

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

COMBATE À RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS: NOVAS MOLÉCULAS/ESTRATÉGIAS EM FASE CLÍNICA DE DESENVOLVIMENTO

Trabalho submetido por
Pedro Miguel Ascensão Nunes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

COMBATE À RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS: NOVAS MOLÉCULAS/ESTRATÉGIAS EM FASE CLÍNICA DE DESENVOLVIMENTO

Trabalho submetido por
Pedro Miguel Ascensão Nunes
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Lucinda Bessa

novembro de 2023

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.^a Doutora Lucinda Bessa por toda a disponibilidade e prontidão ao guiar-me ao longo de toda a realização desta tese, bem como toda a motivação e conhecimentos partilhados.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, a todos os professores, funcionários e colegas que fizeram parte do meu percurso académico, por me acompanharem nestes 5 anos e com quem tive oportunidade de trabalhar e aprender.

À minha família, em especial à minha mãe e ao meu pai, por todo o apoio e amor incondicional, pela confiança e por me permitir, sempre, lutar pelos meus sonhos.

Aos meus amigos, Diogo e Tomás. Pelo companheirismo, por toda a ajuda, motivação e amizade.

À minha namorada, Rita, pelo apoio, compreensão e motivação, por estar sempre do meu lado e nunca me deixar vergar. Por ser um pilar fundamental do meu sucesso.

Por último, mas não menos importante, aos meus amigos, Rui, Beatriz e Diogo Trindade por serem as pessoas certas no momento certo.

*Muito obrigado a todos ,
Pedro*

RESUMO

Introdução: A resistência antimicrobiana é a capacidade de um microrganismo impedir que um agente antimicrobiano funcione contra ele, impondo sérias limitações no tratamento de diversas infecções bacterianas, representando uma ameaça à saúde pública. Espécies como *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies da família *Enterobacteriaceae* têm sido destacadas como sendo das mais críticas, por precisamente carregarem múltiplas resistências a antibióticos. Na atualidade, urge o desenvolvimento de novos fármacos e estratégias alternativas aos antibióticos, assim como limitar o aparecimento e disseminação de microrganismos resistentes. Terapias com bacteriófagos, anticorpos monoclonais, inibição *quorum-sensing* (QS) e as nanopartículas destacam-se entre novas abordagens alternativas no combate de infecções resistentes.

Objetivos: Abordar algumas das novas moléculas/estratégias atualmente em fase clínica de desenvolvimento, no combate à resistência antibiótica.

Método: Foi levada a cabo uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed*, tendo sido considerados maioritariamente artigos com menos de 10 anos. Foram também utilizados documentos da Organização Mundial de Saúde.

Conclusão: Atualmente, são menos de uma centena os agentes antibacterianos que estão em fase de desenvolvimento clínico. É evidente, dada a problemática da resistência antimicrobiana, que o suprimento de novos fármacos antibacterianos é parco e insuficiente, e que é urgente um maior apoio e investimento nesta área.

Palavras-chave: Resistência antibiótica, patógenos ESKAPE, novas moléculas, terapias alternativas.

ABSTRACT

Introduction: Antimicrobial resistance is the ability of a microorganism to prevent an antimicrobial agent from working against it, imposing serious limitations on the treatment of various bacterial infections, and representing a threat to public health. Species such as *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and species from the *Enterobacteriaceae* family have been highlighted as the most critical, precisely because they carry multiple antibiotic resistances. Currently, there is an urgent need to develop new drugs and alternative strategies to antibiotics, as well as to limit the emergence and spread of resistant microorganisms. Therapies with bacteriophages, monoclonal antibodies, quorum-sensing (QS) inhibitors and nanoparticles stand out among new alternative approaches to fighting antibiotic resistant infections.

Objectives: Address some of the new molecules/strategies currently in the clinical phase of development, in the fight against antibiotic resistance.

Method: A bibliographical search was carried out in the PubMed database, considering mainly articles less than 10 years old. Documents from the World Health Organization were also used.

Conclusion: Currently, there are less than a hundred antibacterial agents that are in the clinical development phase. It is evident, given the problem of antimicrobial resistance, that the supply of new antibacterial drugs is scarce and insufficient, and that greater support and investment in this area is urgent.

Keywords: Antibiotic resistance, ESKAPE pathogens, new molecules, alternative therapies.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO.....	13
1. Resistência Antimicrobiana	13
II. DESENVOLVIMENTO.....	15
1. RA no mundo e impacto económico.....	15
2. Impacto da COVID-19 na resistência aos antibióticos.....	16
3. Perspetiva Uma Só Saúde (<i>One Health</i>) no combate à RA	17
4. Mecanismos de resistência aos antibióticos.....	19
4.1. Resistência natural	19
4.2. Resistência adquirida	20
4.3. Resistoma.....	21
5. Bactérias resistentes a antibióticos com maior relevância clínica.....	21
5.1. Lista de bactérias resistentes aos antibióticos consideradas prioritárias pela Organização Mundial de Saúde (OMS)	21
5.1.1. Bactérias patogénicas do grupo ESCAPE	23
5.1.2. <i>Acinetobacter baumannii</i>	23
5.1.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24
5.1.4. <i>Staphylococcus aureus</i>	25
5.1.5. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	26
5.1.6. Espécies (spp.) de <i>Enterobacter</i>	26
5.1.7. <i>Enterococcus</i> spp.....	27
6. Investigação e desenvolvimento de alternativas aos antibióticos convencionais.....	28
6.1. Bacteriófagos	29
6.2. Anticorpos Monoclonais	30
6.3. Inibição de <i>Quorum-Sensing</i> (QS)	31
6.4. Nanopartículas.....	32
7. Moléculas atualmente em fase de desenvolvimento.....	33
7.1. Novos agentes pertencentes a classes conhecidas.....	38
7.1.1. β – lactâmicos e outros fármacos com atividade contra β -lactamases	38
7.1.1.1. Durlabactam + sulbactam (IV).....	38
7.1.1.2. Enmetazobactam + cefepima (Intravenoso- IV).....	38
7.1.1.3. Taniborbactam + cefepima (IV)	39
7.1.1.4. Sulopenem (IV/Oral)	39
7.1.1.5. Benapeneme (IV).....	39
7.1.2. Tetraciclínas	40
7.1.2.1. KBP-7072	40
7.1.3. Aminoglicosídeos	40
7.1.3.1. Apramicina (EBL-1003).....	40
7.1.4. Macrólidos.....	41
7.1.4.1. Solitromicina.....	41
7.1.4.2. Nafitromicina	41
7.2. Agentes com novo mecanismo de ação.....	42

7.2.1. Oxazolidinonas	42
7.2.1.1. Contezolida	42
7.2.2. Inibidor FabI	42
7.2.2.1. Afabicina	42
7.2.3. Inibidor FtsZ – TXA709	43
7.2.3.1. TXA-709	43
7.2.4. Antibióticos híbridos	44
7.2.4.1. TNP-2092	44
7.2.4.2. TNP-2198	44
II. CONCLUSÃO.....	45
III. BIBLIOGRAFIA.....	47

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Lista de agentes patogénicos prioritários segundo a OMS (WHO, 2017) 22

Tabela 2 - Agentes antimicrobianos em fases um, dois ou três de desenvolvimento.
Adaptado de WHO (2022)..... 34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismos de transferência horizontal de genes. Adaptado de (Furuya & Lowy, 2006).....	20
Figura 2 – Ciclos de vida dos fagos. Adaptado de Campbell (2003).	29
Figura 3 – Agentes antibacterianos tradicionais e não tradicionais por fase de desenvolvimento clínico. Adaptado de WHO (2022).	33

ÍNDICE DE SIGLAS

ESKAPE – *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

GPP – do inglês *global priority pathogens*

IV – Intravenoso/a

KPC – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

mABs – do inglês *monoclonal antibodies*

MDR – do inglês *multidrug resistance*

MLS – Macrólidos-lincosamida-estreptogramina

MRSA – do inglês *methicillin-resistant S. aureus*

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

ONU – Organização das Nações Unidas

OMS – Organização Mundial de Saúde

QS – Quorum-Sensing

RA – Resistência antimicrobiana

US\$ - Dólares americanos

VRSA – do inglês *vancomycin-resistant S. aureus*

PBP – do inglês *Penicillin-binding proteins*

IBL – inibidor de β -lactamases

I. INTRODUÇÃO

1. Resistência Antimicrobiana

A resistência antimicrobiana (RA) pode ser definida como a capacidade de microrganismos como algumas bactérias, vírus, fungos e parasitas resistirem aos efeitos de agentes antimicrobianos, decorrente de diversos mecanismos de resistência, sendo esta uma característica que pode ser intrínseca ou adquirida (Founou et al., 2017; WHO, 2014). Como resultado deste fenómeno, os tratamentos tendem a tornar-se ineficazes e as infeções persistentes, podendo disseminar-se por outras pessoas. Como tal, e de acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU), a resistência antimicrobiana é uma das principais ameaças à saúde pública uma vez que põe em risco prioridades a nível global devendo ser travada.

Dentro da RA, é comum particularizar a resistência das bactérias aos antibióticos. Os antibióticos pautaram o caminho para a medicina dos dias de hoje e têm sido fundamentais na prevenção de infeções bacterianas, contribuindo, por exemplo, para o sucesso de cirurgias e de tratamentos na área da oncologia e no tratamento das infeções bacterianas, assegurando uma redução da morbilidade e da mortalidade geral (Lee Ventola, 2015). No entanto, o uso crescente e continuado dos antibióticos resultou no desenvolvimento de mecanismos de resistência à sua ação por parte das bactérias. Estas bactérias resistentes foram assim proliferando de tal modo, que atualmente já se encontram amplamente disseminadas e constituem uma séria ameaça à medicina humana e veterinária, à qualidade de vida e até mesmo à produção segura de alimentos (Huemer et al., 2020; Pulingam et al., 2022).

A elevada taxa de falha no tratamento e as infeções persistentes, muitas vezes associadas à resistência antimicrobiana, são responsáveis pelo aumento das taxas de morbilidade e mortalidade, resultando não só, em pior qualidade de vida, mas também em elevados custos económicos (Huemer et al., 2020).

II. DESENVOLVIMENTO

1. RA no mundo e impacto económico

A RA e a perda de efetividade dos antibióticos aumentam os custos associados à área da saúde, impondo grandes encargos na sociedade e acentuando a diferença entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, o que contribui para níveis mais elevados de desigualdade entre os mesmos (Founou et al., 2017; Gandra et al., 2014; World b, 2017).

Os custos dos tratamentos hospitalares associados a uma infeção resistente a antibióticos são cerca de 10 mil a 40 mil dólares americanos (US\$) mais caros do que para as infeções suscetíveis aos mesmos. Estima-se assim que, a nível global, haja uma perda de capital económico associado à RA, compreendida entre 300 biliões e 1 trilião de US\$ por ano e, em particular para os países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), cerca de 20 a 35 triliões de US\$ em perdas cumulativas de produção económica até ao ano de 2050 (Anderson et al., 2019; Burki, 2018; WHO, 2014; Pulingam et al., 2022). A Organização Mundial de Saúde (OMS) perspetiva a redução de entre 2 e 5% do Produto interno Bruto (PIB) de alguns países e cerca de 10 milhões de mortes atribuídas à RA até esse mesmo ano (Giono-Cerezo et al., 2020; WHO, 2014; Pulingam et al., 2022).

Em 2007, foi conduzido um estudo em 31 países pertencentes à união europeia que atribuiu mais de 8 mil mortes e cerca de 62 milhões de euros de gastos relacionados apenas com infeções por estirpes de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Escherichia coli* multirresistente (De Kraker et al., 2011; de Kraker et al., 2011).

Além dos custos associados aos cuidados de saúde, a RA tem também custos económicos indiretos inerentes a perda de produtividade, pois a população trabalhadora afetada por infeções resistentes fica assim afastada mais ou menos tempo do trabalho (WHO, 2019). Nos Estados Unidos da América (EUA) é esperada uma carga económica total para o setor da saúde, associado à RA, na ordem dos 20 biliões de US\$ e cerca de

35 bilhões de US\$ atribuídos à perda de produtividade relacionada com infecções causadas por microrganismos resistentes aos agentes antimicrobianos (Lee Ventola, 2015; Pulingam et al., 2022).

2. Impacto da COVID-19 na resistência aos antibióticos

A OMS demonstrou preocupação no impacto que a pandemia da COVID-19 possa ter tido em todos os esforços feitos até então para a redução da resistência das bactérias aos antibióticos a nível global, uma vez que, durante este período, houve um aumento na prescrição de antibióticos para o tratamento de infecções secundárias à infecção pelo SARS-CoV-2, bem como, a utilização indevida dos mesmos (Langford et al., 2020; Pulingam et al., 2022). Além disso, muitos dos sistemas de saúde a nível mundial foram sobrecarregados devido ao aumento do número de internamentos, escassez de pessoal, obstáculos nas implementações de procedimentos de controlo da infecção, entre outros, tendo um impacto imediato nos sistemas de saúde e na sociedade, o que exigiu grandes ajustes na estrutura dos mesmos (Langford et al., 2021; Pulingam et al., 2022; Rawson et al., 2020). Tal, levou a uma acrescida dificuldade e, por vezes impedimento, no rastreio e diagnóstico de infecções bacterianas adquiridas em ambiente hospital (Pulingam et al., 2022).

Acredita-se que a condição pandémica global tenha contribuído para o aumento da RA. Durante a pandemia de COVID-19, cerca de 72% dos pacientes internados com esta infecção vírica foram tratados com agentes antimicrobianos que não antivirais, sendo que apenas cerca de 8% apresentavam coinfeção bacteriana ou fúngica, o que indica que houve uso indevido destes fármacos e que, consequentemente e certamente potenciaram um aumento da RA (Langford et al., 2020; Rawson et al., 2020; Sulayyim et al., 2022). Esta situação deveu-se, em grande parte, ao facto da COVID-19 ser difícil de distinguir de pneumonias nosocomiais, uma vez que estes pacientes infetados por SARS-CoV-2 apresentavam sintomas respiratórios e estados febris, semelhantes aos de uma pneumonia associada à ventilação mecânica, tornando-se comum o tratamento empírico destes sintomas com antibióticos (Rawson et al., 2020). Neste período, um aumento de automedicação de antibióticos bem como a administração empírica dos mesmos por parte dos profissionais de saúde foram reportados como principais fatores de risco da RA (Rawson et al., 2020; Sulayyim et al., 2022). Segundo Sulayyim et al. constatou-se que

durante a pandemia ocorreu um aumento de isolados de *E. coli* resistentes a amoxicilina, cefuroxima, levofloxacina e ciprofloxacina e que as espécies bacterianas como *S. aureus*, *Klebsiella pneumonia* e *Acinetobacter baumannii* aquelas que apresentaram maior resistência a antibióticos de largo espectro (Sulayyim et al., 2022).

São, portanto, necessários, ainda mais esforços, de modo a mitigar todo o impacto que a pandemia de COVID-19 teve em todo o panorama das resistências antimicrobianas (Langford et al., 2020).

3. Perspetiva Uma Só Saúde (*One Health*) no combate à RA

A RA é um problema associado, não só a seres humanos, mas também aos animais e ambiente, uma vez que está amplamente relacionada com as diversas populações microbianas e estas não são estanques a um domínio, mas partilhadas pelos três domínios: humano, animal e ambiental (McEwen & Collignon, 2018). Assim, a saúde humana, a saúde animal e a saúde do ambiente estão intimamente interligadas, tornando-se imprescindível que seja adotada uma estratégia única e multissetorial, com base na abordagem Uma Só Saúde (*One Health*), para se combater a RA (Aslam et al., 2021; McEwen & Collignon, 2018; Robinson et al., 2016).

A perspetiva de Uma Só Saúde pode ser definida como um esforço colaborativo de vários sectores e profissões para alcançar uma melhor saúde para as pessoas, animais domésticos, vida selvagem, plantas e meio ambiente (King et al., 2008; Robinson et al., 2016). Uma Só Saúde reconhece a ligação íntima e interdependente que existe entre todos estes domínios (Aslam et al., 2021; McEwen & Collignon, 2018; O'Neill, 2016).

A maioria das classes de antibióticos utilizadas no tratamento de infeções bacterianas em humanos são utilizados quer em ambulatório quer em ambiente hospitalar, e além disso também são usadas em animais (muitas vezes para promoção de crescimento) e em ambientes agrícolas e de aquacultura, acabando por se disseminarem na água, no solo e em muitos outros nichos ecológicos, bem como a disseminação através de resíduos da indústria farmacêutica (Collignon & McEwen, 2019; Huijbers et al., 2015; Marti et al., 2014) Sabendo que, onde quer que sejam utilizados agentes antimicrobianos,

existem reservatórios de resistência, torna-se imperativa a adoção desta abordagem multidisciplinar para solucionar este problema (Aslam et al., 2021; McEwen & Collignon, 2018). Assim, uma medida central passa por diminuir o uso inapropriado e excessivo dos antibióticos, não só na medicina humana, mas também nos setores da pecuária e da aquacultura.

No que toca aos setores agrícola e da pecuária, o uso excessivo de agentes antimicrobianos centra-se na medicação em massa dos animais com antibióticos de extrema importância como as cefalosporinas e fluoroquinolonas de terceira geração (Chauvin et al., 2013; Heng -H Sun et al., 2002). Contudo, a sua utilização indevida não fica apenas pelo tratamento e prevenção das doenças nos animais. O uso a longo prazo de fármacos como a colistina e tetraciclina é amplamente utilizado para a promoção do crescimento dos mesmos (Peng et al., 2022; Sachi et al., 2019). Como tal, medidas de combate a estes problemas, bem como o auxílio de uma prescrição mais controlada e informada, são essenciais para uma política de Uma Só Saúde no combate à RA (Collignon & McEwen, 2019; Speksnijder et al., 2015).

Já no setor humano, a importância da abordagem Uma Só Saúde baseia-se, em grande parte, na prevenção de novas infeções através de medidas interventivas que vão desde a melhoria das condições de saneamento e promoção das práticas de higiene, educação da população para o controlo da disseminação de infeções, até à pesquisa e vigilância, bem como, a redução da prescrição excessiva, por parte dos médicos, de agentes antibióticos (Collignon & McEwen, 2019; O'Neill, 2016).

No que toca ao meio ambiente, existe uma forte necessidade de controlar a disseminação das bactérias resistentes aos antibióticos e dos genes de resistência aos antibióticos sobretudo nos meios aquático, através de um tratamento mais adequado de águas residuais industriais, residências e agrícolas (Kim & Cha, 2021; O'Neill, 2016; Singer et al., 2016).

4. Mecanismos de resistência aos antibióticos

A capacidade que as bactérias têm, de crescer em presença de elevadas concentrações de antibióticos é, em grande parte, devido aos seus mecanismos de resistência (Munita & Arias, 2016).

Sabe-se que a resistência a um antibiótico pode aparecer logo pouco tempo após o início do seu uso clínico. Dois dos fatores que contribuem para esse fenómeno são (1) o uso de antibióticos que inibem bactérias suscetíveis e permitem que bactérias com resistência intrínseca (muitas vezes devido à falta ou presença de certas estruturas na sua composição), sobrevivam e (2) a ativação genes de resistência em bactérias, por meio de mutações devido à pressão antibiótica ou por transferência horizontal de genes (resistência adquirida) (Huemer et al., 2020; Pulingam et al., 2022). Este último mecanismo permite aos agentes patogénicos a transferência de genes de resistência, portanto, permite o movimento da informação genética mesmo entre espécies distantes, resultando na ampla disseminação da RA (Daubin & Szöllösi, 2016).

4.1. Resistência natural

Tal como o próprio nome indica, a resistência natural é aquela que ocorre naturalmente nos próprios microrganismos e é o resultado esperado da interação dos próprios microrganismos com o ambiente, uma vez que, tal como os microrganismos, a maioria das moléculas presentes nos compostos antibióticos estão naturalmente presentes no ambiente e esta coresidência entre microrganismos e moléculas constituintes dos compostos antibióticos, resulta no desenvolvimento de mecanismos de resistência por parte destes organismos (Moellering, 2006; Munita & Arias, 2016).

A resistência natural pode ser classificada como intrínseca ou induzida. A resistência intrínseca é aquela que é inata à espécie bacteriana e ocorre independentemente de exposição prévia a agentes antibióticos, ao passo que a resistência induzida é aquela em que os genes de resistência, presentes naturalmente no microrganismo, são apenas expressos após a exposição a um antibiótico (Reygaert, 2018).

4.2. Resistência adquirida

Como referido anteriormente, a resistência adquirida está intimamente relacionada com o aparecimento de mutações e com a transferência horizontal de genes que podem ocorrer sozinhos ou acompanhados.

A transferência horizontal constitui um mecanismo de aquisição de resistência e é facilitada por três mecanismos (**Figura 1**): (a) Transformação, (b) Transdução e (c) Conjugação.

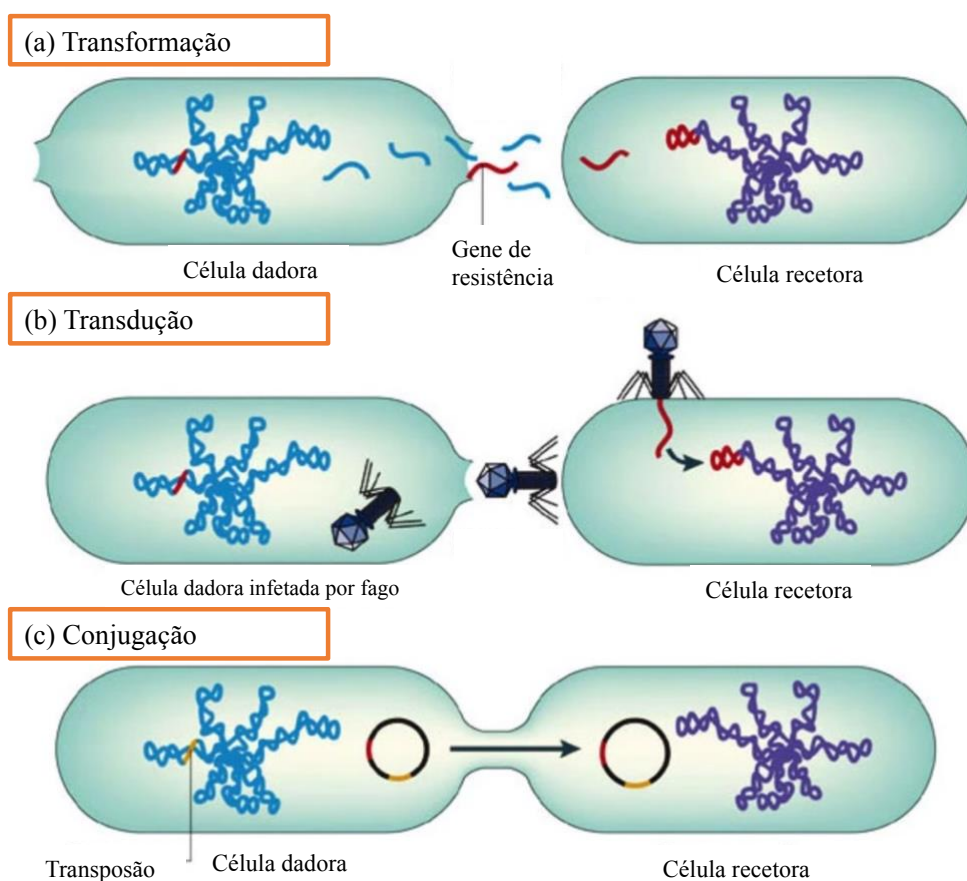


Figura 1 – Mecanismos de transferência horizontal de genes. Adaptado de (Furuya & Lowy, 2006).

A transformação é um mecanismo no qual há uma captação de DNA que está livre no meio, tipicamente derivado de microrganismos mortos. A transdução é um mecanismo envolve vírus, bacteriófagos, que medeiam a transferência de informação genética de uma bactéria para outra que infetam. Já a conjugação é um mecanismo que requer contacto

direto entre duas células e a transferência genética é mediada por um plasmídeo. (Daubin & Szöllösi, 2016; Lerminiaux & Cameron, 2019).

4.3. Resistoma

Há pouco mais de uma década, surgiu o conceito de resistoma antibiótico (D’Costa et al., 2006). O resistoma define-se como a coleção de todos os genes de resistência antibiótica e seus precursores em bactérias patogênicas e não patogênicas e representa todos os tipos de genes de resistência adquiridos e intrínsecos, bem como os seus precursores e potenciais mecanismos de resistência dentro de comunidades microbianas.

Desde então, vários estudos se têm focado em conhecer o resistomas humano, animal e ambiental, por forma a tentar encontrar soluções para mitigar a transmissão dos genes de resistência aos antibióticos (Kim & Cha, 2021).

5. Bactérias resistentes a antibióticos com maior relevância clínica

5.1. Lista de bactérias resistentes aos antibióticos consideradas prioritárias pela Organização Mundial de Saúde (OMS)

Em 2017, a OMS (WHO, 2017) publicou uma lista de agentes patogênicos prioritários a nível global, os *Global Priority Pathogens* (GPP). Esta lista (**Tabela 1**), que engloba 12 espécies de bactérias com RA classificada com crítica, alta e média e que destaca em particular a ameaça representada por bactérias gram-negativas multirresistentes a antibióticos, tem como principal objetivo incentivar e priorizar o financiamento para investigação e desenvolvimento de novas soluções e estratégias para combater estes agentes patogênicos (Asokan et al., 2019; Mancuso et al., 2021).

Tabela 1- Lista de agentes patogênicos prioritários segundo a OMS (WHO, 2017)

1ª Prioridade: Risco crítico	2ª Prioridade: Risco elevado	3ª Prioridade: Risco médio
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a <u>carbapenemos</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a <u>carbapenemos</u> <i>Enterobacteriaceae</i>* resistente a <u>carbapenemos</u> e a <u>cefalosporinas de 3ª geração</u>	<i>Enterococcus faecium</i> resistente à <u>vancomicina</u> <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à <u>meticilina</u> e à <u>vancomicina</u> <i>Helicobacter pylori</i> resistente à <u>claritromicina</u> <i>Campylobacter</i> spp. resistente a <u>fluoroquinolonas</u> <i>Salmonella</i> spp. resistente a <u>fluoroquinolonas</u> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> resistente a <u>fluoroquinolonas</u> e a <u>cefalosporinas de 3ª geração</u>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> não suscetível a penicilinas <i>Haemophilus influenzae</i> resistente à <u>ampicilina</u> <i>Shigella</i> spp. resistente a <u>fluoroquinolonas</u>

*Enterobacteriaceae inclui: *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp. e *Morganella* spp.

O grupo de prioridade crítica inclui bactérias multirresistentes que são especialmente prevalentes e preocupantes no ambiente hospitalar, onde afetam os pacientes mais vulneráveis, como pacientes imunodeprimidos, os sujeitos a cirurgias e os tratados com o auxílio de dispositivos como ventiladores e cateteres intravenosos. Este grupo inclui bactérias que são resistentes a carbapenemos e a cefalosporinas de terceira geração que são considerados os antibióticos de último recurso disponíveis para o tratamento de bactérias multirresistentes (Asokan et al., 2019).

5.1.1. Bactérias patogénicas do grupo ESKAPE

A sigla ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.) representa um grupo de extrema importância e com ameaça a nível global para a saúde humana, sendo estes os principais responsáveis por infeções nosocomiais em todo o mundo (De Oliveira et al., 2020; Santajit & Indrawattana, 2016). Esta sigla, não se refere apenas aos nomes dos agentes patogénicos que a constituem, mas também à capacidade que estes possuem de “fugirem” (*escape*, em inglês) da ação dos antibióticos.

Como é possível constatar, as bactérias do grupo ESKAPE correspondem à prioridade crítica e alta da lista publicada pela OMS. O enfoque neste grupo surge da necessidade de desenvolver novas alternativas antimicrobianas, uma vez que os mecanismos de resistência aos atuais agentes antimicrobianos, desenvolvidos por estes agentes patogénicos, reduzem de forma drástica as opções de tratamento para infeções, aumentando as taxas de mortalidade (De Oliveira et al., 2020). É, por isso essencial, entender os mecanismos de resistência destas bactérias de modo a desenvolver estratégias para o seu combate (De Oliveira et al., 2020; Mancuso et al., 2021; Santajit & Indrawattana, 2016).

5.1.2. *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii é um bacilo Gram-negativo, aeróbico e oportunista que é responsável por infeções nosocomiais, ao redor de todo o mundo (Mancuso et al., 2021).

Esta espécie bacteriana, capaz de resistir a um vasto leque de antibióticos, demonstra diferentes mecanismos de resistência intrínsecos e adquiridos, tais como: (1) a produção de todas as quatro classes de β -lactamases (A, B, C e D), isto é, enzimas que degradam antibióticos beta-lactâmicos; (2) a expressão de bombas de efluxo que estão envolvidas na resistência a vários antibióticos pertencentes a diferentes classes, tais como aminoglicosídeos, tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol, trimetoprim, fluoroquinolonas e alguns beta-lactâmicos; (3) modificação enzimática de fármacos aminoglicosídeos através das classes de enzimas acetiltransferases, adenililtransferases e fosfotransferases, (4) produção modificada e/ou reduzida de porinas, o que diminui a

permeabilidade da membrana externa, conferindo resistência aos carbapenemos e à colistina, (5) modificação do alvo do antibiótico através da sobre-expressão de proteínas de ligação à penicilina, o que resulta em resistência ao imipenem ou por mutações da DNA girase que induz resistência a quinolonas e tetraciclinas (Harding et al., 2018; Kyriakidis et al., 2021).

5.1.3. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa é uma bactéria aeróbica Gram-negativa e um dos principais agentes patogênicos responsáveis por um vasto leque de infecções nosocomiais, tanto agudas como crônicas, ao redor de todo o mundo e principalmente relevante nas unidades de cuidados intensivos, onde causa infecções respiratórias graves em pacientes imunocomprometidos. (Hwang & Yoon, 2019; Moradali et al., 2017). Esta, tem demonstrado resistência a muitos antibióticos devido a diferentes mecanismos de resistência intrínsecos e adquiridos (Jurado-Martín et al., 2021; Mancuso et al., 2021).

Os principais mecanismos de resistência são: (1) super-expressão de bombas de efluxo, (2) diminuição da permeabilidade da membrana externa e (3) aquisição ou mutação de genes de resistência que, por sua vez, codificam proteínas que controlam a difusão passiva de antibióticos através da membrana externa (Hwang & Yoon, 2019; Santajit & Indrawattana, 2016). Por outro lado, também em *P. aeruginosa* foram identificadas todas as quatro classes principais de β -lactamases (A, B, C e D) segundo a classificação de Ambler, tornando-a assim, intrinsecamente resistente à ação dos fármacos β -lactâmicos (Henrichfreise et al., 2007; Langendonk et al., 2021; Mancuso et al., 2021).

A ceftazidima e a cefepima, cefalosporinas de terceira e quarta geração, respetivamente, são agentes antimicrobianos de amplo espectro que possuem atividade contra *P. aeruginosa*. Antibioterapia combinada, é por vezes uma opção para tratar infecções por *P. aeruginosa* multirresistente (MacVane et al., 2014). Assim, fosfomicina em combinação com aminoglicosídeos, cefalosporinas e penicilinas já levaram ao sucesso terapêutico de muitos casos de infecção por *P. aeruginosa* multirresistente (Mancuso et al., 2021).

5.1.4. *Staphylococcus aureus*

S. aureus é um microrganismo Gram-positivo, anaeróbio facultativo, de extrema importância como agente patogénico humano, uma vez que, tal como os microrganismos anteriormente referidos, possuiu uma enorme capacidade de desenvolver resistência a velhos e novos antibióticos e pode causar infeções que variam de leves a potencialmente fatais (Gimza & Cassat, 2021; Tong et al., 2015).

São vários os mecanismos de resistência de *S. aureus*. Um de grande importância foi a aquisição de resistência aos beta-lactâmicos. Essa resistência é mediada pelo gene *mecA* e *mecC*, que codificam para uma PBP (proteína envolvida na síntese da parede celular bacteriana e a qual se ligam o beta-lactâmicos) modificada, a PBP2a, na qual os beta-lactâmicos não atuam (Lee et al., 2018). Assim, estas estirpes resistentes são designadas de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA, do inglês *methicillin-resistant S. aureus*). MRSA pode adquirir resistência também por meio da ativação de distintos mecanismos como a mutação em genes-alvo e super-expressão de bombas de efluxo (Mancuso et al., 2021).

Num dado período, a vancomicina foi considerada um antibiótico de último recurso contra MRSA, no entanto, foi registada, logo no final da década de 80, a primeira resistência à vancomicina em *S. aureus* (VRSA), cujo mecanismo foi adquirido de *Enterococcus* spp. resistente à vancomicina (Mühlberg et al., 2020; Périchon & Courvalin, 2009). De acordo com a OMS, este padrão de resistência tem aumentado representa uma grave ameaça à saúde humana a nível global.

A daptomicina é uma importante opção para o tratamento de pacientes com infeções causadas por VRSA (Nicolas et al., 2019). No entanto, a resistência à daptomicina em *S. aureus* tem também já vindo a aumentar, devido a mutações em diferentes proteínas que, por sua vez, resultam na redução da ligação do fármaco ao seu local-alvo (Harding et al., 2018; Kyriakidis et al., 2021).

Nos últimos anos, devido ao aumento da taxa de infeção por MRSA, houve um crescente interesse no uso de agentes MLS (macrólidos-lincosamida-estreptogramina) para o tratamento destas infeções (Guo et al., 2020). No entanto, e tal como referido

anteriormente, *S. aureus* possui uma enorme capacidade de adaptação e desenvolvimento de novas resistências, sendo que, o complexo MLS não foge à regra. A aquisição de resistência deve-se a três principais mecanismos: (1) modificação do alvo; (2) efluxo ativo e (3) inativação de antibióticos enzimáticos (Mancuso et al., 2021; Timsina et al., 2021).

5.1.5. *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae é um bacilo Gram-negativo, membro da família das Enterobactérias que se encontra normalmente encapsulado. Esta bactéria pode estar na origem de diversos tipos de infeções, tanto nosocomiais como adquiridas na comunidade, principalmente em indivíduos imunocomprometidos (Caneiras et al., 2019; Santajit & Indrawattana, 2016). A transmissão desta bactéria dá-se por contacto (pessoa-a-pessoa, ou por através de objetos contaminados), uma vez que esta não se transmite por aerossóis, sendo responsável por infeções do trato urinário, respiratórias, associadas a cirurgia, septicémia, entre outras (Caneiras et al., 2019; Mancuso et al., 2021; Young et al., 2020).

É principalmente por aquisição de genes que codificam para enzimas como carbapenemases e beta-lactamases que esta bactéria se torna extremamente resistente à ação de antibióticos. Sendo os carbapenemos fármacos de último recurso no combate a infeções por Gram-negativos, é de extrema importância a monitorização das estirpes de *K. pneumoniae* produtoras de carbapenemases, tais como as KPC, que são carbapenemases de classe A, em prol da saúde pública (Effah et al., 2020; Gualtero et al., 2020; Mancuso et al., 2021; Sheu et al., 2019).

5.1.6. Espécies (spp.) de *Enterobacter*

Enterobacter spp. são bacilos Gram-negativo, aeróbios, por vezes encapsulados, pertencentes à família Enterobacteriaceae, à qual também pertence a *K. pneumoniae*. Estes microrganismos são responsáveis por uma ampla variedade de infeções como infeções oportunistas em pacientes imunocomprometidos, geralmente em ambiente nosocomial (Davin-Regli & Pagès, 2015; Reza et al., 2019).

Estirpes de *Enterobacter* spp. multirresistentes são resistentes a quase todos os fármacos disponíveis, à exceção de tigeciclina e colistina, uma vez que estas estirpes

produzem beta-lactamases e carbapenemases, à semelhança do microrganismo anteriormente referido (Di Franco et al., 2021; Mancuso et al., 2021).

5.1.7. *Enterococcus* spp.

Enterococcus spp. são cocos Gram-positivos, anaeróbios facultativos, comensais de origem gastrointestinal e com capacidade de resistir a ambientes hostis. Apesar de terem sido descritas inúmeras espécies diferentes de enterococos, a maioria das infeções em seres humanos são causadas por *E. faecalis*, a espécie mais patogénica e *E. faecium*, a espécie mais resistente a agentes antimicrobianos, especialmente em hospedeiros imunocomprometidos (García-Solache & Rice, 2019; Mancuso et al., 2021).

Estes microrganismos estão cada vez mais resistentes a agentes antimicrobianos devido a diversos fatores como o uso alargado de antibióticos de largo espectro em hospitais, o que promove a colonização intestinal de *E. faecium*, resultando num aumento considerável da microbiota intestinal, a resistência intrínseca de enterococos a vários antibióticos usados e capacidade de aquisição e disseminação de determinantes de resistência a antibióticos (Pöntinen et al., 2021; Ramos et al., 2020).

Devido ao aumento da prevalência de enterococos resistentes a cefalosporinas, foi introduzida, na década de 70, a vancomicina como agente de combate a estes microrganismos (Zaheer et al., 2020). Aos dias de hoje, devido ao excessivo uso da vancomicina, já muitos são os relatos de infeções por *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina (Ramos et al., 2020). A vancomicina exerce o seu efeito ao inibir a síntese da parede celular através do ataque ao terminal D-alanil-D-alanina do peptidoglicano. Por sua vez, a resistência à vancomicina é mediada por vários grupos de genes *van*, que são responsáveis pela substituição de D-Ala-D-Ala por terminais D-alanil-D-lactato, resultando numa baixa afinidade de ligação da vancomicina (Cetinkaya et al., 2000; Mancuso et al., 2021).

6. Investigação e desenvolvimento de alternativas aos antibióticos convencionais

A crescente necessidade de novos antibióticos e outras alternativas antibacterianas para travar o aumento exponencial de infeções por bactérias resistentes aos antibióticos, fez com que nos últimos anos se tenha aumentado a nível global o incentivo através de financiamentos para iniciativas de investigação e desenvolvimento nesta área (Butler et al., 2023). Contudo, nos últimos 30 anos, registou-se um declínio de 90% das aprovações de novos antibióticos sistémicos pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA (Spellberg, 2014). Existem à data, cerca de 4000 agentes imuno-oncológicos em desenvolvimento, face aos cerca de 30 a 40 novos compostos antibacterianos atualmente em fase de desenvolvimento e em ensaios clínicos (Miethke et al., 2021).

Além disso, as grandes farmacêuticas ao redor de todo o mundo, têm-se demonstrado extremamente hesitantes em financiar iniciativas de investigação e desenvolvimento inicial de antibióticos e, em particular, de novas classes de compostos antibióticos, uma vez que o retorno do investimento nesta área é geralmente baixo ou mesmo negativo (Hutchings et al., 2019; Lewis, 2020). Assim, e de acordo com a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), o investimento em novas opções terapêuticas é essencial para combater a RA, respondendo às necessidades de saúde e contrariar o aumento exponencial dos encargos financeiros nos sistemas de saúde mundiais.

Como tal, finalmente nos últimos anos tem se notado um interesse crescente pela procura de novos alvos terapêuticos e terapias alternativas, bem como, um aumento significativo nos ensaios clínicos de agentes antibacterianos não tradicionais. Estes últimos, por possuírem distintos mecanismos de ação, podem representar uma mais-valia no combate às bactérias resistentes aos antibióticos convencionais (Butler et al., 2022; Rex et al., 2019). De seguida são descritas algumas dessas novas estratégias, como forma alternativa no combate aos microrganismos patogénicos e multirresistentes.

6.1. Bacteriófagos

Bacteriófagos (ou simplesmente fagos), também conhecidos por predadores naturais das bactérias, são vírus, que infetam apenas bactérias, levando à sua morte. Como tal, a terapia fágica tem sido explorada, como fruto do aumento de infeções por bactérias multirresistentes, como uma alternativa promissora no seu combate (Furfaro et al., 2018; Kortright et al., 2019; Ling et al., 2022).

Os fagos ligam-se à superfície da célula hospedeira e transferem o seu genoma para o interior da mesma. Já dentro da célula os fagos podem seguir um de dois ciclos de vida: o ciclo lítico ou o ciclo lisogénico (**Figura 2**). Para aplicação terapêutica, os fagos mais estudados são os líticos, uma vez que estes têm a capacidade de infetar e matar rapidamente as bactérias (Al-Ishaq et al., 2021; Cisek et al., 2017).

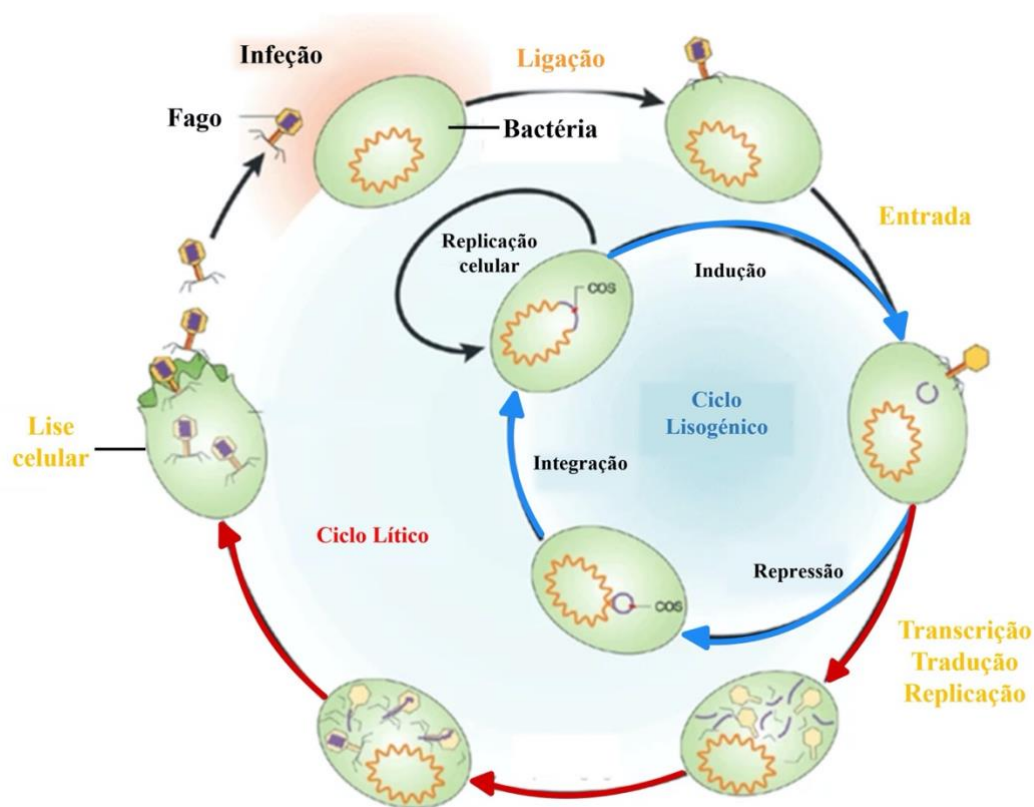


Figura 2 – Ciclos de vida dos fagos. Adaptado de Campbell (2003).

Algumas das vantagens na utilização de fagos passam, não só pela sua alta especificidade, o que resulta em baixa toxicidade para o hospedeiro, mas também na alta improbabilidade de aparecimento de resistências provenientes de resistências a antibióticos, possibilitando o seu uso contra bactérias MDR, entre outras (Cha et al., 2018; Loc-Carrillo & Abedon, 2011; Lood et al., 2015).

6.2. Anticorpos Monoclonais

Anticorpos monoclonais (mABs) têm sido utilizados com sucesso em áreas como o cancro e doenças autoimunes. Dado todo este sucesso e à emergência de resistência aos antibióticos, estes têm ganho cada vez mais atenção, tornando-se alvo de estudo no campo antibacteriano (Zurawski & McLendon, 2020).

A utilização de anticorpos monoclonais humanizados (Hu-mABs), em detrimento de antibióticos convencionais, possui diversas vantagens como a baixa toxicidade, uma vez que se trata de um produto humanizado; o reduzido ou nulo impacto na flora humana, uma vez que possuem alta especificidade; a alta longevidade e o seu efeito praticamente imediato, podendo ser utilizado em cirurgias ou emergências (Antonelli et al., 2021).

Para além disso, estes têm como alvo os antígenos específicos de superfície que geralmente não são reconhecidos pelos antibióticos. Desta forma, a utilização de mABs pode representar um potencial candidato no combate à RA (Zurawski & McLendon, 2020).

Contudo, apesar de todos os esforços, foram aprovados apenas três anticorpos monoclonais antibacterianos até à data: bezlotoxumab, obiloxaximab e raxibacumab. O primeiro, aprovado em combinação com agentes antibacterianos, para infeções recorrentes por *C. difficile* e os restantes para a prevenção e tratamento de antraz por inalação (Markham, 2016; Tsai & Morris, 2015; Yamamoto et al., 2016).

A maior dificuldade prende-se com a capacidade de reproduzir e traduzir os resultados pré-clínicos *in vivo* para os ensaios clínicos, uma vez que os modelos animais utilizados têm antecedentes imunológicos distintos do ser humano, não refletindo

necessariamente os ensaios clínicos realizados em humanos (Speziale & Pietrocola, 2021).

6.3. Inibição de *Quorum-Sensing* (QS)

O sistema QS é um sistema de comunicação, mediado por moléculas de sinalização, nomeadamente auto-indutores (AIs), muito comum em bactérias, que envolve produção, detecção e resposta a estas moléculas (Turovskiy et al., 2008).

Após a colonização e com o aumento da densidade bacteriana, dá-se um aumento de AIs no ambiente que rodeia a comunidade bacteriana, sinalizando essa população desse aumento populacional (Rutherford & Bassler, 2012). Deste modo, o QS tem a capacidade de permitir uma comunicação e por isso mesmo está envolvido na formação de biofilmes, secreção de toxinas, esporulação, motilidade e a expressão de outros fatores de virulência bacterianos (Abisado et al., 2018; Singh & Bhatia, 2021).

Existem diferentes abordagens na inibição do sistema QS: antagonistas de AIs que interrompem a sua síntese; degradação ou inativação enzimática de AIs; bloqueio das vias de sinalização de QS; interferência com os recetores de AIs ou competição pela ligação aos mesmos. Estas abordagens devem ser exploradas como novas formas de combater o problema emergente da resistência antibiótica (Coelho et al., 2021; Moradi & Hadi, 2021; Weiland-Bräuer, 2021).

Atualmente, não existem ainda moléculas inibidoras ou interferentes do QS em fase clínica de desenvolvimento.

6.4. Nanopartículas

A nanotecnologia é uma área de investigação em franca expansão. Várias estratégias de nano-engenharia têm permitido desenvolver nanopartículas com atividade antibacteriana e antibiofilme. Estas moléculas com tamanho à nano escala, têm a particularidade de terem uma grande área de superfície em relação ao volume, e isso aumenta largamente a sua área de contacto com os microrganismos alvo. As nanopartículas podem ser usadas por terem uma ação direta nas bactérias/biofilmes, mas algumas também podem desenvolvidas para funcionarem como veículos promissores na administração intracelular de antibióticos (Abed et al., 2015; Xu et al., 2023).

Neste âmbito, são várias as nanopartículas metálicas que têm sido estudadas e desenvolvidas. De entre essas, destacam-se as nanopartículas de prata (AgNPs), que têm demonstrado *in vivo* e *in vitro*, grande capacidade antibacteriana contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, incluindo bactérias MDR (Siddiqi et al., 2018). A atual literatura menciona vários mecanismos que conferem às nanopartículas de prata a sua atividade antimicrobiana e que podem atuar em separado ou sinergicamente (Qing et al., 2018). Acredita-se que a penetração das nanopartículas e a sua adesão à membrana interna causa uma destabilização da mesma e permite, por outro lado, que as nanopartículas entrem no citoplasma e interajam com componentes celulares internos, como o ADN. Estas nanopartículas também libertam iões de prata que, dado a suas características, podem interagir com componentes celulares e contribuir para a sua alteração e morte celular (Nano et al., 2013; Seil & Webster, 2012).

7. Moléculas atualmente em fase de desenvolvimento

Num documento publicado em 2022 (WHO, 2022), a OMS analisou agentes antibacterianos em fase de desenvolvimento clínico e pré-clínico, quanto à sua atividade contra infecções causadas não só pelos agentes bacterianos presentes na lista prioritária da OMS, mas também por microrganismos como o *Mycobacterium tuberculosis* e o *Clostridium difficile*.

Este documento engloba 46 agentes antibacterianos tradicionais e 34 não tradicionais, em diferentes fases de desenvolvimento clínico, conforme ilustrado na **Figura 3**. Dos agentes tradicionais, 28 apresentam especificidade para pelo menos um agente patogénico da lista prioritária da OMS, 13 estão a ser desenvolvidos para a tuberculose e cinco para o tratamento de infeções por *C. difficile*.

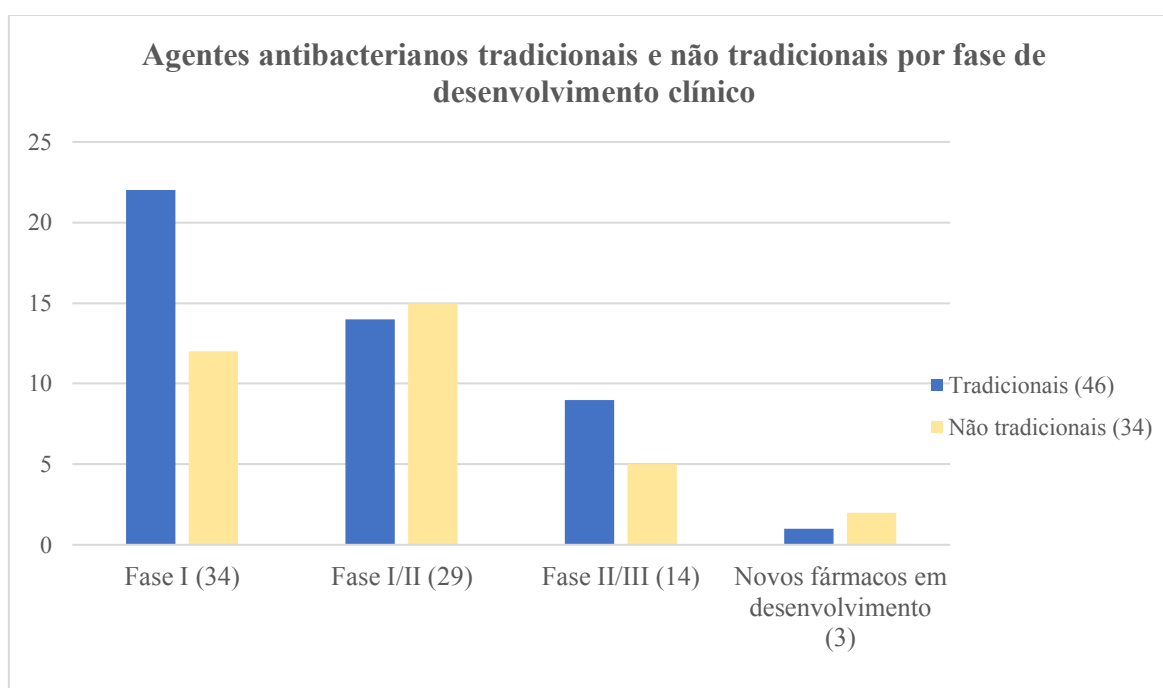


Figura 3 – Agentes antibacterianos tradicionais e não tradicionais por fase de desenvolvimento clínico. Adaptado de WHO (2022).

São 32 os agentes não tradicionais em desenvolvimento ativo. Estes, dividem-se em anticorpos, bacteriófagos, agentes moduladores de microbioma, agentes imunomoduladores, entre outros. Destes não tradicionais, apenas um é direcionado para a tuberculose, 12 são eficazes para infeções por *C. difficile*, sendo os restantes direcionados para os microrganismos prioritários da OMS.

De acordo com a OMS (WHO, 2022), são 28 os agentes antibacterianos direcionados ao conjunto de agentes patogênicos prioritários, que atualmente se encontram entre as fases 1 e 3 de desenvolvimento clínico. Na **Tabela 2**, são apresentados esses agentes e as suas características.

Tabela 2 - Agentes antimicrobianos em fases um, dois ou três de desenvolvimento. Adaptado de WHO (2022).

Nome/Código	Fase de desenvolvimento	Classe antibacteriana	Forma de administração	Produtor	MO para os quais apresenta atividade
Solitromicina (T-4288)	Novos fármacos (NF)	Macrólidos	– Intravenosa (IV) – Oral	– Fujfilm – Toyama – Chemical	Aeróbias Gram-positivas
Sulopenem	3	β -lactâmicos	– IV – Oral	– Iterum – Therapeutics	Enterobactérias produtoras de β -lactamases
Durlobactam + Sulbactam	3	Inibidores de β -lactamases (IBL)	– IV	– Entasis – Therapeutics	β -lactamases de classes A, C e D
Taniborbactam + cefepima	3	IBL + β -lactâmicos (cefalosporina)	– IV	– VenatoRx – Pharmaceuticals /GARDP	Enterobactérias, <i>P. aeruginosa</i> e bacilos Gram-negativos resistentes a carbapenemos
Enmetazobactam + Cefepima	3	IBL + β -lactâmicos (cefalosporina)	– IV	– Allecra – Therapeutics	Enterobactérias produtoras de β -lactamases, resistentes à cefalosporina

Zoliflodacina	3	Inibidor de topoisomerase	– Oral	– Entasis – Therapeutics / GARDP	<i>N. gonorrhoeae</i> e cocos Gram positivos
Gepotidacina	3	Inibidor de topoisomerase	– IV – Oral	– GSK	<i>N. gonorrhoeae</i> e cocos Gram positivos
Nafitromicina	3	Macrólidos	– Oral	– Wockhardt	Pneumococos resistentes a macrólidos e cetolídeos.
Benapenem	2/3	β -lactâmicos (carbapenem)	– IV	– Xuanzhu – Biopharm	<i>E. coli</i> e <i>K. pneumoniae</i>
Afabicina	2	Inibidor FabI	– IV – Oral	– Debiopharm	<i>S. aureus</i> (MRSA)
TNP-2092	2	Híbrido de: Rifampicina e quinolizinona	– IV – Oral	– TenNor – Therapeutics	<i>H. pylori</i> <i>S. aureus</i>
TNP-2198	1/2	Híbrido de: Rifampicina e nitroimidazole	– Oral	– TenNor – Therapeutics	Bactérias anaeróbicas (<i>C. difficile</i> e <i>H. pylori</i>)
Zidebactam + cefepima	1	IBL+ β -lactâmicos (cefalosporina)	– IV	– Wockhardt	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> e algumas Enterobactérias
OP0595 (Nacubactam) + Meropenem	1	IBL+ β -lactâmicos (cefalosporina)	– IV	– Meiji Seika	Enterobactérias e <i>P. aeruginosa</i>
ETX0282 + cefpodoxima proxetil	1	IBL+ β -lactâmicos (cefalosporina)	– Oral	– Entasis – Therapeutics	Enterobactérias

ARX-1796 (oral avibactam prodrug)	1	IBL+ β-lactâmicos (cefalosporina)	– Oral	– Arixia – Pharmaceuticals / Pfizer	<i>K. pneumoniae</i> produtora de carbapenemases
XNW4107 + imipenem + cilastatina	1	IBL+ β-lactâmicos (cefalosporina)	– IV	– Sinovent	-
VNRX-7145 + ceftibuten	1	IBL+ β-lactâmicos (cefalosporina)	– Oral	– VenatoRx – Pharmaceuticals	Enterobactérias não produtoras de metalo β-lactamases
QPX7728 + QPX2014	1	IBL	– IV	– Qpex – Biopharma	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> e algumas Enterobactérias
QPX7728 + QPX2015	1	IBL + β-lactâmico oral	– IV – Oral	– Qpex – Biopharma	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> e algumas Enterobactérias
SPR-206	1	Polimixina (análogo)	– IV	– Spero – Therapeutics	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> e Enterobactérias resistentes a carbapenemos
MRX-8	1	Polimixina	– IV	– MicuRx	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> e Enterobactérias resistentes a carbapenemos
QPX9003	1	Polimixina	– IV	– Qpex – Biopharma	-
KBP-7072	1	Tetraciclina	– Oral	– KBP – BioSciences	<i>A. baumannii</i> resistente a carbapenemos, <i>E.</i>

					<i>coli, K. pneumoniae</i>
EBL-1003 (apramicina)	1	Aminoglicosídeos	– IV	– Juvabis	<i>A. baumannii</i> e Enterobactérias resistentes a carbapenemos
TXA709	1	Inibidor de FtsZ	– IV – Oral	– TAXIS – Pharmaceuticals	<i>S. aureus</i>
RG6006 (Abx MCP)	1	Peptídeo macrocíclico	– IV	– Roche	-
BWC0977	1	Topoisomerase	– IV	– Bugworks – Research	-

7.1. Novos agentes pertencentes a classes conhecidas

7.1.1. β – lactâmicos e outros fármacos com atividade contra β -lactamases

Como é possível observar na **Tabela 2**, 13 dos novos agentes antimicrobianos em fase de desenvolvimento, ativos contra bactérias prioritárias da OMS, pertencem a uma classe bem conhecida de antibióticos, os β -lactâmicos. Destes, cinco encontram-se em fase três de desenvolvimento e são descritos de seguida:

7.1.1.1. Durlobactam + sulbactam (IV)

Durlobactam + sulbactam é um complexo em fase três de desenvolvimento que combina dois inibidores de β -lactamases (IBLs), o durlobactam e o sulbactam. O durlobactam, um IBL modificado, possui com ampla atividade contra β -lactamases de classes A, C e D e tem a capacidade de restaurar a atividade do sulbactam contra *A. Baumannii*, uma vez que este possui apenas atividade contra β -lactamases de classe A, tornando-se vulnerável a bactérias produtoras de outras classes. Em testes realizados recentemente, a combinação destes dois agentes reduziu em mais de 30 vezes a concentração mínima inibitória (MIC) quando comparado com o sulbactam em monoterapia (Durand-Réville et al., 2017; Mcleod et al., 2020) .

7.1.1.2. Enmetazobactam + cefepima (Intravenoso- IV)

O Enmetazobactam é um derivado do tazobactam com capacidade aumentada de penetração na parede bacteriana e de ligação a β -lactamases de classe A. Já a cefepima é uma cefalosporina de 4ª geração relativamente estável contra a hidrólise de β -lactamases (Papp-Wallace et al., 2015).

Como tal, esta combinação demonstrou capacidade de redução da MIC, em comparação com a cefepima isolada, em enterobactérias produtoras de β -lactamases, resistentes à cefalosporina (Morrissey et al., 2019).

7.1.1.3. Taniborbactam + cefepima (IV)

O Taniborbactam é um IBL à base de boronato que possui atividade inibitória contra todas as classes de β -lactamases. A sua combinação com cefepima reduziu a concentração mínima inibitória da cefepima contra isolados produtores de β -lactamases de espectro alargado (ESBLs), AmpC e carbapenemases e demonstrou alta atividade *in vitro* contra Enterobactérias e *P. aeruginosa*. A combinação encontra-se em ensaios de fase três e está a ser estudada para tratamento de largo espectro de infeções do trato urinário, como pielonefrite aguda, provocada por bacilos Gram-negativos resistentes a carbapenemos (Hamrick et al., 2020; Principe et al., 2022).

7.1.1.4. Sulopenem (IV/Oral)

Sulopenem é um fármaco sintético, de amplo espectro, com atividade contra enterobactérias produtoras de β -lactamases de largo espectro ou β -lactamases do tipo AmpC, que conferem resistência a cefalosporinas de terceira geração. Este, atualmente em fase três de desenvolvimento e destina-se a atuar como alternativa para o tratamento em ambulatório ou em unidades de cuidados intensivos, de pacientes com infeções causadas por bactérias produtoras de β -lactamases, nomeadamente infeções do trato urinário (Dunne et al., 2023).

7.1.1.5. Benapeneme (IV)

O benapeneme é um fármaco da classe dos carbapenemos com atividade contra enterobactérias produtoras de ESBLs que exhibe atividade contra *E. coli* e *K. pneumoniae*. Este já superou os ensaios de fase dois num estudo que avalia a sua segurança e eficácia em doenças do trato urinário (Ji et al., 2020; Karvouniaris et al., 2023).

7.1.2. Tetraciclina

7.1.2.1. KBP-7072

Nesta classe conhecida de antibióticos, as tetraciclina, foi descrito pela OMS, um novo agente antimicrobiano. Falamos do KBP-7072, uma tetraciclina semi-sintética de administração oral, atualmente em fase um de desenvolvimento. Este, é dirigido para agentes patogénicos Gram-positivos do trato respiratório, bem como atividade *in vitro* contra *A. baumannii*, *E.coli* e *K. pneumoniae*.

7.1.3. Aminoglicosídeos

7.1.3.1. Apramicina (EBL-1003)

A apramicina é um aminoglicosídeo altamente modificado que, embora esteja apenas aprovado para uso veterinário, é o único desta classe com atividade contra enterobactérias resistentes a carbapenemos. Este composto apresenta outras vantagens como a capacidade de sensibilizar agentes bacterianos a tratamentos antibióticos convencionais, bem como reduzida ototoxicidade, quando comparada com fármacos da mesma classe (Livermore et al., 2011; Matt et al., 2012).

De acordo com o relatório da OMS (2022), a apramicina encontra-se agora em fase um de desenvolvimento, pela farmacêutica Juvabis, como fármaco de administração intravenosa para uso humano.

7.1.4. Macrólidos

Já na classe dos macrólidos, são duas as novas moléculas que integram esta lista e que pertencem a esta classe de antibióticos, falamos de solitromicina e nafitromicina.

7.1.4.1. Solitromicina

Solitromicina é o primeiro macrólido fluorocetolídeo. Uma vez que possui três locais de ligação à porção 50s do ribossoma, em vez de dois, é mais potente que os outros macrólidos, tendo demonstrado uma potência 16 vezes maior que a azitromicina e claritromicina contra bactérias aeróbias Gram-positivas (Liapikou et al., 2019; Llano-Sotelo et al., 2010).

Este fármaco, de administração intravenosa ou oral e direcionado para o tratamento de infeções do trato respiratório e ouvidos, foi bem-sucedido em ensaios de fase três e encontra-se em revisão pela FDA (Fernandes et al., 2016).

7.1.4.2. Nafitromicina

Nafitromicina é um derivado de macrólido (cetolídeo) que interage com diversas regiões do ribossoma, o que faz com que tenha potente atividade *in vitro* contra agentes patogénicos comumente associados a infeções do trato respiratório superior, nomeadamente alguns microrganismos resistentes a macrólidos e não suscetíveis a telitromicina, como *S. pneumoniae* (Farrell et al., 2014; Rodvold et al., 2017; Sellarès-Nadal et al., 2020).

De acordo com o relatório da OMS, está em fase três de desenvolvimento na Índia, para o tratamento de pneumonias adquiridas na comunidade, no adulto.

7.2. Agentes com novo mecanismo de ação

7.2.1. Oxazolidinonas

As Oxazolidinonas são uma nova classe de antibióticos sintéticos, em uso desde o ano 2000, que atuam através da inibição da síntese proteica. Desta nova classe, podemos ver descrito um novo agente antibiótico na lista publicada pela OMS, a Contezolida (Foti et al., 2021).

7.2.1.1 Contezolida

É um novo fármaco com via de administração oral e intravenosa que foi desenvolvido para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas e multirresistentes, tais como MRSA, enterococos resistentes à vancomicina, *Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina e *S. pneumoniae* resistente à penicilina (Eckburg et al., 2017; Gordeev & Yuan, 2014).

Em comparação com linezolida, contezolida apresenta um melhor perfil de segurança e foi aprovado em 2021 na China para o tratamento de infecções da pele e tecidos moles. Por outro lado, encontra-se em desenvolvimento nos EUA para o tratamento de infecções do pé diabético (Gordeev & Yuan, 2014; Hoy, 2021).

7.2.2. Inibidor FabI

FabI (proteína transportadora enoil-acil redutase) é uma proteína transportadora de extrema importância no processo de biossíntese de ácidos gordos em inúmeras bactérias, como tal, esta enzima representa um alvo atrativo para o desenvolvimento de novos fármacos antibacterianos (Bibens et al., 2023).

7.2.2.1. Afabicina

Afabicina é um pró-fármaco e o primeiro antibiótico da sua classe que possuiu um novo mecanismo de ação, pois atua diretamente na síntese de ácidos gordos e exhibe

atividade potente e seletiva contra estirpes de estafilococos, nomeadamente MRSA. Esta molécula foi desenvolvida com intuito de combater infeções bacterianas agudas da pele, podendo ser administrada por duas vias, oral e intravenosa (Menetrey et al., 2019; Wittke et al., 2020).

De momento, encontra-se em fase dois de desenvolvimento para o tratamento de infeções por *S. aureus* e, de acordo com a OMS, já foi registado um ensaio de fase dois para o tratamento de infeções ósseas e articulares (Bibens et al., 2023; Menetrey et al., 2019).

7.2.3. Inibidor FtsZ – TXA709

FtsZ (filamento sensível à temperatura) é uma proteína essencial envolvida na divisão celular através da formação de uma estrutura polimérica de anel Z de subunidades FtsZ. A sua inibição bloqueia esse processo e leva, eventualmente, à morte celular, tornando-o um alvo antibacteriano atraente (Adams & Errington, 2009; Han et al., 2021; Payne, 2008).

7.2.3.1. TXA-709

É um inibidor da proteína FtsZ e pode ser administrado por via oral ou intravenosa. Este, tem como principal alvo *S. aureus*, tendo já sido registado um estudo, *in vivo*, da sua farmacodinâmica (Han et al., 2021; Lepak et al., 2015).

Contudo, de acordo com o resumo da OMS, ainda não foi registado qualquer ensaio de fase um e devido ao facto de se tratar de uma nova classe de antibióticos, a informação disponível ainda é escassa.

7.2.4. Antibióticos híbridos

Antibióticos híbridos são o resultado da conjugação de diversas porções funcionais, de modo a criar moléculas com inúmeros mecanismos de ação. De destacar, o TNP-2092 e o TNP-2198, atualmente em fase dois e um, respectivamente.

7.2.4.1. TNP-2092

É um híbrido que conjuga rifampicina e quinolizinona, projetado para reduzir a resistência a rifampicina. Este possui atividade contra agentes patogénicos como *H. pylori* e *S. aureus* e completou em 2020 um ensaio clínico de fase dois, tendo sido também identificado como candidato o tratamento de infeções articulares prostéticas (Ma & Lynch, 2016; Surur & Sun, 2021)

7.2.4.2. TNP-2198

É um híbrido de rifampicina e nitroimidazole, com atividade contra bactérias anaeróbicas, como é o caso de *C. difficile* e *H. pylori*. Atualmente, o TNP-2198 está em fase dois de desenvolvimento clínico para o tratamento de infeções pelos agentes anteriormente referidos e vaginose bacteriana (Ma et al., 2022).

II. CONCLUSÃO

Os antibióticos pautaram o caminho para a medicina moderna e, com eles, o sucesso no tratamento de muitas infecções e intervenções médicas. O seu crescente uso, muitas vezes impróprio ou excessivo, combinado com os mecanismos adaptativos naturais e adquiridos pelas bactérias, contribuiu para o aumento e desenvolvimento de resistências.

Aos dias de hoje, a resistência antimicrobiana é uma das principais ameaças à saúde pública e tem um impacto negativo imensurável na economia de muitos países, contribuindo para a degradação de qualidade de vida de muitas pessoas. Por isso, é necessário agir de modo que haja financiamento, pesquisa e desenvolvimento de novas estratégias e alternativas aos antibióticos. Algumas das quais foram aqui mencionadas, tais como terapia fágica, anticorpos monoclonais, nanopartículas, entre outras. Por outro lado, é de extrema importância que se aprendam com os erros do passado e que haja uma mudança de mentalidade e comportamento de modo que, quando finalmente surgirem novas armas para o combate contra os microrganismos patogênicos, e que o aparecimento de mecanismos de resistência pelos mesmos, seja mitigado.

III. BIBLIOGRAFIA

- Abed, N., Saïd-Hassane, F., Zouhiri, F., Mougin, J., Nicolas, V., Desmaële, D., Gref, R., & Couvreur, P. (2015). An efficient system for intracellular delivery of beta-lactam antibiotics to overcome bacterial resistance. *Scientific Reports*, 5. <https://doi.org/10.1038/srep13500>
- Abisado, R. G., Benomar, S., Klaus, J. R., Dandekar, A. A., & Chandler, J. R. (2018). Bacterial quorum sensing and microbial community interactions. Em *mBio* (Vol. 9, Número 3). American Society for Microbiology. <https://doi.org/10.1128/mBio.02331-17>
- Adams, D. W., & Errington, J. (2009). Bacterial cell division: Assembly, maintenance and disassembly of the Z ring. Em *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 7, Número 9, pp. 642–653). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2198>
- Al-Ishaq, R. K., Skariah, S., & Büsselberg, D. (2021). Bacteriophage treatment: Critical evaluation of its application on world health organization priority pathogens. Em *Viruses* (Vol. 13, Número 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v13010051>
- Anderson, M., Clift, C., Schulze, K., Sagan, A., Driss, S. N., Ouakrim, A., & Mossialos, E. (2019). *What are the avenues for policy action for countries in Europe? HEALTH SYSTEMS AND POLICY ANALYSIS*. <http://www.euro.who.int/en/about-us/partners/>
- Antonelli, G., Cappelli, L., Cinelli, P., Cuffaro, R., Manca, B., Nicchi, S., Tondi, S., Vezzani, G., Viviani, V., Delany, I., Scarselli, M., & Schiavetti, F. (2021). Strategies to tackle antimicrobial resistance: the example of escherichia coli and pseudomonas aeruginosa. Em *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Número 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22094943>
- Aslam, B., Khurshid, M., Arshad, M. I., Muzammil, S., Rasool, M., Yasmeen, N., Shah, T., Chaudhry, T. H., Rasool, M. H., Shahid, A., Xueshan, X., & Baloch, Z. (2021). Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. Em *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.771510>
- Asokan, G. V., Ramadhan, T., Ahmed, E., & Sanad, H. (2019). WHO global priority pathogens list: A bibliometric analysis of medline-pubmed for knowledge mobilization to infection prevention and control practices in Bahrain. Em *Oman*

- Medical Journal* (Vol. 34, Número 3, pp. 184–193). Oman Medical Specialty Board. <https://doi.org/10.5001/omj.2019.37>
- Bibens, L., Becker, J. P., Dassonville-Klimpt, A., & Sonnet, P. (2023). A Review of Fatty Acid Biosynthesis Enzyme Inhibitors as Promising Antimicrobial Drugs. Em *Pharmaceuticals* (Vol. 16, Número 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ph16030425>
- Butler, M. S., Gigante, V., Sati, H., Paulin, S., Al-Sulaiman, L., Rex, J. H., Fernandes, P., Arias, C. A., Paul, M., Thwaites, G. E., Czaplewski, L., Alm, R. A., Lienhardt, C., Spigelman, M., Silver, L. L., Ohmagari, N., Kozlov, R., Harbarth, S., & Beyer, P. (2022). *Analysis of the Clinical Pipeline of Treatments for Drug-Resistant Bacterial Infections: Despite Progress, More Action Is Needed*.
- Butler, M. S., Henderson, I. R., Capon, R. J., & Blaskovich, M. A. T. (2023). Antibiotics in the clinical pipeline as of December 2022. Em *Journal of Antibiotics*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41429-023-00629-8>
- C Reygaert, W. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482–501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
- Campbell, A. (2003). *The future of bacteriophage biology*.
- Caneiras, C., Lito, L., Melo-Cristino, J., & Duarte, A. (2019). Community-and hospital-acquired *Klebsiella Pneumoniae* urinary tract infections in Portugal: Virulence and antibiotic resistance. *Microorganisms*, 7(5). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7050138>
- Cetinkaya, Y., Falk, P., & Mayhall, C. G. (2000). *Vancomycin-Resistant Enterococci* (Vol. 13, Número 4).
- Cha, K., Oh, H. K., Jang, J. Y., Jo, Y., Kim, W. K., Ha, G. U., Ko, K. S., & Myung, H. (2018). Characterization of two novel bacteriophages infecting multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* and evaluation of their therapeutic efficacy in vivo. *Frontiers in Microbiology*, 9(APR). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00696>
- Chames, P., Van Regenmortel, M., Weiss, E., & Baty, D. (2009). Therapeutic antibodies: Successes, limitations and hopes for the future. Em *British Journal of Pharmacology* (Vol. 157, Número 2, pp. 220–233). <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00190.x>
- Chauvin, C., Le Devendec, L., Jouy, E., Le Cornec, M., Francart, S., Marois-Créhan, C., & Kempf, I. (2013). National prevalence of resistance to third-generation cephalosporins in *Escherichia coli* isolates from layer flocks in France.

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(12), 6351–6353.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01460-13>
- Cisek, A. A., Dąbrowska, I., Gregorczyk, K. P., & Wyżewski, Z. (2017). Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. Em *Current Microbiology* (Vol. 74, Número 2, pp. 277–283). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s00284-016-1166-x>
- Coelho, P., Oliveira, J., Fernandes, I., Araújo, P., Pereira, A. R., Gameiro, P., & Bessa, L. J. (2021). Pyranoanthocyanins interfering with the quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16). <https://doi.org/10.3390/ijms22168559>
- Collignon, P. J., & McEwen, S. A. (2019). One health-its importance in helping to better control antimicrobial resistance. Em *Tropical Medicine and Infectious Disease* (Vol. 4, Número 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4010022>
- Daubin, V., & Szöllösi, G. J. (2016). Horizontal gene transfer and the history of life. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(4). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018036>
- Davin-Regli, A., & Pagès, J. M. (2015). *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*; Versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. Em *Frontiers in Microbiology* (Vol. 6, Número MAY). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00392>
- D’Costa, V. M., McGrann, K. M., Hughes, D. W., & Wright, G. D. (2006). Sampling the antibiotic resistome. *Science*, 311(5759), 374–377. <https://doi.org/10.1126/science.1120800>
- De Kraker, M. E. A., Wolkewitz, M., Davey, P. G., & Grundmann, H. (2011). Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: Excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(4), 1598–1605. <https://doi.org/10.1128/AAC.01157-10>
- de Kraker, M. E. A., Wolkewitz, M., Davey, P. G., Koller, W., Berger, J., Nagler, J., Ickert, C., Kalenic, S., Horvatic, J., Seifert, H., Kaasch, A., Paniara, O., Argyropoulou, A., Bompola, M., Smyth, E., Skally, M., Raglio, A., Dumpis, U., Kelmere, A. M., ... Grundmann, H. (2011). Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: Excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation

- cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(2), 398–407. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq412>
- De Oliveira, D. M. P., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N. A., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. (2020). *Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens*. <https://doi.org/10.1128/CMR>
- Di Franco, S., Alfieri, A., Pace, M. C., Sansone, P., Pota, V., Fittipaldi, C., Fiore, M., & Passavanti, M. B. (2021). Blood stream infections from mdr bacteria. Em *Life* (Vol. 11, Número 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/life11060575>
- Dunne, M. W., Aronin, S. I., Das, A. F., Akinapelli, K., Breen, J., Zelasky, M. T., & Puttagunta, S. (2023). Sulopenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections Including Pyelonephritis: A Phase 3, Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 76(1), 78–88. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac704>
- Durand-Réville, T. F., Guler, S., Comita-Prevoir, J., Chen, B., Bifulco, N., Huynh, H., Lahiri, S., Shapiro, A. B., McLeod, S. M., Carter, N. M., Moussa, S. H., Velez-Vega, C., Olivier, N. B., McLaughlin, R., Gao, N., Thresher, J., Palmer, T., Andrews, B., Giacobbe, R. A., ... Miller, A. A. (2017). ETX2514 is a broad-spectrum β -lactamase inhibitor for the treatment of drug-resistant Gram-negative bacteria including *Acinetobacter baumannii*. *Nature Microbiology*, 2. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.104>
- Eckburg, P. B., Ge, Y., & Hafkin, B. (2017). Single-and multiple-dose study to determine the safety, tolerability, pharmacokinetics, and food effect of oral MRX-I versus linezolid in healthy adult subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(4). <https://doi.org/10.1128/AAC.02181-16>
- Effah, C. Y., Sun, T., Liu, S., & Wu, Y. (2020). *Klebsiella pneumoniae*: An increasing threat to public health. Em *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* (Vol. 19, Número 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0343-8>
- Farrell, D. J., Sader, H. S., Rhomberg, P. R., Flamm, R. K., & Jones, R. N. (2014). *In Vitro Activity of WCK 4873 (Nafithromycin) against Resistant Subsets of Streptococcus pneumoniae From a Global Surveillance Program (2014)*. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
- Fernandes, P., Martens, E., Bertrand, D., & Pereira, D. (2016). The solithromycin journey—It is all in the chemistry. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 24(24), 6420–6428. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.08.035>

- Foti, C., Piperno, A., Scala, A., & Giuffrè, O. (2021). Oxazolidinone antibiotics: Chemical, biological and analytical aspects. Em *Molecules* (Vol. 26, Número 14). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules26144280>
- Founou, R. C., Founou, L. L., & Essack, S. Y. (2017). Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. Em *PLoS ONE* (Vol. 12, Número 12). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>
- Furfaro, L. L., Payne, M. S., & Chang, B. J. (2018). Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. Em *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00376>
- Furuya, E. Y., & Lowy, F. D. (2006). Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. Em *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 4, Número 1, pp. 36–45). <https://doi.org/10.1038/nrmicro1325>
- Gandra, S., Barter, D. M., & Laxminarayan, R. (2014). Economic burden of antibiotic resistance: How much do we really know? Em *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 20, Número 10, pp. 973–979). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12798>
- García-Solache, M., & Rice, L. B. (2019). The enterococcus: A model of adaptability to its environment. Em *Clinical Microbiology Reviews* (Vol. 32, Número 2). American Society for Microbiology. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-18>
- Gimza, B. D., & Cassat, J. E. (2021). Mechanisms of Antibiotic Failure During *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis. Em *Frontiers in Immunology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.638085>
- Giono-Cerezo, S., Santos-Preciado, J. I., Morfin-Otero, M. D. R., Torres-López, F. J., & Alcántar-Curiel, M. D. (2020). Antimicrobial resistance. Its importance and efforts to control it. *Gaceta Medica de Mexico*, 156(2), 171–178. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000358>
- Gordeev, M. F., & Yuan, Z. Y. (2014). New potent antibacterial oxazolidinone (MRX-I) with an improved class safety profile. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(11), 4487–4497. <https://doi.org/10.1021/jm401931e>
- Gualtero, S., Valderrama, S., Valencia, M., Rueda, D., Muñoz-Velandia, O., Ariza, B., Cortes, G., Salgado, D., Porras, Y., & Ninõ, A. (2020). Factors associated with mortality in Infections caused by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Journal*

- of *Infection in Developing Countries*, 14(6), 654–659.
<https://doi.org/10.3855/jidc.12267>
- Guo, Y., Song, G., Sun, M., Wang, J., & Wang, Y. (2020). Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. Em *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00107>
- Hamrick, J. C., Docquier, J.-D., Uehara, T., Myers, C. L., Six, D. A., Chatwin, C. L., John, K. J., Vernacchio, S. F., Cusick, S. M., Trout, R. E. L., Pozzi, C., De Luca, F., Benvenuti, M., Mangani, S., Liu, B., Jackson, R. W., Moeck, G., Xerri, L., Burns, C. J., ... Daigle, D. M. (2020). *VNRX-5133 (Taniborbactam), a Broad-Spectrum Inhibitor of Serine-and Metallo-Lactamases, Restores Activity of Cefepime in Enterobacterales and Pseudomonas aeruginosa*. <https://doi.org/10>
- Han, H., Wang, Z., Li, T., Teng, D., Mao, R., Hao, Y., Yang, N., Wang, X., & Wang, J. (2021). Recent progress of bacterial FtsZ inhibitors with a focus on peptides. Em *FEBS Journal* (Vol. 288, Número 4, pp. 1091–1106). Blackwell Publishing Ltd.
<https://doi.org/10.1111/febs.15489>
- Harding, C. M., Hennon, S. W., & Feldman, M. F. (2018). Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. Em *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 16, Número 2, pp. 91–102). Nature Publishing Group.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.148>
- Heng -H Sun, C., Hiu, C., Su -L An, T., Ui, I.-H., Hishih, C., Hu, C., Sin, J. U.-H., Hia, C., Ing, A. N.-J., Uo, K., Heng, A.-S., Hien, C., Zou -Y Ien, T., & In, L. (2002). THE EMERGENCE IN TAIWAN OF FLUOROQUINOLONE RESISTANCE IN SALMONELLA ENTERICA SEROTYPE CHOLERAESUIS A BSTRACT Background *Salmonella enterica* serotype choler. Em *N Engl J Med* (Vol. 346, Número 6). www.nejm.org
- Henrichfreise, B., Wiegand, I., Pfister, W., & Wiedemann, B. (2007). Resistance mechanisms of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strains from Germany and correlation with hypermutation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(11), 4062–4070. <https://doi.org/10.1128/AAC.00148-07>
- Hoy, S. M. (2021). Cotezolid: First Approval. Em *Drugs* (Vol. 81, Número 13, pp. 1587–1591). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01576-0>
- Huemer, M., Mairpady Shambat, S., Brugger, S. D., & Zinkernagel, A. S. (2020). Antibiotic resistance and persistence-Implications for human health and treatment

- perspectives. *EMBO reports*, 21(12), e51034.
<https://doi.org/10.15252/embr.202051034>
- Huijbers, P. M. C., Blaak, H., De Jong, M. C. M., Graat, E. A. M., Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E., & De Roda Husman, A. M. (2015). Role of the Environment in the Transmission of Antimicrobial Resistance to Humans: A Review. *Environmental Science and Technology*, 49(20), 11993–12004.
<https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02566>
- Hutchings, M., Truman, A., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. Em *Current Opinion in Microbiology* (Vol. 51, pp. 72–80). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- Hwang, W., & Yoon, S. S. (2019). Virulence Characteristics and an Action Mode of Antibiotic Resistance in Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37422-9>
- Ji, X. W., Xue, F., Kang, Z. S., Zhong, W., Kuan, I. H. S., Yang, X. P., Zhu, X., Li, Y., & Lv, Y. (2020). Model-informed drug development, pharmacokinetic/pharmacodynamic cutoff value determination, and antibacterial efficacy of benapenem against Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(3). <https://doi.org/10.1128/AAC.01751-19>
- Jurado-Martín, I., Sainz-Mejías, M., & McClean, S. (2021). *Pseudomonas aeruginosa*: An audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors. Em *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Número 6, pp. 1–37). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22063128>
- Karvouniaris, M., Almyroudi, M. P., Abdul-Aziz, M. H., Blot, S., Paramythiotou, E., Tsigou, E., & Koulenti, D. (2023). Novel Antimicrobial Agents for Gram-Negative Pathogens. Em *Antibiotics* (Vol. 12, Número 4). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics12040761>
- Kim, D. W., & Cha, C. J. (2021). Antibiotic resistome from the One-Health perspective: understanding and controlling antimicrobial resistance transmission. Em *Experimental and Molecular Medicine* (Vol. 53, Número 3, pp. 301–309). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00569-z>
- King, L. J., Anderson, L. R., Blackmore, C. G., Blackwell, M. J., Lautner, E. A., Marcus, L. C., Meyer, T. E., Monath, T. P., Davis, R. M., Glasser, J. H., & Mahr, R. K. (2008). Executive summary of the AVMA One Health Initiative Task Force report

- Preface and Acknowledgments. Em *JAVMA* (Vol. 233, Número 2). www.avma.org/onehealth/.
- Kortright, K. E., Chan, B. K., Koff, J. L., & Turner, P. E. (2019). Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. Em *Cell Host and Microbe* (Vol. 25, Número 2, pp. 219–232). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.014>
- Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., & Tragiannidis, A. (2021). Acinetobacter baumannii antibiotic resistance mechanisms. Em *Pathogens* (Vol. 10, Número 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>
- Langendonk, R. F., Neill, D. R., & Fothergill, J. L. (2021). The Building Blocks of Antimicrobial Resistance in Pseudomonas aeruginosa: Implications for Current Resistance-Breaking Therapies. Em *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.665759>
- Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Soucy, J. P. R., Westwood, D., Daneman, N., & MacFadden, D. R. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. Em *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 27, Número 4, pp. 520–531). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>
- Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Westwood, D., MacFadden, D. R., Soucy, J. P. R., & Daneman, N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Em *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 26, Número 12, pp. 1622–1629). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
- Lee, A. S., De Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., & Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Nature Reviews Disease Primers*, 4. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>
- Lee Ventola, C. (2015). *The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats* (Vol. 40, Número 4).
- Lepak, A. J., Parhi, A., Madison, M., Marchillo, K., Vanhecker, J., & Andes, D. R. (2015). In vivo pharmacodynamic evaluation of an FtsZ inhibitor, TXA-709, and its active metabolite, TXA-707, in a murine neutropenic thigh infection model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(10), 6568–6574. <https://doi.org/10.1128/AAC.01464-15>

- Lerminiaux, N. A., & Cameron, A. D. S. (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian Journal of Microbiology*, 65(1), 34–44. <https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275>
- Lewis, K. (2020). The Science of Antibiotic Discovery. Em *Cell* (Vol. 181, Número 1, pp. 29–45). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.056>
- Liapikou, A., Cilloniz, C., Palomeque, A., & Torres, T. (2019). Emerging antibiotics for community-acquired pneumonia. Em *Expert Opinion on Emerging Drugs* (Vol. 24, Número 4, pp. 221–231). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14728214.2019.1685494>
- Ling, H., Lou, X., Luo, Q., He, Z., Sun, M., & Sun, J. (2022). Recent advances in bacteriophage-based therapeutics: Insight into the post-antibiotic era. Em *Acta Pharmaceutica Sinica B* (Vol. 12, Número 12, pp. 4348–4364). Chinese Academy of Medical Sciences. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.05.007>
- Livermore, D. M., Mushtaq, S., Warner, M., Zhang, J. C., Maharjan, S., Doumith, M., & Woodford, N. (2011). Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenemresistant Enterobacteriaceae isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(1), 48–53. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq408>
- Llano-Sotelo, B., Dunkle, J., Klepacki, D., Zhang, W., Fernandes, P., Cate, J. H. D., & Mankin, A. S. (2010). Binding and action of CEM-101, a new fluoroketolide antibiotic that inhibits protein synthesis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(12), 4961–4970. <https://doi.org/10.1128/AAC.00860-10>
- Loc-Carrillo, C., & Abedon, S. T. (2011). Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*, 1(2), 111–114. <https://doi.org/10.4161/bact.1.2.14590>
- Lood, R., Winer, B. Y., Pelzek, A. J., Diez-Martinez, R., Thandar, M., Euler, C. W., Schuch, R., & Fischetti, V. A. (2015). Novel phage Lysin capable of killing the multidrug-resistant gram-negative bacterium *Acinetobacter Baumannii* in a mouse bacteremia model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(4), 1983–1991. <https://doi.org/10.1128/AAC.04641-14>
- Ma, Z., He, S., Yuan, Y., Zhuang, Z., Liu, Y., Wang, H., Chen, J., Xu, X., Ding, C., Molodtsov, V., Lin, W., Robertson, G. T., Weiss, W. J., Pulse, M., Nguyen, P., Duncan, L., Doyle, T., Ebright, R. H., & Lynch, A. S. (2022). Design, Synthesis, and Characterization of TNP-2198, a Dual-Targeted Rifamycin-Nitroimidazole Conjugate with Potent Activity against Microaerophilic and Anaerobic Bacterial

- Pathogens. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(6), 4481–4495. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c02045>
- Ma, Z., & Lynch, A. S. (2016). Development of a Dual-Acting Antibacterial Agent (TNP-2092) for the Treatment of Persistent Bacterial Infections. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(14), 6645–6657. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00485>
- MacVane, S. H., Kutti, J. L., & Nicolau, D. P. (2014). Clinical pharmacodynamics of antipseudomonal cephalosporins in patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(3), 1359–1364. <https://doi.org/10.1128/AAC.01463-13>
- Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., & Biondo, C. (2021). Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens. Em *Pathogens* (Vol. 10, Número 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101310>
- Markham, A. (2016). Bezlotoxumab: First Global Approval. *Drugs*, 76(18), 1793–1798. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0673-1>
- Marti, E., Variatza, E., & Balcazar, J. L. (2014). The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. Em *Trends in Microbiology* (Vol. 22, Número 1, pp. 36–41). <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.11.001>
- Matt, T., Ng, C. L., Lang, K., Sha, S. H., Akbergenov, R., Shcherbakov, D., Meyer, M., Duscha, S., Xie, J., Dubbaka, S. R., Perez-Fernandez, D., Vasella, A., Ramakrishnan, V., Schacht, J., & Böttger, E. C. (2012). Dissociation of antibacterial activity and aminoglycoside ototoxicity in the 4-monosubstituted 2-deoxystreptamine apramycin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(27), 10984–10989. <https://doi.org/10.1073/pnas.1204073109>
- McEwen, S. A., & Collignon, P. J. (2018). Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiology Spectrum*, 6(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0009-2017>
- Mcleod, S. M., Moussa, S. H., Hackel, M. A., & Miller, A. A. (2020). *In Vitro Activity of Sulbactam-Durlobactam against Acinetobacter baumannii-calcoaceticus Complex Isolates Collected Globally in 2016 and 2017*. <https://doi.org/10>
- Menetrey, A., Janin, A., Pullman, J., Scott Overcash, J., Haouala, A., Leylaverigne, F., Turbe, L., Wittke, F., & Nicolas-Métral, V. (2019). Bone and joint tissue penetration of the staphylococcusselective antibiotic afabycin in patients undergoing elective hip

- replacement surgery. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(3). <https://doi.org/10.1128/AAC.01669-18>
- Miethke, M., Pieroni, M., Weber, T., Brönstrup, M., Hammann, P., Halby, L., Arimondo, P. B., Glaser, P., Aigle, B., Bode, H. B., Moreira, R., Li, Y., Luzhetskyy, A., Medema, M. H., Pernodet, J. L., Stadler, M., Tormo, J. R., Genilloud, O., Truman, A. W., ... Müller, R. (2021). Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. Em *Nature Reviews Chemistry* (Vol. 5, Número 10, pp. 726–749). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41570-021-00313-1>
- Moellering, R. C. (2006). Introduction. Em *American Journal of Medicine* (Vol. 119, Número 6 SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.03.010>
- Moradali, M. F., Ghods, S., & Rehm, B. H. A. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: A paradigm for adaptation, survival, and persistence. Em *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 7, Número FEB). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00039>
- Moradi, F., & Hadi, N. (2021). Quorum-quenching activity of some Iranian medicinal plants. Em *New Microbes and New Infections* (Vol. 42). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100882>
- Morrissey, I., Magnet, S., Hawser, S., Shapiro, S., & Knechtle, P. (2019). In vitro activity of cefepime-enmetazobactam against Gram-negative isolates collected from U.S. And European hospitals during 2014–2015. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(7). <https://doi.org/10.1128/AAC.00514-19>
- Mühlberg, E., Umstätter, F., Kleist, C., Domhan, C., Mier, W., & Uhl, P. (2020). Renaissance of vancomycin: Approaches for breaking antibiotic resistance in multidrug-resistant bacteria. Em *Canadian Journal of Microbiology* (Vol. 66, Número 1, pp. 11–16). Canadian Science Publishing. <https://doi.org/10.1139/cjm-2019-0309>
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
- Nano, A., Ivask, A., ElBadawy, A., Kaweeteerawat, C., Boren, D., Fischer, H., Ji, Z., Hyun Chang, C., Liu, R., Tolaymat, T., Telesca, D., Zink, J. I., Cohen, Y., Ann Holden, P., & Godwin, H. A. (2013). *Subscriber access provided by DUESSELDORF LIBRARIES Toxicity Mechanisms in Escherichia coli Vary for Silver Nanoparticles and Differ From Ionic Silver*. <http://pubs.acs.org>

- Nicolas, I., Bordeau, V., Bondon, A., Baudy-Floc'h, M., & Felden, B. (2019). Novel antibiotics effective against gram-positive and -negative multi-resistant bacteria with limited resistance. *PLoS Biology*, 17(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000337>
- O'Neill. (2016). *TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE CHAIRED BY JIM O'NEILL*.
- Papp-Wallace, K. M., Bethel, C. R., Caillon, J., Barnes, M. D., Potel, G., Bajaksouzian, S., Rutter, J. D., Reghal, A., Shapiro, S., Taracila, M. A., Jacobs, M. R., Bonomo, R. A., Jacqueline, C., & Papp-Wallace, C. K. (2015). *Beyond Piperacillin-Tazobactam: Cefepime and AAI101 as a Potent-Lactam-Lactamase Inhibitor Combination) released a Global Action Plan to address*. <https://doi.org/10.1128/AAC>
- Payne, D. J. (2008). Microbiology: Desperately seeking new antibiotics. Em *Science* (Vol. 321, Número 5896, pp. 1644–1645). <https://doi.org/10.1126/science.1164586>
- Peng, L., Peng, C., Fu, S., & Qiu, Y. (2022). Adsorption-desorption and degradation of colistin in soils under aerobic conditions. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 243. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113989>
- Périchon, B., & Courvalin, P. (2009). VanA-type vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Em *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (Vol. 53, Número 11, pp. 4580–4587). <https://doi.org/10.1128/AAC.00346-09>
- Pöntinen, A. K., Top, J., Arredondo-Alonso, S., Tonkin-Hill, G., Freitas, A. R., Novais, C., Gladstone, R. A., Pesonen, M., Meneses, R., Pesonen, H., Lees, J. A., Jamroz, D., Bentley, S. D., Lanza, V. F., Torres, C., Peixe, L., Coque, T. M., Parkhill, J., Schürch, A. C., ... Corander, J. (2021). Apparent nosocomial adaptation of *Enterococcus faecalis* predates the modern hospital era. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21749-5>
- Principe, L., Lupia, T., Andriani, L., Campanile, F., Carcione, D., Corcione, S., De Rosa, F. G., Luzzati, R., Stroffolini, G., Steyde, M., Decorti, G., & Di Bella, S. (2022). Microbiological, Clinical, and PK/PD Features of the New Anti-Gram-Negative Antibiotics: β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in Combination and Cefiderocol—An All-Inclusive Guide for Clinicians. Em *Pharmaceuticals* (Vol. 15, Número 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ph15040463>

- Pulingam, T., Parumasivam, T., Gazzali, A. M., Sulaiman, A. M., Chee, J. Y., Lakshmanan, M., Chin, C. F., & Sudesh, K. (2022). Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. Em *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 170). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106103>
- Qing, Y., Cheng, L., Li, R., Liu, G., Zhang, Y., Tang, X., Wang, J., Liu, H., & Qin, Y. (2018). Potential antibacterial mechanism of silver nanoparticles and the optimization of orthopedic implants by advanced modification technologies. Em *International Journal of Nanomedicine* (Vol. 13, pp. 3311–3327). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJN.S165125>
- Ramos, S., Silva, V., Dapkevicius, M. de L. E., Igrejas, G., & Poeta, P. (2020). Enterococci, from harmless bacteria to a pathogen. Em *Microorganisms* (Vol. 8, Número 8, pp. 1–12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081118>
- Rawson, T. M., Moore, L. S. P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases*, 71(9), 2459–2468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
- Rex, J. H., Fernandez Lynch, H., Cohen, I. G., Darrow, J. J., & Outterson, K. (2019). Designing development programs for non-traditional antibacterial agents. Em *Nature Communications* (Vol. 10, Número 1). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11303-9>
- Reza, A., Mark Sutton, J., & Rahman, K. M. (2019). Effectiveness of efflux pump inhibitors as biofilm disruptors and resistance breakers in gram- negative (ESKAPEE) bacteria. Em *Antibiotics* (Vol. 8, Número 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040229>
- Robinson, T. P., Bu, D. P., Carrique-Mas, J., Fèvre, E. M., Gilbert, M., Grace, D., Hay, S. I., Jiwakanon, J., Kakkar, M., Kariuki, S., Laxminarayan, R., Lubroth, J., Magnusson, U., Ngoc, P. T., Van Boeckel, T. P., & Woolhouse, M. E. J. (2016). Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. Em *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (Vol. 110, Número 7, pp. 377–380). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trw048>
- Rodvold, K. A., Gotfried, M. H., Chugh, R., Gupta, M., David, H., Bhatia, A., & Associates, ; Pulmonary. (2017). *Comparison of Plasma and Intrapulmonary*

- Concentrations of Nafithromycin (WCK 4873) in Healthy Adult Subjects.*
<https://doi.org/10.1128/AAC.01096-17>
- Rutherford, S. T., & Bassler, B. L. (2012). Bacterial quorum sensing: Its role in virulence and possibilities for its control. Em *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* (Vol. 2, Número 11). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012427>
- Sachi, S., Ferdous, J., Sikder, M. H., & Azizul Karim Hussani, S. M. (2019). Antibiotic residues in milk: Past, present, and future. Em *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research* (Vol. 6, Número 3, pp. 315–332). Network for the Veterinarians of Bangladesh. <https://doi.org/10.5455/javar.2019.f350>
- Santajit, S., & Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Em *BioMed Research International* (Vol. 2016). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>
- Seil, J. T., & Webster, T. J. (2012). Antimicrobial applications of nanotechnology: Methods and literature. Em *International Journal of Nanomedicine* (Vol. 7, pp. 2767–2781). <https://doi.org/10.2147/IJN.S24805>
- Sellarès-Nadal, J., Burgos, J., Falcó, V., & Almirante, B. (2020). Investigational and experimental drugs for community-acquired pneumonia: The current evidence. Em *Journal of Experimental Pharmacology* (Vol. 12, pp. 529–538). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/JEP.S259286>
- Sheu, C. C., Chang, Y. T., Lin, S. Y., Chen, Y. H., & Hsueh, P. R. (2019). Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An update on therapeutic options. Em *Frontiers in Microbiology* (Vol. 10, Número JAN). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00080>
- Siddiqi, K. S., Husen, A., & Rao, R. A. K. (2018). A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties. Em *Journal of Nanobiotechnology* (Vol. 16, Número 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0334-5>
- Singer, A. C., Shaw, H., Rhodes, V., & Hart, A. (2016). Review of antimicrobial resistance in the environment and its relevance to environmental regulators. Em *Frontiers in Microbiology* (Vol. 7, Número NOV). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01728>
- Speksnijder, D. C., Mevius, D. J., Bruschke, C. J. M., & Wagenaar, J. A. (2015). Reduction of veterinary antimicrobial use in the Netherlands. The dutch success

- model. *Zoonoses and Public Health*, 62(s1), 79–87.
<https://doi.org/10.1111/zph.12167>
- Spellberg, B. (2014). *The future of antibiotics*. <http://ccforum.com/content/18/3/228>
- Speziale, P., & Pietrocola, G. (2021). Monoclonal antibodies targeting surface-exposed and secreted proteins from staphylococci. Em *Vaccines* (Vol. 9, Número 5). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/vaccines9050459>
- Sulayyim, H. J. Al, Ismail, R., Hamid, A. Al, & Ghafar, N. A. (2022). Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review. Em *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 19, Número 19). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/ijerph191911931>
- Surur, A. S., & Sun, D. (2021). Macrocyclic-Antibiotic Hybrids: A Path to Clinical Candidates. Em *Frontiers in Chemistry* (Vol. 9). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2021.659845>
- Timsina, R., Shrestha, U., Singh, A., & Timalina, B. (2021). Inducible clindamycin resistance and erm genes in Staphylococcus aureus in school children in Kathmandu, Nepal. *Future Science OA*, 7(1). <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0092>
- Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G. (2015). Staphylococcus aureus infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603–661.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>
- Tsai, C. W., & Morris, S. (2015). Approval of Raxibacumab for the treatment of inhalation anthrax under the US food and drug administration «Animal Rule». *Frontiers in Microbiology*, 6(DEC). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01320>
- Turovskiy, Y., Kashtanov, D., Paskhover, B., & Chikindas, M. L. (2008). *Quorum Sensing: Fact, Fiction, and Everything in Between*.
- Weiland-Bräuer, N. (2021). Friends or foes—microbial interactions in nature. Em *Biology* (Vol. 10, Número 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/biology10060496>
- WHO. (2022). 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240047655>
- WHO. (2014). Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748>
- WHO. (2017). WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

- Wittke, F., Vincent, C., Chen, J., Heller, B., Kabler, H., Overcash, J. S., Leylaverigne, F., & Dieppois, G. (2020). *Afabicin, a First-in-Class Antistaphylococcal Antibiotic, in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Clinical Noninferiority to Vancomycin/Linezolid*. <https://doi.org/10>
- World Bank. (2017). *DRUG-RESISTANT INFECTIONS A Threat to Our Economic Future*. www.worldbank.org
- Xu, Y., Li, H., Li, X., & Liu, W. (2023). What happens when nanoparticles encounter bacterial antibiotic resistance? Em *Science of the Total Environment* (Vol. 876). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162856>
- Yamamoto, B. J., Shadiack, A. M., Carpenter, S., Sanford, D., Henning, L. N., Gonzales, N., O'Connor, E., Casey, L. S., & Serbina, N. V. (2016). Obiltoxaximab prevents disseminated *Bacillus anthracis* infection and improves survival during pre- and postexposure prophylaxis in animal models of inhalational anthrax. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(10), 5796–5805. <https://doi.org/10.1128/AAC.01102-16>
- Young, T. M., Bray, A. S., Nagpal, R. K., Caudell, D. L., Yadav, H., & Zafar, M. A. (2020). Animal model to study *klebsiella pneumoniae* gastrointestinal colonization and host-to-host transmission. *Infection and Immunity*, 88(11). <https://doi.org/10.1128/IAI.00071-20>
- Zaheer, R., Cook, S. R., Barbieri, R., Goji, N., Cameron, A., Petkau, A., Polo, R. O., Tymensen, L., Stamm, C., Song, J., Hannon, S., Jones, T., Church, D., Booker, C. W., Amoako, K., Van Domselaar, G., Read, R. R., & McAllister, T. A. (2020). Surveillance of *Enterococcus* spp. reveals distinct species and antimicrobial resistance diversity across a One-Health continuum. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61002-5>
- Zurawski, D. V., & McLendon, M. K. (2020). Monoclonal antibodies as an antibacterial approach against bacterial pathogens. Em *Antibiotics* (Vol. 9, Número 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040155>

