

## Utilização de aminoglicosídeos como estratégia terapêutica para combater infecções causadas por enterobactérias produtoras de $\beta$ -lactamases de espectro estendido

Use of aminoglycosides as a therapeutic strategy to fight infections caused by Enterobacteriaceae that produce extended-spectrum  $\beta$ -lactamases

Uso de aminoglucósidos como estrategia terapéutica para combatir infecciones causadas por Enterobacteriaceae productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido

Recebido: 12/01/2022 | Revisado: 21/01/2022 | Aceito: 04/02/2022 | Publicado: 06/02/2022

**Júlio Eduardo Barbosa da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6101-0606>

Faculdade São Miguel, Brasil

E-mail: [julio\\_barbosa100@outlook.com](mailto:julio_barbosa100@outlook.com)

**Jaqueline Barbosa de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9683-5536>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [jaqueline.bsouza@ufpe.br](mailto:jaqueline.bsouza@ufpe.br)

**Daniel Charles dos Santos Macêdo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2356-5149>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [daniel.csmacedo@ufpe.br](mailto:daniel.csmacedo@ufpe.br)

**Maria Clara de Sousa Arruda Barros**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9592-5238>

Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco, Brasil

E-mail: [farmmclara04@gmail.com](mailto:farmmclara04@gmail.com)

**Luís André de Almeida Campos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9849-922X>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [luis.andre@ufpe.br](mailto:luis.andre@ufpe.br)

**Sérgio Dias da Costa Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2501-3284>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [sergio\\_dias16@hotmail.com](mailto:sergio_dias16@hotmail.com)

**Rafaela de Siqueira Ferraz-Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7473-0116>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [rafa\\_s\\_ferraz@hotmail.com](mailto:rafa_s_ferraz@hotmail.com)

**Isabella Macário Ferro Cavalcanti**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7889-3502>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [isabella.cavalcanti@ufpe.br](mailto:isabella.cavalcanti@ufpe.br)

### Resumo

O tratamento de infecções causadas por enterobactérias produtoras de enzimas  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs) está cada vez mais desafiador, de forma que o uso indiscriminado e exacerbado de antibióticos promoveu a resistência e disseminação bacteriana destes patógenos, tornando o tratamento destas bactérias um desafio para a saúde pública. Levando em consideração que os aminoglicosídeos são os antibióticos indicados para o tratamento clínico de infecções causadas pelas enterobactérias, o objetivo dessa revisão foi descrever a utilização e eficácia dos aminoglicosídeos como estratégia terapêutica para combater as infecções causadas por enterobactérias produtoras de ESBLs. Foi realizada uma revisão bibliográfica através de buscas nas bases PubMed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Scholar Google, selecionando artigos publicados entre 2011 a 2020, em inglês, com os seguintes descritores: Bactérias gram-negativas, Resistência e Infecções. Os resultados mostraram que a plazomicina apresenta eficácia frente a cepas de *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp. produtoras de ESBLs, enquanto gentamicina, tobramicina e apramicina apresentam eficácia frente a *E. coli*, *Burkholderia* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. e *Klebsiella* spp. produtoras de ESBLs. Com relação à terapia combinada, pode-se observar que a combinação entre dois aminoglicosídeos ou entre aminoglicosídeos e outros antibióticos promoveram efeito sinérgico quando comparado com a monoterapia frente a *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Enterobacter cloacae* e

principalmente *Klebsiella pneumonia* produtoras de ESBLs. Portanto, os aminoglicosídeos vêm demonstrando grande potencial frente a esse grupo de bactérias as quais representam um grande desafio para a classe médica.

**Palavras-chave:** Infecções bacterianas;  $\beta$ -lactamases de espectro estendido; Enterobactérias; Antibióticos.

#### Abstract

The treatment of infections caused by enterobacteria that produce extended-spectrum  $\beta$ -lactamases enzymes (ESBLs) is increasingly challenging, so that the indiscriminate and exacerbated use of antibiotics has promoted bacterial resistance and dissemination of these pathogens, making the treatment of these bacteria a public health challenge. Taking into account that aminoglycosides are the antibiotics indicated for the clinical treatment of infections caused by enterobacteria, the objective of this review was to describe the use and effectiveness of aminoglycosides as a therapeutic strategy to combat infections caused by enterobacteria that produce ESBLs. A bibliographic review was carried out through searches in PubMed, Scientific Electronic Library On-line (SCIELO) and Google Scholar databases, selecting articles published between 2011 and 2020, in English, with the following descriptors: Gram-negative bacteria, Resistance and Infections. The results showed that plazomycin is effective against strains of *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp. producing ESBLs, while gentamicin, tobramycin and apramycin are effective against *E. coli*, *Burkholderia* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. and *Klebsiella* spp. ESBL producers. Regarding the combination therapy, it can be observed that the combination between two aminoglycosides or between aminoglycosides and other antibiotics promoted a synergistic effect when compared with the monotherapy against *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Enterobacter cloacae* and mainly *Klebsiella pneumonia* producing ESBLs. Therefore, aminoglycosides have shown great potential against this group of bacteria, which represent a great challenge for the medical profession.

**Keywords:** Bacterial infections; Extended spectrum  $\beta$ -lactamases; Enterobacteria; Antibiotics.

#### Resumen

El tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de enzimas  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) es cada vez más desafiante, por lo que el uso indiscriminado y exacerbado de antibióticos ha promovido la resistencia bacteriana y la diseminación de estos patógenos, convirtiendo el tratamiento de estas bacterias en un tema de interés público. reto de salud. Teniendo en cuenta que los aminoglucósidos son los antibióticos indicados para el tratamiento clínico de las infecciones por enterobacterias, el objetivo de esta revisión fue describir el uso y la efectividad de los aminoglucósidos como estrategia terapéutica para combatir las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE. Se realizó una revisión bibliográfica a través de búsquedas en las bases de datos PubMed, Scientific Electronic Library On-line (SCIELO) y Google Scholar, seleccionando artículos publicados entre 2011 y 2020, en idioma inglés, con los siguientes descriptores: Bacterias gram-negativas, Resistencia e Infecciones. Los resultados mostraron que la plazomicina es efectiva contra cepas de *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. que producen ESBL, mientras que la gentamicina, la tobramicina y la apramicina son eficaces contra *E. coli*, *Burkholderia* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. y *Klebsiella* spp. productores de ESBL. En cuanto a la terapia combinada, se puede observar que la combinación entre dos aminoglucósidos o entre aminoglucósidos y otros antibióticos promovió un efecto sinérgico cuando se comparó con la monoterapia contra *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Enterobacter cloacae* y principalmente *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE. Por lo tanto, los aminoglucósidos han mostrado un gran potencial contra este grupo de bacterias, lo que representa un gran desafío para la profesión médica.

**Palabras clave:** Infecciones bacterianas;  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido; Enterobacterias; Antibióticos.

## 1. Introdução

O nível de resistência bacteriana a antibióticos vem aumentando, principalmente entre as bactérias gram-negativas, impactando negativamente a economia e a saúde pública mundial. Dentre as famílias de bactérias gram-negativas, a família *Enterobacteriaceae* são as que mais produzem enzimas  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs) e carbapenemases (Karaiskos et al., 2019). As ESBLs são enzimas que hidrolisam fármacos  $\beta$ -lactâmicos como ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima, dentre outros (Ghafourian et al., 2014).

A literatura relata que as Enterobactérias produtoras de ESBLs são capazes de causar enfermidades de difícil tratamento em humanos, como infecções no trato urinário, infecções intra-abdominais, infecções no trato respiratório e bacteremias, levando assim ao aumentando a taxa de mortalidade nos pacientes (Dhillon; John, 2012). Essas complicações hospitalares são relacionadas ao uso exacerbado de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e carbapenêmicos como medida profilática (Dhillon & Clark, 2012; Omrani & Almaghrabi, 2017; Almugadam et al., 2018a; Derin et al., 2020).

Na busca por antibióticos mais eficazes no combate a estes patógenos, a utilização de outros antibióticos como os aminoglicosídeos vem sendo considerada devido a relatos de sua eficácia frente às *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBLs (Böttger & Crich, 2019). Os aminoglicosídeos são antibióticos derivados de acnomicetos e possuem um amplo espectro de utilização clínica (Krause et al., 2016; Bruni et al., 2020), porém possuem alguns efeitos adversos, como nefrotoxicidade e ototoxicidade (Pagkalis et al., 2011). Apesar da toxicidade já relatada, pesquisas mostram melhor eficácia dos aminoglicosídeos quando comparados com outros antibióticos frente à enterobactérias produtoras de ESBLs (Castanheira et al., 2018a; Saravolatz & Stein, 2020). Além da monoterapia com aminoglicosídeos, alguns casos mostram que a terapia combinada entre aminoglicosídeos ou aminoglicosídeos e outros fármacos pode provocar efeito sinérgico entre os fármacos quando comparada a monoterapia (Rodríguez-Avial et al., 2015; Mikhail et al., 2019).

Assim, o objetivo dessa revisão foi descrever a utilização e eficácia dos aminoglicosídeos como estratégia terapêutica para o combate das infecções causadas por enterobactérias produtoras de ESBLs.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa do tipo exploratória através de buscas nas bases eletrônicas nacionais e internacionais PubMed, Scientific Electronic Library On-line (SCIELO) e Scholar Google (Google Acadêmico), selecionando artigos publicados entre 2011 a 2020 apenas em inglês sobre o tema utilizando os seguintes descritores: Bactérias gram-negativas, Resistência e Infecções (Estrela, 2018).

## 3. Resultados e Discussão

### 3.1 Enterobactérias: características, resistência aos $\beta$ -lactâmicos e infecções

As enterobactérias são bastonetes gram-negativos que habitam naturalmente o trato intestinal de humanos e animais, porém em algumas situações essas bactérias, como por exemplo, *E. coli* e *K. pneumoniae*, podem causar doenças em humanos, precisando então serem combatidas com antibióticos, (Dhillon et al., 2012; Almugadam et al., 2018b). No entanto, o surgimento de resistência bacteriana entre as enterobactérias tem sido cada vez maior em todo o mundo, tornando-as uma ameaça à sociedade (Almugadam et al., 2018b).

A resistência bacteriana a antibióticos é uma preocupação científica e de saúde pública para ambientes hospitalares e comunitários (Shaikh et al., 2015). As Enterobactérias podem produzir enzimas ESBLs capazes de degradar fármacos da classe dos  $\beta$ -lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas, além das enzimas carbapenemases que degradam todos os fármacos da classe dos  $\beta$ -lactâmicos (Bush, 2013; Shaikh et al., 2015; Bush & Bradford, 2019; Gutiérrez-Gutiérrez & Rodríguez-Baño, 2019).

As  $\beta$ -lactamases podem ser carregadas por cromossomos ou plasmídeos e correspondem a um grupo de mais de 1.300 tipos de enzimas distintas identificadas. Essas enzimas representam um grande desafio na área da saúde devido as complicações que acarretam, principalmente no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-negativas, como a resistência aos antibióticos utilizados frente a essas bactérias, podendo levar o paciente a óbito (Bush & Fisher, 2011; Dhillon & Clark, 2012; Bush, 2013). Essas enzimas hidrolisam as ligações amida do anel  $\beta$ -lactâmico, sendo considerado um mecanismo de resistência primário das bactérias (Tooke et al., 2019). Atualmente, existem em torno de 2.800 enzimas com este mecanismo de ação, produzidas naturalmente para proteger as bactérias da ação dos fármacos  $\beta$ -lactâmicos (Bush, 2018). As ESBLs podem ser classificadas em vários grupos de acordo com a homologia de sequência de aminoácidos (Shaikh et al., 2015), dentre elas, as serinas do sítio ativo pertencentes às classes A, C e D, além das ESBLs dependentes de zinco, também chamadas de metalo- $\beta$ -lactamases, pertencentes à classe B (Tooke et al., 2019).

Naturalmente algumas bactérias já produzem  $\beta$ -lactamases para se protegerem de outras bactérias produtoras de  $\beta$ -lactâmicos, porém a produção dessas enzimas se intensificou após a exposição frequente das bactérias aos agentes antimicrobianos da classe dos  $\beta$ -lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos (BUSH, 2018). A disseminação de bactérias produtoras de ESBLs também se tornou um problema devido a disseminação plasmidial de forma vertical entre bactérias da maioria dos genes produtores destas enzimas e a superexpressão do gene *AmpC* cromossômico relatado em *Enterobacteriaceae* humana e animal (Bush, 2013; Haenni et al., 2014).

Embora novas enzimas ESBLs sejam frequentemente identificadas, as enzimas CTX-M-14 e CTX-M-15 são as mais prevalentes na vigilância global (Bush & Fisher, 2011; Bush, 2013), de forma que tais enzimas podem ser encontradas em bactérias da espécie *Escherichia coli*, bem como nos gêneros *Serratia*, *Providencia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, entre outras (Bush et al., 2011; Bush, 2013; Philippon, 2013; Cheng et al., 2019).

A ocorrência de *Enterobacteriaceae* resistentes aos  $\beta$ -lactâmicos tornou-se um desafio para a classe médica, uma vez que reduz o número de fármacos disponíveis para combater tais bactérias, o que pode resultar em altas taxas de mortalidade (Almugadam et al., 2018b). Sua disseminação em hospitais vem atingindo níveis críticos, provocada pelo consumo excessivo de carbapenêmicos, principalmente em pacientes com pneumonia associada à ventilação e com possível suspeita de sepse nosocomial (Barbier et al., 2018). Além disso, as Enterobactérias produtoras de ESBLs também podem colonizar o trato digestivo de pacientes internados em UTI, como consequência do uso exacerbado de  $\beta$ -lactâmicos e carbapenêmicos de primeira opção durante a internação (Detsis et al., 2017).

O tratamento de infecções do trato urinário (ITU), normalmente causadas pela *E. coli*, pode ser complicado devido à resistência dessa bactéria aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, uma vez que no estudo realizado por Nikolić et al. (2018), os autores identificaram em pacientes internados em ITUs e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) cepas de *E. coli* expressando os genes *TEM*, *SHV* e *CTX-M*, isto é, genes que codificam enzimas  $\beta$ -lactamases. Devido a esses achados, a seleção de antibióticos para o tratamento dessas infecções torna-se mais restrito, principalmente em pacientes com DPOC.

Saravanan et al. (2018) relataram que a prevalência de enterobactérias produtoras de ESBLs em diferentes países da África estão associadas ao aumento de mortalidade no continente. Dentre as regiões, a África do Norte e África Ocidental foram as regiões onde prevaleceram as classes A e D de ESBLs com o gene *CTX-M-15*.

Kizilca et al. (2012) realizaram um estudo onde diagnosticaram 344 crianças com ITU no Departamento de Nefrologia Pediátrica do Hospital Filhos e Maternidade Bakirkoy. Dentre o total de pacientes, 148 crianças apresentaram infecções causadas por enterobactérias produtoras de ESBLs, sendo a *E. coli* e a *Klebsiella* sp. as mais prevalentes. Os pesquisadores separaram os pacientes por categorias como idade, sexo, profilaxia com uso de cefalosporina, intervenção cirúrgica, dentre outros aspectos, e concluíram que a longa duração do uso de cefalosporina como profilaxia, hospitalização nos últimos 3 meses e cateterismo foram considerados fatores para a incidência de infecções causadas por enterobactérias produtoras de ESBLs.

Em Uganda, Kateregga et al. (2015) coletaram 245 amostras como pus, urina, sangue e LCR de pacientes da enfermaria do Hospital Mulago. Cerca de 47% das amostras continham enterobactérias e dentre esses isolados, 62% eram produtoras de ESBLs, onde a *E. coli* foi a mais prevalente.

No período entre janeiro de 2012 a dezembro de 2016, Park et al. (2017) revisaram prontuários de pacientes a partir de 19 anos que foram internados com ITU em um Hospital Universitário de Seul na Coreia do Sul. Após revisão, 1134 pacientes foram incluídos no estudo onde 1.009 casos de infecções foram causadas por bactérias gram-negativas, dentre elas, *E. coli*, *Klebsiella* spp. e *Citrobacter* spp. 118 dessas infecções foram causadas por enterobactérias produtoras de ESBLs.

Todos esses estudos mostram os altos níveis de infecção e grandes complicações causadas pelas enterobactérias produtoras de ESBLs. Então, estudos sobre a utilização de novos antibióticos ou já existentes, como os aminoglicosídeos, frente a essas bactérias podem ser de grande importância para a classe médica.

### 3.2 Utilização de aminoglicosídeos frente a enterobactérias produtoras de ESBLs

Os aminoglicosídeos são antibióticos naturais ou semissintéticos de amplo espectro derivados de actinomicetos (Krause et al., 2016). A potência desta classe baseia-se na farmacocinética e farmacodinâmica (Krause et al., 2016; Böttger et al., 2019; Bruni et al., 2020). Alguns desses antibióticos, como gentamicina, amicacina, plazomicina e tobramicina, são considerados de grande importância no uso clínico devido a sua eficácia e baixo custo, apesar de sua nefrotoxicidade e ototoxicidade (Nagai et al., 2014).

A utilização dos aminoglicosídeos para infecções causadas por bactérias gram-negativas vem sendo considerada, sendo indicados quando há a necessidade clínica de antibióticos bactericidas para combater os microrganismos produtores de ESBLs e também nos casos de tratamento de sepse e choque séptico (Avent et al., 2011; Pagkalis et al., 2011; Böttger et al., 2019).

Várias pesquisas mostram a utilização dos aminoglicosídeos como opção terapêutica frente a enterobactérias produtoras de ESBLs (Tabela 1) (Jackson et al., 2013; Krause et al., 2016). Um exemplo é o estudo realizado por Park et al. (2017) que evidenciaram a eficácia de amicacina *in vitro* frente a enterobactérias ESBLs isoladas da urina de pacientes com ITU em Seul na Coreia do Sul.

Castanheira et al. (2018a) utilizaram a plazomicina frente a 4.680 cepas de Enterobactérias, incluindo as resistentes aos carbapenêmicos isoladas de 45 hospitais de 26 países da Europa como França, Alemanha, Grécia e Itália. As bactérias foram isoladas de pacientes com infecções na corrente sanguínea, pneumonia, infecções na pele e infecções intra-abdominais.

**Tabela 1.** Utilização de aminoglicosídeos frente a *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBLs.

Bactéria	Aminoglicosídeos	CIM	Referência
<i>Burkholderia vietnamiensis</i>	Gentamicina Tobramicina	e 4µg/mL	Jassem et al., 2011
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	Plazomicina	1 µg/mL	Galani et al., 2012
<i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amicacina	1 µg/mL – 16 µg/mL	Lonchel et al., 2012
<i>Escherichia coli</i>	Amicacina	30 µg/mL	Yadav et al., 2015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gentamicina	8 µg/mL – 16 µg/mL	Shields et al., 2016
<i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	Plazomicina	4 µg/mL	Haidar et al., 2016
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , dentre outras	Plazomicina	2 µg/mL	Castanheira et al., 2018b
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Plazomicina	0,25 µg/mL – 1 µg/mL	Walkty et al., 2019
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter</i> , dentre outras	Apramicina	4 – 8 mg/L	Juhas et al., 2019
<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>	Plazomicina	≤ 2mg/mL	Clark et al., 2020

CIM: Concentração inibitória mínima. Fonte: Dados da pesquisa (2021).

Um dos aminoglicosídeos mais indicados é a plazomicina (ACHN-490), recentemente aprovado pela Food and Drug Administration para tratar infecções do trato urinário e pielonefrites causadas por *Enterobacteriaceae* multidroga-resistentes (MDRs) (Clark & Burgess, 2020). Segundo Saravolatz e Stein (2020) afirmaram que a plazomicina foi mais ativa comparada a outros aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina e tobramicina) onde a CIM da Plazomicina foi de 0,5 µg/mL a 1 µg/mL e os demais fármacos foi de 8 µg/L a 32 µg/mL frente a *E. coli* e *K. pneumoniae* produtoras de ESBLs.

Apesar dos relatos sobre a eficiência terapêutica significativa dos aminoglicosídeos em monoterapia, as bactérias resistentes aos fármacos continuam surgindo (Cantón et al., 2018). Então a utilização dos aminoglicosídeos em terapias combinadas durante o tratamento de enterobactérias produtoras de ESBLs pode ser uma alternativa clínica promissora (Bush & Fisher, 2011).

### 3.3 Terapia combinada com aminoglicosídeos frente à enterobactérias produtoras de ESBLs

Infecções causadas por Enterobactérias produtoras de ESBLs são consideradas graves e estão associadas à alta mortalidade (Pana & Zaoutis, 2018). Devido a limitação de opções de antimicrobianos, pesquisas mostram a atividade sinérgica de aminoglicosídeos frente a esses patógenos (Tabela 2). Rodríguez-Avial et al. (2015) compararam a atividade da plazomicina em monoterapia ou em combinação com a gentamicina, tobramicina, amicacina ou colistina, frente a *K. pneumoniae* produtora de carbapenemase isoladas de amostras clínicas como urina, pus e sangue de pacientes internados no Hospital Clínico San Carlos em Madrid. 164 cepas foram isoladas e a combinação de plazomicina e colistina apresentou maior sinergia inibindo o crescimento de 60% dessas cepas quando comparado à monoterapia que inibiu de 20 a 25% dos isolados.

Tang et al. (2019) combinou gentamicina mais doxiciclina frente a treze isolados de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem isoladas de 17 hospitais em uma vigilância multicêntrica em Taiwan. Utilizaram a concentração de 1x MIC em combinação de gentamicina e doxiciclina por 24 horas, onde resultou em atividade bactericida de 80 a 100% dos isolados.

Abdelraouf et al. (2018) comparou a atividade da plazomicina em monoterapia e combinada com tegiciclina frente a *K. pneumoniae in vivo* utilizando camundongos com septicemia murina imunocompetente (SMI). Os autores avaliaram que a eficácia do tratamento foi determinada pela sobrevivência dos camundongos por 96 horas. Na monoterapia com plazomicina obtiveram cerca de 86% de sobrevivência. Já na terapia combinada de plazomicina e tegiciclina obtiveram sobrevivência de 100% dos camundongos, mostrando assim a eficácia da terapia combinada.

**Tabela 2.** Combinações sinérgicas de aminoglicosídeos com outros antibióticos frente a *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL.

Bactérias	Combinação de Fármacos	Referência
<i>Escherichia coli</i>	Gentamicina + L-arginina	Lebeaux et al., 2014
<i>Escherichia coli</i>	Tobramicina + tigeciclina	Ozbek et al., 2015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amicacina + tigeciclina	Ni et al., 2016
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Fosfomicina + amicacina	Yu et al., 2017
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter spp.</i>	Plazomicina + piperacilina; Plazomicina + ceftazidima	Thwaites et al., 2018
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amicacina + ceftazidima-avibactam	Mikhail et al., 2019
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>	Tobramicina + avibactam	Mataraci Kara et al., 2020

Fonte: Dados da pesquisa (2021).

Todos esses estudos comprovam a eficácia dos aminoglicosídeos frente a infecções causadas por *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBLs tanto com monoterapia quanto terapia combinada. No entanto, ainda são necessários estudos mais aprofundados sobre sua ação frente as enzimas degradadoras de  $\beta$ -lactâmicos para assim firmar a utilização dos aminoglicosídeos como tratamento frente a estas infecções.

#### 4. Conclusão

O tratamento de infecções bacterianas pode ser um desafio para a classe médica, principalmente infecções causadas por Enterobactérias produtoras de ESBLs. No entanto, os aminoglicosídeos vêm demonstrando grande potencial frente a essas bactérias resistentes, uma vez que a literatura relata a eficácia desta classe, tanto em esquemas terapêuticos que envolvem a monoterapia, quanto em esquemas de terapia combinada. Diante disso, a literatura destaca a importância farmacológica desta classe terapêutica na clínica, de forma que os aminoglicosídeos reforçam o arsenal terapêutico contra Enterobactérias produtoras de ESBLs.

#### Referências

- Abdelraouf, K., Kim, A., Krause, K. M., & Nicolau, D. P. (2018). *In vivo* efficacy of plazomicin alone or in combination with meropenem or tigecycline against *Enterobacteriaceae* isolates exhibiting various resistance mechanisms in an immunocompetent murine septicemia model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(8), e01074-18.
- Almugadam, B. S., Elbala, A. S., Elkheir, A. S. E., Mazid, M. A., & Osman, S. A. (2018a). Carbapenem resistance Enterobacteriaceae among wound. *Clinical Microbiology: Open Access*, 7(1), 01-03.
- Almugadam, B. S., Ali, N. O., Ahmed, A. B., Ahmed, E. B., & Wang, L. (2018b). Prevalence and antibiotics susceptibility patterns of carbapenem resistant Enterobacteriaceae. *Journal of Bacteriology & Mycology: Open Access*, 6(3), 187-190.
- Avent, M. L., Rogers, B. A., Cheng, A. C., & Paterson, D. L. (2011). Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Internal Medicine Journal*, 41(6), 441-449.
- Barbier, F., Bailly, S., Schwebel, C., Papazian, L., Azoulay, É., Kallel, H., Siami, S., Argaud, I., Marcotte, G., Misset, B., Reignier, J., Darmon, M., Zahar, J., Toledano, D.G., Montmollin, E., Souweine, B., Mourvillier, B., & Timsit, J. F. (2018). Infection-related ventilator-associated complications in ICU patients colonised with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Intensive Care Medicine*, 44(5), 616-626.
- Böttger, E. C., & Crich, D. (2019). Aminoglycosides: time for the resurrection of a neglected class of antibacterials? *ACS Infectious Diseases*, 6(2), 168-172.
- Bruni, G. N., & Kralj, J. M. (2020). Membrane voltage dysregulation driven by metabolic dysfunction underlies bactericidal activity of aminoglycosides. *Elife*, 9, e58706.
- Bush, K. (2018). Past and present perspectives on  $\beta$ -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(10), e01076-18.
- Bush, K. (2013). Proliferation and significance of clinically relevant  $\beta$ -lactamases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1277(1), 84-90.
- Bush, K., & Bradford, P. A. (2019). Interplay between  $\beta$ -lactamases and new  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Nature Reviews Microbiology*, 17(5), 295-306.
- Bush, K., & Fisher, J. F. (2011). Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new  $\beta$ -lactamases from gram-negative bacteria. *Annual Review of Microbiology*, 65, 455-478.
- Cantón, R., Loza, E., Aznar, J., Barrón-Adúriz, R., Calvo, J., Castillo, F. J., Cercenado, E., Cisterna, R., González-Romo, F., Luis López-Hontangas, J., Suárez-Barrenechea, A.I., Tubau, F., Molloy, B., López-Mendoza, D., & Group, S. S. W. (2018). Antimicrobial susceptibility trends and evolution of isolates with extended spectrum  $\beta$ -lactamases among Gram-negative organisms recovered during the SMART study in Spain (2011-2015). *Revista Española de Quimioterapia*, 31(2), 136.
- Castanheira, M., Deshpande, L. M., Woosley, L. N., Serio, A. W., Krause, K. M., & Flamm, R. K. (2018a). Activity of plazomicin compared with other aminoglycosides against isolates from European and adjacent countries, including *Enterobacteriaceae* molecularly characterized for aminoglycoside-modifying enzymes and other resistance mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(12), 3346-3354.
- Castanheira, M., Davis, A. P., Mendes, R. E., Serio, A. W., Krause, K. M., & Flamm, R. K. (2018b). *In vitro* activity of plazomicin against Gram-negative and Gram-positive isolates collected from US hospitals and comparative activities of aminoglycosides against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and isolates carrying carbapenemase genes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(8), e00313-18.
- Cabrero-Canguero, T., Álvarez-Marín, R., Labrador-Herrera, G., Smani, Y., Cordero-Matía, E., Pachón, J., & Pachón-Ibáñez, M. E. (2018). *In vitro* activity of pentamidine alone and in combination with aminoglycosides, tigecycline, rifampicin, and doripenem against clinical strains of carbapenemase-producing and/or colistin-resistant *Enterobacteriaceae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8(363).

- Cheng, M. P., Lee, R. S., Cheng, A. P., De L'Étoile-Morel, S., Demir, K., Yansouni, C. P., Harris, P.; Mcdonald, E. G & Lee, T. C. (2019). Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor therapy for potential AmpC-producing organisms: a systematic review and meta-analysis. In *Open Forum Infectious Diseases* (Vol. 6, No. 7, p. ofz248). US: Oxford University Press.
- Clark, J. A., & Burgess, D. S. (2020). Plazomicin: a new aminoglycoside in the fight against antimicrobial resistance. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 7, 1-15.
- Derin, O., Fonseca, L., Sanchez-Salas, R., & Roberts, M. J. (2020). Infectious complications of prostate biopsy: winning battles but not war. *World Journal of Urology*, 38(11).
- Detsis, M., Karanika, S., & Mylonakis, E. (2017). ICU acquisition rate, risk factors, and clinical significance of digestive tract colonization with extended-Spectrum Beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 45(4), 705-714.
- Dhillon, R. H. P., & Clark, J. (2012). ESBLs: a clear and present danger? *Critical Care Research and Practice*, 2012.
- Estrela, C. (2018). *Metodologia científica: ciência, ensino, pesquisa*. São Paulo, Brasil: Artes Médicas.
- Galani, I., Souli, M., Daikos, G. L., Chrysouli, Z., Poulakou, G., Psychogiou, M., Panagea, T.; Argyropoulou, A.; Stefanou, L.; Plakias, G.; Giamarellou, H. & Petrikos, G. (2012). Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* spp. from Athens, Greece. *Journal of Chemotherapy*, 24(4), 191-194.
- Ghafourian, S., Sadeghifard, N., Soheili, S., & Sekawi, Z. (2015). Extended spectrum beta-lactamases: definition, classification and epidemiology. *Current Issues in Molecular Biology*, 17(1), 11-22.
- Gutiérrez-Gutiérrez, B., & Rodríguez-Baño, J. (2019). Current options for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in different groups of patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(8), 932-942.
- Haenni, M., Châtre, P., & Madec, J. Y. (2014). Emergence of *Escherichia coli* producing extended-spectrum AmpC  $\beta$ -lactamases (ESAC) in animals. *Frontiers in Microbiology*, 5, 53.
- Haidar, G., Alkrouf, A., Cheng, S., Churilla, T. M., Churilla, B. M., Shields, R. K., Doi, Y., Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2016). Association between the presence of aminoglycoside-modifying enzymes and *in vitro* activity of gentamicin, tobramycin, amikacin, and plazomicin against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-and extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacter* species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(9), 5208-5214.
- Jackson, J., Chen, C., & Busing, K. (2013). Aminoglycosides: how should we use them in the 21st century?. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 26(6), 516-525.
- Jassem, A. N., Zlosnik, J. E., Henry, D. A., Hancock, R. E., Ernst, R. K., & Speert, D. P. (2011). *In vitro* susceptibility of *Burkholderia vietnamiensis* to aminoglycosides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(5), 2256-2264.
- Juhas, M., Widlake, E., Teo, J., Huseby, D. L., Tyrrell, J. M., Polikanov, Y. S., Ercan, O.; Petersson, A.; Cao, S.; Aboklaish, A. F.; Rominska, A.; Crich, D.; Bottger, E. C.; Walsh, T. R.; Hughes, D. & Hobbie, S. N. (2019). *In vitro* activity of apramycin against multidrug-, carbapenem-and aminoglycoside-resistant *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(4), 944-952.
- Karaiskos, I., Galani, I., Souli, M., & Giamarellou, H. (2019). Novel  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations: expectations for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 15(2), 133-149.
- Kateregg, J. N., Kantume, R., Atuhaire, C., Lubowa, M. N., & Ndokui, J. G. (2015). Phenotypic expression and prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in samples collected from patients in various wards of Mulago Hospital, Uganda. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 16(1), 1-6.
- Kizilca, O., Siraneci, R., Yilmaz, A., Hatipoglu, N., Ozturk, E., Kiyak, A., & Ozkok, D. (2012). Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatrics International*, 54(6), 858-862.
- Kofteridis, D. P., Andrianaki, A. M., Maraki, S., Mathioudaki, A., Plataki, M., Alexopoulou, C., Ioannou, P., Samonis, G., & Valachis, A. (2020). Treatment pattern, prognostic factors, and outcome in patients with infection due to pan-drug-resistant gram-negative bacteria. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 1-6.
- Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). Aminoglycosides: an overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(6), a027029.
- Lebeaux, D., Chauhan, A., Létoffé, S., Fischer, F., de Reuse, H., Beloin, C., & Ghigo, J. M. (2014). pH-mediated potentiation of aminoglycosides kills bacterial persisters and eradicates *in vivo* biofilms. *The Journal of Infectious Diseases*, 210(9), 1357-1366.
- Lonchel, C. M., Meex, C., Gangoué-Piéboji, J., Boreux, R., Assoumou, M. C. O., Melin, P., & De Mol, P. (2012). Proportion of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in community setting in Ngaoundere, Cameroon. *BMC Infectious Diseases*, 12(1), 1-7.
- Mataraci Kara, E., Yilmaz, M., İstanbullu Tosun, A., & Özbek Çelik, B. (2020). Evaluation of the synergy of ceftazidime/avibactam in combination with colistin, doripenem, levofloxacin, tigecycline, and tobramycin against OXA-48 producing *Enterobacteriales*. *Journal of Chemotherapy*, 32(4), 171-178.
- Mikhail, S., Singh, N. B., Kebriaei, R., Rice, S. A., Stamper, K. C., Castanheira, M., & Rybak, M. J. (2019). Evaluation of the synergy of ceftazidime-avibactam in combination with meropenem, amikacin, aztreonam, colistin, or fosfomycin against well-characterized multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(8), e00779-19.
- Nagai, J., & Takano, M. (2014). Entry of aminoglycosides into renal tubular epithelial cells via endocytosis-dependent and endocytosis-independent pathways. *Biochemical Pharmacology*, 90(4), 331-337.



- Nikolić, E., Brandmajer, T., Bokan, V., Ulyashova, M., & Rubtsova, M. (2018). Prevalence of *Escherichia coli* resistant to beta-lactam antibiotics among patients with chronic obstructive pulmonary disease and urinary tract infection. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 244(4), 271-277.
- Ni, W., Wei, C., Zhou, C., Zhao, J., Liang, B., Cui, J., Wang, R & Liu, Y. (2016). Tigecycline-amikacin combination effectively suppresses the selection of resistance in clinical isolates of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1304.
- Omrani, A. S., & Almaghrabi, R. S. (2017). Complications of hematopoietic stem cell transplantation: bacterial infections. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 10(4), 228-232.
- Ozbek, B., Mataracı-Kara, E., Er, S., Ozdamar, M., & Yilmaz, M. (2015). *In vitro* activities of colistin, tigecycline and tobramycin, alone or in combination, against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* strains. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 3(4), 278-282.
- Pagkalis, S., Mantadakis, E., Mavros, M. N., Ammari, C., & Falagas, M.E. (2011). Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs*, 71(17), 2277-2294.
- Pana, Z. D., & Zaoutis, T. (2018). Treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLs) infections: what have we learned until now?. *F1000Research*, 7.
- Park, J. J., Seo, Y. B., & Lee, J. (2017). Antimicrobial susceptibilities of *Enterobacteriaceae* in community-acquired urinary tract infections during a 5-year period: a single hospital study in Korea. *Infection & Chemotherapy*, 49(3), 184-193.
- Philippon, A. (2013). Les bêta-lactamases à spectre élargi ou étendu (BLSE). *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 28(5-6), 287-296.
- Rodríguez-Avial, I., Pena, I., Picazo, J. J., Rodríguez-Avial, C., & Culebras, E. (2015). *In vitro* activity of the next-generation aminoglycoside plazomicin alone and in combination with colistin, meropenem, fosfomicin or tigecycline against carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* strains. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 46(6), 616-621.
- Saravanan, M., Ramachandran, B., & Barabadi, H. (2018). The prevalence and drug resistance pattern of extended spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) producing *Enterobacteriaceae* in Africa. *Microbial Pathogenesis*, 114, 180-192.
- Saravolatz, L. D., & Stein, G. E. (2020). Plazomicin: a new aminoglycoside. *Clinical Infectious Diseases*, 70(4), 704-709.
- Shaikh, S., Fatima, J., Shakil, S., Rizvi, S. M. D., & Kamal, M. A. (2015). Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 22(1), 90-101.
- Shields, R. K., Clancy, C. J., Press, E. G., & Nguyen, M. H. (2016). Aminoglycosides for treatment of bacteremia due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(5), 3187-3192.
- Tang, H. J., Lai, C. C., Chen, C. C., Zhang, C. C., Weng, T. C., Chiu, Y. H., Toh, H. S.; Chiang, S. R.; Yu, W. L.; Ko, W. C & Chuang, Y. C. (2019). Colistin-sparing regimens against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolates: combination of tigecycline or doxycycline and gentamicin or amikacin. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 52(2), 273-281.
- Thwaites, M., Hall, D., Stoneburner, A., Shinabarger, D., Serio, A. W., Krause, K. M., Marra, A. & Pillar, C. (2018). Activity of plazomicin in combination with other antibiotics against multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 92(4), 338-345.
- Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Bragginton, E. C., Colenso, C. K., Hirvonen, V. H., Takebayashi, Y., & Spencer, J. (2019).  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *Journal of Molecular Biology*, 431(18), 3472-3500.
- Walkty, A., Karlowsky, J. A., Baxter, M. R., Adam, H. J., & Zhanel, G. G. (2019). *In vitro* activity of plazomicin against gram-negative and gram-positive bacterial pathogens isolated from patients in Canadian hospitals from 2013 to 2017 as part of the CANWARD surveillance study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(1), e02068-18.
- Yadav, K. K., Adhikari, N., Khadka, R., Pant, A. D., & Shah, B. (2015). Multidrug resistant *Enterobacteriaceae* and extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli*: a cross-sectional study in National Kidney Center, Nepal. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 4(1), 1-7.
- Yu, W., Zhou, K., Guo, L., Ji, J., Niu, T., Xiao, T., Shen, P & Xiao, Y. (2017). *In vitro* pharmacokinetics/pharmacodynamics evaluation of fosfomicin combined with amikacin or colistin against KPC2-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 246.