



YASMIM VINHAS SOUZA DA SILVA

**ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NAS INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS
RESISTENTES PRODUTORAS DE CARBAPENEMASE KPC: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

SALVADOR
2023

YASMIM VINHAS SOUZA DA SILVA

**ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NAS INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS
RESISTENTES PRODUTORAS DE CARBAPENEMASE KPC: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Artigo Científico apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Católica do Salvador, como parte do requisito para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dra. Kátia Regina Benati

SALVADOR
2023

YASMIM VINHAS SOUZA DA SILVA

**ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NAS INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS
RESISTENTES PRODUTORAS DE CARBAPENEMASE KPC: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Este trabalho de Conclusão do Curso foi julgado e aprovado para obtenção de crédito total no Trabalho de Conclusão de Curso – TCC do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Universidade Católica do Salvador.

Salvador, 22 de junho de 2023.

Profa. Kátia Regina Benati
Coordenadora do TCC

BANCA EXAMINADORA:

Orientador (a)

Kátia Regina Benati
Doutorado em Ecologia - UFBA
Universidade Católica do Salvador

Banca examinadora – Membro interno

Gisele Barreto Lopes Menezes
Doutorado em Processos Interativos em órgãos e sistemas – UFBA
Universidade Católica do Salvador

Banca examinadora – Membro externo

Ingrid Laise Vivas Silva
Mestra - UFBA
Universidade Federal da Bahia

RESUMO

Dentre os mecanismos responsáveis por conferir a resistência antimicrobiana, destaca-se principalmente a produção de enzimas inativadoras dos fármacos. A família Enterobacteriaceae vem se destacando pela sua capacidade de produção dessas enzimas. A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) apresenta maior importância clínica devido ao amplo potencial de resistência e disseminação. O objetivo deste trabalho é analisar as opções terapêuticas disponíveis para tratamento de infecções causadas por enterobactérias que são produtoras de carbapenemase KPC e conseqüentemente resistentes a um amplo espectro de antibióticos. Para tanto, realizou-se uma revisão sistemática utilizando o banco de dados PUBMED, com base nas diretrizes da metodologia PRISMA, para identificar estudos com foco no tratamento e seus respectivos resultados nessas infecções. Foram analisados 12 artigos originais, onde as estratégias terapêuticas incluíam o uso de ceftazidima-avibactam comparado à outras estratégias terapêuticas. A qualidade da metodologia aplicada, assim como o risco de viés foi realizada seguindo as diretrizes do Joanna Briggs Institute - JBI. Em conclusão, o uso de ceftazidima-avibactam foi considerado como antibioticoterapia de primeira linha, associado à menor taxa de mortalidade e altas taxas de sucesso clínico. A terapia combinada em relação à monoterapia tem demonstrado benefício em pacientes gravemente enfermos ou na falta de opções disponíveis. A preocupação acerca do surgimento de resistência é crescente e novos antimicrobianos eficazes contra CRE são urgentemente necessários.

Palavras-chave: Enterobacteriaceae; Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae; Enterobacteriaceae infections; Ceftadizime.

ABSTRACT

Among the controls responsible for verifying antimicrobial resistance, the production of drug-inactivating enzymes stands out. The Enterobacteriaceae family has stood out for its ability to produce these enzymes. Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) is of greater clinical importance due to its wide potential for resistance and dissemination. The objective of this work is to analyze the therapeutic options available for the treatment of complications caused by enterobacteria that are producers of KPC carbapenemase and consequently resistant to a wide spectrum of antibiotics. To this end, a systematic review was carried out using the PUBMED database, based on the PRISMA methodology guidelines, to identify studies focused on treatment and their respective results also met. Twelve original articles were analyzed, where therapeutic strategies included the use of ceftazidime-avibactam compared to other therapeutic strategies. The quality of the applied methodology, as well as the risk of bias, was carried out following the guidelines of the Joanna Briggs Institute - JBI. In conclusion, the use of ceftazidime-avibactam was considered a first-line antibiotic therapy, associated with lower mortality rates and high clinical success rates. Combination therapy over monotherapy has demonstrated benefit in critically ill patients or in the absence of available options. Concern about the emergence of resistance is growing and new antimicrobials effective against CRE are urgently needed.

Keywords: Enterobacteriaceae; Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae; Enterobacteriaceae infections; Ceftadizime.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 MATERIAIS E MÉTODOS	12
3 RESULTADOS	14
4 DISCUSSÃO	18
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

A resistência aos antimicrobianos é considerada um grande problema de saúde pública, com impacto clínico e econômico significativos, em função do aumento da morbimortalidade e dos custos de saúde. Nas últimas décadas, bactérias multirresistentes (MDR) se tornaram comuns, principalmente em ambiente hospitalar (RODRÍGUEZ-BAÑO et al., 2018; TERRENI; TACCANI; PREGNOLATO, 2021). Atualmente, a ameaça significativa é dos microrganismos Gram-negativos, especialmente aqueles que desenvolveram resistência aos carbapenêmicos, como a família Enterobacteriaceae, que são patógenos comuns causadores de diferentes tipos de infecções adquiridas na comunidade e em hospitais (SHEU et al., 2019).

O carbapenem é uma classe de antibiótico beta lactâmico considerado o grupo mais potente de antimicrobianos com eficácia no tratamento de infecções graves. Entretanto, o aumento de enterobactérias resistentes a esses medicamentos é um motivo de grande preocupação traduzindo-se em um desafio médico, devido às opções terapêuticas limitadas e alta taxa de mortalidade (LOVLEVA, DOI Y, 2017).

O principal mecanismo de resistência desses patógenos é mediado pela produção de carbapenemases, enzimas capazes de hidrolisar os carbapenêmicos e outros beta lactâmicos, penicilinas, algumas cefalosporinas e aztreonam. A enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) é a produzida com mais frequência por microrganismos pertencentes à família Enterobacteriaceae (TERRENI; TACCANI; PREGNOLATO, 2021).

Nos últimos anos, novos antibióticos surgiram e alguns já foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), sendo possível seu uso no ambiente clínico. A Ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI), o mais comumente utilizado como tratamento de primeira linha na prática clínica, é uma combinação de uma cefalosporina de terceira geração com um novo inibidor de β -lactamase que possui atividade contra várias β -lactamases, incluindo KPC (RODRÍGUEZ-BAÑO et al., 2018). Contudo, a resistência à CAZ-AVI tem sido cada vez mais documentada entre cepas produtoras de carbapenemase KPC nos últimos anos (TERRENI; TACCANI; PREGNOLATO, 2021).

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu as Enterobacteriaceae resistentes a carbapenem (CRE) na lista de grupo crítico de resistência à medicamentos e patógenos prioritários para quais novos tratamentos são

necessários (TERRENI; TACCANI; PREGNOLATO, 2021). A categoria de prioridade crítica inclui bactérias Gram-negativas multirresistentes, especialmente *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* que são as espécies mais comumente isoladas (VÁZQUEZ-UCHA et al., 2020).

Diante desta problemática, o objetivo desta revisão é analisar as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de infecções causadas por enterobactérias resistentes que são mediadas pela produção de enzimas carbapenemase KPC e consequentemente resistentes a um amplo espectro de antibióticos, visando contribuir desta forma na avaliação da antibioticoterapia mais promissora.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão sistemática da literatura desenvolvida com base nas diretrizes da metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). A estratégia de busca teve como base a pergunta de investigação: “Quais as opções terapêuticas disponíveis para tratamento de infecções causadas por enterobactérias que são produtoras de carbapenemase KPC? ”.

O levantamento de dados foi realizado no período de março de 2022 a abril de 2023 através do periódico *National Library of Medicine* (NIH) ou PubMed, utilizando nas buscas os seguintes Descritores de Ciências da saúde (DeCS) e o Medical Subject Headings (MeSH): “*Enterobacteriaceae*”, “*Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae*”, “*Enterobacteriaceae infections*” e “*Ceftazidime*”.

Foram utilizados como critérios de inclusão nesta revisão: artigos originais escritos em idioma inglês, publicados no período de 2010 a 2023 com foco no tratamento das principais infecções causadas por enterobactérias produtoras de carbapenemase KPC, sendo os microrganismos isolados identificados como: *Klebsiella pneumoniae* e/ou *Escherichia coli*. Foram excluídos artigos fora do período de publicação e idioma mencionado e qualquer tipo de revisão.

A qualidade da metodologia aplicada, assim como o risco de viés foi realizada seguindo as diretrizes do Joanna Briggs Institute – JBI e para isso foram coletados de cada artigo pré-selecionado, o nome do primeiro autor, ano de publicação e tipo de estudo para posterior verificação de avaliação crítica (Quadro 1).

Quadro 1. Análise da qualidade dos artigos

Primeiro autor	Ano	Tipo de Estudo	Qualidade do Estudo
Hai-Hui Zhuang	2023	Estudo de Coorte	Alta qualidade
Maria Di Pietrantonio	2022	Estudo de Coorte	Alta qualidade
Guanhao Zheng	2022	Estudo de Coorte	Alta qualidade

I. Karaiskos	2021	Estudo de Coorte	Alta qualidade
Jie Gua	2021	Estudo de Coorte	Alta qualidade
Mario Tumbarello	2021	Estudo de Coorte	Alta qualidade
Mario Tumbarello	2019	Estudo de Coorte	Alta qualidade
Thaís Guimarães	2019	Relato de caso	Alta qualidade
F. Cancelli	2018	Estudo de Coorte	Alta qualidade
David Van Duin	2018	Estudo de Coorte	Alta qualidade
Gennaro De Pascale	2017	Estudo Caso-Controle	Alta qualidade
Mario Tumbarello	2015	Estudo de Coorte	Alta qualidade

Quadro 1. Resultados das avaliações críticas seguindo as diretrizes JBI. Verificação de avaliação crítica realizada através de Checklist para estudos de coorte, relato de caso e caso-controle, tendo a qualidade avaliada com bases nas respostas: sim, não, incerto ou não/aplicável.

Fonte: Elaborado pelo autor com base nos dados bibliográficos. Salvador, 2023.

3 RESULTADOS

Para a produção deste estudo de carácter sistemático foram encontrados 1066 artigos na base de dados. Foram seleccionados 66 artigos, após leitura do título e destes, 21 foram seleccionados para leitura completa. Após a leitura, 9 foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de inclusão da revisão, restando 12 artigos que foram utilizados para compor os resultados, pois respondiam de forma satisfatória a pergunta de investigação e apresentaram alta qualidade de acordo com o Joanna Briggs Institute (Figura 1).

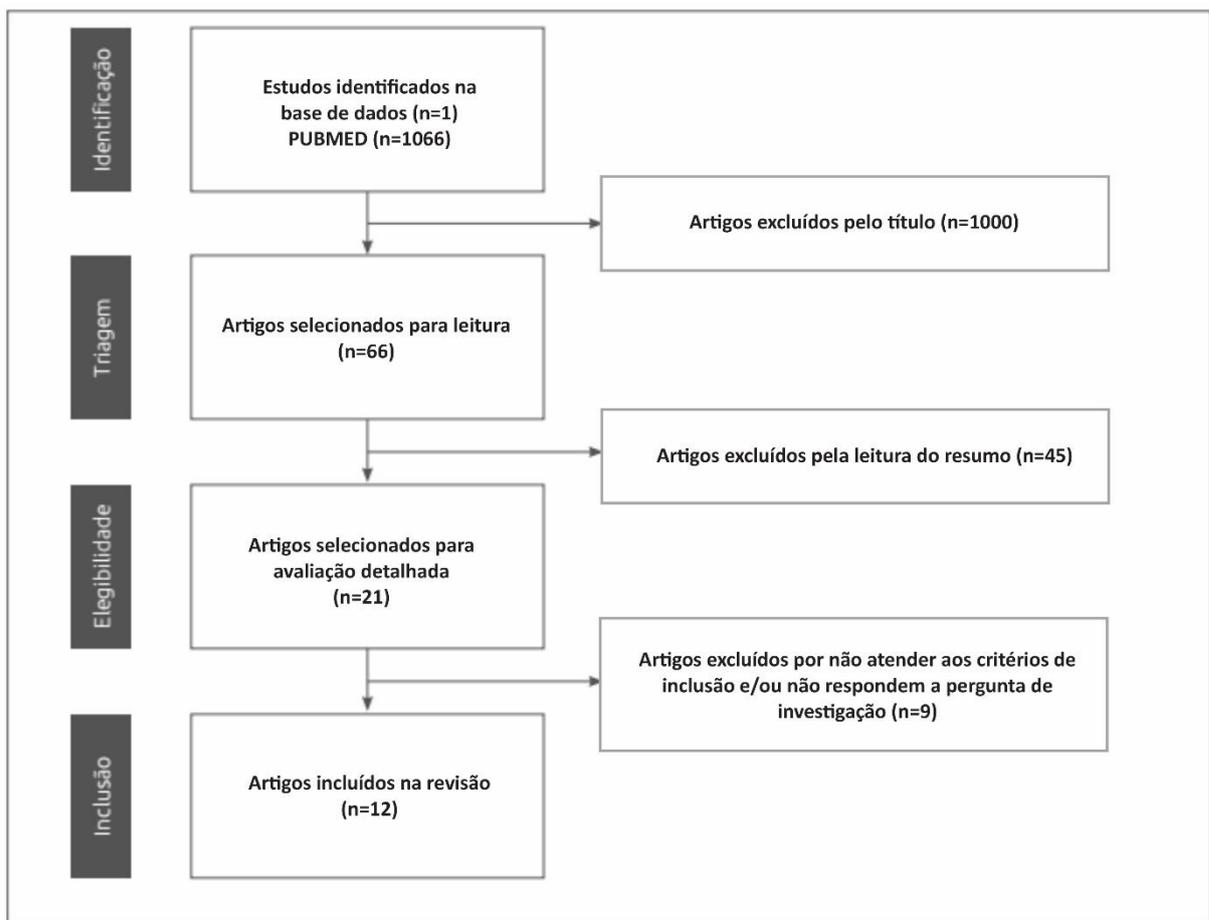


Figura 1. Fluxograma PRISMA. Descrição do processo de pesquisa da revisão sistemática que envolve a inclusão e exclusão dos estudos com suas respectivas justificativas.

Fonte: Elaborado pelo autor com base nos dados bibliográficos. Salvador, 2023.

O artigo escrito por Tumbarello et al. (2021) foi o maior estudo publicado sobre a terapia com ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI) após a sua comercialização. O estudo analisou 577 pacientes com infecções envolvendo os principais sítios, sendo o trato

urinário, trato respiratório inferior, estruturas intra-abdominais e corrente sanguínea, causadas por cepas de *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemase *Klebsiella pneumoniae* (KPC-kp). A taxa de mortalidade geral dos pacientes em 30 dias com regime baseado em CAZ-AVI foi de 25%. Os pacientes tratados com regimes combinados, não tiveram diferença estatisticamente significativa na mortalidade (26,1%) quando comparados aos pacientes tratados apenas com CAZ-AVI (25%).

Em um estudo anterior, Tumbarello et al. (2019) testaram a eficácia da terapia de resgate com CAZ-AVI em 138 pacientes, ou seja, o medicamento foi iniciado somente depois que outros regimes de tratamento antibacteriano falharam ou não puderam ser continuados. A taxa de mortalidade geral em 30 dias foi de 34,1%.

Considerados como tratamento de primeira linha para infecções por enterobactérias resistentes, o CAZ-AVI e as polimixinas (polimixina B e colistina) tiveram sua eficácia comparada em dois estudos. Duin et al. (2018) realizaram uma comparação entre o uso de colistina versus CAZ-AVI em 137 pacientes, onde 38 (28%) iniciaram o tratamento com CAZ-AVI e 99 (72%) com colistina. Trinta dias após o início do tratamento, a mortalidade por todas as causas foi de 9% no grupo CAZ-AVI versus 32% no grupo da colistina, resultando em uma diferença de 23%. Os resultados clínicos foram melhores em 64% nos pacientes que foram tratados primeiro com ceftazidima-avibactam em vez de colistina.

Os resultados encontrados por Duin et al. (2018) corroboram com o estudo de Zheng et al. (2022) que concluiu que o CAZ-AVI foi mais eficaz quando comparado ao uso de polimixina B (PMB) no tratamento de pacientes infectados por KPC-kp. A taxa de mortalidade por todas as causas em 30 dias no grupo CAZ-AVI foi significativamente menor do que no grupo de PMB (35,4% vs 69,5%, respectivamente). No estudo atual, a terapia com CAZ-AVI foi eficaz não apenas melhorando a taxa de sobrevivência, mas também aumentando a taxa de depuração, quando comparado com a terapia baseada em PMB. As principais preocupações sobre o uso de polimixinas incluem a sua alta toxicidade, eficácia limitada, incertezas de dosagem e resistência.

Guimarães et al. (2019) relataram uma série de casos de 29 pacientes com infecções causadas por enterobactérias produtoras de KPC co-resistentes a carbapenêmicos e polimixinas que foram tratados com CAZ-AVI como terapia de resgate. O sucesso clínico alcançado foi 82,7% (24 pacientes). Os pacientes tratados com CAZ-AVI apresentaram melhores resultados clínicos, menores taxas de

mortalidade e efeitos colaterais do que o observado para outros agentes antimicrobianos. O mesmo resultado foi demonstrado por Gua et al. (2021) que avaliou a eficácia do CAZ-AVI em comparação com outros antibióticos ativos em 90 infecções causadas por KPC resistentes a carbapenêmicos. A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 19%, sendo significativamente menor em comparação com outros medicamentos.

Ao avaliar a eficácia terapêutica de CAZ-AVI em 147 pacientes, o estudo de Karaikos et al. (2021) demonstrou benefício de sobrevida em comparação com outros agentes antimicrobianos contra KPC-Kp (principalmente colistina). A mortalidade geral em 14 e 28 dias foi de 9% e 20%, respectivamente, com sucesso clínico observado em 81% no dia 14. Ademais, Di Pietrantonio et al. (2022) apresentou em seu estudo sucesso clínico de 64% em 81 pacientes tratados CAZ-AVI, com mortalidade em 30 dias de 16%. Bem como Zhuang et al. (2023) encontrou eficácia clínica de 75,4% no tratamento de 183 pacientes com esquemas baseados em CAZ-AVI e mortalidade em 30 dias de 11,5%.

O resultado de alguns estudos observacionais tem apoiado o uso de esquemas de terapia combinada que incluem drogas que demonstra atividade *in vitro* contra cepas de *K. pneumoniae* (aminoglicosídeos, colistina e/ou tigeciclina) e/ou drogas às quais os isolados de *K. pneumoniae* estão resistentes *in vitro* (carbapenêmicos), particularmente em pacientes com infecções clinicamente graves. Cancelli et al. (2018) avaliaram a eficácia clínica do regime de duplo carbapenem (DC) em comparação com o melhor tratamento disponível para infecções por KPC-kp. O regime de DC representa uma opção terapêutica válida quando outras alternativas não são possíveis, em pacientes com alto risco, ou após falha dos regimes de primeira linha (resistência à CAZ-AVI).

Em outro estudo comparativo, De Pascale et al. (2017) analisaram pacientes afetados com infecções graves por KPC-kp tratados com o regime de DC em comparação com outros tratamentos de resgate. A mortalidade em 28 dias foi significativamente maior em pacientes que receberam combinações padrão de antibióticos em comparação com aqueles que foram tratados com o regime DC (47,9% vs 29,2%).

Tumbarello et al. (2015) conduziram um estudo que incluiu 661 pacientes com infecções causadas por KPC-kp. A terapia com duas ou mais drogas com atividade *in vitro* contra o microrganismo isolado, foi associada a uma menor mortalidade,

principalmente em pacientes gravemente enfermos. Combinações de medicamentos que incluíam carbapenêmicos tiveram melhor desempenho que outros regimes multidrogas.

As taxas de sucesso clínico encontradas na literatura, demonstram grande eficácia de CAZ-AVI utilizado como monoterapia numa ampla gama de infecções graves causadas por CRE, assim como menos toxicidade quando comparados aos regimes baseados em polimixinas. As evidências observacionais sugerem menor mortalidade do que as registradas com o uso do padrão anterior de drogas. A variabilidade nos estudos está relacionada às diferentes populações incluídas, as espécies isoladas, o sítio das infecções e os critérios utilizados.

4 DISCUSSÃO

Devido ao seu grande impacto clínico e econômico, a resistência antimicrobiana é considerada pela OMS como uma ameaça à saúde global. Nos últimos anos, surgiu um interesse significativo em relação à novas drogas para manejo de infecções por CRE, particularmente aquelas causadas por KPC e novas combinações de inibidores de β -lactamase foram aprovadas (KARAIKOS et al., 2021). Ceftazidima-avibactam é o mais amplamente utilizado no ambiente clínico e um crescente corpo de evidências apoiam a eficácia deste agente nesse cenário (TUMBARELLO et al., 2021).

Os regimes sugeridos para o tratamento de infecções por CRE incluem a monoterapia ou terapia combinada com CAZ-AVI, combinação de antimicrobianos (como polimixinas, tigeciclina, gentamicina) ou, em casos selecionados, uma terapia dupla com carbapenem (ZHENG, et al., 2022). Na prática clínica, a terapia antimicrobiana pode ser remodelada baseada na evolução do paciente e deve ser individualizada de acordo com as diferentes fontes e gravidade da infecção (DI PIETRANTONIO et al., 2022).

Evidências coletadas na maioria dos estudos sugerem que a terapia combinada com 2 ou mais agentes susceptíveis *in vitro* (polimixinas, tigeciclina, gentamicina) pode oferecer um benefício de sobrevida superior quando comparado à monoterapia no tratamento de infecções por KPC-kp, apenas em pacientes clinicamente graves e que apresentaram resistência ao CAZ-AVI. A combinação de drogas que incluíam um carbapenem tiveram melhor desempenho, associados a menor taxa de mortalidade (TUMBARELLO et al., 2015, 2019, 2021; KARAIKOS et al., 2021; GUA et al., 2021; DUIN et al., 2018, DI PIETRANTONIO et al., 2022). No entanto, faltam dados de ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais bem desenhados para abordar mais precisamente esta questão.

A combinação de um regime de duplo carbapenem (ertapenem mais meropenem, doripenem ou imipenem) representa uma opção terapêutica válida, sendo utilizados em terapias exclusivas, em pacientes com alto risco de mortalidade ou quando outras drogas não podem ser administradas (CANCELLI, et al., 2018). Essa terapia foi motivada pela evidência de que o ertapenem tem uma menor atividade *in vitro* contra *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenem (CR-Kp), devido a uma afinidade para carbapenemases. Sua ligação no sítio ativo da carbapenemase,

seria capaz de impedir a hidrólise do medicamento coadministrado, permitindo que os carbapenêmicos mais ativos expressassem sua atividade bactericida contra o isolado no local da infecção (DE PASCALE, et al., 2017).

Antes de 2015, o manejo das infecções por CRE era feito com o uso de antimicrobianos como polimixinas, tigeciclina e gentamicina. No entanto, a utilização dessas drogas de maneira isolada é limitada devido à sua alta toxicidade, possibilidade de cepas resistentes e incertezas no esquema de dosagem, sendo consideradas como drogas de último recurso (ZHENG et al., 2022). Após a sua comercialização, a ceftazidima-avibactam, que exibe atividade *in vitro* contra isolados CRE que produzem KPC, tem sido a opção mais utilizada e considerada como primeira linha para o tratamento dessas infecções, caso o microrganismo seja suscetível e a droga esteja disponível (DUIN et al., 2018).

O uso de CAZ-AVI no tratamento de CRE está associado a melhores resultados clínicos, especialmente diminuição da taxa de mortalidade, e com eficácia clínicas e microbiológicas promissoras. No entanto, o desenvolvimento de resistência é uma grande preocupação durante o tratamento com CAZ-AVI, por essa razão, seu uso deve ser feito de maneira inteligente com regime e dosagem avaliados individualmente.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos relatam uma alta taxa de sucesso clínico baseada na monoterapia com CAZ-AVI no tratamento das principais infecções por CRE. Evidências observacionais apoiam a superioridade da terapia combinada com antimicrobianos quando comparada à monoterapia apenas em pacientes graves, fornecendo um benefício de sobrevida e reduzindo o surgimento de resistência. O uso de carbapenêmicos em associação com outras drogas é provavelmente mais eficaz para isolados de CRE, assim como a combinação de duplo carbapenem. Novos estudos de grande porte e mais robustos devem ser realizados para confirmar o real papel dessas opções terapêuticas.

Dada a potencial toxicidade de certos regimes multidrogas utilizados e os riscos associados, o CAZ-AVI é considerado o tratamento de primeira linha para infecções CRE em termos de eficácia promissora, resultado favorável e menor mortalidade. Porém, devido ao surgimento de resistência no ambiente clínico, seu uso não deve ser negligenciado e novos antimicrobianos eficazes contra CRE são urgentemente necessários.

REFERÊNCIAS

- CANCELLI, F. et al. Role of Double-Carbapenem Regimen in the Treatment of Infections due to Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Single-Center, Observational Study. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–8, 18 nov. 2018.
- DE PASCALE, G. et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study. **Critical Care** (London, England), v. 21, n. 1, p. 173, 5 jul. 2017.
- DI PIETRANTONIO, M. et al. Ceftazidime–Avibactam for the Treatment of Multidrug-Resistant Pathogens: A Retrospective, Single Center Study. **Antibiotics**, v. 11, n. 3, p. 321, 28 fev. 2022.
- GU, J. et al. Ceftazidime-avibactam in the treatment of infections from carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 26, p. 20–25, set. 2021.
- GUIMARÃES, T. et al. Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Enterobacteriales Coresistant to Carbapenems and Polymyxins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 10, p. e00528-19, 1 out. 2019.
- LOVLEVA, A.; DOI, Y. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 37, n. 2, p. 303–315, jun. 2017.
- KARAIKOS, I. et al. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 3, p. 775–783, 29 nov. 2020.
- RODRÍGUEZ-BAÑO, J. et al. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n. 2, 14 fev. 2018.
- SHEU, C.-C. et al. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 30 jan. 2019.
- TERRENI, M.; TACCANI, M.; PREGNOLATO, M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. **Molecules**, v. 26, n. 9, p. 2671, 2 maio 2021.
- TUMBARELLO, M. et al. Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 9, p. 1664–1676, 22 fev. 2021.

TUMBARELLO, M. et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. **Clinical Infectious Diseases**: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 68, n. 3, p. 355–364, 18 jan. 2019.

TUMBARELLO, M. et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 7, p. 2133–2143, 21 abr. 2015.

VAN DUIN, D. et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 2, p. 163–171, 4 set. 2017.

VÁZQUEZ-UCHA, J. C. et al. New Carbapenemase Inhibitors: Clearing the Way for the β -Lactams. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 23, p. 9308, 6 dez. 2020.

ZHENG, G. et al. Ceftazidime/Avibactam-Based Versus Polymyxin B-Based Therapeutic Regimens for the Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 11, n. 5, p. 1917–1934, 1 out. 2022.

ZHUANG, H.-H. et al. Efficacy and mortality of ceftazidime/avibactam-based regimens in carbapenem-resistant Gram-negative bacteria infections: A retrospective multicenter observational study. **Journal of Infection and Public Health**, v. 16, n. 6, p. 938–947, 1 jun. 2023.