

---

**MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM: UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**  
*MECHANISMS OF RESISTANCE TO CEFTAZIDIM/AVIBACTAM: A LITERATURE  
REVIEW*

SILVA, Barbara Borges<sup>1</sup>; MIYAMOTO, Leandro Kiyoshi<sup>1</sup>; ROCHA, Natalia Conceição<sup>2</sup>; ;

<sup>1</sup>: Graduando do Curso de Biomedicina– Universidade São Francisco;

<sup>2</sup> Professora do Curso de Biomedicina– Universidade São Francisco

**[bahborgez@gmail.com](mailto:bahborgez@gmail.com)**

**RESUMO.**

Em razão do uso indiscriminado de antibióticos pela população e o advento de novos mecanismos de resistências plasmidiais, bactérias começaram a apresentar perfis multirresistentes, tornando o tratamento gradativamente complexo. Com isso, novos antibióticos devem ser desenvolvidos periodicamente para que sejam efetivos durante o tratamento. Por este motivo, foi desenvolvido uma nova combinação farmacológica capaz de tratar algumas infecções por microrganismos multirresistentes, a Cefotazidima/Avibactam. Este antimicrobiano é capaz de tratar bactérias gram negativas multirresistentes. Apesar do uso da Cefotazidima/Avibactam ser recente na população, vários microrganismos começaram a apresentar mecanismos de resistência ao fármaco, destacando-se a *Klebsiella pneumoniae*. A resistência ao fármaco pode estar associada a vários mecanismos como a superexpressão da bomba de efluxo, redução da permeabilidade celular através das porinas, hidrólise do anel beta lactâmico, através da associação de dois plasmídeos de resistência. Observou-se um aumento exponencial de casos de pacientes com infecções geradas por bactérias gram negativas multirresistentes, o que ocasiona complicações na escolha da opção terapêutica. Uma grande parte dos antibióticos existentes no mercado se tornaram ineficazes como recurso terapêutico, por exemplo os carbapenêmicos e as polimixinas, antibióticos utilizados como opções em casos de infecções multirresistentes. A Cefotazidima/Avibactam é um novo antimicrobiano capaz de tratar infecções graves de trato urinário e intra abdominal, entretanto, algumas bactérias estão apresentando mecanismos de resistência capazes de tornar a ação do fármaco neutra.

**Palavras-chave:** Resistência, mecanismos, Cefotazidima/Avibactam, antibiótico.

**ABSTRACT.** Due to the indiscriminate use of antibiotics by the population and the emergence of new mechanisms of plasmid resistance, bacteria began to present multidrug-resistant profiles, making treatment increasingly complex. Thus, new antibiotics need to be developed periodically to be effective during treatment. For this reason, a new drug combination capable of treating some infections generated by multidrug-resistant microorganisms, Cefotazidime/Avibactam, was developed. This antimicrobial is capable of treating multidrug-resistant gram negative bacteria. Despite the use of Cefotazidime/Avibactam being recent in the population, several microorganisms began to show mechanisms of resistance to the drug, especially *Klebsiella pneumoniae*. Drug resistance may be associated with several mechanisms such as efflux pump overexpression, reduced cell permeability through porins, hydrolysis of the beta lactam ring, through the association of two resistance

plasmids. An exponential increase in cases of patients with infections generated by multidrug-resistant gram negative bacteria was observed, which causes complications in the choice of the therapeutic option. A large part of the antibiotics on the market have become ineffective for treatment, such as carbapenems and polymyxins, antibiotics used as options in cases of multidrug-resistant infections. Ceftazidime/Avibactam is a new antimicrobial capable of treating severe urinary tract and intra-abdominal infections, however, some bacteria are showing resistance mechanisms capable of neutralizing the drug's action.

**Keywords:** Resistance, mechanisms, Ceftazidime/Avibactam, antibiotics.

## INTRODUÇÃO

Os antibióticos se tornaram um dos mecanismos de intervenção mais importantes para combater bactérias, levando em consideração sua grande eficácia terapêutica em tratamentos de alta complexidade como procedimentos cirúrgicos, transplantes, entre outros (MUNITA, *et al.* 2015).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considerou a resistência bacteriana aos antibióticos como um dos problemas mais graves do século 21 (MUNITA, *et al.* 2015). A evolução da resistência bacteriana está intrinsecamente associada ao uso indiscriminado de antibióticos pela população, podendo ser observada uma alta taxa de ineficácia dos antibióticos de primeira geração como a cefazolina, cefalotina, cefadroxila e cefalexina. Com isso, foi essencial o desenvolvimento de novas classes de antibióticos e alterações em seus componentes (BAYM, *et al.*, 2016).

Ao mesmo tempo que as bactérias desenvolvem novos mecanismos de resistência com facilidade, a descoberta de novos antibióticos é limitada, custosa e demorada. Um dos mecanismos para adquirir resistência é o plasmídeo, que confere diversas vantagens aos microrganismos, sejam com fatores de resistência ou virulência, devido à troca de genes bacterianos capazes de produzir essas substâncias. Este mecanismo é uma via eficiente de transmissão e por conta disso, as bactérias conseguem adquirir novas resistências com facilidade. Este gene de transferência horizontal pode conferir genes codificantes de enzimas, que hidrolizam os antibióticos (PAYTAN, 2018). Outro método de obter resistência é através da mutação espontânea pela modificação do alvo ou pela regulação dos genes que codificam as bombas de efluxo (BAYM, *et al.*, 2016).

As bactérias que possuem resistência a 3 ou 4 classes diferentes de antimicrobianos são classificadas como microrganismos multirresistentes (MDR). Geralmente as bactérias MDR estão associadas com as altas taxas de mortalidade, pelas complicações causadas com a persistência do quadro infeccioso, mesmo com a vigência da antibioticoterapia com fármacos de amplo espectro e que, por vezes, possuem efeitos adversos graves, como a lesão nefrotóxica causada pelas Polimixinas. (MUNITA, *et al.*, 2015; LI, *et al.*, 2019).

O grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp*) são microrganismos proeminentes no desenvolvimento e disseminação de mecanismos de resistência, apresentando resistência contra as oxazolidinonas, lipopeptídeos, macrolídeos, fluoroquinolonas, tetraciclina,  $\beta$ -lactâmicos, inibidores de  $\beta$ -lactamase e antibióticos que são a última linha de defesa, incluindo carbapenêmicos, glicopeptídeos e polimixinas (DE OLIVEIRA, *et al.* 2020).

A recomendação da OMS é que todos os recursos financeiros e de trabalho sejam voltados para estes microrganismos, tanto para o desenvolvimento de novos antimicrobianos quanto para o controle da dispersão de cepas MDR(OMS, 2017).

Com o aumento de patógenos multirresistentes aos antibióticos existentes no mercado, é necessário o desenvolvimento de novos antibióticos periodicamente. Um novo fármaco disponível no mercado é a Ceftazidima/Avibactam, um antibiótico sintético desenvolvido para o tratamento de bactérias do tipo bacilo gram negativo MDR, especialmente enterobactérias como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e para *Pseudomonas aeruginosa*, único não fermentador que a ceftazidima/avibactam tem ação (FALCONE, *et al.* 2016).

A ceftazidima é um antibiótico  $\beta$ -lactâmico pertencente ao grupo das cefalosporinas de terceira geração, possuindo um amplo espectro de ação, sendo responsável pela inibição da síntese do peptidoglicano ao se ligar nas proteínas de ligação à penicilina (PBP3) da parede celular bacteriana, levando a lise celular. Essa cefalosporina é especialmente indicada para infecções graves originárias de bactérias gram negativas multirresistentes e infecções hospitalares do trato urinário, respiratório, infecções de pele e tecidos moles, com administração intramuscular ou intravenosa. (FALCONE, *et al.* 2016).

O avibactam é um inibidor não-  $\beta$ -lactâmico da  $\beta$ -lactamase, que não possui atividade antimicrobiana, atuando pela acilação covalente dos seus alvos e de forma lentamente reversível, levando a desacetilação (sem hidrolisar), liberando o avibactam intacto. Avibactam possui um amplo espectro de ação, inibindo as beta lactamases de classe A (KPC, SHV, TEM), classe C (AmpC) e classe D (OXA-48, OXA-23), mas sem atividade contra as enzimas de classe B (Metallo-  $\beta$ -lactamase) (FALCONE, *et al.* 2016, SHIRLEY, 2018, XIANG *et al.*, 2022).

A Ceftazidima/Avibactam (CAZ-AVI) é um antibiótico que teve aprovação para comercialização em 2015, sendo indicada para tratamentos de infecções urinárias e intra abdominais causadas por bactérias gram negativas multirresistentes (WANG, *et al.*, 2019).

O uso concomitante da Ceftazidima/Avibactam é recente, de acordo com Tingting Xu (2022) o medicamento teve aprovação em mais de 40 países, entretanto há estudos que apresentam casos de resistência bacteriana pelo mundo, tanto *in vitro* quanto na prática clínica (Tingting Xu, *et al.*, 2022,).

Segundo nota técnica emitida pelo Ministério da Saúde em 2022, durante a pandemia de COVID-19, foram prescritos antibióticos em aproximadamente 94-100% dos casos, apesar da ineficácia contra o vírus. Neste mesmo período, houve um aumento de 382,5% da detecção de bactérias co-produtoras de carbapenemases, com a produção simultânea de KPC e NDM, um dos principais mecanismos de resistência para a ceftazidima/avibactam. As maiores taxas foram observadas em cepas de *K. pneumoniae* (59,5%) (Ministério da Saúde, 2022).

O objetivo deste trabalho é revisar a literatura disponível em bancos de dados sobre o tema de resistência à Ceftazidima/Avibactam detectados em cepas de *K. pneumoniae*.

## METODOLOGIA

Esta revisão de literatura foi desenvolvida utilizando notas técnicas, dissertações e artigos científicos relacionados ao fármaco que descrevem mecanismos de resistência a ceftazidima/avibactam em *Klebsiella pneumoniae*. Para isso foram utilizadas fontes nacionais e internacionais de língua inglesa, portuguesa e espanhola, entre os anos de 2015 a 2022, verificando bancos de dados como PubMed, BRCast, ScienceDirect e site da Organização

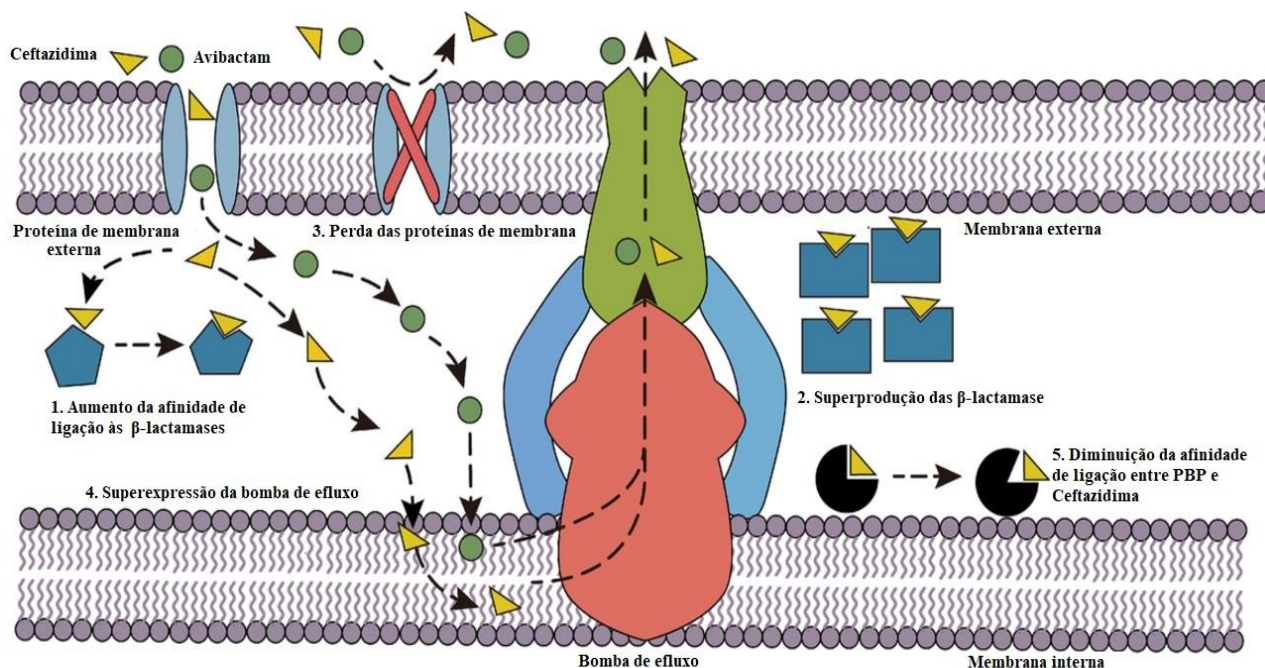
Mundial da Saúde, dispondo de palavras chaves com os seguintes descritores: Ceftazidima/Avibactam, *Klebsiella pneumoniae* e resistência.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da facilidade em adquirir resistências e/ou apresentar diversos mecanismos, a *Klebsiella pneumoniae* se tornou o gênero bacteriano que apresenta a maior taxa de resistência bacteriana ao antimicrobiano Ceftazidima/Avibactam. (PITOUT, *et al.*, 2015).

O maior número de casos de multiresistência reportados estão relacionados com a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (CRKP) que, geralmente, envolve múltiplos mecanismos de resistência como KPC, MBL e afins, assim como alterações na permeabilidade da membrana da bactéria devido a perda de porinas e alterações na bomba de efluxo (PITOUT, *et al.*, 2015).

O mecanismo mais comum de resistência adquirida para CAZ/AVI é a produção de enzimas da classe B (Metallo -  $\beta$  - lactamases ou MBLs) e algumas enzimas de classe D. Outros mecanismos, como a mutação nas enzimas de AmpC ou no plasmídeo KPC-3 também foram observados (Figura 1). A coprodução das enzimas KPC e NDM também tem sido relatada e o aumento das taxas deste mecanismo durante a pandemia de COVID-19 é preocupante (Ministério da Saúde, 2022).



**Figura 1.** Apresenta os principais mecanismos de resistência a ceftazidima/avibactam.

Fonte: Adaptado de Xiong L, 2022

De acordo com o ATLAS 2012–2016 (*Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance*), a *Global Resistance Surveillance* relatou que a taxa geral de resistência de bactérias Gram-negativas ao CAZ/AVI foi baixa (0,2%–8,1%). Para as enterobactérias, a taxa de resistência a CAZ/AVI foi inferior a 2,2%, sendo 0,2% para *Escherichia coli*, 1,2% para *K. pneumoniae* e 2,2% para *Enterobacter cloacae* (Xiong L, 2022).

**Tabela 1** - Taxas de resistência dos patógenos para a ceftazidima/avibactam.

| Região               | Patógeno                  | Característica do patógeno | Resistência (%) |
|----------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Ásia-Pacífico        | <i>Enterobacteriaceae</i> | MBL Negativo               | 0,2             |
| Ásia-Pacífico        | <i>Enterobacteriaceae</i> | MBL positivo               | 98,6            |
| Ásia-Pacífico        | <i>K. pneumoniae</i>      | MBL negativo               | 0,3             |
| Ásia-Pacífico        | <i>K. pneumoniae</i>      | -                          | 1,7             |
| Ásia-Pacífico        | <i>K. oxytoca</i>         | MBL Negativo               | 0,0             |
| Ásia-Pacífico        | <i>K. oxytoca</i>         | -                          | 1,2             |
| Ásia-Pacífico        | <i>E. coli</i>            | MBL negativo               | 0,1             |
| Ásia-Pacífico        | <i>E. coli</i>            | -                          | 0,1             |
| Ásia-Pacífico        | <i>Enterobacter spp</i>   | MBL negativo               | 0,3             |
| Ásia-Pacífico        | <i>Enterobacter spp</i>   | -                          | 1,9             |
| Ásia-Pacífico        | <i>P. aeruginosa</i>      | MBL negativo               | 3,9             |
| Ásia-Pacífico        | <i>P. aeruginosa</i>      | -                          | 7,4             |
| América Latina       | <i>Enterobacteriaceae</i> | MBL Negativo               | 0,1             |
| América Latina       | <i>Enterobacteriaceae</i> | MBL positivo               | 94,1            |
| América Latina       | <i>K. pneumoniae</i>      | MBL negativo               | 0,0             |
| América Latina       | <i>K. pneumoniae</i>      | -                          | 0,5             |
| América Latina       | <i>E. coli</i>            | MBL Negativo               | 0,0             |
| América Latina       | <i>E. coli</i>            | -                          | 0,1             |
| América Latina       | <i>P. aeruginosa</i>      | MBL negativo               | 7,2             |
| América Latina       | <i>P. aeruginosa</i>      | MBL positivo               | 94,5            |
| Região Ásia-Pacífico | <i>K. pneumoniae</i>      | -                          | 2,5             |

|                      |                      |                  |      |
|----------------------|----------------------|------------------|------|
| Região Ásia-Pacífico | <i>K. pneumoniae</i> | CR, MBL positivo | 100  |
| Região Ásia-Pacífico | <i>E.coli</i>        | -                | 0,6  |
| Região Ásia-Pacífico | <i>E.coli</i>        | CR, MBL positivo | 100  |
| Região Ásia-Pacífico | <i>P. aeruginosa</i> | MDR              | 31,4 |
| Região Ásia-Pacífico | <i>P. aeruginosa</i> | -                | 7,3  |

Fonte: adaptado de Xiong, *et al.*, 2022.

**Tabela 2** - Avaliação do desempenho da Ceftazidima/Avibactam em isolados de *Enterobacteriaceae*  $\beta$ -lactâmicos.

| Característica de resistência                         | Taxa de eficácia (%) |
|-------------------------------------------------------|----------------------|
| Espectro original $\beta$ -lactâmicos (OSBL) positivo | 97,7                 |
| SHV                                                   | 100                  |
| ESBL positivo                                         | 99,6                 |
| AmpC positivo                                         | 99,3                 |
| ESBL positivo + AmpC positivo                         | 98,9                 |
| KPC positivo                                          | 97,2                 |
| Carbapenemase positivo                                | 100                  |
| OXA - 48 positivo                                     | 100                  |
| MBL positivo                                          | 1,4                  |

Fonte: adaptado de Karlowsky, *et al.*, 2018.

A Ceftazidima/Avibactam não possui eficácia em cepas que apresentam resistência do tipo metalo-  $\beta$ -lactamases (MBLs). O grupo de metalo-  $\beta$ -lactamases geralmente, possui em sua estrutura um íon de zinco atrelado a um sítio de ligação, esse íon de zinco está relacionado com a hidrólise dos carbapenêmicos (BUSH, *et al.*, 2010; TOOKE, *et al.*, 2019).

Os MBLs podem catalisar a hidrólise da maior parte dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, com exceção dos monobactâmicos, consequentemente, bactérias que apresentam a resistência de tipo beta metalo lactamase (MBL) não apresentam sensibilidade à ceftazidima/avibactam (PALZKILL, 2013). A principal enzima MBL encontrada no Brasil é a *New Delhi metallo -  $\beta$ -lactamase* (NDM) (WU, *et al.*, 2019).

A *Klebsiella pneumoniae* também pode ser associada a modificações de enzimas KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), conferindo resistência à bactéria. Substituições por aminoácidos que conferem a resistência KPC - 2 e KPC - 3 não são unicamente

encontradas na *Klebsiella pneumoniae*, mas também em outros tipos de *Enterobacteriaceae* (Xiong, *et al.*, 2022).

As substituições de aminoácidos em diferentes sítios de ligação podem ser associadas às variações nos níveis de MIC. Como por exemplo a substituição do aminoácido Asp179Tyr, importante ligante tanto na KPC - 2 como na KPC - 3, confere a capacidade de resistência ao CAZ-AVI. A variação no nível de MIC para mutação Asp179Tyr pode ser associada ao  $\Omega$  - loop, responsável por ajudar na manutenção da estabilidade das enzimas KPC (Xiong, *et al.*, 2022).

O  $\Omega$  - loop é formado por uma ponte de sal entre Asp na posição 179 e o Arg na posição 164. Quanto menos estável for essa ligação Asp179Tyr, maior será a afinidade por CAZ e mais restrita a ligação por AVI (Xiong, *et al.*, 2022).

As substituições de aminoácidos que são causadas pela mutação *blaKPC* pode levar à resistência do CAZ-AVI. O *blaKPC* é um gene que codifica a carbapenemase KPC, degradando antibióticos carbapenêmicos, conferindo super resistência às bactérias (Xiong, *et al.*, 2022). A resistência bacteriana ao CAZ-AVI não está relacionada apenas à afinidade da Ceftazidima com as variantes da enzima KPC, está relacionada também com a capacidade do Avibactam em inibir essas enzimas (Xiong, *et al.*, 2022).

Embora o uso clínico de CAZ-AVI seja recente, este antimicrobiano apresenta um bom desempenho em cepas de *Enterobacteriaceae* que não apresentam resistência do tipo  $\beta$ -lactâmica, MBL ou KPC. (WANG, *et al.*, 2019). Alguns estudos demonstram bons resultados para a utilização de CAZ-AVI com a combinação de outro agente antimicrobiano, como o aztreonam para o tratamento de cepas resistentes a Ceftazidima/Avibactam (WANG, *et al.*, 2019, Sreenivasan, *et al.*, 2022).

#### *Deteção da resistência a ceftazidima/avibactam através dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos*

O Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos – BrCAST, define que os testes de sensibilidade ao antimicrobiano para Ceftazidima/avibactam sejam realizados através da técnica com fitas gradientes ou pela técnica de disco difusão. O ponto de corte para que a droga seja classificada como resistente é de  $>8$  mg/L para a fita gradiente ou  $<13$ mm pela técnica de disco difusão. Se mesmo após repetido, o teste permanecer com esses resultados, é necessário verificar a possibilidade de coprodução enzimática e/ou outros mecanismos de resistência. Para isso, podemos utilizar de testes fenotípicos, como o disco combinado com a adição de ácido dipicolínico ou EDTA, outro de ácido fenilborônico (AFB), ou testes imunocromatográficos (BrCAST, 2022; SEI/MS, 2022).

## CONCLUSÃO

A combinação da cefalosporina de terceira geração Ceftazidima, com o inibidor não -  $\beta$  - lactâmico das  $\beta$ -lactamases Avibactam, começou a ser comercializado em 2015 para combater infecções urinárias e intra abdominais causadas por bactérias gram negativas multirresistentes.

A partir da análise das informações adquiridas ao longo da pesquisa foi possível observar um aumento exponencial de resistência relacionada às variações das  $\beta$ -lactamases, especialmente as associadas ao gene *blaKPC*, resultando em variações KPC - 2 e KPC - 3.



Outros mecanismos de resistência também podem ser associados com a resistência ao CAZ-AVI, como alterações na bomba de efluxo, redução da permeabilidade celular através da redução das porinas, produção de enzimas modificadas e o mais importante sendo a hidrólise do anel  $\beta$ -lactâmico.

A resistência do tipo MBL é capaz de catalisar a hidrólise dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, sendo considerada uma resistência intrínseca ao CAZ-AVI por não conferir sensibilidade às cepas que apresentam essa resistência.

Apesar disso, as cepas que apresentam resistências com mutações leves ou sem mutações relacionadas ao gene blaKPC obtêm uma terapia eficaz com o uso do CAZ-AVI. Para cepas com maior resistência existem pesquisas em andamento para desenvolver uma combinação de fármacos que se tornem mais eficazes para combater a evolução das resistências.

Portanto torna-se imprescindível a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos e antimicrobianos para o tratamento e contenção de infecções por bactérias resistentes aos medicamentos existentes no mercado.

## REFERÊNCIAS

Baym M, Stone LK, Kishony R. **Multidrug evolutionary strategies to reverse antibiotic resistance**. Science. 2016 Jan 1;351(6268):aad3292. doi: 10.1126/science.aad3292. PMID: 26722002; PMCID: PMC5496981.

Bush K, Jacoby GA. **Updated functional classification of beta-lactamases**. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Mar;54(3):969-76. doi: 10.1128/AAC.01009-09. Epub 2009 Dec 7. PMID: 19995920; PMCID: PMC2825993.

De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, Paterson DL, Walker MJ. **Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens**. Clin Microbiol Rev. 2020 May 13;33(3):e00181-19. doi: 10.1128/CMR.00181-19. PMID: 32404435; PMCID: PMC7227449.

Falcone M, Paterson D. **Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections**. J Antimicrob Chemother. 2016 Oct;71(10):2713-22. doi: 10.1093/jac/dkw239. Epub 2016 Jul 17. PMID: 27432599.

Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Bouchillon SK, de Jonge BLM, Stone GG, Sahm DF. **In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Clinical Isolates of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa Collected in Asia-Pacific Countries: Results from the INFORM Global Surveillance Program, 2012 to 2015**. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jun 26;62(7):e02569-17. doi: 10.1128/AAC.02569-17. PMID: 29760124; PMCID: PMC6021687.

Li J, Nation RL, Kaye KS, organizadores. **Polymyxin Antibiotics: From Laboratory Bench to Bedside** [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 15 de maio de 2021]. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1145). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-16373-0>



<http://ensaios.usf.edu.br>

Ministerio da saude.Nº 74/2022 -Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB), Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Aumento na frequência de isolamento de bactérias multirresistentes, em especial dos bacilos Gram-negativos (BGN) produtores da metalo-beta-lactamase “New Delhi” (NDM).** BRASÍLIA,8 Ago,2022

Brcast

Disponível

em:

<[http://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/08/SEI\\_MS-0028220258-Nota-Tecnica-NDM-e-coproducao-carbapenemase.pdf](http://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/08/SEI_MS-0028220258-Nota-Tecnica-NDM-e-coproducao-carbapenemase.pdf)>. Acesso em: 8 Nov.2022.

Munita JM, Arias CA. **Mechanisms of Antibiotic Resistance.** Microbiol Spectr. 2016 Apr;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. PMID: 27227291; PMCID: PMC4888801.

Organização Mundial da Saude. **OMS publica lista de bacterias para as quais novos antibioticos são urgentemente necessarios.** Disponivel em: <<https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>>. Acesso em: 24 Out. 2022.

Paitan Y. **Current Trends in Antimicrobial Resistance of Escherichia coli.** Curr Top Microbiol Immunol. 2018;416:181-211. doi: 10.1007/82\_2018\_110. PMID: 30088148.

Palzkill T. **Metallo- $\beta$ -lactamase structure and function.** Ann N Y Acad Sci. 2013 Jan;1277:91-104. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06796.x. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23163348; PMCID: PMC3970115.

Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. **Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance.** Antimicrob Agents Chemother. 2015 Oct;59(10):5873-84. doi: 10.1128/AAC.01019-15. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26169401; PMCID: PMC4576115.

Shirley M. **Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections.** Drugs. 2018 Apr;78(6):675-692. doi: 10.1007/s40265-018-0902-x. PMID: 29671219.

Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. **Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms.** J Glob Antimicrob Resist. 2020 Sep;22:18-27. doi: 10.1016/j.jgar.2019.12.009. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31863899.

Wu W, Feng Y, Tang G, Qiao F, McNally A, Zong Z. **NDM Metallo- $\beta$ -Lactamases and Their Bacterial Producers in Health Care Settings.** Clin Microbiol Rev. 2019 Jan 30;32(2):e00115-18. doi: 10.1128/CMR.00115-18. PMID: 30700432; PMCID: PMC6431124.

Xiong L, Wang X, Wang Y, Yu W, Zhou Y, Chi X, Xiao T, Xiao Y. **Molecular mechanisms underlying bacterial resistance to ceftazidime/avibactam.** WIREs Mech Dis. 2022 Jul 26:e1571. doi: 10.1002/wsbm.1571. Epub ahead of print. PMID: 35891616.



<http://ensaios.usf.edu.br>

---

Xu T, Guo, Y., Ji, Y., Wang, B., & Zhou, K. (2021). **Epidemiology and Mechanisms of Ceftazidime–Avibactam Resistance in Gram-Negative Bacteria**. *Engineering*.  
<https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.11.004>.