



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

CAMILA SOARES NEVES

**DESFECHO CLÍNICO DE PACIENTES INFECTADOS POR GRAM NEGATIVOS
MULTIDROGA RESISTENTES EM TERAPIA INTENSIVA TRATADOS COM
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM E CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM**

RECIFE/PE

2022

CAMILA SOARES NEVES

**DESFECHO CLÍNICO DE PACIENTES INFECTADOS POR GRAM NEGATIVOS
MULTIDROGA RESISTENTES EM TERAPIA INTENSIVA TRATADOS COM
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM E CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Medicina Tropical.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Maria Amélia Vieira Maciel

Coorientador: Prof. Dr. Jailton Lobo da Costa Lima

Recife

2022

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

N518d Neves, Camila Soares.
Desfecho clínico de pacientes infectados por gram negativos multidroga resistentes em terapia intensiva tratados com ceftazidima/avibactam e ceftolozane/tazobactam / Camila Soares Neves. – 2022.
65 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientadora : Maria Amélia Vieira Maciel.
Coorientador : Jailton Lobo da Costa Lima.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Recife, 2022.

Inclui referências.

1. Infecções. 2. Terapêutica. 3. Bactérias Gram-Negativas. 4. β -lactamases de Espectro Estendido. 5. Bactérias Multidroga Resistentes. I. Maciel, Maria Amélia Vieira (Orientadora). II. Lima, Jailton Lobo da Costa (Coorientador). III. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2023-018)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS (CCM)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

CAMILA SOARES NEVES

**DESFECHO CLÍNICO DE PACIENTES INFECTADOS POR GRAM NEGATIVOS
MULTIDROGA RESISTENTES EM TERAPIA INTENSIVA TRATADOS COM
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM E CEFTOLOZANE/AZOBACTAM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestra em Medicina Tropical.

Aprovada em: 30/08/2022

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dra. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Danilo Elias Xavier (Examinador Externo)
Instituto Aggeu Magalhães - FIOCRUZ

Prof. Dr. Valdemir Vicente da Silva Júnior (Examinador Externo)
Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco (LACEN/

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que sempre guia meus passos e que vem me abençoando desde o início dessa jornada. O agradeço por ter me permitido chegar até aqui e por ter me ajudado a ultrapassar todas as barreiras que surgiram no caminho.

Aos meus pais, Ricardo Neves e Wayne Neves, por estarem sempre presentes em minha vida e apoiarem meus sonhos, não importando o quão difíceis estes fossem.

Ao meu noivo, Matheus Sena pela paciência, amor e motivação. Não só nessa caminhada, mas na vida. E por ter sido parte essencial na realização desse projeto.

A minha orientadora, Profa Dra. Maria Amélia Maciel, por ter acreditado em mim e nunca ter soltado minha mão durante todo o processo. Agradeço por toda a paciência, sabedoria e partilha de conhecimento.

Ao meu co-orientador, Prof Dr. Jailton Lobo, que ajudou de forma ímpar a enriquecer esse projeto mostrando sempre o caminho a seguir com muita leveza e dedicação

Ao colaborador Noel Guedes, que disponibilizou todo o acesso às informações necessárias nas UTIs para que a coleta de dados desse projeto fosse realizada.

As colaboradoras Profa Dra. Líbia Moura e Profa Dra. Betânia Melo, que participaram da minha banca de pré-projeto, ajudando a transformar e aprimorar a pesquisa.

Às minhas amigas Daniela Buonafina e Alana Thaís por terem me acolhido nessa nova etapa e terem me orientado em todo o processo do mestrado – do início ao fim.

Aos meus amigos Breno Melo, Thammys Babini e Luan Bernardo por terem me apoiado e me ajudado nas dificuldades dessa caminhada.

Ao Real Hospital Português e seus funcionários, que me acolheram com muito cuidado e atenção e que confiaram em mim, disponibilizando o que fosse necessário para realização desse projeto.

Ao professor Tiago Ferraz, da CCIH do RHP, por ter orientado como conseguir a lista dos pacientes necessários para o estudo em um momento que achávamos que seria impossível ter acesso aos dados.

Aos colegas da minha turma do mestrado, por termos conseguido embarcar nessa jornada, sempre nos ajudando e incentivando. Em especial aos meus colegas Célio Brandão, Felipe Peixe, Fernanda Calixto e Rebecca Dantas por sempre estarem lá para mim durante as dificuldades e receios nesses dois anos, e por podermos vibrar e comemorar juntos as nossas conquistas.

Aos professores do Departamento de Medicina Tropical por todo ensinamento e sabedoria compartilhados ao longo dessa caminhada.

Aos funcionários do Departamento de Medicina Tropical da UFPE, que sempre estão à frente para que tudo saia nos conformes e com funcionamento perfeito. Em especial a Neemias por sempre responder minhas mensagens e e-mails (e senhas perdidas), mesmo no final do expediente, e por alertar alguns prazos e matrículas.

Ao CNPq, pelo suporte financeiro, que facilitou a realização dessa pesquisa.

“Não devemos ter como lema “seja boa, doce menina, e deixe a inteligência para quem a possui”, mas sim, “Seja boa, doce menina, e não esqueça de ser o mais inteligente que puder”. (LEWIS, 1952, p.102)

RESUMO

Nas unidades de terapia intensiva (UTIs) as taxas de infecções variam entre 18% e 54%, sendo assim, cinco a dez vezes maiores do que os observados em outras unidades hospitalares, acompanhando uma taxa de mortalidade de 9% a 60%. Nas últimas décadas, o padrão de suscetibilidade mudou e as Gram-negativas (BGN) vêm tomando espaço e se tornando uma ameaça devido à grande frequência de multirresistência associado com a escassez às opções terapêuticas. No entanto, as drogas Ceftolozone/Tazobactam(C/T) e Ceftazidima/Avibactam (C/A), estão apresentando boa resposta clínica e microbiológica no tratamento de infecções nosocomiais graves. Diante disto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o desfecho clínico de pacientes com infecções graves por BGN MDRs tratados com C/T e C/A. Nosso estudo avaliou um total de 131 pacientes que receberam tratamento com C/T e C/A devido a infecções por BGN multidroga resistentes (MDR). As principais infecções foram do trato urinário (43,5%) e respiratórias (23,66%). *Pseudomonas aeruginosa* foi o agente que prevaleceu na avaliação das amostras (34,4%) seguido de *Klebsiella pneumoniae* (29,56%), 54,9% dos pacientes apresentaram uma resposta favorável, havendo negatificação da cultura em 66,4% das amostras, não havendo discrepância das negatificações quando comparadas as idades: 67,7% entre os jovens e 66% dos idosos. 62,59% dos pacientes apresentaram monoterapia com C/T e C/V, havendo uma melhor resposta com o uso da monoterapia à terapia combinada (58,62%vs41,38%). A taxa de mortalidade geral foi de 45,04%, sendo as infecções por BGN MDR responsáveis por 33,9% dessas mortes e as demais (66,1%) por fatores como doenças oncológicas, hematológicas e neurológicas degenerativas. 35,11% dos pacientes apresentaram alterações hematológicas, sendo destas 28,24% anemia, 4,5% trombocitopenia e 2,5% trombocitose. Ao uso de dispositivos invasivos, observou-se maior mortalidade nos pacientes com uso de ventilação mecânica (52%). Dessa forma, foi possível observar que a terapia com C/T e C/V resultou em boa resposta no desfecho clínico dos pacientes além de se tratar de drogas seguras quando avaliados os efeitos adversos.

Palavras-Chave: *infecção; tratamento; bactérias gram negativas; B-lactamases de espectro estendido; bactérias multidroga resistentes.*

ABSTRACT

In intensive care units (ICUs), infection rates range from 18% to 54%, thus being five to ten times higher than those observed in other hospital units, following a mortality rate of 9% to 60%. In recent decades, the pattern of susceptibility has changed and Gram-negatives (GNB) have become a threat due to the high frequency of multiresistance associated with scarcity of therapeutic options. However, the drugs Ceftolozone/Tazobactam (C/T) and Ceftazidima/Avibactam (C/A) are presenting good clinical and microbiological response in the treatment of severe nosocomial infections. Our study evaluated a total of 131 patients who received C/T and C/A treatment due to GNB multidrug resistant bacteria (MDR) infections. The main infections were urinary tract (43.5%) and respiratory (23.66%). *P.aeruginosa* was the agent that prevailed in the evaluation of samples (34.4%), followed by *K.pneumoniae* (29.56%). 54.96% of the patients presented a favorable response, with culture negative in 66.4% of the samples, with no discrepancy in the negatives when compared to the ages: 67.7% of the young people presented culture negative and 66% of the elderly. 62.59% of the patients presented monotherapy with C/T and C/V, with a better response with the use of monotherapy to combined therapy (58.62% vs 41.38%). The overall mortality rate was 45.04%, with GNB MDR bacterial infections responsible for 33.9% of these deaths and the other (66.1%) due to factors such as oncological, hematological and neurological degenerative diseases. 35.11% of the patients presented hematological alterations, of which 28.24% anemia, 4.5% thrombocytopenia and 2.5% thrombocytosis. The use of invasive devices observed higher mortality in patients using mechanical ventilation (52%). Thus, it is possible to observe that C/T and C/V present a good response in the clinical outcome of patients hospitalized with GNB MDR bacteria infections, besides being a safe administration drug when evaluating adverse effects.

KeyWords: *infection; treatment; gram negative bacteria; extended spectrum B-lactamases; multidrug resistant bacteria*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	INFEÇÕES HOSPITALARES EM UTIS RELACIONADAS A BACILOS GRAM NEGATIVAS (BGN).	13
2.2	BACILOS GRAM-NEGATIVOS MULTIDROGA RESISTENTES RELACIONADOS AS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA SAÚDE.....	15
2.3	MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA DAS BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS.....	18
2.3.1	Produção de enzimas que degradam ou modificam antibióticos	19
2.3.2	Redução da permeabilidade da membrana externa	23
2.3.3	Sistemas de Hiperexpressão de bombas de efluxo.	23
2.3.4	Alteração ou bloqueio do sítio de ligação.....	24
2.4	MÉTODOS FENOTÍPICOS PARA DETECÇÃO DE CARBAPENEMASES.....	25
2.5	DADOS GERAIS SOBRE OS ANTIMICROBIANOS EM ESTUDO E COMO ATUAM NA CÉLULA BACTERIANA.	27
2.5.1	Ceftazidima/Avibactam	27
2.5.2	Ceftolozone/ Tazobactam	29
2.6	OUTROS ANTIMICROBIANOS EM ENSAIOS CLÍNICOS PARA TRATAMENTO DE BGN MDR.....	31
2.6.1	Aztreonam/Avibactam.....	31
2.6.2	Cefepime/Enmetazobactam	31
2.6.3	Cefepime/Taniborbactam	31
2.6.4	Cefiderocol.....	32
2.6.5	Ceftaroline/Avibactam	32
2.6.6	Meropenem/Vaborbactam	32
3	OBJETIVOS.....	33

3.1 OBJETIVO GERAL	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	33
4 METODOLOGIA.	34
4.1 DESENHO DO ESTUDO	34
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	34
4.3 TAMANHO AMOSTRAL	34
4.4 LOCAL DO ESTUDO.....	35
4.6 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO	36
4.6.1 Variáveis Dependentes	36
4.6.2 Variáveis Independentes	36
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	37
6 RESULTADOS	38
7 DISCUSSÃO	44
8 CONCLUSÃO.....	47
9 REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

Bactérias Gram negativas (BGN) são uma das principais causas de infecções nosocomiais em pacientes graves (Burillo, Muñoz, Bouza, 2019) especialmente em pacientes que apresentam comorbidades prévias. (Rac, Goul, Bookstaver, et al., 2020). Carbapenêmicos são membros da classe de antibióticos β -lactâmicos e têm sido considerados como as drogas de último recurso para tratamento de BGN multidroga resistentes (MDR). (Tan, Ong, Ng, 2019), sendo urgente a necessidade de novas e eficazes terapias antibacterianas, pois as opções de antibióticos incluem altas doses medicamentosas e estratégias de combinação com Polimixinas, Tigeciclina, Fosfomicinas e aminoglicosídeos para maximizar a resposta do tratamento (Van Duin, Bonomo, 2016).

Os principais mecanismos responsáveis pelas resistências aos carbapenêmicos em *Enterobacteriales* destaca-se a produção das enzimas β -lactamases (Chia, Sengupta, Kukreja, et al., 2020) Estes mecanismos de resistências estão se disseminando mundialmente e levantando, conseqüentemente, a sérias preocupações públicas (Cultreta, Libanore, Barozzi, et al., 2020)

Ceftazidima/Avibactam (C/A) é uma cefalosporina combinada a um inibidor de β -lactamase que demonstrou eficácia no tratamento de infecções por *Enterobacteriales* produtoras de ESBL e *P. aeruginosa* MDR (Lucasti, Popescu, Ramesh, et al., 2013). Avibactam, diferentemente de outros inibidores de β -lactamase disponíveis, é reversível, o que permite que, ao invés de ser hidrolisado, se ligue a mais β -lactamase inibindo várias classes como A, C e D (Legacé-Wiens, Walkty, Karlowsky, 2014). Sua resposta microbiológica apresentou sucesso em isolados de *K. pneumoniae* e *E. coli* produtores de ESBLs em pacientes com baixa sensibilidade ao Ertapenem, Meropenem e Ceftazidima (Cultrera, Libanore, Barozzi, et al., 2020)

Ceftolozone/Tazobactam (C/T) é uma combinação de um inibidor de β -lactâmico (cefalosporina antipseudomonal) com um inibidor de β -lactamase (Murano, Yamanaka, Toda, et al., 2008) apresentando potente ação contra BGN, particularmente contra *P. aeruginosa*, tendo alta afinidade com a proteína de ligação à penicilina (PBP1b e PBP3), elevada permeabilidade de membrana externa, estabilidade contra AmpC β -lactamase (adenosina

monofosfato cíclico) e é menos afetada pelas bombas de efluxo, quando comparada a outros antibióticos (Nguyen, García, Gruenberg, et al., 2018; Balandin, Ballesteros, Luna, et al., 2021). A droga apresenta uma boa resposta no tratamento de infecções urinárias complicadas, intra-abdominais e pneumonias nosocomiais. (Kollef, Nováček, Kivistik, et al., 2019). Alguns especialistas recomendam tratamento com C/T para infecções invasivas de *P. aeruginosa* em pacientes com comorbidades subjacentes, por falha terapêutica com outras drogas e complicações como sepse ou choque séptico (Balandin, Ballesteros, Luna, et al., 2021).

Dessa forma, a compreensão da distribuição epidemiológica e detecção de microrganismos MDRs, observando suas características fenotípicas e/ou genéticas do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos em cada região é fundamental para a otimização de terapia antimicrobiana que apresente menor ônus ao paciente e um melhor desfecho clínico. Logo, o presente estudo teve como objetivo analisar variáveis relacionadas ao desfecho clínico e a ocorrência de reações adversas com o uso de C/A e C/T no tratamento de BGN MDR de pacientes internados em sete UTIs de um hospital privado de alta complexidade na cidade de Recife PE, durante o período de 2018 a 2021.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INFECÇÕES HOSPITALARES EM UTIS RELACIONADAS A BACILOS GRAM NEGATIVAS (BGN).

O surgimento de bactérias Gram-negativas multirresistentes adquiridas em hospitais, associadas com escasso desenvolvimento de novos antibióticos, chamou a atenção de comunidades científicas e não científicas (Gusmao; Dourado & Fiaccone, 2004; Wanmacher, 2009). Evidências sugerem que pacientes infectados por patógenos resistentes aos carbapenêmicos têm uma maior probabilidade de morbidade e mortalidade em comparação com aqueles infectados por patógenos suscetíveis a eles (Cai, Echols, Magee, et al., 2017)

As *Enterobacteriales* e os bacilos Gram-negativos não fermentadores (BGNNF) são importantes patógenos frequentes, particularmente em UTIs. Quando esses patógenos são resistentes à carbapenêmicos, se tornam um desafio devido à falta de agentes terapêuticos eficazes, sendo fortes preditores para mortalidade intra-hospitalar. O uso prévio de antibióticos de amplo espectro está entre os principais fatores de risco para resistência a estes medicamentos (Carmeli; Lidji & Shabtai, 2011; Marchaim; Perez; Lee, 2012). Logo, o uso empírico de antibióticos para o tratamento de infecções do trato urinário (ITU) tem aumentado significativamente a resistência de *Enterobacteriales*, especificamente dos principais uropatógenos *E. coli* e *K. pneumoniae*. (Zhang; Johnson; Zhang; et al., 2019). [Figura 1]

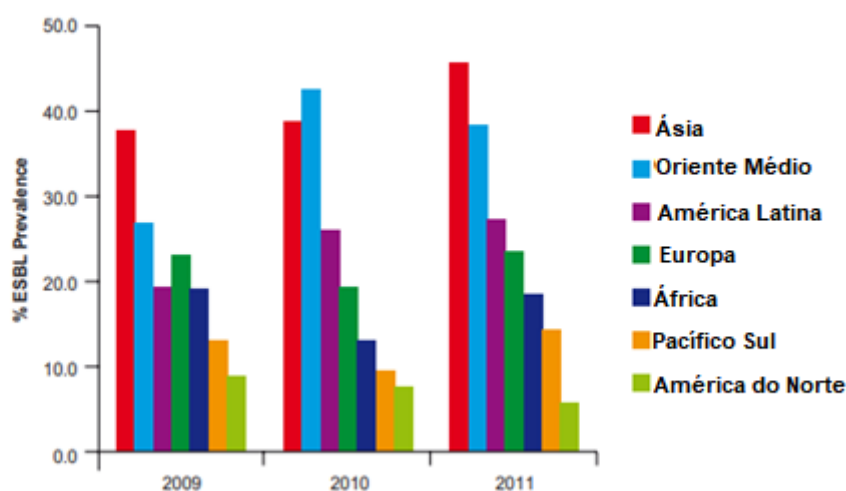
Em um estudo retrospectivo publicado em 2019, realizado em 45 países, que analisou a frequência de bactérias Gram-negativas MDR em corrente sanguínea ao longo de 20 anos, pôde-se observar que *E. coli* foi o patógeno mais prevalente (20,5%) seguido da *K. pneumoniae* (7,7%) e *P. aeruginosa* (5,3%). A prevalência de *Enterobacteriales* MDR aumentou de 6,2% em 1997- 2000 para 15,8% em 2013- 2016. As taxas de MDR foram mais altas entre os bacilos Gram-negativos não fermentadores, e a Colistina foi o único agente com atividade previsível contra o complexo *Acinetobacter baumannii-Acinetobacter calcoaceticus* (97% suscetível) (Diekema,; Hsueh & Mendes, 2019).

Em relação às β -lactamases de espectro estendido (ESBL), hoje representam importante grupo de β -lactamases envolvidos na resistência não só às cefalosporinas, mas também a outros antimicrobianos não β -lactâmicos. (Diekema, Hsueh, Mendes, et al., 2019). As cepas

produtoras de ESBL geralmente mostram elevado grau de suscetibilidade a carbapenêmicos, apesar de apresentar respostas diferentes dependendo da droga utilizada, como é avaliado no estudo realizado por Lee, Lee C., Huang, et al., (2012) que mostrou que em um grupo de 251 pacientes com infecção da corrente sanguínea por *E. coli* e *K. pneumoniae* produtoras de ESBL, quase 95% dos isolados eram suscetíveis a meropenem e imipenem, porém apenas 83,8% das *E. coli* e 76,4% das *K. pneumoniae* eram suscetíveis ao Ertapenem, o que se torna uma preocupação pois o aumento da resistência a esses medicamentos estão cada vez mais rápido (Russo, Berruti, Roberto, et al., 2021)

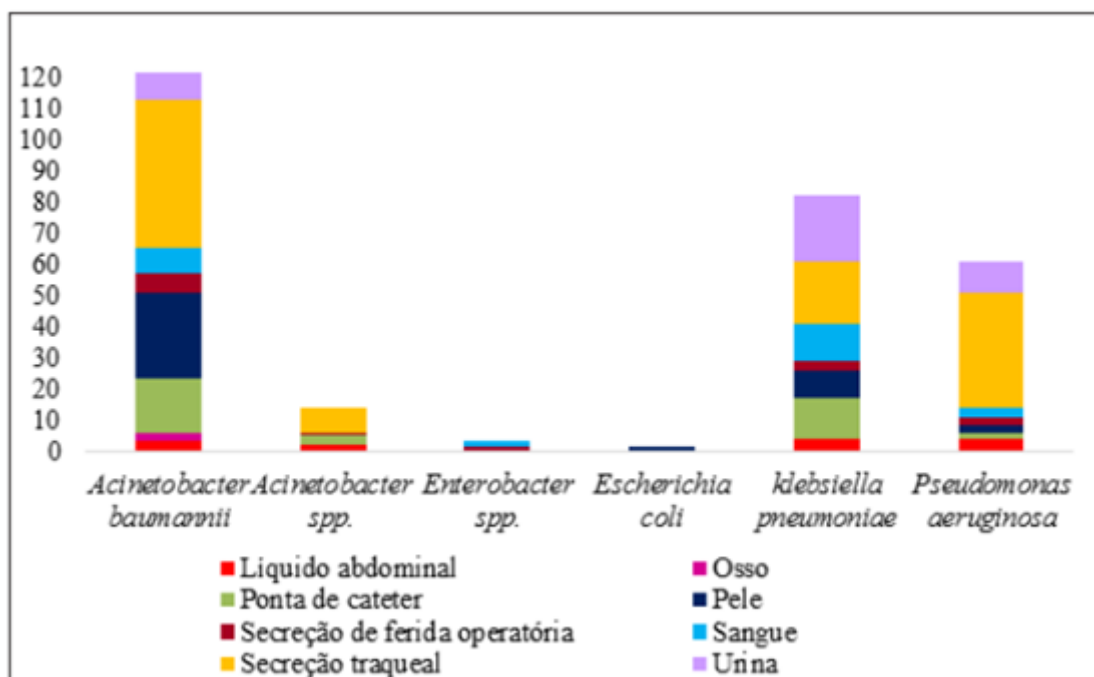
Em um estudo realizado no hospital do estado de Goiás, dentre os microrganismos identificados nos diferentes espécimes clínicos, pôde-se observar que *A. baumannii* foi identificada em um maior número de sítios, seguida de *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*. Em contrapartida, outras espécies dos gêneros *Acinetobacter* e *Enterobacter*, bem como *E. coli* foram isolados em um número mais restrito de sítios [fig 2] (Paula, & Costa, 2018).

Fig.1 Prevalência de ESBL.



Prevalência de ESBL em *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *P. mirabilis* em infecções do trato urinário por regiões. SMART 2009 to 2011.

Fig.2. Relação de Microrganismos com Local de infecção



Distribuição dos microrganismos identificados nos espécimes clínicos obtidos dos pacientes internados no HC/UFG no período de janeiro/2013 a dezembro/2015. De Paula, et al., 2018.

2.2 BACILOS GRAM-NEGATIVOS MULTIDROGA RESISTENTES RELACIONADOS AS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA SAÚDE

Um microrganismo é classificado como MDR quando testado *in vitro*, apresenta resistência a diferentes classes de antimicrobianos. (Falagas; Koletsi; & Bliziotis, I.A., 2006).

Um estudo realizado nos EUA mostrou que mais pessoas morrem de infecção por bactérias MDR do que por HIV/AIDS (vírus da imunodeficiência humana/Síndrome da imunodeficiência adquirida) e Tuberculose associados. Além disso, foram observadas infecções por patógenos altamente resistentes a diversas classes de antibióticos principalmente de Gram-negativos (Boucher, H. W.; Talbot, G. H.; Bradley, J. S. et al., 2009). A porcentagem de BGN produtores da enzima KPC e resistentes à Polimixina aumentou de forma assustadora no Brasil

de 0% para 27,1% (Bartolleti; Seco & Capuzzo, 2016), o que é preocupante, tornando as opções terapêuticas cada vez mais escassas.

P. aeruginosa é um bacilo aeróbio Gram-negativo que é responsável por grande parte das infecções hospitalares, (com destaque para infecções respiratórias) principalmente nos pacientes imunodeprimidos (Oliveira, Malheiros, Montagner, 2011). De acordo com os dados relatados à *National Healthcare Safety Network* (NHSN) nos Estados Unidos, de 2011 a 2014, *P. aeruginosa* é a sexta causa mais comum de infecções adquiridas em hospitais (Choi; Paik; Kim, et al., 2018). Em *P. aeruginosa* os mecanismos de resistência (perda de porinas, alteração do sítio alvo, hiperexpressão de bombas de efluxo e produção de enzimas) podem coexistir simultaneamente (Strateva, Yordanov, 2009). Nos isolados produtores de MβL (metalo-β-lactamases) no Brasil, o principal problema se concentra em produtores de enzimas SPM-1, que parecem ser endêmicos e responsáveis por altos índices de mortalidade (Lincopan et al., 2010).

Em particular, *K. pneumoniae* tem grande destaque, principalmente no âmbito hospitalar, se enquadrando como um patógeno alvo de alta prioridade na busca por novos antimicrobianos segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (Santos, Secoli, 2019). Dos principais mecanismos de resistência desenvolvidos por esta bactéria, está a produção das enzimas carbapenemases, que conferem hidrólise dos principais antibióticos utilizados para infecções nosocomiais, como as penicilinas e cefalosporinas de 1ª a 4ª geração, monobactam e carbapenêmicos. *K. pneumoniae* pode apresentar enzimas metalo-β-lactamases (MβL), Oxa-carbapenemases e carbapenemases do tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), sendo que destas, as principais são as MβL do tipo Nova Delhi metalo-β-lactamases (NDM) e KPC, por apresentarem rápida e ampla disseminação mundial após seus primeiros relatos (Batista, Ruiz, Delai, 2020).

E. coli é a causa proeminente de enterite, infecção do trato urinário, septicemia e outras infecções clínicas, como meningite neonatal. A prevalência de cepas multirresistentes está aumentando em todo o mundo, principalmente devido à disseminação de plasmídeos (Allocati; Masulli; Alexeyev, et al., 2013). Em seu caso, particularmente isolados de ITU, um dos principais mecanismos de resistência está relacionado com a produção de enzimas inativadoras, a exemplo das ESBL e MβL, apresentando potencial de degradação crescente associado a cada classe ou subclasse de β-lactâmico (Cabral, et al., 2011, Andrade et al., 2016).

Serratia marcescens é comumente associada a infecções humanas, estando presentes, principalmente em ITUs e infecção de corrente sanguínea. A patogenicidade e plasticidade

genômica ainda não são totalmente compreendidos, porém é cada vez mais comum sua resistência aos antibióticos, incluindo através da produção das enzimas ESBL e MβL (Iguchi; Nagaya; Pradel, et al., 2014). Em um estudo realizado em um hospital em Minas Gerais (Brasil) em 2020, avaliou que 30,77% das amostras estudadas de *S. marcescens* apresentaram um perfil multirresistente (Lima, Bezerra, Andrade, 2020).

A. baumannii é uma bactéria oportunista, considerada uma ameaça global no ambiente de saúde devido a propensão em se tornar MDR. As infecções por este agente estão associadas aos ventiladores mecânicos e à corrente sanguínea (Harding; Hennon & Feldman, 2017). Cerca de 2% de todas as infecções globais são por *A. baumannii*, e destas, cerca de 45% dos isolados são considerados MDR (na América Latina pode chegar a 70%), essas taxas de MDR chegam a ser quatro vezes maior do que em outros BGN. (Giammanco; Cala; Fasciana, et al., 2017). A sua resistência aos carbapenêmicos pode ocorrer pela combinação de diferentes mecanismos: diminuição da permeabilidade das membranas externas, PBPs e, raramente, pela hiperexpressão de bombas de efluxo. No entanto, as principais formas de resistência aos carbapenêmicos é a expressão das enzimas oxacilinasas (OXAs). (Gusatti, Souza, Ferreira, et al., 2009)

Embora em algumas regiões esses dados sejam limitados, a carga global de doença causada por patógenos multirresistentes é semelhante na maioria das regiões (Ásia-Pacífico, continente indiano, Europa, América do Norte e América Latina) sendo os patógenos mais perigosos os não fermentadores (Patrice & Laurent P, 2019).

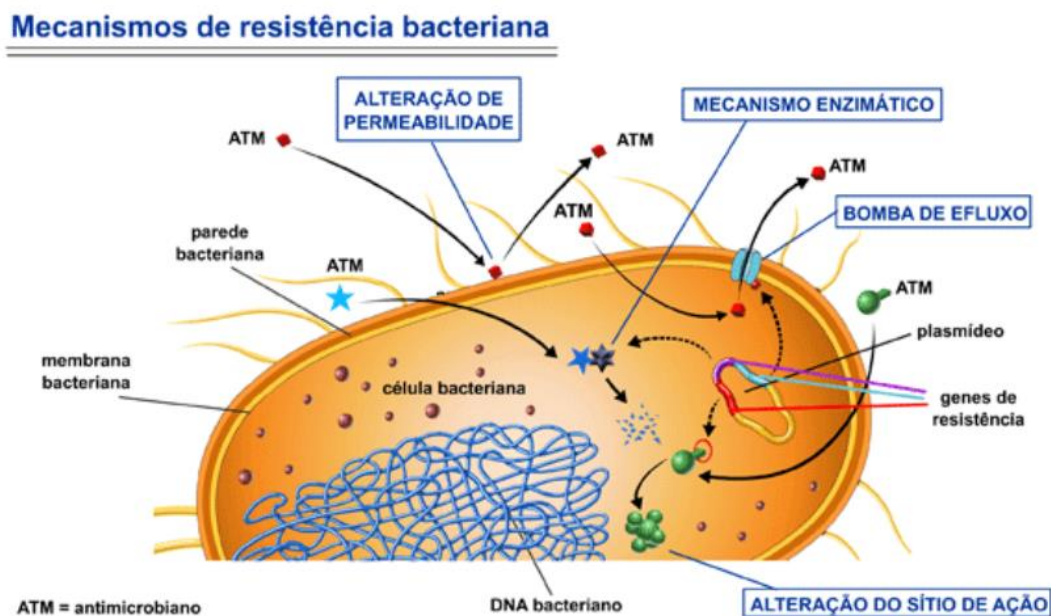
No México, a descoberta do aumento dessa resistência aos carbapenêmicos ocorreu entre 2011 e 2015, sendo 96% dos agentes de *K. pneumoniae* apresentando a enzima KPC e a maior parte dos isolados de *P. aeruginosa* encontrados, apresentando múltiplos mecanismos de resistência presentes simultaneamente, como MβLs e a perda de porina (López-García; Rocha-Gracia; Bello-López, et al., 2018). Nas cepas de *A. baumannii* os mecanismos de resistência correspondiam a enzimas OXA, porém também foram encontrados simultaneamente NDM-1, VIM-1, IMP-1 e IMP-10 (Rodríguez; Nastro; Famiglietti, 2018).

2.3 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA DAS BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS

A resistência bacteriana ocorre por mecanismos bioquímicos que são codificados por genes contidos nas bactérias. Há mutações pontuais nos nucleotídeos que são capazes de produzir um fenótipo de resistência, podendo estas ser intrínsecas ou adquiridas (Blair, Webber, Baylay, et al., 2015).

Os principais mecanismos de resistência foram divididos de acordo com a forma de inativação do antibiótico: produção de enzimas que degradam ou modificam antibióticos, redução da permeabilidade da membrana externa, sistemas de efluxo hiperexpressos, alteração do sítio de ligação do antibiótico e bloqueio ou proteção do sítio alvo do antibiótico [Figura 4]. Entre os grupos de bactérias que mais adquirem resistência estão as *Enterobacteriales* (como *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*.), *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, todas bactérias Gram-negativas (Blair JM, Webber MA, Baylay A. et al., 2015).

Fig.4. Mecanismos de resistência bacteriana



Mecanismos de resistência bacteriana. CenterLab, 2020.

2.3.1 Produção de enzimas que degradam ou modificam antibióticos:

Ocorre inativação dos antimicrobianos pela catálise hidrolítica das moléculas dessas drogas ou pela modificação das suas estruturas químicas. As principais enzimas desse grupo são as β -lactamases que constituem o principal mecanismo associado à resistência aos antibióticos β -lactâmicos. A enzima associa-se não covalentemente ao anel β -lactâmico. O anel é, então, atacado pela hidroxila livre do lado do sítio ativo do resíduo de serina, resultando na formação de um grupo acil-éster. A hidrólise finalmente libera a enzima ativa e o antibiótico hidrolisado inativo, formando água e ácido peniciloico. (Bush, K.; Jacoby G., 2011) A classificação das β -lactamases pode ser dividida em duas: o esquema proposto por Bush-Jacoby-Medeiros, que baseia-se na preferência de substrato da enzima e na inativação diante de inibidores específicos (Bush K. et al., 2010; Bush, K.; Jacoby, G. 2010), em que as ESBL pertencem ao grupo 2be (enzimas do tipo TEM, SHV e CTX-M) ou ao grupo 2d (ESBL do tipo OXA) (Bush K. et al., 2010; Bush, K.; Jacoby, G. 2010). E a classificação mais amplamente usada, que é a classificação de Ambler, na qual divide as β -lactamases em quatro classes (A, B, C e D) de acordo com suas sequências de aminoácidos. Inicialmente Ambler classificou duas classes de aminoácidos: classe A (serina β -lactamases) e B (metalo- β -lactamases), que requerem um íon metálico bivalente – geralmente Zn^{2+} – para atividade) (Bartolleti F, Seco B.M, Capuzzo Dos S. C. et al., 2016).

Depois, uma nova classe foi conhecida, a classe C (conhecidas como β -lactamases AmpC (monofosfato cíclico de adenosina) e por último, a classe D, onde ficou conhecido OXA β -lactamases (Oxacilinasas) [figura 5]. Apesar das 3 classes de serina serem homólogas (A, C e D), são suficientemente diferentes para que alguns programas de alinhamento não encontrem sequências detectáveis entre elas (Messaoudi, 2019).

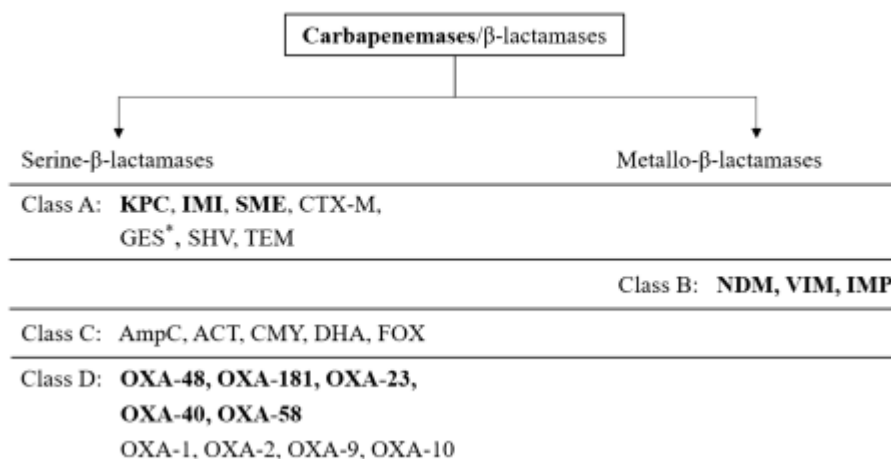
Fig.4. Sistema de Ambler

Diagrama sistemático da classificação do sistema de Ambler, Yu-Lin Leea 2022

Outra enzima que atua na resistência bacteriana são as penicilinases, que tem atividade restrita de degradação, geralmente, direcionada para as penicilinas lábeis (penicilina, amoxicilina). Algumas penicilinas - as estáveis - não conseguem ser degradadas pelas penicilinases, como por exemplo, a oxacilina (Blair, Webber, Baylay, et al., 2015). Enquanto isso, as enzimas ESBLs são enzimas que possuem potencial para degradar todas as penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos, porém são sensíveis a cefamicinas. A característica primária de degradar cefamicinas pertence às cefamicinases (AmpC) (Rice, 2012). As AmpC são resistentes aos inibidores clavulanato, sulbactam e tazobactam e, portanto, não se classificam como ESBL. Essas enzimas podem ser cromossomais ou plasmidiais e pertencem ao grupo um na classificação de Bush-Jacoby-Medeiros e ao grupo C na classificação de Ambler. (Jacoby, G. A. 2009) São encontradas em diversas espécies de bactérias, particularmente em *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, espécies proteus, espécies de *Providencia*, *Morganella morganii*, *Hafnia alvei* e *P. aeruginosa* (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2017)

ESBLs são geralmente mediados por plasmídeo. Uma vez que esses plasmídeos são facilmente transmitidos entre diferentes membros das *Enterobacteriales*, o acúmulo de genes de resistência resulta em cepas com plasmídeos multirresistentes, sendo resistentes a uma variedade de classes de antibióticos. Além disso, o surgimento dessas cepas multirresistentes é

acompanhado por uma estabilidade relativamente alta dos plasmídeos que codificam ESBLs (Andrade, L.N.; Darini, A.L. C, 2016).

No Brasil, a produção de ESBL em *Enterobacteriales* também é alarmante, uma vez que variantes do tipo TEM, SHV, CTX-M, OXA, BES, GES e VEB têm sido descritas. As enzimas pertencentes à família CTX-M são predominantes na América do Sul, e as mais frequentemente isoladas em território brasileiro incluem os grupos CTX-M-2, CTX-M-8 e CTX-M-9. As primeiras descrições dos determinantes genéticos de ESBL em ambiente hospitalar no Brasil caracterizaram a presença de genes do tipo *bla*_{CTX-M} em *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Proteus* spp. e *E. coli* (Spindler A., 2009; Neves P.R., Mamizuka E.M., Levy C.E., 2011). Posteriormente, genes do tipo *bla*_{CTX-M} disseminaram-se para outras espécies de bactérias Gram-negativas, como *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*. Desse modo, diferentes clones de *Klebsiella* spp. produtores de CTX-M têm sido relatados na literatura, especialmente em unidades de tratamento intensivo. As variantes GES-5 e GES-7 já foram identificadas em cepas de *K. pneumoniae* no estado de São Paulo. (Silva K. C. da, Lincopan N., 2012). O constante isolamento de cepas produtoras de ESBL e o risco de falha terapêutica pela administração de cefalosporinas têm direcionado ao maior uso de antibióticos carbapenêmicos (Picão, R. C. et al., 2009) Consequentemente, carbapenemases do tipo KPC-2, SPM-1, OXA-23, IMP-1 e OXA-143 têm se disseminado no país, especialmente em patógenos associados às IRAS (Grosso, F., et al. 2011).

As enzimas carbapenemases são β -lactamases hidrolisantes de carbapenêmicos, além disso, conferem resistência a um amplo espectro de antibióticos da classe dos β -lactâmicos, reduzindo significativamente as opções para o tratamento das infecções (Yigit, Queenan, Anderson, G, et al., 2001). Estas enzimas são codificadas por genes cromossômicos ou plasmidiais. As carbapenemases adquiridas por plasmídeos possuem destaque na disseminação da resistência aos carbapenêmicos. A enzima KPC é uma das principais carbapenemases produzidas por bacilos Gram-negativos envolvidos em infecções hospitalares (Andrade, L.N.; Darini, A.L. C, 2016). Até o momento, 73 variantes do gene *bla*_{KPC} responsável pela codificação da enzima KPC foram descritos, sendo o KPC-2 o mais frequente (Lima J. L. da C., Ximenes M. R., Maciel, M. A. V., 2021). Estas variantes já foram encontradas em cepas de *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Salmonella entérica*, *Enterobacter* sp e *P. aeruginosa* (KPC-2), *K. pneumoniae* e *Enterobacter cloacae* (KPC-3) *A. baumannii* (KPC-10) e *P. aeruginosa* (KPC-5), evidenciando a disseminação de elementos genéticos móveis não só dentro da mesma família, mas entre gêneros bacterianos distintos (Cai et al., 2008; Cuzon et al., 2010).²¹ No

Brasil, o primeiro relato de cepas de *K. pneumoniae* produtoras de KPC-2 foi em 2006, isoladas de quatro pacientes hospitalizados em uma UTI de Recife (Monteiro et al., 2009). Um mês depois, foi publicado outro relato de KPC-2 encontrada em seis isolados de *K. pneumoniae* em dois hospitais do Rio de Janeiro (Peirano et al., 2009). Desde então, vários relatos de KPC surgiram nos estados brasileiros. No estado do Mato Grosso do Sul o primeiro relato de *K. pneumoniae* produtoras de KPC, foi em 2010 (Chang et al., 2013).

Existem enzimas que modificam antibióticos por transferência de grupo(s) químico(s) (acil, fosfato, nucleotidil ou ribitoil) para a molécula da droga, inativando aminoglicosídeos, fenicóis e macrolídeos. As principais enzimas que modificam antibióticos são as enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (N-acetilases, O-adenilases e O-fosforilases) que alteram a estrutura química destes antibióticos, inativando a sua ligação com as subunidades do ribossomo (Andrade & Darini, 2019).

As MβL constituem a classe molecular B de Ambler e requerem Zn (II) para a sua atividade, e portanto, são metaloenzimas. Os organismos produtores de MβL s geralmente apresentam resistência às penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e aos inibidores de β-lactamases disponíveis no mercado atualmente, o que mudou sua importância clínica quando foi descoberta nas *Enterobacteriales*, devido a sua rápida disseminação (Walsh et al., 2011). Até o momento, são conhecidas sete subclasses de MβLs adquiridas: IMP (Imipenemase), VIM (Verona Imipenemase), SPM (São Paulo Metallo-β-lactamase), GIM (German Imipenemase), SIM (Seoul Imipenemase), NDM (Nova Delhi metalo-β-lactamases) e, mais recentemente, AIM (Australian Imipenemase). Em *P. aeruginosa*, já foram identificados os tipos IMP, VIM, SPM e GIM.(Strateva T., Yordanov D.,2009). A diversidade de MβLs tem aumentado nos últimos anos. No Brasil, há descrição de ocorrência de isolados de *P. aeruginosa* carreando genes *bla_{IMP-1}*, *bla_{IMP-16}*, *bla_{SPM-1}* e *bla_{VIM-2}*. (Spindler A., 2009). Os isolados produtores de enzimas SPM-1 parecem ser endêmicos e provocar altos índices de mortalidade. (Neves P.R., Mamizuka E.M., Levy C.E, 2011) Além de São Paulo, sua ocorrência já foi relatada em outros estados do Brasil, incluindo o Rio de Janeiro e Pernambuco (Martins A.F., 2005). Algumas drogas inibidoras de β-lactamases como Vaborbactam, Relebactam e Avibactam não inibem as MβLs, não sendo, portanto, agentes de combinação ativos contra cepas produtoras de MβLs (Tsivkovski, Ruslan, Totrov, 2020).

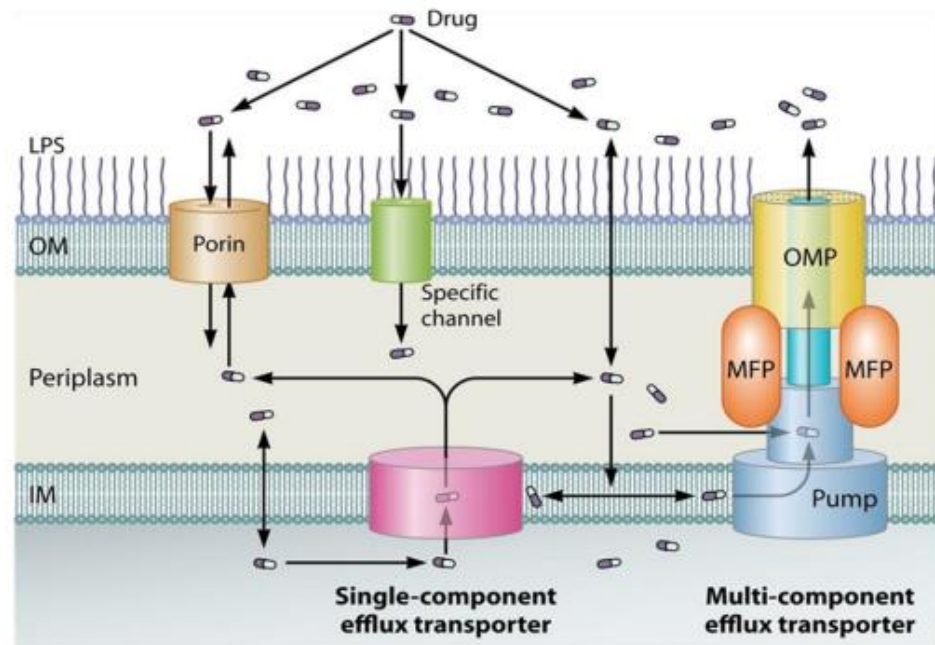
2.3.2 Redução da permeabilidade da membrana externa

Diferentemente das Bactérias Gram positivas, os BGN possuem uma membrana externa revestindo a parede celular, sendo este mecanismo de resistência exclusivos das Gram negativas. A redução da permeabilidade da membrana externa pode ocorrer por alterações na estrutura das porinas ou mesmo pela perda da porina, respectivamente, resultando em permeabilidade mais seletiva ou até mesmo impermeabilidade às drogas [Fig 4], afetando principalmente β -lactâmicos e fluoroquinolonas. São mais comuns nas *K. pneumoniae*, *Enterobacter* e *P. aeruginosa* (Li, Plesiat, & Nikaido, 2015).

2.3.3 Sistemas de Hiperexpressão de bombas de efluxo.

A maioria dos mecanismos de proteção bacteriana contra o ingresso indesejado de moléculas prejudiciais à célula é governada por um mecanismo de transporte ativo para o exterior celular, por meio de um sistema denominado bomba de efluxo (Neves, Mamizuka, Levy, et al., 2011). Este sistema está localizado na parede celular das bactérias e, geralmente, são codificados por genes cromossômicos. Nas bactérias gram-negativas, por conta da presença de membrana externa, o sistema de efluxo é geralmente composto por uma proteína transmembrana interna (que é uma bomba de efluxo), uma proteína transmembrana externa (que é uma porina) e uma proteína que faz a ligação dessas duas proteínas [figura 6]. Podem ser específicas de um antibiótico ou excretar diferentes classes destes e até mesmo podem eliminar metais pesados (Andrade & Darini, 2019).

Fig.6. Vias de influxo e de efluxo de drogas em bactérias gram-negativas. LPS:lipopolissacarídeo; OM:membrana externa; IM:membrana interna; A direita está o sistema de efluxo tripartido ou multicomponente, composto por Pump:bomba de efluxo; MFP:proteína acessória (de ligação); OMP: porina



Xian-Zhi Li et al. Clin. Microbiol. Rev. 2015;28:337-418

2.3.4 Alteração ou bloqueio do sítio de ligação.

Alterações na estrutura do alvo do antibiótico impedem a eficiente ligação ou diminuem a afinidade dessa interação, desse modo o antibiótico não reconhece mais o alvo na célula bacteriana. Um dos principais exemplos são as mutações cromossômicas em regiões determinantes de resistência às quinolonas. Outro exemplo é a alteração nas proteínas ligadoras de penicilina (PBPs, do inglês *Penicillin-Binding Proteins*), enzimas bacterianas que atuam no processo de biossíntese da parede celular bacteriana. Essas alterações podem ter origem em mutações em genes cromossômicos, conferindo resistência variada aos antibióticos β -lactâmicos (Miller, Munita & Arias, 2014).

A proteção ou bloqueio pode funcionar pela produção de enzimas ou presença de estruturas celulares bacterianas que impedem a ligação do antibiótico ao sítio alvo. Um exemplo de proteção é a produção de enzimas denominadas Qnr, mediada por genes adquiridos (PMQR, do inglês *Plasmid-Mediated Quinolone Resistance*), que se ligam e protegem a enzima DNA

topoisomerase tipo II contra a ação das quinolonas, o que diminui a sensibilidade destas bactérias aos antibióticos dessa classe (Magiorakos, Srinivasan, Carey, et al., 2012).

2.4 MÉTODOS FENOTÍPICOS PARA DETECÇÃO DE CARBAPENEMASES

Os testes fenotípicos são, ainda hoje, utilizados pela maioria dos hospitais e laboratórios por serem métodos de baixo custo e de simples realização, permitindo a prática de estratégias de rotina para a busca de carbapenemases (Birgy A, Bidet P, Genel N., 2012). Os métodos moleculares permitem delinear não só a detecção genética como também a expressão destes genes em linhagens bacterianas sendo considerados técnicas padrão ouro. Portanto, após a detecção fenotípica, o ideal é encaminhar ao laboratório para confirmação e análise molecular. (Abrantes J. A., Nogueira, J. M. R., 2017).

O método dos discos combinados com inibidores de β -lactamases são baseados na determinação do halo de sensibilidade com carbapenêmicos isoladamente e associados a substâncias inibidoras de enzimas. Trata-se de um teste de baixo custo. Nos métodos para detecção fenotípica baseados na inativação do carbapenêmico temos o zCIM e mCIMplus. O zCIM é o mais sensível até o momento, onde o sulfato de zinco é adicionado para uma concentração final de 1,5mM, aumentando em 16% a sensibilidade para detecção da M β L do tipo VIM, porém requer cerca de 18h de incubação. Valores <20mm indicam presença de carbapenemase, enquanto aquelas amostras com diâmetro menor que 20mm indicam teste negativo. O método mCIMplus permite a primeira leitura após 8h de incubação e caracterização da carbapenemase após 20h. Se o diâmetro do halo for <10mm após 4h de incubação, há presença de carbapenemase. (Van der Zwaluw K, Haan A.de, Pluister G.N., 2015; Sattler J, Brunke A, Hamprecht A. 2021).

Os métodos acidimétricos (CarbaNP e Blue-Carba) são ensaios que permitem detectar a hidrólise do carbapenêmico por meio de uma reação de acidificação que é evidenciada com a alteração da cor vermelho (CarbaNP) ou azul (Blue-Carba) para o amarelo. Ambos apresentam um alto nível de sensibilidade e especificidade na detecção de carbapenemases das classes A e B, no entanto, apresentam baixa sensibilidade para detecção das oxacilinases. (Pires J, Novais A, Peixe L., 2013; Weinstein M.P., 2018).

Os testes imunocromatográficos são testes comerciais baseados na detecção de carbapenemases com auxílio de anticorpos monoclonais. Existem opções comerciais desses testes capazes de detectar as enzimas das classes A, B e D como: KPC, VIM, IMP, NDM e OXA-48. Trata-se de testes de execução simples, resultados em até 15 minutos e de fácil leitura. A limitação desses testes é não detectar algumas variantes de KPC resistentes à ceftazidima-avibactam e o elevado custo. (Boutal H, Vogel A, Bernabeu S et al. 2018; Bianco G, Boattini M, Iannaccone M., 2021).

Para a triagem de outros mecanismos que possam conferir resistência bacteriana a carbapenêmicos e que não sejam uma carbapenemase, como produção de ESBL e AmpC, é utilizada a cloxacilina, que inibe as transpeptidases e carbopeptidases, impedindo a síntese da parede celular bacteriana e é resistente ao efeito da penicilinase. O teste é considerado positivo quando há potencialização da resistência, ou seja, quando há diferença de 5mm do halo associado com cloxacilina quando comparado o halo do isolado com o carbapenêmico puro.

Os ensaios para detecção dos genes carbapenemases localizados em plasmídeos, canais de porina ou bombas de efluxo, são baseadas na amplificação dos genes presentes pelo uso de primers oligômeros e sondas. (Bonomo R.A., Burd E.M., Conly J 2018; Nordmann, P., Poirel L 2019). Os testes de PCR disponíveis comercialmente são Check-Direct carbapenemase producing *Enterobacteriales* (CPE), Xpert Carba-R, EazyPlex SuperBug ID, GenePOC technology. Todos os 4 métodos podem detectar genes de codificação KPC, NDM e VIM, com sensibilidade 100% e carbapenemases do tipo OXA-48 (incluindo OXA-181) com sensibilidade de 83%-100%; no entanto, apenas Xpert Carba-R detecta IMP-1. (Findlay J., Hopkins K.L., Meunier D., et al., 2015)

2.5 DADOS GERAIS SOBRE OS ANTIMICROBIANOS EM ESTUDO E COMO ATUAM NA CÉLULA BACTERIANA.

2.5.1 Ceftazidima/Avibactam

A Ceftazidima é uma cefalosporina de terceira geração, com amplo espectro de atividade contra espécies Gram-positivas, cocos e bacilos Gram-negativos (Merdjan, Rangaraju & Tarral, 2015). Possui meia vida de 1,5h e ocorre pico de concentração plasmática 30 minutos após a primeira administração endovenosa (Bartolleti, Seco, Capuzzo, et al., 2016).

Sua estrutura molecular é composta por um anel de β -lactâmico (como em outras cefalosporinas) [Figura 7]. O seu grupo carboxipropil-oxiimino fica localizado na posição 3 (que possui o grupo metilpiridínio) fornecendo sua atividade antipseudomonas (Verbist, Verhaegen, 1980). O anel aminotiadiazol na posição 7 é responsável pela atividade contra bacilos Gram-negativos. No entanto, a ceftazidima apresenta uma ação reduzida contra *Enterobacteriales* quando comparado com a Ceftriaxona, pois esta apresenta um grupo metoximino, o que fornece vantagem a esta droga (Clarke, Zemcov, 1981). Sua ação teve uma maior resposta no tratamento de *P. aeruginosa*, se tornando uma droga de escolha no tratamento desse agente (Tuon, Rocha, Formigoni-Pinto, 2017).

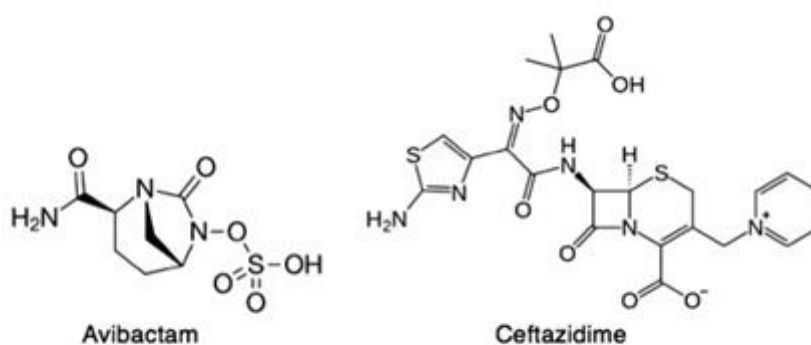
Como outros β -lactâmicos, essa droga inibe o peptidoglicano da proteína ligadora de penicilina (PBP), que atua como enzima neste processo de síntese (Santana; 2013). No entanto, a Ceftazidima é inativada pelas enzimas β -lactamases presentes nas BGN MDR, sendo necessária a associação com um inibidor de β -lactamase para a sua melhor resposta terapêutica (Balladin, Ballestros, Luna et al., 2022).

O Avibactam é um novo inibidor de β -lactamase não β -lactâmico eficaz contra a β -lactamases das classes A, C e algumas da classe D. Possui um tempo de meia vida entre 1,7h e 3,2h, dependendo da idade do paciente, sendo comumente mais longa nos indivíduos idosos. Sua concentração plasmática chega no pico 30-60 minutos após sua administração (Stachyra, Pechereau, Bruneau, et al., 2010). Esta droga possui um espectro mais amplo de atividade do que os inibidores de β -lactamase disponíveis e tem mostrado grande sucesso in vitro quando associado a Ceftazidima nos tratamentos de infecções MDR por *Enterobacteriales* e *P. aeruginosa*, inibindo uma grande variedade de β -lactamases, incluindo a classe A (como ESBL

e KPC), classe C (AmpC) e alguns da classe D (como OXA-48) (Carmeli, Armstrong, Jon, et al., 2016).

É um representante bicíclico em ponte ((2S,5R)- 7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo [3,2,1] octane-2-carboxamide) que foi racionalmente projetado para incorporar conhecimentos existentes sobre β -lactâmicos [Figura 7] (Aszodi, Rowlands, Mauvais, et al., 2004). O sulfato na posição 6 é semelhante ao grupo carboxil na Ceftazidima e o carboxamida na posição 2 é semelhante ao lado aminoacil na posição 7 na cadeia da Ceftazidima (Kitzis, Goldstein, Labia, et al., 1986).

Fig.7 Moléculas de Avibactam e Ceftazidima.



Rodriguez-Nunez. 2018;15:136–9.

As duas drogas têm eliminação renal, podendo ser encontrado altos níveis dos compostos na urina. Em um estudo realizado na suíça, em 2015, verificou-se que a administração dos medicamentos foi bem tolerada pelos pacientes e que não houve interação medicamentosa entre elas, assim como a dosagem endovenosa teve uma resposta clínica melhor do que a dosagem administrada por via oral (Merdjan, Rangaraju, & Tarral, A, 2015). Da mesma forma, um estudo realizado por Cultreta, Libanore, Barozzi, et al., (2020) que analisou 47 pacientes infectados por BGN, mostrou a cura microbiológica em 67,6% dos pacientes que foram tratados com a monoterapia do C/A, assim como apresentou negatividade microbiológica em 75% dos isolados de *K. pneumoniae* produtores de ESBL e 53,3% dos isolados de *E. coli*, evidenciando na prática a utilidade e boa resposta com o uso da C/A em infecções por BGN resistentes aos carbapenêmicos (Cultreta, Libanore, Barozzi, et al., 2020).

Um estudo com isolados coletados no Hospital Universitário de Londrina (Paraná) e no Hospital das clínicas de São Paulo (São Paulo), mostrou a maior atividade antimicrobiana com o uso de Tigeciclina no tratamento dessas bactérias MDRs, quando comparada com uso das Polimixinas e Ceftazidima/Avibactam. Entretanto, a Tigeciclina apresentou muitas desvantagens farmacocinéticas, o que limitou o uso dessa medicação nos pacientes infectados, e as Polimixinas, apesar de apresentarem uma boa resposta, vem aumentando cada vez mais o índice de resistência por mutações cromossômicas devido ao aumento elevado de seu uso na prática clínica (Moffatt; Harper & Boyce, 2019; Perdigão Neto; Oliveira; Orsi et al., 2020).

Sobre os efeitos adversos da Ceftazidima/Avibactam, neste estudo (Cultrera, Libanore, Barozzi, et al., 2020), não foi observado nenhum efeito colateral ou evento adverso durante o tratamento. Contudo, em um estudo realizado em 2018 nos EUA foi observado que 30% dos pacientes apresentaram quadros leves de cefaleia, náuseas e vômitos, que cessavam após uso de medicação corretiva. Nele foi visto também que a administração desses antibióticos não aumentou o intervalo das ondas QT no eletrocardiograma (ECG) em voluntários saudáveis do sexo masculino (Ang, Sun, 2018).

2.5.2 Ceftolozone/ Tazobactam

Ceftolozane/Tazobactam é uma combinação que consiste em uma nova cefalosporina antipseudomonas combinada com um potente inibidor de β -lactamase, que é estável à ação das bactérias produtoras de ESBLs e AmpC. É o antibiótico mais ativo contra *P. aeruginosa* devido a sua atividade contra AmpC e bombas de efluxo (Hirsch,, Brigman , Zucchi, et al., 2020), sendo isto mostrado num estudo realizado por Van Duin, & Bonomo, 2016 onde 86% a 95% dos isolados clínicos de *P. aeruginosa* apresentaram um MIC <8mcg/ml, mostrando sua potente atividade in vitro.

O Ceftolozane além de ser estável contra as enzimas AmpC e bombas de efluxo, também não é afetado por mudanças no canal de porina (Gallagher, Satlin, Elabor, 2018). Apesar disso, pode ser degradado pela produção de ESBLs, logo, a adição de Tazobactam, um inibidor de β -lactamase, amplia a cobertura de Ceftolozane para incluir a maioria dos produtores de ESBLs (Farrell, Sader, Flamm, 2012). Esta combinação é indicada para o tratamento de infecções complicadas, principalmente do trato urinário, intra-abdominais (também associados à

metronidazol) e pneumonias nasocomiais (Farrell, Sader, Flamm, 2012; Gallagher, Satlin, Elabor, 2018).

Cultrera, Libanore., Barozzi, et al., 2020, realizaram um estudo com 122 isolados de pacientes que foram tratados com Ceftolozone/Tazobactam, onde o índice de cura (verificando a negatização da cultura desses isolados após sete dias após o fim do tratamento) foi de 81% nos pacientes com monoterapia e de 78,3% nos pacientes que realizaram terapia combinada. Dessas amostras, 94,4% dos isolados de *P. aeruginosas* ESBL positivos foram negativadas após o 7º dia, assim como 77,4% nos de *K. pneumoniae* ESBL positivos e 95,8% nos de *E. coli* ESBL positivos. Foi evidenciado também que na prática clínica houve uma boa resposta nas infecções de Enterobactérias produtoras de ESBL.

A meia vida da Ceftolozone é de 2,7h em paciente adultos, sua concentração plasmática máxima ocorre cerca de 1h após sua administração endovenosa, e não há acúmulo significativo mesmo após múltiplas doses. Possui excreção renal, podendo aparecer o composto da droga na urina (Van Duin & Bonomo, 2016).

Os efeitos colaterais apresentados por esse medicamento, foram observados em um estudo realizado por Umeh e colaboradores em 2010 no qual 9% dos pacientes apresentaram constipação, 7% desordens do sono e 4%, diarreia (Umeh, Cebrik, & Friedland, 2010; Wagenlehner, Umeh, Steenbergen, 2015), o que corrobora com o estudo de Cluck, Stayer, Moorman et al, 2015, onde 33% dos pacientes apresentaram constipação, e 69% apresentaram náuseas e vômitos.

2.6 OUTROS ANTIMICROBIANOS EM ENSAIOS CLÍNICOS PARA TRATAMENTO DE BGN MDR.

2.6.1 Aztreonam/Avibactam

É uma combinação de drogas aprovada para uso na Europa desde 1986. É uma droga em constante estudo e sua eficácia está sendo testada em pacientes com infecções de corrente sanguínea, intra-abdominais complicadas, infecções complicadas do trato urinário e pneumonias hospitalares. Seu uso clínico tem boa resposta em bactérias portadoras das enzimas M β L, apesar de permanecer ativo em apenas um terço dos casos já que há frequente coprodução de β -lactamases classe A ou determinantes do tipo AmpC dentro de Gram-negativos. Além disso, seu uso clínico é limitado para as ESBLs (Tan, X.; Kim, H.S.; Baugh, K et al., 2021; Mauri, C.; Maraolo, A.E.; Di Bella, S., et al., 2021).

2.6.2 Cefepime/Enmetazobactam

Enmetazobactam é um novo inibidor de β -lactamase semelhante na estrutura ao tazobactam, porém apresentando maior penetração celular. Enmetazobactam sozinho não exibe atividade inibitória contra bactérias Gram-negativas. A combinação cefepime/enmetazobactam é *in vitro* ativa contra a produção de ESBL e AmpC de *Enterobacteriales* e *P. aeruginosa*. Apesar de inibir β -lactamases da classe A, essa droga não inibe a enzima KPC. Também não apresentam ação contra as classes B e D das β -lactamases. (Sader, H.S.; Castanheira, M.; Huband, M.; et al., 2015; Preston, R.A.; Mamikonyan, G.; DeGraff, S., et al., 2019; Karaiskos, I.; Galani, I.; Papoutsaki, V., et al., 2022).

2.6.3 Cefepime/Taniborbactam

O taniborbactam é um derivado de boronato de amplo espectro, agindo como um inibidor irreversível das serinas β -lactamases e como inibidor competitivo de M β L. Dessa forma, o Taniborbactam apresenta amplo espectro de atividade incluindo as quatro classes de Ambler de enzimas β -lactamases, especialmente as subclasses mais relevantes das M β Ls. Atualmente poucos estudos humanos foram publicados sobre essas drogas, porém com boa resposta nos estudos *in vitro*. (Liu, B.; Trout, R.E.L.; Chu, G.-H.; McGarry, D., et al., 2020; Wang, X.; Zhao, C.; Wang, Q., et al., 2020, Karaiskos, I.; Galani, I.; Papoutsaki, V., et al., 2022)

2.6.4 Cefiderocol

Cefiderocol é uma combinação de um sideróforo e uma cefalosporina com cadeias laterais semelhantes ao cefepime e ceftazidima. Atuam quelando o ferro extracelular, sendo transportado ao espaço periplasmático dissociando-se do ferro e ligando-se aos PBPs, inibindo a síntese da parede celular. Apresenta um amplo espectro antibacteriano contra uma variedade de bactérias, incluindo *Enterobacteriales*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas*, e sua estrutura confere estabilidade contra a hidrólise por β -lactamases e carbapenemases (incluindo KPC e OXA) (El-Lababidi, R.M.; Rizk, J.G., 2020; Wu, J.Y.; Srinivas, P.; Pogue, J.M., 2020).

2.6.5 Ceftaroline/Avibactam

É uma combinação de uma cefalosporina de quinta geração com o Avibactam, que consegue inibir de forma reversível várias moléculas de β -lactamases incluindo Ambler classe A, classe C, e certas enzimas classe D, o que estendeu significativamente o espectro de ação dessa droga para *Enterobacteriales* produtoras de ESBL, AmpC, KPC e OXA-48. Alguns estudos demonstram que essa droga pode aumentar o espectro de atividade de K. carbapenemases, modificações em porinas OmpK35 e OmpK36. Estudos demonstram que sua ação é limitada contra *A. baumannii* e *P. aeruginosa* e não possuem quaisquer atividades relatadas contra cepas produtoras de M β L. É uma droga de excreção renal, sendo necessário ajuste da dose para evitar danos renais nos pacientes avaliados. (Khalid, A.; Lubián, A.F.; Ma 2020; Vrancianu, C.O.; Dobre, E.G.; Gheorghe, I., 2021).

2.6.6 Meropenem/Vaborbactam

É uma nova droga aprovada pela FDA em 2017, sendo projetada para melhorar o desempenho do meropenem contra organismos produtores de carbapenemases. O Vaborbactam forma um vínculo covalente reversível com o local da serina das β -lactamase. Apresenta boa atividade antimicrobiana contra *Enterobacteriales* produtoras de β -lactamases das classes A e C, especialmente aqueles que produzem enzimas ESBL, KPC e AmpC. Alguns estudos demonstram boa resposta às serinas classe A, como SME e NMC-A. (Hecker, S.J.; Reddy, K.R.; Totrov, M., 2015; Lomovskaya, O.; Sun, D.; Rubio-Aparicio, D. et al., 2017; Shoulders, B.R.; Casapao, A.M.; Venugopalan, V., 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar variáveis relacionadas ao desfecho clínico e a ocorrência de reações adversas em pacientes em tratamento de infecção por bactérias Gram-negativas multidroga resistentes com Ceftolozane/Tazobactam e Ceftazidima/Avibactam.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Analisar a taxa de mortalidade dos pacientes no tratamento da bactérias Gram-negativas multidroga resistentes com Ceftolozane/Tazobactam e Ceftazidima/Avibactam;
- Descrever os fatores de risco relacionados a desfechos clínicos desfavoráveis
- Analisar as reações adversas, baseadas em evidências clínicas e laboratoriais durante o período de internamento;
- Avaliar a cura microbiológica em resposta às medicações

4 METODOLOGIA.

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo clínico trata-se de uma coorte transversal, analítica, na qual foram avaliados os prontuários de todos os pacientes com internamento prévio na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário privado em Recife-PE, no período de 2018 a 2021, que realizaram tratamento com as drogas Ceftolozane /Tazobactam e Ceftazidima/Avibactam nas infecções por Gram-negativas multidroga resistentes para avaliar o desfecho clínico no tratamento com essas fármacos, taxa de mortalidade, além dos efeitos adversos que foram apresentados por elas.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Os pacientes selecionados para o presente estudo foram todos aqueles acima de 16 anos que apresentaram internamento prévio em alguma das sete UTIs de um hospital terciário privado em Recife-PE no período de 2018 a 2021, e que apresentaram infecções por BGN MDR, sendo tratados com as drogas Ceftolozane /Tazobactam e Ceftazidima/Avibactam. Foram excluídos todos os pacientes que apresentaram infecção por SARS-Cov-2 (previamente ou com co-infecção durante internamento) para que não houvesse interferência nos resultados obtidos.

4.3 TAMANHO AMOSTRAL

Os 131 pacientes que participaram do estudo foram incluídos por conveniência, sendo analisados os pacientes infectados por bactérias Gram negativas multidroga resistentes que foram tratados com Ceftazidima/Avibactam e Ceftolozane/Tazobactam durante o período de internamento na UTI.

4.4 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido em um hospital terciário privado em Recife-PE, no qual seu atendimento abrange diversas especialidades médicas. O hospital, possui cerca de 850 leitos ativos, realizando mensalmente cerca de 15 mil atendimentos nas emergências, 2500 internamentos e 1500 cirurgias eletivas. Dispõe também de 10 UTIs, sendo sete para adultos e três pediátricas, empregando atualmente mais de 5 mil funcionários.

A coleta de dados foi realizada na UTI geral adulto, onde foram disponibilizadas as informações dos pacientes que se enquadravam no perfil da pesquisa previamente internados em todas as sete UTIs adulto, tendo acesso pelo sistema MV PEP.

4.5 ANÁLISE DE DADOS

A avaliação do desfecho clínico ao tratamento com as drogas Ceftolozane/Tazobactam e Ceftazidima/Avibactam em Recife/ Pernambuco foi realizada através dos dados obtidos pelo prontuário eletrônico MV-PEP, disponibilizado pelo hospital, onde foi liberado o acesso às informações dos pacientes com infecções bacterianas definidas pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) por bactérias Gram-negativas multidroga resistentes.

Dessa forma, foi possível coletar o tempo de uso das medicações e de internamento, comorbidades prévias e idade do paciente. Da mesma forma, a coleta dos dados laboratoriais avaliação laboratorial foi realizada pelo acesso ao MV-PEP, onde foram coletados os resultados das enzimas hepáticas e função renal, marcadores de inflamação/infecção, assim como resultado das culturas (positivas e negativas) e negatificação destas. Todas as informações laboratoriais foram colhidas no início da terapia e finalizada no 3º dia após o fim do uso dos antibióticos.

4.6 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO

4.6.1 Variáveis Dependentes: Pacientes tratados com Ceftolozane/Tazobactam e Ceftazidima/Avibactam nas infecções por bactérias Gram-negativas multidroga resistentes.

4.6.2 Variáveis Independentes: idade, comorbidades, infecções prévias, período de hospitalização, uso de dispositivos internos e uso de antibioticoterapia recente (até 3 meses antes do internamento atual). Resultados de taxas de funções renais e hepáticas, Proteína C Reativa (PCR).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados avaliados nesse estudo foi realizada com Matlab R2022a. Especificamente, foi utilizada a toolbox: statistics and machine learning. O valor esperado, ou seja, esperança matemática, das variáveis investigadas consistiu em aplicar a média aritmética. Já a variância foi calculada tomando-se a média dos desvios quadrados com relação ao valor médio da variável. Foram analisadas as frequências e porcentagens de parâmetros com intervalo de confiança de 95% (IC95%).

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Pernambuco UFPE (CEP/CCS/UFPE) e pelo CEP do Hospital realizado o estudo, conforme as normas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde/CNS número 196/96, as quais estabelecem diretrizes e normas reguladoras de pesquisas envolvendo seres humanos. CAEE 45633621.1.0000.5208

6 RESULTADOS

Um total de 293 prontuários foram avaliados, sendo destes, 131 elegíveis para análise de coorte. Os demais casos foram excluídos por apresentarem coinfeção ou infecção prévia por SARS-CoV-2, por apresentarem idade <16 anos e/ou por não terem realizado tratamento com as drogas em estudo durante internamento na UTI.

O estudo contou com 65 (49,6%) pacientes do sexo masculino e 66 (50,3%) do sexo feminino, com média de idade de 70 anos e 8 meses, com desvio padrão de 18,1. A maioria desses pacientes apresentavam comorbidades prévias, sendo a mais prevalente Hipertensão Arterial Sistêmica 81 (38,3%), seguida de Diabetes Mellitus 42 (19,9%). As demais comorbidades podem ser acompanhadas na **tabela 1**.

Tabela1. Apresentação das variáveis em estudo.

Variáveis	N (%)
Sexo masculino	65 (49,6%)
Sexo feminino	66 (50,3%)
Média de Idade	70a.8m.
Comorbidades	
Hipertensão	81 (38,3%)
Diabetes mellitus	42 (19,9%)
Doença Renal Crônica	26 (12,3%)
Doença Arterial Coronariana	25 (11,8%)
Obesidade	22 (10,4%)
Insuficiência Cardíaca	15 (7,1%)
Doença Hepática Crônica	0 (0%)

Microorganismos	
<i>P. aeruginosa</i>	50 (34,4%)
<i>K. pneumoniae</i>	43 (29,6%)
<i>E. coli</i>	28 (19,3%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	6 (4,13%)
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (3,4%)
<i>A. baumannii</i>	4 (2,7%)
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (1,37%)
<i>S. marcescens</i>	2 (1,37%)
<i>Morganella morganii</i>	2 (1,37%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0,68%)
<i>Enterococcus hirae</i>	1 (0,68%)
<i>K. oxytoca</i>	1 (0,68%)
Coleta da Cultura	
Urocultura	61 (44,5%)
Secreção Traqueal	35 (25,5%)
Hemocultura	17 (12,4%)
Swab Retal	11 (8,02%)
Líquido Peritoneal	5 (3,6%)
Transcateter	4 (2,9%)
Ferida Operatória	2 (1,45%)
Abcesso Renal	1 (0,72%)
Fragmento ósseo	1 (0,72%)

O autor, 2022

O período de internamento foi na média de 7,44 semanas (com desvio padrão de 9,44) e a taxa de mortalidade foi de 45,04% (59 óbitos), sendo 20 mortes (33,9%) ocasionadas por bactérias Gram negativas MDR e 39 (66,1%) por outras causas, como doenças oncológicas, hematológicas e neurológicas degenerativas.

A maioria dos pacientes foram internados na UTI devido a infecção do trato urinário 57 (43,5%), pneumonia 31 (23,66%), 12 (9,16%) pacientes apresentaram infecção em corrente sanguínea e 4 (3,05%) em líquido peritoneal.

A principal bactéria isolada foi *P. aeruginosa* em 50 pacientes (34,4%) seguida de *K. pneumoniae* em 43 (29,65%) e *E. coli* em 28 (19,3%) Porém a bactéria mais prevalente quando comparada com a taxa de mortalidade desses pacientes foi a *K. pneumoniae* em 26 (44,06%). As principais enzimas detectadas nos microrganismos analisados neste estudo foram as MβL 54 isolados (41,22%) seguido de ESBL em 37 (8,24%). Nos pacientes que apresentavam BGN produtores das enzimas MβL, 21 (35,59%) vieram à óbito. As demais bactérias isoladas, assim como seus mecanismos de resistência, podem ser avaliadas na **tabela 1 e tabela 2**.

**Tabela2. Apresentação do Uso
de dispositivos invasivos e
mecanismos de resistência das
bactérias estudadas**

Uso de dispositivos invasivos	N (%)
Cateter Venoso Central	68 (51,9%)
Tubo Orotraqueal	45 (34,35%)
Traqueostomia	37 (28,2%)
PICCLINE	28 (21,37%)
Sonda Nasoenteral	26 (19,8%)
Sonda Vesical de Demora	25 (19%)
Gastrostomia	13 (9,92%)
Cateter para Hemodiálise	4 (3,05%)
Mecanismos de resistência	
ESBL	37 (28,24%)
KPC	4 (3,05%)
MβL	54 (41,22%)
Desconhecido	36 (27,4%)

O autor, 2022

Durante o internamento na UTI, 68 (51,9%) pacientes realizaram uso de cateter venoso central (CVC), 45 (34,35%) de tubo orotraqueal (TOT), 37 (28,24%) precisaram realizar

traqueostomia (TQT), e 28 (21,37%) fizeram uso de Piccline. Os demais dispositivos podem ser avaliados na **tabela 2**. Quando comparado o índice de mortalidade com o uso dos dispositivos invasivos, a maior porcentagem foi encontrada no uso de TOT (69; 52%)

Dos pacientes internados, 82 (62,59%) realizaram monoterapia com C/T ou C/A e 49 (37,4%) pacientes realizaram terapia combinada com outros antimicrobianos, prevalecendo o uso concomitante com Meronem (12), Ertapenem (oito), Polimixina B (quatro), Linezolida (três), Piperacilina (três) e Teicoplanina (três). Os demais antibióticos utilizados podem ser encontrados na **tabela 3**.

**Tabela3. Apresentação da
antibioticoterapia combinada**

Antibioticoterapia prévia	N
Meronem	12
Ertapenem	8
Polimixina B	4
Linezolida	3
Piperaciclina	3
Teicoplanina	3
Vancomicina	2
Ceftazidima	2
Gentamicina	1
Tigeciclina	1
Norfloxacino	1
Sulfametoxazol + Trimetroprima	1
Azitromicina	1
Cefepime	1
Ceftarolina	1
Levofloxacino	1
Metronidazol	

Entre os pacientes que receberam o tratamento antimicrobiano, 58,62% apresentaram cura microbiológica com uso da monoterapia e 41,38% com a terapia combinada. Da mesma forma, dos quatro isolados que apresentaram *K. pneumoniae* produtora da enzima KPC (2,75%) todos foram tratados com C/A sendo três (75%) com terapia combinada e apenas um (25%) com monoterapia. Dos três tratados com terapia combinada, um (33,4%) sobreviveu e apresentou negatificação da cultura após avaliação e dois (66,6%) foram à óbito, porém um (33,4%) deles apresentou cultura negativa após avaliação. O paciente que recebeu a monoterapia não veio à óbito e apresentou cultura negativa ao final da avaliação.

Dos 131 pacientes analisados, apenas sete não realizaram tratamento prévio com antibioticoterapia (sendo levado em consideração tratamentos realizados até 3 meses antes do internamento atual). Logo, os antimicrobianos mais utilizados foram Meropenem (66), Piperaciclina + Tazobactam (60), Teicoplanina (52), Amicacina (17), Ciprofloxacino (17), Polimixina B (16), Vancomicina (16), Metronidazol (15), Ertapenem (nove), Ceftriaxona (oito), Azitromicina (sete), Clindamicina (cinco), Linezolida (quatro), Levofloxacino (quatro), Ceftarolina (quatro) e Tigeciclina (três). A elevada utilização de antibióticos β -lactamâmicos pode ter corroborado com aumento na prevalência das enzimas β -lactamases nas cepas analisadas neste estudo.

Durante o internamento 59 (45,04%) pacientes vieram a óbito. Apesar disso, quando analisadas as culturas, 87 (66,41%) negatивaram após uso dos antibióticos em estudo (C/T ou C/A), mostrando o sucesso microbiológico. Dessa resposta microbiológica, 37 (42,53%) negatивaram com uso de C/A e 50 (57,47%) negatивaram com uso do C/T. Quando analisada a idade dos pacientes não houve diferença da resposta entre os grupos de jovens x idosos – houve negatificação da cultura em 67,7% entre os jovens e 66% no grupo dos idosos que utilizaram as drogas.

Em relação a taxa de mortalidade posterior a terapêutica com C/A quando comparada nos pacientes com terapêutica C/T, calculou-se p-value tomando-se por base uma distribuição binomial, e obtivemos um valor de p de 0,035, indicando que terapêutica com C/A foi mais eficaz do que a com C/T, devido a redução da mortalidade

Quanto a análise laboratorial, verificou-se que 28 (21,37%) pessoas apresentaram alterações de ureia, 13 (9,92%) de creatinina, nove (6,87%) de TGO, nove (6,87%) de TGP, seis (4,5%) de leucócitos, 37 (28,2%) apresentaram anemia, nove (6,87%) alterações de

plaquetas (sendo seis pacientes que apresentaram plaquetopenia e três trombocitose), três (2,29%) de INR e nenhum paciente apresentou alterações no TTPa ou TP.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo representa uma importante experiência da vida real sobre o uso das drogas C/T e C/A em pacientes internados em UTIs por infecções de bactérias multidroga resistentes, tendo uma resposta clínica favorável observada em 66,41% dos pacientes, assim como foi encontrado em um estudo realizado por Balandin; Ballestros; Pintado, et al. 2021, onde foi observado que a C/A apresentou uma boa resposta clínica em 73,5% dos pacientes, e que a C/T, no estudo realizado por Cultrera, Libanore, Barozzi et al. 2020, mostrou 81,1% de cura microbiológica dos pacientes em análise.

Apesar de alguns estudos mostrarem que as combinações de C/T e C/A apresentam MICs mais baixos contra *Enterobacteriales* produtoras de ESBL (Buehrle, Shields, Chen et al 2017), um estudo realizado por Nichols, Jonge, Kazmierczak, et al em 2016 mostrou eficácia in vitro de 92% nos isolados coletados de pacientes tratados com essas drogas, mostrando um quadro favorável quando comparado com outros antimicrobianos testados. Neste estudo, foi possível observar 67,27% de negatificação da cultura dos isolados de pacientes que fizeram uso de C/A e 65,79% de negatificação nos pacientes que utilizaram C/T como tratamento, sendo dos 131 isolados, 28,24% produtores de ESBL. Em 54 (41,22%) dos isolados estava presente a enzima MβL, estando possivelmente ligada com a falha terapêutica que ocasionou o desfecho clínico desfavorável (morte) em 21 (35,59%) pacientes do grupo estudado, o que corrobora com o estudo de Tsivkovski, Ruslan, Totrov, 2020, onde referem que o Avibactam não atua no grupo B das β-lactamases e com o estudo de Hirsch,, Brigman , Zucchi, et al., 2020, que mostra que a C/T é mais estável à ação das bactérias produtoras de ESBLs e AmpC, o que explica a provável falha terapêutica nesses pacientes.

Em relação a produção das β-lactamases, nos isolados de *K. pneumoniae* e *E. coli* observamos uma maior ocorrência de ESBL, concordando com os dados de Barrios H, et al, 2017, na cidade do México. Observamos ainda que quatro isolados de *K. pneumoniae* no presente estudo produziam a enzima KPC. Em um estudo realizado por Rossi, Cury, Franco et al., 2017 mostrou que de 30 isolados avaliados de *K. pneumoniae* portadora da enzima KPC, nenhuma era suscetível à Ceftazidima isolada, porém, 96,7% eram suscetíveis a combinação de C/A. A dificuldade em realizar a escolha medicamentosa para tratamento eficaz em pacientes infectados com cepas produtoras da enzima KPC (Cheng et al., 2016), sendo necessário que o diagnóstico laboratorial também seja urgente e preciso (Lu et al., 2020), sendo de suma importância a detecção do mecanismo de resistência para uma conduta médica mais adequada,

o que foi um fator limitante do estudo, já que por ser retrospectivo e com dados retirados do prontuário, não foi possível detectar os genes relacionados ao mecanismo de resistência aos β -lactamâmicos. Apesar disso, por C/A ser uma nova droga no mercado, a *K. pneumoniae* ainda possui baixa incidência de resistência a ela, podendo apresentar chance de cura de até 55% (Bassetti & Peghin, 2020). Mesmo com as limitações presentes, ainda assim em nosso estudo foi observado cura em 100% dos pacientes infectados por *K. pneumoniae* portadores da enzima KPC tratados com monoterapia, e 66,6% de negatificação da cultura na terapia combinada com outras drogas.

Quanto a monoterapia ou terapia combinada, alguns estudos defendem que a terapia com estes antimicrobianos associada a outros antibióticos como Meronem, Amicacina ou Polimixina B potencializam a ação microbiológica e a resposta clínica dos pacientes (Nath, Moussavi, Abraham, et al., 2017). No entanto, em um estudo realizado em 2019 por Onorato, Di Caprio, Signoriello et al 2019, não houve alterações significativas nas respostas clínica e microbiológica nos pacientes tratados com monoterapia ou terapia combinada com essas drogas. Assim como também foi apresentado no estudo de Balladin, Ballestros, Luna et al., 2019 onde na análise com 95 pacientes críticos, a proporção da resposta à monoterapia com C/T foi quase a mesma quando comparada com seu uso combinado com Colistina e Amicacina (30,9% vs 30,1%). Neste estudo, 58,62% das amostras microbiológicas se apresentaram negativas com uso da monoterapia (sendo 62,75% com uso de C/T e 37,25% com C/A) e 41,38% negativaram com uso de terapia combinada (sendo 50% com uso de C/T e 50% com C/A). Demonstramos neste estudo um maior índice de cura e menor morbidade quando emprega a monoterapia com C/T ou C/A. Os resultados negativos apresentados pela terapia combinada em nosso estudo estão relacionados à necessidade da associação com altas doses das medicações associadas o que potencializa os efeitos adversos apresentados por elas, como demonstrado por Bassetti et al., 2015, onde a dose de Tigeciclina precisou chegar próxima a dose máxima (até 100 mg/dia), para um efeito satisfatório, e também demonstrado por Tsuji et al., 2019, que provou o potencial nefrotóxico da Colistina e Polimixina B, o que cria significativa confusão na escolha da dose necessária ao paciente, configurando assim maior risco de morbidade.

No presente estudo 28 pacientes apresentaram alterações laboratoriais de Ureia (15 na monoterapia e 13 na terapia combinada) e 13 de creatinina (sendo 6 na monoterapia e 7 na terapia combinada), o que corrobora com o que foi avaliado por Gorham, Taccone & Hits em 2022, que embora tenha avaliado a resposta clínica da C/A, foi necessário reduzir a dosagem

da droga para que não houvesse dano renal, o que interferiu na sua eficácia quando comparada com o uso do Meropenem (66% vs 33%). Enquanto nos pacientes do estudo Gorham, Taccone & Hits em 2022, que utilizaram C/T não houve necessidade do ajuste de dose para função renal, apenas no tempo de infusão da droga. Porém, em outro estudo com C/T, realizado por Cluck, D.; Lewis, P.; Stayer, Bet al (2015), um paciente de um total de 40 pacientes (2,5%) necessitou cessar terapia devido ao aumento dos marcadores da função renal. A maioria dos pacientes que apresentaram alterações de função renal durante o uso das drogas em estudos apresentava história previa de DRC (62,3%) ainda assim, nenhum paciente precisou de ajuste da dose devido a função renal, assim como nenhum necessitou iniciar hemodiálise durante tratamento, o que mostra segurança no uso dessas drogas mesmo para portadores de doença renal prévia.

Em nosso estudo, apenas nove (6,8%) pacientes apresentaram alterações nas transaminases. Como a excreção das drogas em estudo é predominantemente renal (Xiao, Miller, Huntington, et al, 2015), alterações nas enzimas hepáticas não são muito frequentes, como apresentado por Barcelona, L; Furst M.J.L.; Vedia L.; et al 2020, onde apenas 1% dos pacientes apresentaram alterações dessas enzimas. Em contrapartida, foi observado que 46 (35%) pessoas apresentaram alterações hematológicas, sendo 37 (28%) desenvolvimento de anemia, nove (6,8%) com alterações de plaquetas (sendo seis pacientes apresentando trombocitopenia e três trombocitose) e três (2,29%) com alterações no INR, o que difere de outros estudos encontrados na literatura, como o realizado por Mazuski, John E.; Gasink, Leanne B, et al, 2016, que avaliou apenas 2,5% de anemia com o uso de C/A, ao mesmo tempo que se aproxima da avaliação plaquetária presente nos estudos de Barcelona, L; Furst M.J.L.; Vedia L.; et al 2020, e de Balandin; Ballestros; Pintado, et al. 2010, onde 1% e 2,1% dos pacientes, respectivamente, apresentaram alterações plaquetárias.

Por ser um estudo retrospectivo sem grupo controle, algumas características e alguns dados microbiológicos e informações detalhadas sobre os pacientes não puderam ser sistematicamente coletadas, o que causa certa limitação no estudo. Apesar disso, como apresenta uma análise realizada em sete UTIs com 131 pacientes graves com características diversificadas, é possível avaliar com precisão a eficácia e desfecho clínico dos pacientes selecionados.

8 CONCLUSÃO

- Este estudo observacional mostrou cura microbiológica em pacientes que utilizaram a C/V e C/T como tratamento para infecções graves, de diversos sítios, por BGN MDR
- O estudo mostrou melhor resposta clínica com o uso da monoterapia quando comparada ao uso de terapia combinada.
- Houve maior taxa de mortalidade por motivos não relacionados ao processo infeccioso (doenças oncológicas, hematológicas e neurológicas degenerativas).
- Não houve diferença na eficácia das drogas analisadas.
- Houve uma maior taxa de mortalidade quando presente comorbidades prévias: a Hipertensão Arterial Sistêmica e o uso de ventilação mecânica.
- Foi possível observar benefício e segurança no uso dessas drogas (C/V e C/T) em pacientes com infecções graves por BGN MDR.

9 REFERÊNCIAS

- Burillo A, Muñoz P, Bouza E. Risk stratification for multidrug-resistant Gram-negative infections in ICU patients. *Curr Opin Infect Dis*, 2019
- Rac, H.; Gould, A.P.; Bookstaver, P.B.; Justo, J.A.; Kohn, J.; Al-Hasan, M.N. Evaluation of early clinical failure criteria for gram-negative bloodstream infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020
- Van Duin, D.; Bonomo, R.A. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: Second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin. Infect. Dis.* 2016.
- Chia, P.Y.; Sengupta, S.; Kukreja, A.; Ponnampalavanar, S.; Ng, O.T.; Marimuthu, K. The role of hospital environment in transmissions of multidrug-resistant gram-negative organisms. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 2020.
- Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, Lipka J, Sable C. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intraabdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, phase II trial. *J Antimicrob Chemother* 2013.
- Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. 2014.
- Nguyen L, García J, Gruenberg K, MacDougall C. Multidrug-resistant *Pseudomonas* infections: Hard to treat, but hope in the horizon? *Curr Infect Dis Rep* 2018.
- Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martín-Loeches I, et al. Ceftolozane/tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019;
- Cultrera, R., Libanore, M., Barozzi, A., d' Anchera, E., Romanini, L., Fabbian, F., ... Gabutti, G. Ceftolozane/Tazobactam and Ceftazidime/Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Immunocompetent Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Antibiotics*, 2020.

Murano, K.; Yamanaka, T.; Toda, A.; Ohki, H.; Okuda, S.; Kawabata, K.; Hatano, K.; Takeda, S.; Akamatsu, H.; Itoh, K.; et al. Structural Requirements for the Stability of Novel Cephalosporins to AmpC Beta-Lactamase Based on 3D-Structure. *Bioorg. Med. Chem.* 2008,

Tan TY, Ong M, Cheng Y, Ng LSY. Hypermucoviscosity, rmpA, and aerobactin are associated with community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremic isolates causing liver abscess in Singapore. *J Microbiol Immunol Infect* 2019

Balandin, B., Ballesteros, D., Ruiz de Luna, R., López-Vergara, L., Pintado, V., Sancho-González, M., ... Royuela, A. Multicenter study of ceftolozane/tazobactam for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2010

Cultrera, R., Libanore, M., Barozzi, A., d' Anchera, E., Romanini, L., Fabbian, F., ... Gabutti, G. Ceftolozane/Tazobactam and Ceftazidime/Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Immunocompetent Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Antibiotics*, 2020.

Tumbarello, M., Trecarichi, E. M., Corona, A., De Rosa, F. G., Bassetti, M., Mussini, C., ... Viale, P. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases* 2018.

Alatoom, A., Elsayed, H., Lawlor, K., AbdelWareth, L., El-Lababidi, R., Cardona, L., ... Mirza, I. Comparison of antimicrobial activity between ceftolozane–tazobactam and ceftazidime–avibactam against multidrug-resistant isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* , and *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Infectious Diseases*, 2017.

Gorham, J.; Taccone, F.S.; Hites, M. Drug Regimens of Novel Antibiotics in Critically Ill Patients with Varying Renal Functions: A Rapid Review. *Antibiotics* 2022

Xiao, A.J.; Miller, B.W.; Huntington, J.A.; Nicolau, D.P. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J. Clin. Pharmacol.* 2015.

Cluck, D.; Lewis, P.; Stayer, B.; Spivey, J.; Moorman, J. Ceftolozano-tazobactam: Uma cefalosporina de nova geração. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2015.

Farooq A., Zeeshan N., Pir T. S., Qismat S., Bibi U., Shehzad A. Antibigram of ESBL and MBL producing *Pseudomonas aeruginosa* among the population of Hazara division, KPK, Pakistan . JPak Med Assoc .2020.

Matthew M, Harris AM. Identification of β -lactamases by analytical isoelectric focusing: correlation with bacterial taxonomy. J Gen Microbiol 1976

Labia R, Guionie M, Masson JM, Philippon A, Barthelemy M. Beta-lactamases produced by a *Pseudomonas aeruginosa* strain highly resistant to carbenicillin. Antimicrob Agents Chemother 1977.

Bush, K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy October 2018.

Barrios H, Garza-Ramos U, Mejia-Miranda I, Reyna-Flores F, SanchezPerez A, Mosqueda-Garcia D, Silva-Sanchez J, Bacterial Resistance Consortium. ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: the most prevalent clinical isolates obtained between 2005 and 2012 in Mexico. J Glob Antimicrob Resist 2017.

Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, Rahal JJ, Brooks S, Cebular S, Quale J. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 betalactamases in New York City. Clin Infect Dis 2004.

Van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. Virulence 2017.

Bassetti, M. & Peghin, M. How to manage KPC infections. Ther Adv Infect Dis, 2020.

Tsuji, B. T., Pogue, J. M., Zavascki, A. P., Mical Paul, A. P., Daikos, G. L., et al. Therapeutic strategies for infections by *Klebsiella pneumoniae* carbapenem resistant: a narrative review, 2019.

Gusmao ME, Dourado I, Fiaccone RL - Nosocomial pneumonia in the intensive care unit of a Brazilian university hospital: an analysis of the time span from admission to disease onset. Am J Infect Control, 2004.

Diekema, Daniel J .; Hsueh, Po-Ren; Mendes, Rodrigo E .; Pfaller, Michael A .; Rolston, Kenneth V .; Sader, Helio S .; Jones, Ronald N. A microbiologia da infecção

da corrente sanguínea: tendências de 20 anos do Programa de Vigilância Antimicrobiana SENTRY. Agentes Antimicrobianos e Quimioterapia 2019.

Navon N, Shiri A, et al. Enzima KPC-2 hidrolisada por imipenem mediada por plasmídeo entre vários clones de *Escherichia coli* resistentes a carbapenênicos em Israel. American Society for Microbiology, Tel Aviv, Israel, p.3098-3101, 12 jun. 2006

Gallagher, J. C., Satlin, M. J., Elabor, A., Saraiya, N., McCreary, E. K., Molnar, E., Yu, D. Ceftolozane-tazobactam for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: A multicenter study. Open Forum Infectious Diseases 2018.

Van Duin, D., & Bonomo, R. A. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. Clinical Infectious Diseases, 2016.

.Rossi, Flávia; Cury, Ana P .; Franco, Maria RG; Testa, Raymond; Nichols, Wright W. Atividade in vitro de ceftazidima-avibactam contra 417 bacilos Gram-negativos coletados em 2014 e 2015 em um hospital universitário em São Paulo, Brasil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2017.

Zhanel, G. G., Lawson, C. D., Adam, H., Schweizer, F., Zelenitsky, S., Lagacé-Wiens, P. R. S., ... Karlowsky, J. A. Ceftazidime-Avibactam: a Novel Cephalosporin/ β -lactamase Inhibitor Combination. Drugs, 2013.

Kalil, Andre C; Zavascki, Alexandre P. O ceftolozano-tazobactam pode tratar a pneumonia nosocomial?; The Lancet Infectious Diseases, 2019

Wanmacher L; Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? ; 2007

Gusmao ME, Dourado I, Fiaccone RL - Nosocomial pneumonia in the intensive care unit of a Brazilian university hospital: an analysis of the time span from admission to disease onset. Am J Infect Control, 2004

Marchaim, D., Perez, F., Lee, J., Bheemreddy, S., Hujer, A. M., Rudin, S., Kaye, K. S. "Swimming in resistance": Co-colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa*. American Journal of Infection Control, 2012.

Carmeli, Y., Lidji, SK, Shabtai, E., Navon-Venezia, S., & Schwaber, MJ. Os efeitos dos carbapenêmicos do grupo 1 versus grupo 2 em *Pseudomonas aeruginosa* resistentes ao imipenem: um estudo ecológico. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2011.

Mazzariol, A.; Bazaj, A; Cornaglia, G. Bactérias Gram-negativas multirresistentes que causam infecções do trato urinário: uma revisão. *Journal of Chemotherapy*, 2017.

Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, Hackel M, Hoban DJ, Badal RE, et al. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* Isolates from IntraAbdominal Infections and Molecular Characterization of ErtapenemResistant Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011

Zhang, H., Johnson, A., Zhang, G.; Yang, Y., Zhang, J., Li, D., Duan, S., Yang, Q., Xu, Y., Suscetibilidades de bacilos Gram-negativos de infecções intra-abdominais e urinárias adquiridas em hospitais e na comunidade: uma atualização de 2016-2017 do estudo. *Infection and Drug Resistance*, 2019.

Paterson, DL. Estudo Prospectivo Internacional de Bacteremia por *Klebsiella pneumoniae*: Implicações da Produção de β -Lactamase de Espectro Estendido em Infecções Nosocomiais. *Annals of Internal Medicine*, 2004.

Silva E, Pedro MA, Sogayar AC, et al; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004

Oliveira, A. C., Damasceno Q. S. & Ribeiro S. M. C. P. Infecções relacionadas à assistência em saúde: desafios para a prevenção e controle. *Revista Mineira de Enfermagem* 2009.

Paula, N. M. C. de; Costa, T. L.da C. Prevalence of Infections Caused by Carbapenemase-producing Gram-negative Bacteria in a Tertiary Hospital in Goiânia-GoiásNágila Martins Cardoso de Paula; Goiás BR; 2018.

Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006

Boucher, H. W., Talbot, G. H., Bradley, J. S., Edwards, J. E., Gilbert, D., Rice, L. B., Bartlett, J. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2009.

Bartolleti F, Seco BM, Capuzzo Dos Santos C, Felipe CB, Lemo ME, Alves T da S, Passadore LF, Mimica MJ, Sampaio SC, Zavascki AP, Sampaio JL. Polymyxin B resistance in carbapenem - resistant *Klebsiella pneumoniae* , São Paulo, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2016

Podschun R., Illmann, U. *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. Department of Medical Microbiology and Virology, University of Kiel, Kiel, Germany vol 11. 1998.

Yigit, H., Queenan, A. M., Anderson, G. J., Domenech-Sanchez, A., Biddle, J. W., Steward, C. D., ... Tenover, F. C. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001.

Montgomerie J Z. Epidemiology of *Klebsiella* e infecções associadas a hospitais. *Rev Infect Dis*. 1979

Amaral, SM, Cortês, A. de Q., & Pires, FR. Pneumonia nosocomial: importância do microambiente oral. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2009.

Allocati, N., Masulli, M.; Alexeyev, M., Di Ilio, C. *Escherichia coli* na Europa: Uma Visão Geral. *Jornal Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública*, 2013.

Iguchi, A.; Nagaya, Y.; Pradel, E.; Ooka, T.; Ogura, Y.; Katsura, K.; Kurokawa, K.; Oshima, K.; Hattori, M.; Parkhill, J.; Sebaihia, M.; Coulthurst, S. J.; Gotoh, N.; Thomson, N. R.; Ewbank, J. J.; Hayashi, T. Genome Evolution and Plasticity of *Serratia marcescens*, an Important Multidrug-Resistant Nosocomial Pathogen. *Genome Biology and Evolution*, 2014.

Harding, C. M., Hennon, S.W., Feldman, M. F. Descobrimos os mecanismos de virulência de *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews Microbiology*, 2017.

Giammanco, A., Cala, C., Fasciana, T. & Dowzicky, M. J. Global assessment of the activity of tigecycline against multidrug-resistant Gram-negative pathogens between 2004 and 2014 as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial. 2017.

Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews Microbiology*. 2015.

Jaurin B, Grundstrom T. ampC cephalosporinase of *Escherichia coli* K-12 has a different evolutionary origin from that of β -lactamases of the penicillinase type. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;

Messaoudi, Aziza et al. Epidemiology of resistance and phenotypic characterization of carbapenem resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae* isolates at Sahloul University Hospital-Sousse, Tunisia. *African Health Society, Tunisia*, jun. 2019.

Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to betalactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2012.

Hibbertrogers L.C.F., Heritage J., Gascoynebinzi D.M., Hawkey P.M., Todd N., Lewis I.J., Bailey C. Epidemiologia molecular de Enterobacteriaceae resistente à ceftazidima de pacientes em uma enfermaria de oncologia pediátrica. *J Antimicrob Chemother*. 1995.

Neves, L., Darini, A.L.da C. Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos. 2019.

Li XZ, Plesiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical microbiology reviews*. 2015.

Neves, Patrícia R.; Mamizuka, Elsa M.; Levy, Carlos E.; Lincopan, Nilton. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2011.

Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert review of anti-infective therapy*. 2014.

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, 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. 2012.

Merdjan, H., Rangaraju, M., & Tarral, A. Segurança e Farmacocinética de Doses Ascendentes Únicas e Múltiplas de Avibactam Sozinho e em Combinação com Ceftazidima em Homens Voluntários Saudáveis: Resultados de Dois Estudos Randomizados, Controlados com Placebo. Clinical Drug Investigation, 2015.

Tuon, F. F., Rocha, J. L., Formigoni-Pinto, M. R., Aspectos farmacológicos e espectro de ação da ceftazidima-avibactam: uma revisão sistemática. Infecção. 2017.

Santana SR; Antibióticos beta-lactâmicos. Curso Básico de Antimicrobianos Divisão de MI – CM – FMRP-USP 2016.

Stachyra T, Pechereau M, Bruneau J, et al. Mechanistic studies of the inactivation of TEM-1 and P99 by NXL104, a novel nonbeta-lactam beta-lactamase inhibitor. Antimicrob Agents Chemother. 2010.

Aszodi J, Rowlands DA., Mauvais P., Collette P., Bonnefoy A., Lampilas M. Design and synthesis of bridged gamma-lactams as analogues of beta-lactam antibiotics. Bioorg Med Chem Lett. 2004

.Kitzis MD, Goldstein FW, Labia R, Acar JF. Activity of sulbactam and clavulanic acid, alone and combined, on *Acinetobacter calcoaceticus*. Ann Microbiol (Paris). 1983.

CLSI. Clinical Laboratory Standard Institute—performance standard for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Third Informational Supplement. 2017

Ang, H., Sun, X., Risk factors for multidrug-resistant Gram-negative bacteria infection in intensive care units: A meta-analysis. International Journal of Nursing Practice,. 2018.

Toussaint, K. A., & Gallagher, J. C. β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. Annals of Pharmacotherapy, 2014.

Van Duin, D., & Bonomo, R. A. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. Clinical Infectious Diseases, 2016.

Farrell, D. J., Sader, H. S., Flamm, R. K., & Jones, R. N. (2014). Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43(6), 533–539.

Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015..

Umeh O, Cebrik D, Friedland I. A double-blind, randomized, phase 2 study to compare the safety and efficacy of intravenous CXA-101 (CXA) and intravenous ceftazidime (CTZ) in complicated urinary tract infections (cUTI). 50th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Boston, 2010.

Vicente, J.L., International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *Jama*, American Medical Association (AMA), 2009.

Perdigão Neto, at al., Alternative drugs against multiresistant Gram-negative bacteria. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2020.

Arruda R. A frequência e a susceptibilidade de bactérias que causam infecções do trato urinário no hospital da criança, Uberaba Minas Gerais. AC&T Científica, 2009.

Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel -lactam/-lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2015.

Choi, Y., Paik, J. H., Kim, J. H., Han, S. B., & Durey, A. Clinical Predictors of *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia in Emergency Department. *Emergency Medicine International*, 2018.

Cultrera, R., Libanore, M., Barozzi, A., d' Anchera, E., Romanini, L., Fabbian, F., ... Gabutti, G. Ceftolozane/Tazobactam and Ceftazidime/Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Immunocompetent Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Antibiotics*, 2020.

World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017.

Lee CS, Doi Y. Therapy of infections due to carbapenem-resistant gram-negative pathogens. *Infect Chemother* 2014.

Lincopan N, McCulloch JA, Reinert C, Cassettari VC, Gales AC, Mamizuka EM. First isolation of metallo-beta-lactamase-producing multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a patient in Brazil. *J Clin Microbiol* 2005.

Bartolleti F, Seco BM, Capuzzo Dos Santos C, et al. Polymyxin B resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, São Paulo, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2016.

López-García A, Rocha-Gracia R.D.C., Bello-López E., et al. Characterization of antimicrobial resistance mechanisms in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* carrying IMP variants recovered from a Mexican hospital. *Infect Drug Resist* 2018;

Rodríguez CH, Nastro M, Famiglietti A. Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. Review of their dissemination in Latin America. *Rev Argent Microbiol* 2018.

Costa, J. E. S., Nogueira, K. da S., & Cunha, C. A. da. Carbapenem-resistant bacilli in a hospital in southern Brazil: prevalence and therapeutic implications. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2020.

Perdigão N, Lauro V; Oliveira, M. S., Orsi, T. A., Prado, G. V. B. do; Martins, R. C. R.,; Leite, G. C., Marchi, A. P., Lira, E S. et al.. (2020).

Moffatt JH, Harper M, Boyce JD. Mechanisms of polymyxin resistance. *Adv Exp Med Biol* 2019

Nichols W.W, de Jonge B.L.M., Kazmierczak K.M., et al. Suscetibilidade in vitro de isolados de vigilância global de *Pseudomonas aeruginosa* ao ceftazidime-avibactam. 2016.

Buehrle D.J, Shields R.K., Chen L., et al. Avaliação da atividade in vitro de ceftazidime-avibactam e ceftolozane-tazobactam contra *pseudomonas aeruginosa* resistentes a meropenem. *Agentes antimicrob chemother*. 2016

Alatoom A., Elsayed H., Lawlor K., et al. Comparação da atividade antimicrobiana entre ceftolozane-tazobactam e ceftazidime-avibactam contra isolados multidroga resistentes de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Infect Dis*. 2017

Nath, S., Moussavi, F., Abraham, D., Landman, D., & Quale, J. In vitro and in vivo activity of single and dual antimicrobial agents against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2017.

Tumbarello, M., Trecarichi, E. M., Corona, A., De Rosa, F. G., Bassetti, M., Mussini, C., ... Viale, P. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*. 2018.

Alatoom, A., Elsayed, H., Lawlor, K., AbdelWareth, L., El-Lababidi, R., Cardona, L., Mirza, I. Comparison of antimicrobial activity between ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against multidrug-resistant isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Infectious Diseases*, 2017.

Gorham, J.; Taccone, F.S.; Hites, M. Drug Regimens of Novel Antibiotics in Critically Ill Patients with Varying Renal Functions: A Rapid Review. *Antibiotics* 2022.

Xiao, A.J.; Miller, B.W.; Huntington, J.A.; Nicolau, D.P. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J. Clin. Pharmacol*. 2015.

Cluck, D.; Lewis, P.; Stayer, B.; Spivey, J.; Moorman, J. Ceftolozano-tazobactam: Uma cefalosporina de nova geração. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2015.

Mazuski, J. E.; Gasink, L. B.; Armstrong, J.; Broadhurst, H.; Stone, G. G.; Rank, D.; Llorens, L.; Newell, P.; Pacht, J., Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infection – Results from a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. *Clinical Infectious Diseases*, 2016.

Barcelona, L; Furst M.J.L.; Vedia L.; SADI, Nuevos antibióticos en la era de la multiresistencia: revisión sobre ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam / New

antibiotics in the multiresistance era: review about ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam, 2020.

Nordmann, P.; Poirel, L., *Epidemiologia e Diagnóstico da Resistência aos Carbapenêmicos em Bactérias Gram-negativas. Doenças Infecciosas Clínicas*, 2019.

Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2019

Velez Perez, A. L., Schmidt-Malan, S. M., Kohner, P. C., Karau, M. J., Greenwood-Quaintance, K. E., & Patel, R. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in the planktonic and biofilm states. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2016.

Cultrera, R., Libanore, M., Barozzi, A., d' Anchera, E., Romanini, L., Fabbian, F., ... Gabutti, G. Ceftolozane/Tazobactam and Ceftazidime/Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Immunocompetent Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Antibiotics* 2020

Cai B, Echols R, Magee G, et al. Prevalence of carbapenem-resistant gram-negative infections in the United States predominated by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infect Dis* 2017.

Peters, C.; Dulon, M.; Nienhaus, A.; Schablon, A. Occupational Infection Risk with Multidrug-Resistant Organisms in Health Personnel—A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2019.

Diekema D.J, Hsueh P-R, Mendes R.E, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019.

Lee N.Y., Lee C. C., Huang W.H., et al. Carbapenem therapy for bacteremia due to extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*: implications of ertapenem susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012.

Oliveira C., Malheiros P.S, Montagner M, Rossi E.M., Brandelli A. Perfil de resistência a antimicrobianos de cepas *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de ralos e pias de enfermarias hospitalares em Santa Catarina, Brasil. *Rev Bras Anal Clin*. 2011.

Licopan N. et al. Balanoposthitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* co-producing metallo-beta-lactamase and 16S rRNA methylase in children with hematological malignancies. *Int J Infect Dis*, 2010.

Santos W.M.; Secoli, S.R. Impacto econômico do tratamento de pacientes infectados com *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase. São Paulo. Einstein, 2019.

Batista A. C., Cechinel A., Ruiz, J. M., Delai, R. M., *Klebsiella pneumoniae*: phenotypic and molecular analysis of KPC and NDM resistance mechanisms in a hospital in Foz do Iguaçu, PR. 2020.

93, Cabral, A. B. Caracterização genética de isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a antibióticos β -lactâmicos de última geração provenientes de Recife-PE (Master's thesis, Universidade Federal de Pernambuco) 2011.

Andrade, L.N.; Darini, A.L. C. Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos. Divisão de MI – CM – FMRP-USP, 2016.

Gusatti, C.de S.; Ferreira, A. E.; Fuentefria, D. B., Corção, G. Resistência a β -lactâmicos em *Acinetobacter* spp isolados de efluente hospitalar no sul do Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2009.

Bonomo, R. A. β -lactamases: um foco nos desafios atuais. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2016.

Timothy R. W.; Janis S.; David M. L; Mark A. T. Disseminação de bactérias positivas para NDM-1 no ambiente de Nova Délhi e suas implicações para a saúde humana: um estudo de prevalência ambiental pontual. 2011.

Tsivkovski, R.; Totrov, M.; Lomovskaya, O. Biochemical Characterization of QPX7728, a New Ultra-Broad-Spectrum Beta-lactamase Inhibitor of Serine and Metallo-Beta-Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2020.

Carmeli, Y.; Armstrong, J.; Laud, P. J; Newell, P.; Stone, G.; Wardman, Angela; Gasink, Leanne B. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2016.

Hirsch E.B, Brigman H.V, Zucchi P.C, et al. Ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam activity against β -lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriales clinical isolates from U.S. medical centers. J Glob Antimicrob Resist. 2020.

Mota, F.S., Oliveira, H. A. de, Souto, R.C.F., Profile and prevalence of antimicrobial resistance of negative-Gram bacteria isolated from intensive care patients. 2018
 Bush, K.; Jacoby G. β -lactamases classification and amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant enzymes. 2011

Bush K. et al. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother, 1995.

Bush, K.; Jacoby, G. Update functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010

Jacoby, G. A. AmpC β -lactamases. Clin Microbiol. 2009.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version. 2017

Bonomo R.A., Burd E.M., Conly J., et al. Carbapenemase-producing organisms: a global scourge. Clin Infect Dis. 2018.

Findlay J., Hopkins K.L., Meunier D., Woodford N., Evaluation of three commercial assays for rapid detection of genes encoding clinically relevant carbapenemases in cultured bacteria. J Antimicrob Chemother 2015

Grosso, F., et al. OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii*: a new hotspot of diversity in Rio de Janeiro? J Antimicrob Chemother. 2011.

Strateva T., Yordanov D., *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance. J Med Microbiol. 2009

Spindler A., Caracterização de cepas de *Pseudomonas* spp isoladas de efluente hospitalar não tratado: resistência a beta-lactâmicos e presença de integrons. 2009

Neves P.R., Mamizuka E.M., Levy C.E., Lincopan N. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. J Bras Patol Med Lab. 2011

Martins A.F., Caracterização de metalo- β -lactamases produzidas por amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em dois hospitais de Porto Alegre. 2005

Bradford, P.A. et al., Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenemhydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. Clin Infect Dis. 2004.

Bratu., S. et al., Detection of KPC carbapenem-hydrolyzing enzymes in *Enterobacter* spp. 2001

Anderson K., F., et al Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae. 2007.

CLSI. Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2009.

Nordmann P., Cuzon. G., Naas T., The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing bacteria. Lancet Infectious Diseases, 2009

Cuzon G., Aas T., Troung H., et al. Worldwide diversity of *Klebsiella pneumoniae* that produces β -lactamase blaKPC-2 gene 1. Emerging Infectious Diseases, vol. 2010.

Picão, R. C. et al. Further identification of CTX-M-2 extended-spectrum β -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2009

Birgy A, Bidet P, Genel N, Doit C, Decré D, Arlet G, Bingen E. Phenotypic screening of carbapenemases and associated β -lactamases in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol. 2012

Abrantes J. A., Nogueira, J. M. R., The use of phenotypic tests for the research of carbapenamases in enterobacteria: a tool for clinical orientation. 2017.

Van der Zwaluw K, Haan A.de, Pluister G.N. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. PLoS One. 2015

Sattler J, Brunke A, Hamprecht A. Systematic Comparison of Three Commercially Available Combination Disc Tests and the Zinc-Supplemented Carbapenem Inactivation Method (zCIM) for Carbapenemase Detection inn Enterobacterales Isolates. J Clin Microbiol. 2021

Pires J, Novais A, Peixe L. Blue-Carba, an Easy Biochemical Test for Detection of Diverse Carbapenemase Producers Directly from Bacterial Cultures. J Clin Microbiol 2013

Weinstein MP. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical and Laboratory Standards Institute, PA, USA. CLSI supplement 2018;

Boutal H, Vogel A, Bernabeu S et al. A multiplex lateral flow immunoassay for the rapid identification of NDM-, KPC-, IMP- and VIM-type and OXA-48-carbapenemaseproducing Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 2018;

Bianco G, Boattini M, Iannaccone M, Bondi A, Ghibaudo D, Zannotto E, Peradotto M, Cavallo R, Costa C. Carbapenemase detection testing in the era of ceftazidime/avibactam-resistant KPC-producing Enterobacterales: A 2-year experience. J Glob Antimicrob Resist. 2021

Tan, X.; Kim, H.S.; Baugh, K.; Huang, Y.; Kadiyala, N.; Wences, M.; Singh, N.; Wenzler, E.; Bulman, Z.P. Therapeutic Options for Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacterales. Infect. Drug Resist. 2021

Mauri, C.; Maraolo, A.E.; Di Bella, S.; Luzzaro, F.; Principe, L. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- β -Lactamase-Producing

Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics* 2021

Karaiskos, I.; Galani, I.; Papoutsaki, V.; Galani, L.; Giamarellou, H. Carbapenemase Producing: Implication on Future Therapeutic Strategies. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2022

Sader, H.S.; Castanheira, M.; Huband, M.; Jones, R.N.; Flamm, R.K. WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) Antimicrobial Activity against Clinical Isolates of Gram-Negative Bacteria Collected Worldwide in 2015. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017

Preston, R.A.; Mamikonyan, G.; DeGraff, S.; Chiou, J.; Kemper, C.J.; Xu, A.; Mastim, M.; Yeole, R.; Chavan, R.; Patel, A.; et al. Single-Center Evaluation of the Pharmacokinetics of WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam Combination) in Subjects with Renal Impairment. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019

Liu, B.; Trout, R.E.L.; Chu, G.-H.; McGarry, D.; Jackson, R.W.; Hamrick, J.C.; Daigle, D.M.; Cusick, S.M.; Pozzi, C.; De Luca, F.; et al. Discovery of Taniborbactam (VNRX-5133): A Broad-Spectrum Serine- and Metallo- β -Lactamase Inhibitor for CarbapenemResistant Bacterial Infections. *J. Med. Chem.* 2020.

Wang, X.; Zhao, C.; Wang, Q.; Wang, Z.; Liang, X.; Zhang, F.; Zhang, Y.; Meng, H.; Chen, H.; Li, S.; et al. In Vitro Activity of the Novel β -Lactamase Inhibitor Taniborbactam (VNRX-5133), in Combination with Cefepime or Meropenem, against MDR Gram-Negative Bacterial Isolates from China. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020

Safety and Efficacy Study of Cefepime in Patients with Complicated Urinary Tract Infections—Full Text View. *ClinicalTrials.gov*.2022

Karaiskos, I.; Galani, I.; Papoutsaki, V.; Galani, L.; Giamarellou, H. Carbapenemase Producing: Implication on Future Therapeutic Strategies. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2022

El-Lababidi, R.M.; Rizk, J.G. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin. *Ann. Pharmacother.* 2020

Wu, J.Y.; Srinivas, P.; Pogue, J.M. Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Infect. Dis. Ther.* 2020

Vrancianu, C.O.; Dobre, E.G.; Gheorghe, I.; Barbu, I.; Cristian, R.E.; Chifiriuc, M.C. Present and Future Perspectives on Therapeutic Options for Carbapenemase-Producing Infections. *Microorganisms* 2021

Khalid, A.; Lubián, A.F.; Ma, L.; Lin, R.C.Y.; Iredell, J.R. Characterizing the Role of Porin Mutations in Susceptibility of Beta Lactamase Producing *Klebsiella Pneumoniae* Isolates to Ceftaroline and Ceftaroline-Avibactam. *Int. J. Infect. Dis.* 2020

Shoulders, B.R.; Casapao, A.M.; Venugopalan, V. An Update on Existing and Emerging Data for Meropenem-Vaborbactam. *Clin. Ther.* 2020

Lomovskaya, O.; Sun, D.; Rubio-Aparicio, D.; Nelson, K.; Tsivkovski, R.; Griffith, D.C.; Dudley, M.N. Vaborbactam: Spectrum of Beta-Lactamase Inhibition and Impact of Resistance Mechanisms on Activity in Enterobacteriaceae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017

Hecker, S.J.; Reddy, K.R.; Totrov, M.; Hirst, G.C.; Lomovskaya, O.; Griffith, D.C.; King, P.; Tsivkovski, R.; Sun, D.; Sabet, M.; et al. Discovery of a Cyclic Boronic Acid β -Lactamase Inhibitor (RPX7009) with Utility vs Class A Serine Carbapenemases. *J. Med. Chem.* 2015

Lewis, C.S. O cristianismo puro e simples. 1952.