

Artigo Original

Open Access

Efetividade, eficácia e segurança de ceftazidima-avibactam e ceftolozano-tazobactam na população pediátrica: Protocolo de revisão sistemática com metanálise

Thaís Aguiar GOUVÊA¹ , Paula PIMENTA-DE-SOUZA¹ , Alice RAMOS-SILVA¹ ,
Fernando FERNANDEZ-LLIMOS² , Elisangela Costa LIMA¹ 

¹Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; ²Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Autor correspondente: Gouvêa TA, thaisaguiar93@gmail.com

Data de submissão: 04-08-2025 Data de reapresentação: 27-10-2025 Data de aceite: 31-10-2025

Revisão por pares duplo cego

Resumo

Objetivo: Este protocolo descreve uma revisão sistemática com metanálise e construção de mapa de lacunas de evidência, com o objetivo de avaliar a eficácia, efetividade e segurança das combinações antibióticas ceftazidima-avibactam e ceftolozano-tazobactam em crianças e adolescentes hospitalizados com infecções causadas por microrganismos multirresistentes (MDRs). A população pediátrica é especialmente vulnerável devido à escassez de dados farmacológicos, uso *off-label* e crescente resistência antimicrobiana. **Métodos:** A revisão está registrada na plataforma PROSPERO (CRD420251025715) e seguirá as diretrizes da *Cochrane Collaboration*. Serão incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais (coorte, caso-controle, série e relatos de caso), envolvendo crianças de 0 a 18 anos com infecções intra-abdominais complicadas, urinárias complicadas, pneumonia hospitalar (com ou sem ventilação mecânica) ou bacteremia. Os comparadores serão antibióticos intravenosos com indicações similares. A busca será realizada nas bases MEDLINE, Embase, CENTRAL, LILACS, Scopus, Web of Science, Epistemonikos e Scielo, sem restrição de idioma ou data. Dois revisores independentes conduzirão a seleção, extração e avaliação de viés com as ferramentas RoB 2, ROBINS-I, JBI. A qualidade dos estudos incluídos será realizada conforme o GRADE. A metanálise usará modelo de efeitos aleatórios. Heterogeneidade será avaliada por estatística I^2 . Será também elaborado um mapa de lacunas de evidência. O gráfico será gerado no RStudio, cruzando intervenções com desfechos e codificando os tipos de estudo por cor e densidade de evidência. **Resultados esperados:** Espera-se identificar a quantidade, qualidade e distribuição das evidências disponíveis, além de destacar lacunas críticas no conhecimento para subsidiar decisões clínicas e orientar pesquisas futuras.

Palavras-chave: ceftazidima, avibactam, tazobactam, pediatria, resistência a medicamentos.

Effectiveness and safety of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam in the pediatric population: Systematic review and meta-analysis protocol

Abstract

Objectives: This protocol describes a systematic review with meta-analysis and evidence gap map to evaluate the efficacy, effectiveness, and safety of the antibiotic combinations ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam in hospitalized children and adolescents with infections caused by multidrug-resistant organisms (MDROs). Pediatric patients are especially vulnerable to adverse outcomes due to limited pharmacological data, off-label drug use, and increasing antimicrobial resistance. **Methods:** The review is registered on PROSPERO (CRD420251025715) and follows *Cochrane Collaboration*. Eligible studies include randomized controlled trials, observational studies (cohort and case-control and case reports), involving children aged 0–18 years with complicated intra-abdominal infections, urinary tract infections, hospital-acquired or ventilator-associated pneumonia, or bacteremia. Comparators will include other intravenous antibiotics with similar indications. Searches will be conducted in MEDLINE, Embase, CENTRAL, LILACS, Scopus, Web of Science, Epistemonikos, and Scielo, with no language or date restrictions. Two reviewers will independently perform screening, data extraction, and risk-of-bias assessment using RoB 2, ROBINS-I, JBI, as appropriate. The quality of the studies included will be assessed according to GRADE. Meta-analyses will be performed using a random-effects model. Heterogeneity will be assessed through the I^2 statistics. In addition to the random-effects meta-analysis, an evidence gap map will be developed using RStudio. The visual matrix will cross interventions with outcomes, where colored bubbles will represent study designs and density of evidence. **Expected Results:** Identify the scope, quality, and gaps in the current literature regarding these antimicrobial combinations in pediatric populations. The visual mapping will support decision-making and help prioritize areas for future research.

Keywords: ceftazidime, avibactam, tazobactam, pediatrics, drug resistance, microbial.



Introdução

A prática clínica baseada em evidências consolidou-se como pilar para decisões terapêuticas seguras e eficazes, especialmente em contextos desafiadores como a terapêutica pediátrica^{1,2}. A escassez de estudos nessa população, aliada à complexidade farmacológica, frequentemente resulta no uso *off-label* de medicamentos, o que eleva o risco de eventos adversos e pode comprometer a segurança do paciente²⁻⁴.

No ambiente hospitalar pediátrico, esses riscos são potencializados pela vulnerabilidade fisiológica das crianças e pela complexidade das terapias empregadas⁴. Esse cenário torna-se ainda mais crítico diante da crescente resistência bacteriana (RA), que ameaça a efetividade dos antimicrobianos convencionais⁵. Como resposta, observa-se o uso progressivo de antimicrobianos de última linha em crianças e adolescentes hospitalizados, muitas vezes sem respaldo científico robusto⁶.

Entre os principais agentes de infecções graves em pediatria destacam-se *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, frequentemente produtores de β -lactamases e associados à multirresistência, com elevados índices de morbimortalidade⁶. Nesses casos, combinações como ceftazidima-avibactam (C/A) e ceftolozano-tazobactam (C/T) têm se mostrado alternativas terapêuticas promissoras. Ambos foram aprovados para uso pediátrico pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2019, pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2020 e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2021, conforme informações oficiais dessas agências regulatórias, reforçando que tratam-se de opções relativamente recentes em comparação a outros antimicrobianos.

É importante esclarecer que esses agentes não são utilizados exclusivamente em regime *off-label* na pediatria. O ceftazidima-avibactam é indicado em pacientes a partir de 3 meses de idade, enquanto o ceftolozano-tazobactam possui aprovação para todas as faixas etárias pediátricas, segundo o bulário eletrônico da ANVISA (2021) e as aprovações concedidas pelo FDA (2019) e pela EMA (2020).

O uso *off-label* pode ocorrer, contudo, em situações em que a indicação clínica ou o sítio da infecção não estejam contemplados em bula. Exemplos incluem o tratamento de infecções primárias de corrente sanguínea, ou em determinados casos de osteomielite e meningite, situações para as quais não há registro específico para C/A ou C/T, apesar de seu uso ser reportado em prática clínica^{7,8}.

Pacientes pediátricos hospitalizados, sobretudo em unidades de terapia intensiva (UTIs), apresentam risco aumentado de infecção por microrganismos multirresistentes (MDRs) em virtude da imaturidade imunológica, do uso prolongado de antibióticos empíricos e da exposição a procedimentos invasivos⁵. A escassez de dados clínicos robustos sobre o uso de C/A e C/T nessa população dificulta a elaboração de protocolos assistenciais seguros e atualizados^{9,10}.

Além da avaliação da eficácia e efetividade dessas terapias, é crucial identificar lacunas no conhecimento científico, considerando as limitações na produção de evidências clínicas voltadas à população pediátrica^{1,2}. Nesse contexto, os mapas de evidências configuram uma ferramenta metodológica inovadora para organizar e sintetizar o conhecimento disponível, identificar áreas prioritárias de pesquisa e apoiar decisões clínicas¹¹.

Diferentemente das revisões sistemáticas tradicionais, essa abordagem permite uma visão panorâmica da distribuição, qualidade e tipos de estudos disponíveis^{11,12}, sendo particularmente útil em populações negligenciadas, como a pediátrica.

Diante disso, o presente artigo descreve a estrutura metodológica de um protocolo de revisão sistemática integrada à construção de um mapa de lacunas de evidência, registrado na plataforma PROSPERO, com o objetivo de analisar o uso de C/A e C/T em crianças e adolescentes hospitalizados com infecções por MDRs.

Métodos

Registro e afiliação

O protocolo foi registrado na base PROSPERO sob o número CRD420251025715. A revisão será conduzida por equipe do Laboratório de Farmacoepidemiologia e Farmácia Clínica (Laffclin), da Universidade Federal do Rio de Janeiro, com apoio do Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. A elaboração do protocolo baseou-se nas recomendações da *Cochrane Collaboration*¹², *Campbell Collaboration*¹³, e foi relatado de acordo com as diretrizes do PRISMA-P¹⁴.

Pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa foi formulada com base no acrônimo PICOS: Em crianças e adolescentes hospitalizados com infecções graves por microrganismos multirresistentes (P), o tratamento com ceftazidima-avibactam (C/A) ou ceftolozano-tazobactam (C/T) (I), comparado a outros antimicrobianos intravenosos (C), está associado a diferenças em mortalidade, cura clínica, cura microbiológica e eventos adversos (O), considerando estudos experimentais e observacionais (S)?

Critérios de elegibilidade

A seleção dos estudos para a revisão sistemática foi pautada por critérios PICOS (População, Intervenção, Comparação, Desfechos e Tipo de Estudo), nos idiomas inglês, português e espanhol, sem restrição de data de publicação, visando identificar a literatura mais abrangente e relevante, conforme Tabela 1.

Estratégia de busca

As buscas serão realizadas nas bases PubMed/MEDLINE, Cochrane CENTRAL, LILACS, Scopus, Web of Science, Epistemonikos e Scielo. Serão utilizados descritores controlados (MeSH/DeCS) combinados por operadores booleanos, sem restrição de data, mas limitados aos idiomas inglês, português e espanhol. Estratégias completas encontram-se na Tabela 2. A busca em literatura cinzenta e a revisão manual de listas de referências dos artigos incluídos não serão realizadas, devido à alta especificidade da população-alvo e ao objetivo de síntese centrado em evidências clínicas de maior robustez, conforme literatura, o impacto de incluí-las é pequeno¹⁵. Esta decisão visa priorizar fontes indexadas, reduzir o risco de viés de seleção e otimizar a reprodutibilidade.

Tabela 1. Critérios de elegibilidade dos estudos.

Critério	Descrição
População	Crianças e adolescentes hospitalizados (0 até 18 anos) com infecções intra-abdominais complicadas, infecções do trato urinário complicadas, pneumonia hospitalar (associada ou não à ventilação mecânica), ou bacteremia.
Intervenções	Ceftazidima-avibactam e ceftolozano-tazobactam administrados por via intravenosa.
Comparadores	Antibióticos intravenosos com indicação similar.
Desfechos	Mortalidade em 30 dias (primário), cura clínica, cura microbiológica e eventos adversos (secundários).
Tipo de estudos	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais (coorte, caso-controle e relatos de casos).

Tabela 2. Bases de dados e estratégias de buscas utilizadas.

Base de dados	Estratégia de busca
Pubmed	((("avibactam"[TIAB] OR "avibactam"[NM]) AND ("ceftazidime"[MH] OR "ceftazidime"[TIAB]) OR "avibactam, ceftazidime drug combination"[NM]) OR ("tazobactam"[MH] OR "tazobactam"[TIAB]) AND ("ceftolozane"[NM] OR "ceftolozane"[TIAB]) OR "ceftolozane, tazobactam drug combination"[NM])) AND ("child"[MH] OR "child"[TIAB] OR "children"[TIAB] OR "pediatric*"[TIAB] OR "pediatrics"[MH] OR "neonates"[TIAB] OR "Infant, Newborn"[MH])
Scopus	TITLE-ABS ((("avibactam" AND "ceftazidime") OR ("tazobactam" AND "ceftolozane")) AND ("child" OR "children" OR "pediatric*" OR "neonate*" OR "Infant, Newborn"))
Central	((("avibactam, ceftazidime drug combination" OR "ceftazidime/avibactam" OR "ceftazidime-avibactam" OR "avibactam-ceftazidime") AND (Children OR Pediatrics OR Neonate OR Infant OR Child)) ((("ceftolozane, tazobactam drug combination" OR "ceftolozane/tazobactam" OR "ceftolozane-tazobactam" OR "tazobactam-ceftolozane" OR "ceftolozane") AND (Children OR Pediatrics OR Neonate OR Infant OR Child))
Epistemonikos	(title:((((("avibactam" AND "ceftazidime") OR ("tazobactam" AND "ceftolozane")) AND ("child" OR "children" OR "pediatric*" OR "neonate*" OR "Infant, Newborn")))) OR abstract:((((("avibactam" AND "ceftazidime") OR ("tazobactam" AND "ceftolozane")) AND ("child" OR "children" OR "pediatric*" OR "neonate*" OR "Infant, Newborn")))))
Lilacs	(((((("avibactam" AND "ceftazidime") OR ("tazobactam" AND "ceftolozane")) AND ("child" OR "children" OR "pediatric*" OR "neonate*" OR "Infant, Newborn"))) OR (((("avibactam" AND "ceftazidime") OR ("tazobactam" AND "ceftolozane")) AND ("niño*" OR "pediatric*" OR "neonato*" OR "recien nacido"))) OR (((("avibactam" AND "ceftazidima") OR ("tazobactam" AND "ceftolozane")) AND ("menino*" OR "pediatric*" OR "neonato*" OR "criança*"))
Web of Science	TS=(((("avibactam" AND "ceftazidime") OR ("tazobactam" AND "ceftolozane")) AND ("child" OR "children" OR "pediatric*" OR "neonate*" OR "Infant, Newborn"))
Scielo	((("avibactam"[TIAB] OR "avibactam"[NM]) AND ("ceftazidime"[MH] OR "ceftazidime"[TIAB]) OR "avibactam, ceftazidime drug combination"[NM]) OR ("tazobactam"[MH] OR "tazobactam"[TIAB]) AND ("ceftolozane"[NM] OR "ceftolozane"[TIAB]) OR "ceftolozane, tazobactam drug combination"[NM])) AND ("child"[MH] OR "child"[TIAB] OR "children"[TIAB] OR "pediatric*"[TIAB] OR "pediatrics"[MH] OR "neonates"[TIAB] OR "Infant, Newborn"[MH])

Critérios de inclusão e exclusão

Serão incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (coorte, caso-controle, série e relatos de caso) que avaliem pacientes pediátricos (0 até 18 anos) hospitalizados, tratados com C/A ou C/T, acometidos por pelo menos uma das seguintes infecções: intra-abdominais complicadas, urinárias complicadas, pneumonia hospitalar ou associada à ventilação mecânica, ou bacteremia. Os estudos devem relatar ao menos um dos seguintes desfechos: mortalidade em 30 dias (primário), cura clínica, cura microbiológica ou eventos adversos (secundários).

Serão excluídos estudos publicados em caracteres não romanos, estudos de revisões, cartas e comentários. Além disso, também optou por indicar exclusão de estudos com crianças em terapia de substituição renal; pacientes pediátricos com tuberculose; com condição oncológica ou neutropênicos; pacientes com nefropatia e pacientes com hepatopatia.

Processo de seleção e extração

Será utilizado o EndNote para a remoção de duplicatas e uma planilha de Excel para organização da triagem dos estudos. Previamente a triagem, dois revisores independentes farão avaliação de concordância, estimada por meio do coeficiente Kappa e após atingir um valor satisfatório (>0,7), realizarão a triagem de títulos e resumos, seguida da leitura integral dos artigos elegíveis. Divergências serão resolvidas por consenso ou, em caso de discordância persistente, por um terceiro revisor.

A extração de dados também será realizada em duplas independentes, monitoradas por um terceiro revisor, utilizando uma planilha padronizada. Antes da extração os revisores passarão por um teste piloto com extração de informações de dois artigos, que será avaliada adequação do formulário utilizado. Após o teste piloto, serão extraídas as seguintes informações na planilha padronizada: (i) características gerais (autores, ano, país, desenho do estudo); (ii)

características da população (idade, sexo, peso, sítio de infecção); (iii) intervenções (C/A ou C/T, dose, duração de tratamento, frequência de administração); (iv) comparadores (antimicrobianos utilizados, dose, duração); (v) desfechos avaliados (mortalidade, cura clínica, cura microbiológica, eventos adversos); (vi) informações metodológicas relevantes para avaliação da qualidade.

Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos será sistematicamente avaliada por pares de forma independente, empregando ferramentas específicas para cada tipo de estudo. Para ensaios clínicos randomizados, será utilizada ferramenta RoB 2.0 (*Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials*)¹⁶. Para os estudos de coorte, propõe-se que a avaliação seja por meio da ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions*)¹⁷. Para estudos de caso-controle e séries e relato de casos, serão utilizados os respectivos *checklists* do JBI: *Checklist for Case Control Studies*¹⁸ e *Critical Appraisal Checklist for Case Reports*¹⁹, conforme Tabela 3. Além disso, a qualidade global da evidência para cada desfecho será classificada de acordo com a metodologia GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations), permitindo identificar a robustez e a confiabilidade dos achados.

Análise estatística

A análise estatística será conduzida de forma abrangente, incorporando medidas de efeito e técnicas de metanálise. Para desfechos dicotômicos, serão utilizadas razões de chances - *odds ratio* (OR) - com intervalos de confiança (IC) de 95%, estimando a magnitude e a precisão dos efeitos do tratamento.

As metanálises utilizarão modelos de efeitos aleatórios, devido à heterogeneidade clínica e metodológica esperada entre os estudos. A heterogeneidade será avaliada por meio do teste Q de Cochran e da estatística I², sendo valores acima de 50% indicativos de heterogeneidade moderada a alta.

Serão realizadas análises de sensibilidade para testar a robustez dos resultados, incluindo a exclusão de estudos com alto risco de viés e a comparação entre modelos de efeitos fixos e aleatórios.

Quando apropriado, serão conduzidas meta-regressões para explorar o impacto de variáveis dos estudos nos efeitos observados, como idade média dos participantes, dose do medicamento e presença de comorbidades. Também serão realizadas análises de subgrupos com base no tipo de infecção, faixa etária, regime terapêutico e delineamento do estudo.

Além disso, para estudos sem grupo comparador (como séries de casos), será realizada metanálise de braço único, agregando

proporções de desfechos clínicos de interesse (por exemplo, taxa de cura, eventos adversos) com transformação de Freeman-Tukey ou logit, quando necessário, para estabilização da variância. Os resultados serão apresentados como proporções agrupadas (pooled proportions) com IC de 95% sob modelos de efeitos aleatórios. Quando a metanálise não for possível devido à heterogeneidade ou número insuficiente de estudos, os achados serão sintetizados de forma narrativa ou descritiva, seguindo critérios de consistência e relevância clínica.

Mapeamento de lacunas de evidência

Após extração dos artigos incluídos na revisão sistemática, será elaborado um mapa, para identificação das lacunas de evidências para a pergunta de estudo, em formato de gráfico de bolhas, com auxílio do pacote ggplot2 na interface do RStudio^{20,21}. A proposta é mostrar visualmente a matriz intervenção versus desfecho e, na interseção, os estudos existentes, classificando-os por tipo de desenho de estudo, que serão representados com cores diferentes, conforme a metodologia descrita pelo *German Institute for Development Evaluation* (DEval) em seu guia sobre Evidence Gap Maps. Essa abordagem permitirá uma visualização gráfica da distribuição do conhecimento científico sobre o tema abordado. O desenvolvimento do mapa de evidências será baseado nas seguintes etapas:

I. Estratégia de Busca e Critérios de Inclusão e Exclusão: Será utilizada a mesma estratégia, bases de dados e critérios definidos para a revisão sistemática.

II. Codificação e Categorização: Uma tabela será criada com linhas representando as intervenções (Ceftazidima/Avibactam e Ceftolozano/Tazobactam) e colunas representando os desfechos. Propõe-se que também sejam avaliados os desenhos de estudo e as infecções tratadas.

III. Avaliação do Risco de Viés e Qualidade da Evidência: Os estudos incluídos serão avaliados quanto ao risco de viés por meio de ferramentas apropriadas ao desenho (por exemplo, ROB-2 para ensaios clínicos randomizados e ROBINS-I para estudos observacionais). Além disso, a qualidade global da evidência para cada desfecho será classificada de acordo com a metodologia GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*), permitindo identificar a robustez e a confiabilidade dos achados.

IV. Visualização: O eixo x será representado pelo desfecho e o eixo y, pela intervenção (medicamento utilizado). Na interseção haverá bolhas com diferentes cores indicando os desenhos de estudos encontrados, e o tamanho de cada bolha representará a densidade de estudos para cada desfecho. As bolhas também serão anotadas com informações sobre o nível de evidência (GRADE) e risco de viés, permitindo uma interpretação mais abrangente do panorama científico.

Tabela 3. Instrumentos de avaliação da qualidade metodológica por tipo de estudo incluído.

Tipo de estudo	Ferramenta de avaliação da qualidade metodológica
Ensaios clínicos randomizados	RoB 2.0 (<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials</i>)
Estudos de coorte	ROBINS-I (<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions</i>)
Estudos caso-controle	JBI <i>Checklist for Case Control Studies</i>
Série e Relatos de caso	JBI <i>Critical Appraisal Checklist for Case Reports</i>

Considerações Finais

Espera-se que esta revisão sistemática com metanálise, integrada à elaboração de um mapa de lacunas de evidência, contribua para a consolidação do conhecimento científico sobre a segurança, eficácia e efetividade das combinações ceftazidima/avibactam e ceftolozano/tazobactam em crianças e adolescentes hospitalizados com infecções graves. A investigação será conduzida com metodologia rigorosa, em conformidade com o manual da Cochrane, e os resultados serão apresentados de acordo com a declaração PRISMA, de modo a subsidiar decisões clínicas, apoiar o uso racional desses antimicrobianos em contextos pediátricos e fundamentar diretrizes terapêuticas baseadas em evidências.

A construção de um mapa de evidências permitirá não apenas identificar áreas com maior robustez científica, mas também revelar lacunas críticas de conhecimento, orientando o desenvolvimento de futuras pesquisas, em especial ensaios clínicos e estudos de mundo real com delineamentos robustos. Além disso, os achados poderão fornecer subsídios técnicos para processos de avaliação de tecnologias em saúde e apoiar a formulação de políticas públicas relacionadas ao manejo de infecções graves em populações pediátricas, por exemplo ao orientar decisões sobre protocolos clínicos e alocação de recursos em estratégias de enfrentamento da resistência antimicrobiana.

Fontes de financiamento

Este trabalho foi realizado com fomento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro Carlos Chagas Filho (Faperj) (bolsa nº E-26/201.373/2022).

Colaboradores

TG, AR, EC e FFL contribuíram para a concepção da questão de pesquisa. TG, PP, AR, FFL e EC contribuíram para o desenvolvimento de estratégias de busca, critérios de elegibilidade e metodologia para síntese de dados. TG, PP, AR, FFL e EC contribuíram para a elaboração do protocolo e aprovaram a versão final deste. Todos os autores contribuirão para avaliar e selecionar estudos, extrair e analisar dados, bem como ler e aprovar o manuscrito final.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse relacionados à este trabalho.

Artificial intelligence (AI) systems

O ChatGPT (OpenAI) foi utilizado para auxiliar na revisão linguística do manuscrito. Todas as sugestões geradas foram cuidadosamente avaliadas.

Referências

1. Lehan E, Leahy-Warren P, O’Riordan C, *et al.* Evidence-based practice education for healthcare professions: an expert view. *BMJ Evid Based Med.* 2019;24(3):103-108. doi:10.1136/bmjebm-2018-111019
2. Meng M, Zhou Q, Lei W, *et al.* Recommendations on Off-Label Drug Use in Pediatric Guidelines. *Front Pharmacol.* 2022;13:892574. doi:10.3389/fphar.2022.892574
3. Tang L, Zhao K, Hou N. Off-label use of antimicrobials among hospitalized children: a retrospective study of 3,406 patients. *Front Microbiol.* 2023;14:1173042. doi:10.3389/fmicb.2023.1173042
4. Romandini A, Pani A, Schenardi PA, *et al.* Antibiotic Resistance in Pediatric Infections: Global Emerging Threats, Predicting the Near Future. *Antibiotics.* 2021;10(4):393. doi:10.3390/antibiotics10040393
5. Fanelli U, Chiné V, Pappalardo M, *et al.* Improving the Quality of Hospital Antibiotic Use: Impact on Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Children. *Front Pharmacol.* 2020;11:745. doi:10.3389/fphar.2020.00745
6. Rodriguez BA, Girotto JE, Nicolau DP. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: novel therapy for multidrug-resistant gram-negative infections in children. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(2):97-109. doi:10.2174/1573396314666181127124112
7. TammaPD, AitkenSL, BonomoRA, *et al.* Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):e169-e183. doi:10.1093/cid/ciaa1478
8. Olney KB, Thomas JK, Johnson WM. Review of novel β -lactams and β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations with implications for pediatric use. *Pharmacotherapy.* 2023;43(7):713-731. doi:10.1002/phar.2782
9. Labé P, Husain M, Parize P, *et al.* Evaluation of Ceftazidime-avibactam and Ceftolozane-tazobactam Prescriptions in a Tertiary Hospital for Children in France: An Observational Study, 2017-2022. *Pediatr Infect Dis J.* 2025;44(7):630-636. doi:10.1097/INF.0000000000004768
10. Perruccio K, D’Amico MR, Baretta V, *et al.* Ceftolozane/Tazobactam and Ceftazidime/Avibactam: An Italian Multi-center Retrospective Analysis of Safety and Efficacy in Children With Hematologic Malignancies and Multi-drug Resistant Gram-negative Bacteria Infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(12):994-996. doi:10.1097/INF.0000000000003716
11. Mlake-Lye IM, Hempel S, Shanman R, *et al.* What is an evidence map? A systematic review of published evidence maps and their definitions, methods, and products. *Syst Rev.* 2016;5:28. doi:10.1186/s13643-016-0204-x

12. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 6.5. Chichester : Cochrane; 2024.
13. Campbell F, Tricco AC, Munn Z, *et al.* Mapping reviews, scoping reviews, and evidence and gap maps (EGMs): the same but different—the “Big Picture” review family. Syst Rev. 2023;12:45. doi:10.1186/s13643-023-02178-5
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
15. Hartling L, Featherstone R, Nuspl M, *et al.* Grey literature in systematic reviews: a cross-sectional study of the contribution of non-English reports, unpublished studies and dissertations to the results of meta-analyses in child-relevant reviews. BMC Med Res Methodol. 2017;17(1):64. doi:10.1186/s12874-017-0347-z.
16. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. BMJ. 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
17. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
18. Joanna Briggs Institute. Checklist for Case Control Studies. Adelaide: JBI; 2020.
19. Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Checklist for Case Reports. Adelaide: JBI; 2020
20. Basu A. A tutorial on how to write evidence gap maps. Qeios. 2021; PPR622210. doi:10.32388/A58M1M
21. Wickham H. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis. Cham. Bern: Springer;2016. doi:10.1007/978-3-319-24277-4