com cautela.

2. TORRES et al., 2019 Randomized Trial of Ceftazidime-Avibactam vs meropenem for Treatment of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia (REPROVE): Analyses per US FDA-Specified End Points (TORRES et al., 2019).

O estudo teve como objetivo apresentar os desfechos recomendados pelo FDA (Food drugs Administration), agência do Estados Unidos responsável pela aprovação dos medicamentos no país do estudo REPROVE, apresentando os dados de mortalidade geral por todas as causas utilizando a ITT (desfecho primário), pois o estudo inicial utilizou a Intenção de Tratar Modificada (MITT) por grupo (cura na população clinicamente modificada por intenção de tratar e clinicamente avaliável e microbiologicamente modificada na intenção de tratar).

Como resultado os autores apresentaram esse estudo com margem de inferioridade de 10% e demonstraram que a mortalidade por todas as causas no 28º dia como diferença de média entre os grupos foi 1,5 (IC 95% = -2,4 a 5,3). No estudo primário esse desfecho foi analisado por grupos, mortalidade de 1,1 (IC 95% = -2,84 a 5,18) para população clinicamente modificada por intenção de tratar; 1,3 [IC 95% -2,14 a 5,04] na população clinicamente avaliável e 1,2 (IC 95% = -4,93 a 7,61) para a população microbiologicamente modificada por intenção de tratar. Para os desfechos secundários, a cura clínica foi de -1,9 (IC 95% = -8,1 a 4,3) e (-4,9) para cura microbiológica (não apresentou o intervalo de confiança).

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

Os autores concluíram que, de acordo com as análises dos dados do estudo REPROVE, a ceftazidima/avibactam apresentou não inferioridade ao meropenem em relação a mortalidade por todas as causas no 28º dia, mesmo utilizando a intenção de tratar em todos os pacientes randomizados.

### **Comentário do TORRES et al., 2019.**

Nesse estudo a margem de não inferioridade utilizada foi de 10%, diferentemente do estudo principal que foi de 12,5%, portanto, mais conservadora.

Os próprios autores descreveram como fator limitante a impossibilidade em estabelecer a duração ideal do tratamento com ceftazidima/avibactam ou meropenem. Além disso, tratamento do estudo de 7 a 14 dias, pode não representar a prática clínica e as diretrizes, que envolvem descalonamento de antibióticos com base nos resultados da cultura. Da mesma forma, o modo de administração de meropenem (infusões de 30 min a cada 8 h) pode não refletir a administração em outras instituições que fazem infusões prolongadas ou contínuas.

Para a cura microbiológica os autores não apresentaram o intervalo de confiança, dificultando a informação de não inferioridade.

Quanto aos outros resultados, principalmente a mortalidade no 28º dia por todas as causas, os achados estavam em consonância com o estudo principal (TORRES et al., 2018) mostrando a não inferioridade da ceftazidima/avibactam em relação ao meropenem para Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar, incluindo a Pneumonia associada à Ventilação Mecânica mesmo utilizando a intenção de tratar englobando todos os pacientes randomizados. Todavia importante relatar que esse estudo tratou apenas de um desfecho que é mortalidade não a cura das pacientes.

3. ZHONG et al., 2018 -Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/Avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis(ZHONG et al., 2018).

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

Essa revisão sistemática com meta-análise incluiu ensaio clínico randomizado e estudos de coorte e teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de ceftazidima /Avibactam (CAZ-AVI) em pacientes com infecções bacterianas gram-negativas graves em comparação com outros antibióticos (*carbapenêmicos, colistina, tigeciclina, fosfomicina, aminoglicosídeos,  $\beta$ -lactamase inibidores de  $\beta$ -lactamase, carbapenem + aminoglicosídeos e carbapenem + colistina*).

Não houve diferença estatística na resposta clínica (RR= 0,99, IC de 95% = 0,96 – 1,02.  $I^2$  = 0%), microbiológica (RR=1,04, IC de 95% = 0,93-1,17)  $I^2$  = 75%), mortalidade (RR= 1,30, IC de 95% = 0,84-2,01.  $I^2$  = 0%) e nem nos eventos adversos (RR=1,05, IC de 95% = 0,99-1,12.  $I^2$  =8,4%) e eventos adversos graves (1,22. IC de 95% = 0,98-1,52;  $I^2$  =0%).

No subgrupo de pacientes com infecções por Enterobacteriaceae resistente a carbapenêmicos, houveram diferenças estatísticas na resposta clínica (RR=1.61 IC 95%= 1,13-2,29.  $I^2$  = 61,7) e mortalidade (RR 0,29 IC 95%= 0,13-0,63.  $I^2$ =0%).

Na resposta microbiológica houve diferença somente na infecção grave do trato urinário (RR = 1,13, IC 95% = 1,05– 1,21;  $I^2$  =43,6) enquanto a resposta clínica, teve diferença estatística no subgrupo com infecção da corrente sanguínea (RR = 2,11, IC 95% = 1,54– 2,88;  $I^2$  =0).

No subgrupo de pacientes com Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar ou Pneumonia Adquirida por Ventilador Mecânico, não houve diferença na resposta clínica (RR = 0,943, IC 95% = 0,859– 1,035;  $I^2$  =0), microbiológica (RR = 0,866, IC 95% = 0,729– 1,029;  $I^2$  =0) e mortalidade (RR = 1,26, IC 95% = 0,797– 1,993;  $I^2$  =0).

Os autores concluíram que ceftazidima/avibactam mostrou eficácia comparável aos carbapenêmicos em doenças infecciosas complicadas, como infecção grave do trato urinário, infecção intra-abdominal complicada e Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar ou Pneumonia Adquirida por Ventilador Mecânico, com um perfil de segurança semelhante.

### Comentário do ZHONG et al., 2018.

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2 o referido estudo apresentou qualidade criticamente baixa. Os estudos incluídos para análise possuíam comparadores, doses, tempo de tratamento,

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

população alvo e metodologias de avaliação de desfechos com diferenças consideráveis, o que limita a interpretação do estudo. Não foi relatado a população alvo de cada estudo, entretanto, os autores admitem serem diferentes em suas características.

Apesar de não ser o objetivo principal, os autores realizaram uma análise de subgrupo e apresentaram os dados em separados para pacientes com Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar ou Pneumonia Adquirida por ventilador mecânico e não encontraram diferenças estatísticas entre o tratamento com ceftazidima/avibactam em comparação com outros tratamentos, porém, não relataram quais estudos foram incluídos para respectiva análise. Vale ressaltar que o tamanho amostral não foi calculado de acordo com a prevalência de PAV/VAP e sim para todas as doenças. Perante o exposto, os resultados dessa pesquisa pode não refletir a realidade.

### 8. CONCLUSÃO

Há escassos estudos sobre a eficácia da ceftazidima/avibactam para Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar com ou sem Ventilação Mecânica. A maioria são estudos de séries de casos com número amostral reduzido, o que pode comprometer os resultados.

Dentre os 03 (três) estudos incluídos para análise, dois deles foram realizados pelo fabricante afim de adquirir o registro no FDA (*Food Drugs Administration*), agência responsável pela liberação de registro de fármacos.

O estudo denominado REPROVE demonstrou a não inferioridade da ceftazidima/avibactam em relação ao meropenem para pneumonia nosocomial associada ou não a ventilação mecânica para o desfecho primário, proporção de pacientes clinicamente curados após o teste de cura na consulta, utilizando a Intenção de Tratar Clinicamente Modificada (MITT) ((diferença de  $-4,2\%$ . IC95% (IC=  $-10,76 - 2,46$ .  $p=0,0066$ )) e na população clinicamente avaliável ((diferença de  $-0,7\%$ . IC 95% ( $-7,86 - 6,39$ );  $p = 0,0007$ )). Para os desfechos secundários, mortalidade geral por todas as causas e no 28º também houveram comprovação de não inferioridade.

No estudo TORRES et al.,2019, houve comprovação de não inferioridade para a taxa de mortalidade geral no 28º utilizando a ITT (intenção de tratar) sendo a diferença de 1,5 (IC 95% = -

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

2,4 a 5,3). E ambos os estudos supracitados, havia problemas de qualidade metodológica importante, aludindo uma cautela na interpretação dos resultados.

No estudo de ZHONG et al., 2018, a revisão sistemática com meta-análise, não foi específica para o tratamento HAP/PAV, sendo esse resultado apresentado apenas por um subgrupo da amostra que comparava eficácia e eventos adversos, não houve diferença estatística no subgrupo de pacientes com HAP/PAV para resposta clínica (RR = 0,943, IC 95% = 0,859–1,035;  $I^2 = 0$ ), microbiológica (RR = 0,866, IC 95% = 0,729–1,029;  $I^2 = 0$ ) e mortalidade (RR = 1,26, IC 95% = 0,797–1,993;  $I^2 = 0$ ). Entretanto, o estudo apresentou qualidade criticamente baixa, o que diminui a confiança nos resultados apresentados.

Destarte, as evidências que suportam o uso de ceftazidima/avibactam para Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar com ou sem Ventilação Mecânica em comparação com outros antibióticos como o meropenem, ainda não confiáveis. No entanto, ressalta-se que toda utilização de antibióticos em ambiente hospitalar está estreitamente relacionada ao perfil de sensibilidade local.

No que condiz as informações econômicas, nota-se que o custo para o tratamento de um paciente (R\$ 16.169,40) seria em torno de 23 a 26 vezes maior em comparação ao meropenem (R\$ 617,10) ou polimixina B 500.000 UI (R\$ 711,00), respectivamente. Entretanto, para estimar com fidelidade esses gastos, recomenda-se a elaboração do impacto orçamentário desta tecnologia.

## 9. RECOMENDAÇÃO

A julgar que as evidências sobre a segurança e eficácia da ceftazidima/avibactam para Pneumonia Adquirida em Ambiente Hospitalar em comparação, principalmente ao meropenem, não se mostre robustamente estabelecida nos estudos avaliados, outros fatores podem conduzir a decisão da gestão a favor da incorporação do respectivo fármaco, tais como:

- Perfil de sensibilidade local dos antibióticos, embasado nos resultados do antibiograma, o qual direciona todo tratamento microbiológico;

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

- Dificuldades de tratamento das Pneumonias Adquiridas em Ambiente Hospitalar associadas ou não a Ventilação Mecânica, uma vez que a maioria dos agentes etiológicos são multirresistentes;
- A dificuldade de aquisição, em âmbito nacional, de polimixina B 500.000 UI que é o antibiótico com maior prevalência de uso no HUJM para a doença supracitada, caso haja resistência ao meropenem;
- A possibilidade de testagem de sensibilidade para o antibiótico solicitado, no próprio laboratório do HUJM, antes de uma possível compra, a fim de confirmar seu possível efeito benéfico e evitar prejuízos financeiros;
- Que a dispensação de antibióticos, principalmente os de custos elevados, possuem um controle da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), que seria o caso da ceftazidima/avibactam, caso seja adquirido;
- Que a Comissão de Farmácia Terapêutica do HUJM pode contribuir para a elaboração de um protocolo clínico de utilização, dispensação e controle da ceftazidima/avibactam, promovendo o uso racional das tecnologias em saúde.

Diante do exposto o Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde (NATS) recomenda **FRACAMENTE A FAVOR À INCORPORAÇÃO DA NOVA TECNOLOGIA**, sendo essa incorporação **DISCRICIONÁRIA** (Ver pág 09)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

## 10. REFERÊNCIAS

- ANVISA. **Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351681652201577/?nomeProduto=torgena&situacaoRegistro=V>>. Acesso em: 4 out. 2021.
- BARBANO, D. B. A. et al. **PROGRAMA NACIONAL DE PREVENÇÃO E CONTROLE DE INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE** ANVISA. Brasília DF: [s.n.].
- BOUZA, E. et al. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated Pneumonia. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 44, n. 3, p. 382–387, fev. 2007.
- COOK, D. J. et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. **The New England journal of medicine**, v. 330, n. 6, p. 377–381, fev. 1994.
- GOVERNO FEDERAL. **Painel de Preços**. Disponível em: <<https://paineldeprescos.planejamento.gov.br/graficos/detalhe?idSeq=1682913&painel=MATERIAIS>>. Acesso em: 9 out. 2021.
- GRADE WORKING GROUP. **The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation**. Disponível em: <<https://www.gradeworkinggroup.org/>>. Acesso em: 19 nov. 2021.
- JONES, R. N. Microbial etiologies of Hospital-acquired bacterial Pneumonia and ventilator-associated bacterial Pneumonia. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 51 Suppl 1, p. S81-7, ago. 2010.
- KALIL, A. C. et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 63, n. 5, p. e61–e111, set. 2016.
- KLOMPAS, M. et al. Strategies to prevent ventilator-associated Pneumonia in acute care Hospitals: 2014 update. **Infection control and Hospital epidemiology**, v. 35, n. 8, p. 915–936, ago. 2014.
- KOLLEF, M. H. Prevention of Hospital-associated Pneumonia and ventilator-associated Pneumonia. **Critical care medicine**, v. 32, n. 6, p. 1396–1405, jun. 2004.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

KUMAR, S. T. et al. Recommendations from the 2016 guidelines for the management of adults with Hospital-acquired or ventilator-associated Pneumonia. **P and T**, v. 42, n. 12, p. 767–770, 2017.

LANKS, C. W.; MUSANI, A. I.; HSIA, D. W. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 3, p. 487–501, 1 maio 2019.

MAGIORAKOS, A.-P. et al. 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**, v. 18, n. 3, p. 268–281, mar. 2012.

MARRA, A. R. et al. Successful prevention of ventilator-associated Pneumonia in an intensive care setting. **American journal of infection control**, v. 37, n. 8, p. 619–625, out. 2009.

MELSEN, W. G. et al. Attributable mortality of ventilator-associated Pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 13, n. 8, p. 665–671, ago. 2013.

MINEO, F. L. V. **Relatório Pneumonia HUJM**: 01. Cuiabá-MT: [s.n.].

PAPAZIAN, L.; KLOMPAS, M.; LUYT, C.-E. Ventilator-associated Pneumonia in adults: a narrative review. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 5, p. 888–906, maio 2020.

POULAKOU, G. et al. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: roadmap and challenges. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 15, n. 3, p. 211–229, mar. 2017.

SAFDAR, N.; CRNICH, C. J.; MAKI, D. G. The pathogenesis of ventilator-associated Pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. **Respiratory care**, v. 50, n. 6, p. 725–741, jun. 2005.

SANTI, S. S.; SANTOS, R. B. A prevalência da Pneumonia nosocomial e sua relação com a doença periodontal: revisão de literatura. **Revista da Faculdade de Odontologia - UPF**, v. 21, n. 2, 21 dez. 2016.

SHEA, B. et al. **AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both**. Disponível em: <<https://amstar.ca/Publications.php>>. Acesso em: 21 nov. 2021.

SHEBL, E.; GULICK, P. G. Nosocomial Pneumonia. **StatPearls**, 21 jul. 2021.

SOUHA S KANJ; DANIEL J SEXTON. **Principles of antimicrobial therapy of Pseudomonas**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

**aeruginosa infections** . Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/principles-of-antimicrobial-therapy-of-pseudomonas-aeruginosa-infections?sectionName=Antibiotic-selection&search=Pneumonia nosocomila&topicRef=6993&anchor=H23&source=see\\_link#H23](https://www.uptodate.com/contents/principles-of-antimicrobial-therapy-of-pseudomonas-aeruginosa-infections?sectionName=Antibiotic-selection&search=Pneumonia%20nosocomial&topicRef=6993&anchor=H23&source=see_link#H23)>. Acesso em: 15 out. 2021.

STEPHANIE L BAER. **Community-Acquired Pneumonia (CAP): Practice Essentials, Overview, Etiology of Community-Acquired Pneumonia**. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/234240-overview#a4>>. Acesso em: 6 out. 2021.

TORGENA 2, 5G FRASCO AMPOLA. **Responsável técnico: Liliana R. S. Bersan – CRF-SP nº 19167. Itapevi – SP: Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Pó para Solução para Infusão 2000 mg + 500 mg** Itapevi-SP, 2021.

TORRES, A. et al. Ceftazidime-Avibactam versus meropenem in nosocomial Pneumonia, including ventilator-associated Pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 18, n. 3, p. 285–295, mar. 2018.

TORRES, A. et al. Randomized Trial of Ceftazidime-Avibactam vs meropenem for Treatment of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia (REPROVE): Analyses per US FDA-Specified End Points. **Open Forum Infect Dis**, v. 6, n. 4, p. ofz149–ofz149, 2019.

UP TO DATE. **Ceftazidime and Avibactam: Drug information - UpToDate**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/ceftazidime-and-avibactam-drug-information?search=ceftazidime-avibactam&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~17&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F27767460](https://www.uptodate.com/contents/ceftazidime-and-avibactam-drug-information?search=ceftazidime-avibactam&source=panel_search_result&selectedTitle=1~17&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F27767460)>. Acesso em: 4 out. 2021.

UP TO DATE LEXICOMP. **Ceftazidime and avibactam: Drug information**. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/ceftazidime-and-avibactam-drug-information?search=ceftazidima-avibactam&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~17&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1#F27736940](https://www.uptodate.com/contents/ceftazidime-and-avibactam-drug-information?search=ceftazidima-avibactam&source=panel_search_result&selectedTitle=1~17&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F27736940)>. Acesso em: 1 out. 2021.

WEINER, L. M. et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. **Infection control and Hospital epidemiology**, v. 37, n. 11, p. 1288–1301, nov. 2016.

ZHONG, H. et al. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 52, n. 4, p. 443–450, 2018.

## UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

### 11. APÊNDICES

#### 1.1. Apêndice I – Estratégias de busca

Quadro 01. Estratégia de busca – Pubmed/Medline (Data da busca: 16/09/2021)

| Descritores                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Recuperados |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Search: (((("Healthcare-Associated Pneumonia"[Mesh] or Pneumonia, Hospital Acquired) OR ("Pneumonia, Bacterial"[Mesh])) OR ("Pneumonia, Ventilator-Associated"[Mesh])) OR ("Pneumonia"[Mesh] OR Pulmonary Inflammations or Lobar Pneumonia)) AND (((ave1330a) OR (n1104)) OR (ceftazidime/avibactam)) OR (Avycaz)) OR (avibactam, ceftazidime drug combination[MeSH Terms])) Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Systematic Review Sort by: Most Recent | 128         |
| Search: (((("Healthcare-Associated Pneumonia"[Mesh] or Pneumonia, Hospital Acquired) OR ("Pneumonia, Bacterial"[Mesh])) OR ("Pneumonia, Ventilator-Associated"[Mesh])) OR ("Pneumonia"[Mesh] OR Pulmonary Inflammations or Lobar Pneumonia)) AND (((ave1330a) OR (n1104)) OR (ceftazidime/avibactam)) OR (Avycaz)) OR (avibactam, ceftazidime drug combination[MeSH Terms])) Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis Sort by: Most Recent                    | 118         |
| Search: (((("Healthcare-Associated Pneumonia"[Mesh] or Pneumonia, Hospital Acquired) OR ("Pneumonia, Bacterial"[Mesh])) OR ("Pneumonia, Ventilator-Associated"[Mesh])) OR ("Pneumonia"[Mesh] OR Pulmonary Inflammations or Lobar Pneumonia)) AND (((ave1330a) OR (n1104)) OR (ceftazidime/avibactam)) OR (Avycaz)) OR (avibactam, ceftazidime drug combination[MeSH Terms])) Filters: Clinical Trial Sort by: Most Recent                                   | 115         |
| Search: (((("Healthcare-Associated Pneumonia"[Mesh] or Pneumonia, Hospital Acquired) OR ("Pneumonia, Bacterial"[Mesh])) OR ("Pneumonia, Ventilator-Associated"[Mesh])) OR ("Pneumonia"[Mesh] OR Pulmonary Inflammations or Lobar Pneumonia)) AND (((ave1330a) OR (n1104)) OR (ceftazidime/avibactam)) OR (Avycaz)) OR (avibactam, ceftazidime drug combination[MeSH Terms])) Sort by: Most Recent                                                           | 817         |
| Search: (((ave1330a) OR (n1104)) OR (ceftazidime/avibactam)) OR (Avycaz)) OR (avibactam, ceftazidime drug combination[MeSH Terms]) Sort by: Most Recent                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10,863      |
| Search: ave1330a Sort by: Most Recent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6           |
| Search: n1104 Sort by: Most Recent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1.130       |
| Search: ceftazidime/avibactam Sort by: Most Recent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 859         |
| Search: Avycaz Sort by: Most Recent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 10859       |
| Search: avibactam, ceftazidime drug combination[MeSH Terms] Sort by: Most Recent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 403         |
| Search: (((("Healthcare-Associated Pneumonia"[Mesh] or Pneumonia, Hospital Acquired) OR ("Pneumonia, Bacterial"[Mesh])) OR ("Pneumonia, Ventilator-Associated"[Mesh])) OR ("Pneumonia"[Mesh] OR Pulmonary Inflammations or Lobar Pneumonia)) Sort by: Most Recent                                                                                                                                                                                           | 273051      |

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

Quadro 02. Estratégia de busca – Cochrane (Data da busca: 16/09/2021)

| Descritores                                | Recuperados |
|--------------------------------------------|-------------|
| #1 avibactam, ceftazidime drug combination | 42          |
| #2 Healthcare-Associated Pneumonia         | 132         |
| #3 Pneumonia, Hospital Acquired            | 1525        |
| #4 Pneumonia, Bacterial                    | 3333        |
| #5 Pneumonia, Ventilator-Associated        | 1704        |
| #6 Pulmonary Inflammations                 | 7           |
| #7 Lobar Pneumonia 165                     | 165         |
| #8 (#2 OR #3 or # 4 OR #5 OR #6 OR #7)     | 833140      |
| #9 (#1 AND #8)                             | 22          |

Quadro 03. Estratégia de busca – BVS (Data da busca: 16/09/2021)

| Descritores                                                                                                                                                        | Recuperados |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| ((mh:(PNEUMONIA)) OR (mh:(Pneumonia, Bacterial)) OR (mh:(Pneumonia, Ventilator-Associated)) OR (mh:(Healthcare-Associated Pneumonia))) AND (avibactam/ceftazidima) | 06          |

Quadro 04. Estratégia de busca – Embase (Data da busca: 16/09/2021)

| Descritores                                                                                                                                                                                                                         | Recuperados |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| #8 (#7 AND ('clinical trial'/de OR 'meta analysis'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'systematic review'/de)) | 78          |
| #7 ( #1 AND #6)                                                                                                                                                                                                                     | 339         |
| #6 (#2 OR #3 OR #4 OR #5)                                                                                                                                                                                                           | 1873201     |
| #5 'lung disease'/exp                                                                                                                                                                                                               | 1873201     |
| #4 'ventilator associated Pneumonia'/exp                                                                                                                                                                                            | 11840       |
| #3 'Hospital acquired Pneumonia'/exp                                                                                                                                                                                                | 3314        |
| #2 'Pneumonia'/exp                                                                                                                                                                                                                  | 356800      |
| #1 'avibactam plus ceftazidime'/exp                                                                                                                                                                                                 | 1535        |



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

## 14. Apêndice II Estudos excluídos

### Quadro 01. Estudos Excluídos

| eq. | Título do artigo                                                                                                                                                                                                                                            | Nome do autor e data de publicação | Motivo de exclusão                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1º  | DI BELLA, S. et al. Resistance to ceftazidime/avibactam in infections and colonisations by KPC-producing Enterobacterales: a systematic review of observational clinical studies. Journal of global antimicrobial resistance, v. 25, p. 268–281, jun. 2021. | DI BELLA et al., 2021              | Revisão de literatura                                                                                                                  |
| 2º  | Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta-Analysis                                         | FIORE et al., 2020                 | Fora do PICO. ( As análises de eficácia foram realizadas em todas as infecções graves, não sendo possível avaliar somente a Pneumonia) |
| 3º  | BHOWMICK, T. Clinical Outcomes of Patient Subgroups in the TANGO II Study. Infectious Diseases and Therapy, v. 10, n. 1, p. 35–46, 2021.                                                                                                                    | BHOWMICK, 2021                     | Fora do PICO                                                                                                                           |
| 4º  | STERNBACH, N. et al. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: A systematic review and meta-                                                                                                                                                            | STERNBACH et al., 2018             | Fora do PICO. Trata-se de Revisão sistemática e meta-análise avaliando o medicamento para                                              |

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER**

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 73, n. 8, p. 2021–2029, 2018. Aug 1;73(8):2021-2029. doi: 10.1093/jac/dky124. PMID: 29659836.                                                                                                                                                              |                                    | tratamento de infecções complicadas intra-abdominais e do trato urinário (UTIs)                                                                                                                                                                   |
| 5º | WILSON, G. M. et al. Meta-analysis of randomized control trials evaluating new beta-lactamase combination antibiotics. Open Forum Infectious Diseases, v. 7, n. SUPPL 1, p. S802, 2020.                                                                                                                        | WILSON et al., 2020                | Sem acesso aos dados completos (Resumo em congresso- Open Forum Infectious Diseases). Não apresenta os dados em separados para Pneumonia.                                                                                                         |
| 6º | WEISS, E. et al. Treatment of severe Hospital-acquired and ventilator-associated Pneumonia: A systematic review of inclusion and judgment criteria used in randomized controlled trials. Critical Care, v. 21, n. 1, 2017.                                                                                     | WEISS et al., 2017                 | Os estudos incluídos não incluíram o antibiótico em estudo.                                                                                                                                                                                       |
| 7º | TUON, F. F.; ROCHA, J. L.; FORMIGONI-PINTO, M. R. Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime-avibactam: a systematic review. Infection, v. 46, n. 2, p. 165–181, abr. 2018.                                                                                                                 | TUON; ROCHA; FORMIGONI-PINTO, 2018 | Não possuía a metodologia de uma revisão sistemática e sim de uma revisão integrativa                                                                                                                                                             |
| 8º | IOVLEVA, A. et al. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam in treatment of pulmonary infections by imipenem resistant pseudomonas aeruginosa. Open Forum Infectious Diseases, v. 3, 2016.                                                                                                             | IOVLEVA et al., 2016               | Fora do PICO. Sem acesso aos dados completos (Resumo em congresso- Open Forum Infectious Diseases). Não foi apresentado comparações com teste estatísticos                                                                                        |
| 9º | KAYE, K. S. et al. Clinical outcomes of serious infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) in TANGO II, a phase 3, randomized, multi-national, open-label trial of meropenem-vaborbactam (M-V) vs. best available therapy (BAT). Open Forum Infectious Diseases, v. 4, p. S534–S535, 2017 | KAYE et al., 2017                  | Sem acesso aos dados completos (Resumo em congresso- Open Forum Infectious Diseases). Análise de 72 pacientes somente 05 possuía Pneumonia bacteriana Adquirida em Hospital ou associada à Ventilação e os dados não foram analisados em separado |



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                   |                                                                                                                                                                                                              |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10º | CHENG, K. et al. Safety Profile of Ceftazidime-Avibactam: Pooled Data from the Adult Phase II and Phase III Clinical Trial Programme. Drug Saf, v. 43, n. 8, p. 751–766, 2020.                                                                                                                 | CHENG et al., 2020                | Fora do PICO (somente dados de segurança)                                                                                                                                                                    |
| 11º | LIN, L.-Y. et al. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam and comparator agents against enterobacterales and pseudomonas aeruginosa with overexpression of ampc $\beta$ -lactamase from phase 3 clinical trials. Open Forum Infectious Diseases, v. 7, n. SUPPL 1, p. S792–S793, 2020. | LIN et al., 2020                  | Fora do PICO. Sem acesso aos dados completos (Resumo em congresso- Open Forum Infectious Diseases). Estudo In Vitro                                                                                          |
| 12º | MENDES, R. E. et al. $\beta$ -lactamase characterization of baseline pseudomonas aeruginosa (PSA) from five ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) phase 3 clinical trials. Open Forum Infectious Diseases, v. 4, p. S130, 2017                                                                       | MENDES et al., 2017               | Fora do PICO. Sem acesso aos dados completos (Resumo em congresso- Open Forum Infectious Diseases). Estudo para caracterizar a $\beta$ -lactamase das Pseudomonas aeruginosa de 05 ensaios clínicos fase 03. |
| 13º | SANTEVECCHI, B. A.; SMITH, T. T.; MACVANE, S. H. Clinical experience with ceftazidime/avibactam for treatment of antibiotic-resistant organisms other than Klebsiella Pneumoniae. International journal of antimicrobial agents, v. 51, n. 4, p. 629–635, abr. 2018.                           | SANTEVECCHI; SMITH; MACVANE, 2018 | Fora do critério de inclusão. Estudo de caso com 10 pacientes.                                                                                                                                               |
| 14º | WUNDERINK, R. G. et al. Effect and Safety of meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. Infect Dis Ther, v. 7, n. 4, p. 439–455, 2018.                                   | WUNDERINK et al., 2018            | Fora do PICO. Comparou meropenem/avibactam versus a melhor terapia disponível, assim, não há dados específicos para ceftazidima/avibactam                                                                    |



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15º | LIN, W.-T.; LAI, C.-C.; CHEONG, C.-U. Novel $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase combination versus meropenem for treating nosocomial Pneumonia. Antibiotics, v. 8, n. 4, 2019.                                                                                                                                                          | LIN; LAI; CHEONG, 2019 | Fora do PICO (Analisou o estudo ASPECT-NP que comparou meropenem com ceftolozana/tazobactam e o estudo REPROVE que já está na análise do parecer)                                                                                                                                                                 |
| 16º | TORRES, A. et al. Phase 3, Randomized, double-blind noninferiority (NI) study of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) vs. meropenem (MER) in the treatment of patients with Hospital-acquired bacterial Pneumonia and ventilator-associated bacterial Pneumonia (HABP/VABP): Analyses . Open Forum Infectious Diseases, v. 4, p. S535, 2017. | TORRES et al., 2017    | Publicado em forma de pôster, no congresso-Open Forum Infectious Diseases em 2017, porém trouxe os mesmos dados do artigo Torres et al 2019 publicado de forma completa. ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483139/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483139/</a> )            |
| 17º | ISLER, B. et al. Is ceftazidime/avibactam an option for serious infections due to extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-And ampc-producing enterobacterales?: A systematic review and meta-analysis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 65, n. 1, 2021                                                                           | ISLER et al., 2021     | Essa revisão sistemática com meta-análise dos 07 (sete) estudos incluídos somente um estudo tiveram pacientes com Pneumonia Adquirida em Hospital e associada à Ventilação Mecânica, Torres et al., 2018 já incluído no parecer.                                                                                  |
| 18º | WILSON, G. M. et al. Meta-analysis of Clinical Outcomes Using Ceftazidime/Avibactam, Ceftolozane/Tazobactam, and meropenem/Vaborbactam for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections. Open Forum Infectious Diseases, v. 8, n. 2, 2021.                                                                             | WILSON et al., 2021    | Revisão sistemática com meta-análise para determinar a eficácia de ceftolozane/tazobactam (C/T), em estudos observacionais para o tratamento de infecções gram-negativas multirresistentes. Não apresenta dados em separados para Pneumonia Adquirida em Hospital e associada à Ventilação Mecânica. Fora do PICO |

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER**

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                      |                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19º | NAIK, M.; ADHAV, C.; GUPTA, P. Indian experience with ceftazidime-avibactam used in treatment of serious infections in ICU setting: Subset analysis from the REPROVE and RECLAIM trials. Critical Care, v. 23, 2019.                                                              | NAIK et al., 2019    | Estudo que analisou um subgrupo de dois estudos, porém, sem dados separados para a doença em questão. Fora do PICO                                                                                            |
| 20º | MAZUSKI, J. E. et al. Clinical and Microbiological Outcomes of Ceftazidime-Avibactam Treatment in Adults with Gram-Negative Bacteremia: A Subset Analysis from the Phase 3 Clinical Trial Program. Infectious Diseases and Therapy, 2021.                                         | MAZUSK et al., 2021  | Fora do PICO. Os autores analisaram os estudos RECLAIM e RECLAIM 3, RECAPTURE, REPRISE E REPROVE. Somente este último tratava-se de Pneumonia nosocomial, no entanto, esse estudo foi avaliado nesse parecer. |
| 21º | STONE, G. G. et al. Clinical activity of ceftazidime/avibactam against MDR Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa: pooled data from the ceftazidime/avibactam Phase III clinical trial programme. J Antimicrob Chemother, v. 73, n. 9, p. 2519–2523, 2018.                 | STONE et al., 2018   | Fora do PICO. Os autores analisaram os estudos RECLAIM 1, 2 e 3, RECAPTURE, REPRISE E REPROVE. Somente este último tratava-se de Pneumonia nosocomial, no entanto, esse estudo foi avaliado nesse parecer.    |
| 22º | SHIELDS, R. K. et al. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. Antimicrobial agents and chemotherapy, v. 62, n. 5, maio 2018. | SHIELDS et al., 2018 | Fora do PICO. Série de casos – que avaliou fatores de risco para falhas no tratamento com ceftazidima-avibactam.                                                                                              |



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER