

O que há de novo?

Ceftarolina fosamila (Zinforo®) para infecções da pele e de tecidos moles, e para pneumonia adquirida na comunidade

Alessandra Russo de Freitas

As bactérias causadoras de doenças infecciosas estão cada vez mais resistentes aos tratamentos farmacológicos. Um dos desafios atuais no campo da saúde é lidar com o aumento da resistência das bactérias aos medicamentos, o que termina por diminuir a disponibilidade de antimicrobianos eficazes para o tratamento das infecções. Por esta razão, faz-se necessário o desenvolvimento de novos medicamentos efetivos para o combate a essas doenças^{1, 2, 3}, sem esquecer a imperiosa necessidade do controle e uso racional dos antibacterianos, a fim de se evitar o desenvolvimento de novos microrganismos multirresistentes.

O objetivo deste artigo será o de discutir a eficácia comparativa entre ceftarolina fosamila e as outras cefalosporinas, para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade.

Microrganismos multirresistentes

O uso indiscriminado de antimicrobianos tem sido o responsável pelo surgimento de cepas bacterianas multirresistentes⁴.

Apesar do lançamento de novas gerações de antibacterianos, seu uso irracional continua acarretando a resistência das bactérias a esses novos medicamentos e a seleção de microrganismos que se tornam resistentes a todas as opções terapêuticas disponíveis⁴.

As infecções por bactérias multirresistentes costumam ser causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina, enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*. Determinar o agente causal pode fornecer alguma indicação em relação à sua fonte, porém, certas bactérias têm especial significado, pois podem ocasionar grandes surtos de infecção em todo o hospital^{4, 5}.

Na última década, alguns antimicrobianos para o tratamento de infecções por microrganismos resistentes foram lançados, tais como dalbavancina, oritavancina, ceftarolina, ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam^{3, 5}.

Uma nova cefalosporina para o tratamento de microrganismos multirresistentes

Vários antimicrobianos, em particular as cefalosporinas, são utilizados no tratamento empírico das pneumonias adquiridas na comunidade que necessitam de tratamento hospitalar com a administração de medicamentos pela via intravenosa⁸, e para infecções graves da pele e dos tecidos moles. No caso da infecção ser causada por bactérias resistentes aos antibióticos usuais, encontram-se disponíveis outros, como a vancomicina⁸.

A ceftarolina fosamila é um antibiótico beta-lactâmico, um pró-fármaco, que é bio-

transformado em ceftarolina no organismo, e tem como mecanismo de ação a associação a proteínas ligadoras de penicilina (PLP), impedindo, na bactéria, a formação da parede da célula^{6,7}. É uma cefalosporina de 5ª geração com amplo espectro de atividade contra organismos Gram positivos e Gram negativos, e foi desenvolvida para ter ação contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes³.

Ceftarolina fosamila foi aprovada para comercialização, em 2010, pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA); em 2012, pela Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency* - EMA); e no Brasil, em 2014, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)^{3,9}.

No Brasil, a ceftarolina fosamila é comercializada pelo fabricante Astrazeneca do Brasil Ltda., sob o nome de Zinforo®, na forma de pó para solução para infusão (administração intravenosa), com indicação terapêutica para:

- Infecções complicadas de pele e de tecidos moles em adultos, causadas por *Staphylococcus aureus* sensíveis à ceftarolina fosamila e obtidos a partir de culturas de isolados desta bactéria, incluindo cepas resistentes à meticilina, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* e *Morganella morganii*.
- Pneumonia adquirida na comunidade em adultos, causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* e *Klebsiella pneumoniae* sensíveis à ceftarolina fosamila e obtidos a partir de culturas de isolados desta bactéria.

Em relação à eficácia e segurança da ceftarolina, quando comparada a outras cefalosporinas para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, há dois grandes ensaios clínicos controlados randomizados, o FOCUS 1 e 2, tendo o nome destes estudos se originado das letras que compõem o título ceFtarOnline Community-acquired pneUmonia trial vS ceftriaxone in hospitalized patients (FOCUS)^{10,11}. Uma das características é que, em ambos os ensaios clínicos, não foi utilizada a análise por intenção de tratar, uma estratégia em que até os pacientes que não aderiram ao tratamento, as perdas, são analisados no grupo em que foram originalmente alocados durante o processo de randomização, permitindo a distribuição equânime dos fatores de prognóstico em ambos os grupos, o intervenção e o controle/comparador¹². Os pesquisadores do ensaio FOCUS utilizaram a estratégia de análise por intenção de tratar modificada, abordagem esta que tem sido bastante observada atualmente em ensaios clínicos com conflitos de interesse, patrocinados pelas grandes indústrias farmacêuticas, com grande número de exclusões/perdas pós-randomização e quase sempre com achados clínicos muito favoráveis em relação ao desfecho avaliado¹³.

No ensaio FOCUS 1¹¹, foi avaliada a eficácia em termos de não inferioridade da ceftarolina em relação à ceftriaxona em dois grupos denominados clinicamente avaliável (CE), e análise por intenção de tratar modificada (MITTE). No grupo CE, tem-se que, dos 224 pacientes que receberam ceftarolina para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, 194 apresentaram cura clínica, e dos 234 pacientes que receberam ceftriaxona, 183 apresentaram o desfecho positivo, onde se tem [RR 1,1 (IC 95% 1,0172 a 1,2057)], levando a interpretar que, em relação ao desfecho cura clínica,

ceftarolina não se mostrou mais eficaz que ceftriaxona. No grupo onde foi utilizada a estratégia de análise por intenção de tratar modificada para avaliação da eficácia (MITTE), em relação ao desfecho cura clínica, tem-se que dos 291 pacientes que receberam ceftarolina para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, 244 manifestaram cura, e dos 300 pacientes que receberam ceftriaxona, 233 apresentaram também desfecho positivo, onde se tem [RR 1,07 (IC 95% 0,9977 a 1,1682)], levando a interpretar que, em relação ao desfecho cura clínica, ceftarolina não se mostrou mais eficaz que ceftriaxona¹¹.

A avaliação constante do boletim *La Revue Prescrire*, publicação francesa com informação independente sobre medicamentos, que havia categorizado a ceftarolina como não tendo apresentado nenhuma novidade do ponto de vista terapêutico, já assinalava que nos ensaios clínicos randomizados, em que esse medicamento foi comparado a outras cefalosporinas para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, não havia sido mostrada eficácia superior desse⁸.

É certo que a ceftarolina se mostra efetiva, apresentando perfis de segurança e de reações adversas semelhantes aos de outras cefalosporinas. Difere dos outros fármacos da mesma classe por apresentar peculiarmente uma cobertura estendida, devido ao fato de ter uma afinidade alta por um tipo específico de PLP, e também devido à sua afinidade por outras PLPs modificadas². Porém, é mais uma cefalosporina no mercado, e que precisa ser utilizada com toda a racionalidade, a fim de que bactérias não se tornem resistentes a mais esta opção terapêutica antimicrobiana recém-lançada.

Referências bibliográficas

1. Yim J, Molloy LM, Newland JG. Use of Ceftaroline Fosamil in Children: Review of Current Knowledge and its Application. *Infect Dis Ther*. 2017;6(1):57-67.
2. Garrison MW, Kawamura NM, Wen MM. Ceftaroline fosamil: a new cephalosporin active against resistant Gram-positive organisms including MRSA. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(10):1087-103.
3. Ghamrawi RJ, Neuner E, Rehm SJ. Ceftaroline fosamil: A super-cephalosporin? *Cleve Clin J Med*. 2015;82(7):437-44.
4. Crocomo T, others. Caracterização da variabilidade genética de bactérias causadoras de infecção hospitalar e comunitária, isoladas no Hospital Regional Hans Dieter Schmidt de Joinville-SC-Brasil, 2005. [acesso 8 jun 2017]. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/102969/212966.pdf?sequence=1>>.
5. Hahn AW, Jain R, Spach DH. New Approaches to Antibiotic Use and Review of Recently Approved Antimicrobial Agents. *Med Clin North Am*. 2016;100(4):911-26.
6. Ishikawa T, Matsunaga N, Tawada H, Kuroda N, Nakayama Y, Ishibashi Y, et al. TAK-599, a novel N-phosphono type prodrug of anti-MRSA cephalosporin T-91825: synthesis, physicochemical and pharmacological properties. *Bioorg Med Chem*. 2003;11(11):2427-37.
7. Drugdex System® Micromedex® [Internet]. Estados Unidos: MICROMEDEX. Disponível em: <www.micromedexsolutions.com>.
8. Rev Prescrire. Ceftaroline fosamil: just another intravenous antibiotic. 2013;33(359):657.
9. Portal I-Helps 3.0. His-Pruds Medicamentos: histórico de registro de medicamentos. [Internet]. São Paulo: Optionline - Health Environment Legal Prevention & Safety; Disponível em: <<http://www.i-helps.com>>.
10. Low DE, File TM, Eckburg PB, Talbot GH, David Friedland H, Lee J, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 3:iii33-44.
11. File TM, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 3:iii19-32.
12. Berwanger O, Guimarães HP, Avezum Á, Piegas LS. Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens Vol*. 2006;13(1):65-70.
13. Montedori A, Bonacini MI, Casazza G, Luchetta ML, Duca P, Cozzolino F, et al. Modified versus standard intention-to-treat reporting: Are there differences in methodological quality, sponsorship, and findings in randomized trials? A cross-sectional study. *Trials*. 2011;12:58.