ARTIGO ORIGINAL

Atividade in vitro de Meropenem/Vaborbactam e Imipenem/Relebactam contra *Klebsiella pneumoniae* produtora de Serino-Carbapenemases em um hospital terciário do Ceará

In vitro Activity of Meropenem/Vaborbactam and Imipenem/Relebactam Against Serine Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in a tertiary care hospital in Ceará, Brazil

Diogo Thomas Ferreira de Lima[1], Ítalo Lima da Costa Falcão[2], Thaís França Lopes[2], Cailane Jenife Vasconcelos[2], Antonia Gabriella de Souza Freitas[3], Natasha Maria Lima Pinheiro[4], José Martins Alcântara Neto[5], Maria do Carmo Soares de Azevedo Tavares[5], Gleiciane Moreira Dantas[5], Ila Fernanda Nunes Lima[5], Tiago Lima Sampaio[6], Paulo César Pereira de Sousa[5,7]

1. Farmacêutico da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 2. Discente do curso de Medicina, Universidade Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil. 3. Discente do curso de Farmácia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 4. Mestrado pelo Programa de Pós-graduação de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 5. Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, CE, Brasil. 6.Docente do curso de Farmácia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil. 7. Docente do curso de Medicina, Universidade Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil.

Resumo

Objetivo: avaliar a sensibilidade de cepas de K. pneumoniae produtoras de serino-carbapenemases às novas associações antimicrobianas Meropenem/Vaborbactam e Imipenem/Relebactam, desenvolvidas para o tratamento de infecções causadas por bactérias produtoras de carbapenemases. **Métodos**: foi realizado o teste de sensibilidade pelo método da fita gradiente de cada uma dessas combinações de antibióticos. Foram coletadas cepas a partir de julho de 2025, obtendo-se um total de 16 amostras, contendo isolados de K. pneumoniae, identificados pelo sistema VITEK 2, produtores de serino-carbapenemases, detectadas pela realização dos testes fenotípicos "mCIM", "eCIM" e CARBA-5. Foram testadas 16 fitas de meropenem-vaborbactam e 10 fitas de imipenem-relebactam. As cepas foram agrupadas quanto à sua susceptibilidade aos antibióticos utilizados na rotina e comparadas entre si. Foi considerado valor de significância $p < 0,05$. **Resultados:** a taxa de mortalidade dos pacientes do estudo foi de 13%, e os valores de concentração inibitória mínima encontrados foram variáveis entre 0,032 e 1,000 µg/mL para o meropenem-vaborbactam e 0,125 e 0,750 µg/mL para o imipenem-relebactam, não apresentando alterações consideráveis de acordo com o perfil de resistência bacteriana. **Conclusões:** este resultado mostra que as associações farmacológicas possuem considerável atividade in vitro contra às cepas bacterianas, visto que as concentrações inibitórias mínimas obtidas estão abaixo dos pontos de corte clínicos retirados do BrCAST.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*; enterobacteriaceae resistentes a carbapenêmicos; antibióticos beta-lactâmicos.

Abstract

Objective: tothe present study aimed to evaluate the susceptibility of serine-carbapenemase-producing K. pneumoniae strains to the novel antimicrobial combinations Meropenem/Vaborbactam and Imipenem/Relebactam, developed for the treatment of infections caused by carbapenemase-producing bactéria **Methods:** antimicrobial susceptibility testing was performed using the gradient strip method for each of these antibiotic combinations. Strains were collected starting in July 2025, yielding a total of 16 samples containing K. pneumoniae isolates identified by the VITEK 2 system as serine-carbapenemase producers, detected through the phenotypic tests mCIM, eCIM, and CARBA-5. A total of 16 Meropenem/Vaborbactam strips and 10 Imipenem/Relebactam strips were tested. The isolates were grouped according to their susceptibility to the antibiotics routinely used in clinical practice and compared with one another. A significance level of $p < 0.05$ was adopted. **Results**: the mortality rate among patients in the study was 13%, and the minimum inhibitory concentration (MIC) values observed ranged from 0.032 to 1.000 µg/mL for Meropenem/Vaborbactam and from 0.125 to 0.750 µg/mL for Imipenem/Relebactam, with no considerable variations according to the bacterial resistance profile. **Conclusions**: these findings demonstrate that the antimicrobial combinations exhibit considerable in vitro activity against the bacterial strains, as the minimum inhibitory concentrations obtained were below the clinical breakpoints established by BrCAST.

Keywords: lebsiella pneumoniae; carbapenem-resistant enterobacteriaceae; beta-lactam antibiotics.

INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), caracterizadas por afetarem pacientes internados em ambiente hospitalar, representam uma grave ameaça à saúde, complicando o quadro clínico, prolongando o tempo de internação e exigindo a utilização de antibióticos, o que contribui para a polifarmácia de pacientes internados em ambiente hospitalar[1].

No Brasil, em 2019, infecções causadas por microrganismos resistentes foram responsáveis por aproximadamente 33,2 mil óbitos, com dados indicando que a taxa de mortalidade

Correspondente: Diogo Thomas Ferreira de Lima. E-mail: dthomasfl1@gmail.com
Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse
Recebido em: 1 Jun 2026; Revisado em: 20 Set 2026; Aceito em:23 Set 026

hospitalar entre pacientes com IRAS é significativamente elevada, atingindo 66,7%, em contraste com 14,3% observados entre aqueles que não desenvolveram tais infecções, evidenciando o risco significativo à segurança dos pacientes internados[2,3].

Entre os principais micro-organismos causadores de IRAS, destaca-se a família de bactérias Enterobacteriaceae (enterobactérias), formada por bactérias que colonizam o trato intestinal de animais e humanos, como a *Klebsiella pneumoniae*, um dos principais agentes etiológicos de IRAS, capaz de causar infecções do trato urinário, pneumonias, bacteremias e meningites, apresentando uma taxa de mortalidade de 50% de pacientes com pneumonias[4-6].

Essa espécie bacteriana possui características morfológicas que contribuem para sua virulência, isto é, sua capacidade de causar infecções. Além disso, a K. pneumoniae ainda possui uma alta capacidade de desenvolver resistência bacteriana por diversos mecanismos, em especial pela síntese de enzimas que conseguem degradar ou inativar os antibióticos, como as beta-lactamases[6,7].

Esse grupo de enzimas é um mecanismo de resistência contra os antibióticos beta-lactâmicos e se dividem conforme sua forma de ação no grupo das serino-beta-lactamases (SBL), que utilizam resíduos de serina para executar sua ação, e no grupo das metalo-beta-lactamases (MBL), que utilizam íons de zinco8. Algumas dessas enzimas são capazes de oferecer resistência à última linha de beta-lactâmicos, os carbapenêmicos por isso chamadas de carbapenemases. Às infecções causadas por cepas produtoras dessas enzimas são necessários tratamentos mais complexos, que normalmente consistem de associações antimicrobianas, como beta-lactâmicos com inibidores de beta-lactamases ou polimixina B com aminoglicosídeos[6,9].

Devido a esses fatores, a Organização Mundial da Saúde classificou a K. pneumoniae como um dos patógenos de prioridade crítica para ações de vigilância e desenvolvimento de novos tratamentos[10]. Entre as opções terapêuticas desenvolvidas recentemente para o tratamento de cepas resistentes aos carbapenêmicos, cabe citar o desenvolvimento de novos inibidores de beta-lactamases, como o Vaborbactam e o Relebactam, que apresentam alta eficácia quando associados aos carbapenêmicos[11-13].

Dessa forma, as associações Meropenem/Vaborbactam (M/V) e Imipenem/Relebactam (I/R) surgem como novas opções a serem utilizadas nos serviços de saúde. Entretanto, sua implementação enfrenta limitações, como a falta de estudos locais para comprovar sua viabilidade.

Além disso, as estratégias terapêuticas utilizadas atualmente no tratamento de cepas produtoras de carbapenemase se baseiam na utilização de polimixina B, conhecidamente nefrotóxica, e Ceftazidima/Avibactam, que mostrou indícios de hepatotoxicidade em estudos anteriores[25]. Assim, notam-se limitações nos protocolos terapêuticos e a necessidade de busca por novas intervenções.

Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a sensibilidade in vitro de cepas de K. pneumoniae produtoras de serino-carbapenemases contra as novas associações antimicrobianas Meropenem/Vaborbactam e Imipenem/Relebactam, por meio da determinação das Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM).

MÉTODOS

Delineamento e local do estudo

Trata-se de um estudo experimental, de caráter quantitativo, realizado utilizando culturas positivas para *Klebsiella pneumoniae* oriundas de amostras biológicas de pacientes atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará.

Amostra e período do estudo

O número de testes disponíveis era de 16 testes para M/V e 10 testes para I/R. Dessa forma, foram coletadas amostras a partir de julho de 2025 até obter um total de 16 amostras. Para isso, foram incluídos pacientes que obtiveram cultura positiva para *Klebsiella pneumoniae*, com testes confirmatórios indicando a produção de serino-carbapenemases. Entre esses, foram excluídas as amostras duplicadas, obtidas de mesmo paciente.

Coleta de dados

Foram coletados sexo e idade dos pacientes, além de dados clínicos, como setor, amostra coletada, desfecho clínico e perfil de sensibilidade completo apresentado pelas cepas.

Testes realizados

A identificação das espécies e o antibiograma foram realizados, utilizando o sistema automatizado VITEK 2 (bioM'erieux™), com exceção dos testes de sensibilidade à polimixina B, que foram realizados por microdiluição em caldo utilizando o kit POLICIMBAC (PROBAC).

A presença de serino-carbapenemases foi determinada por meio dos testes fenotípicos “método de inativação de carbapenêmico modificado (mCIM)”, “método de inativação de carbapenêmico modificado com EDTA (eCIM)” e teste imunocromatográfico Ng-Test CARBA-5 (Laborclin).

As CIM das associações M/V e I/R foram determinadas por meio de fitas de E-test (Liofilchem). As fitas foram previamente testadas quanto à sua qualidade, utilizando cepas de referência *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA 1705 e ATCC BAA 2146 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27823 e ATCC MICB 1492023. Os resultados dos testes foram interpretados de acordo com os critérios fornecidos pelo BrCAST, que estabelece os pontos de corte para sensível, intermediário ou resistente[14].

Análise de dados

Os dados coletados foram expressos de forma absoluta e relativa em tabelas construídas, utilizando o Microsoft Excel 2019. O antibiograma dos isolados foi descrito utilizando a média aritmética das CIMs dos antibióticos e percentual de resistência. As CIM obtidas das associações M/V e I/R foram analisadas quanto à sua distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk. O perfil de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos clássicos, utilizados como opções terapêuticas, foi adotado como referência para a comparação das CIM das associações M/V e I/R, por meio do teste de Mann-Whitney e teste T de Student não pareado, utilizando o software IBM SPSS Statistics, versão 22. Foi adotado critério de significância $p < 0,05$.

Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao comitê de ética da instituição, seguindo todas as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde, por meio da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que incorpora projetos de pesquisa envolvendo seres humanos, sob Parecer de número 6.717.757 (CAAE: 77416324.0.0000.5045).

RESULTADOS

Foram testados isolados obtidos de 16 pacientes, em que 13 (81%) eram do sexo feminino. O tipo de amostra mais obtido foi de urina (n = 11, 69%), seguido de sangue (n = 4, 25%) e líquido abdominal (n = 1, 6%). Entre os pacientes, 7 (44%) estavam em atendimento relacionado a transplante renal, prestes a realizar a cirurgia ou sob acompanhamento pós- transplante, 4 (25%) estavam internados em clínica médica, 3 (19%) estavam em estado grave, sob atendimento de urgência (UTI e sala de recuperação) e 2 (13%) estavam aguardando outras cirurgias. Quanto ao desfecho clínico, 11 (69%) pacientes receberam alta da unidade, enquanto 2 (13%) evoluíram a óbito. Todos os dados referentes às internações estão descritos na tabela 1.

Tabela 1. Distribuição de dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes da pesquisa (n = 16).

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	3	18.75
Feminino	13	81,25
Material Biológico		
Urina	11	68,75
Sangue	4	25,00
Líquido Abdominal	1	6,25
Setor		
Urgência	3	18,75
Transplante Renal	7	43,75
Clínica Médica	4	25,00
Cirurgias	2	12,50
Desfecho		
Alta	11	68,75
Óbito	2	12,50
Não internados	2	12,50
Ainda internados	1	6,25

Fonte: elaborado pelo autor.

Todos os pacientes apresentavam infecções causadas por Klebsiella pneumoniae produtora de serino-carbapenemase. Foi realizado o perfil de sensibilidade dos isolados para uma diversidade de antibióticos, incluindo carbapenêmicos, cefalosporinas, aminoglicosídeos e outros. Todos os antibióticos testados foram listados na tabela 2. A resistência apresentada pelos isolados aos beta-lactâmicos é esperada visto que todas as cepas selecionadas são resistentes aos carbapenêmicos. Dessa forma, os únicos antibióticos que apresentaram eficácia foram a gentamicina, amicacina, polimixina B e Ceftazidima/Avibactam, este último mostrando-se sensível em 100% dos casos.

Tabela 2. Resultado médio dos antibióticos testados para as cepas do estudo (n = 16).

Antibiótico	CIM Média (µg/mL)	Ponto de corte clínico*	Percentual de Resistência (%)
Amicacina	8,5 ± 9,7	8	18,75
Ceftazidima/ Avibactam	1,0 ± 0,3	8	0,00
Aztreonam	>64,0	4	100,00
Gentamicina	10,8 ± 6,5	2	75,00
Meropenem	>16,0	8	100,00
Ertapenem	>8,0	0,5	100,00
Cefuroxima	>64,0	8	100,00
Ceftazidima	>64,0	4	100,00
Ceftriaxona	>64,0	2	100,00
Cefepima	>32,0	4	100,00
Ceftolozano/ Tazobactam	>32,0	2	100,00
Amoxicilina/ Ácido Clavulânico	>32,0	8	100,00
Ciprofloxacino	>4,0	0,5	100,00
Piperacilina/ Tazobactam	>128,0	8	100,00
Polimixina B	23,8 ± 31,2	2	37,50

* Valores de CIM até o ponto de corte são considerados sensíveis. Valores acima do ponto de corte são considerados resistentes. Valores retirados da tabela de pontos de corte clínicos, BrCAST, 2025.

Fonte: elaborado pelo autor

Todas as 16 cepas foram testadas para a combinação meropenem/vaborbactam, enquanto apenas 10 foram testadas para a combinação imipenem/relebactam. A análise das CIM obtidas, segundo a tabela de pontos de corte clínicos do BrCAST, confirmou sensibilidade para os isolados testados (CIM ≤ 8 µg/mL para M/V e CIM ≤ 2 µg/mL para I/R), com CIM média de 0,554 ± 0,33 µg/mL para o M/V e 0,415 ± 0,17 µg/mL para o I/R (BrCAST, 2025). Os resultados detalhados dos testes estão dispostos na tabela 3.

Tabela 3. Resultados obtidos dos testes dos novos antibióticos meropenem/vaborbactam e imipenem/relebactam.

Teste	Meropenem/Vaborbactam (µg/mL)	Interpretação*	Imipenem/Relebactam (µg/mL)	Interpretação*
Cepa 1	1	S	0,75	S
Cepa 2	0,19	S	0,5	S
Cepa 3	0,25	S	0,38	S
Cepa 4	0,5	S	0,25	S
Cepa 5	0,75	S	0,38	S
Cepa 6	0,75	S	0,38	S
Cepa 7	0,032	S	0,125	S
Cepa 8	0,75	S	0,5	S
Cepa 9	1	S	0,38	S
Cepa 10	0,75	S	0,5	S
Cepa 11	0,75	S	Não Testado	-
Cepa 12	0,5	S	Não Testado	-
Cepa 13	0,75	S	Não Testado	-
Cepa 14	0,094	S	Não Testado	-
Cepa 15	0,047	S	Não Testado	-
Cepa 16	0,75	S	Não Testado	-
CIM Média	0,554 ± 0,33		0,415 ± 0,17	
CIM50	0,75		0,38	
CIM90	1		0,5	
Distribuição**	Não paramétrica (p = 0,021)		Paramétrica (p = 0,410)	

* Interpretação realizada com base na tabela de pontos de corte clínicos, BrCAST, 2025.

** Distribuição realizada pelo teste de Shapiro-Wilk

Fonte: elaborado pelo autor

O teste de Shapiro-Wilk revelou distribuição paramétrica das CIM, para o I/R (p = 0,410) e não paramétrica para o M/V (p = 0,021). Dessa forma, a fim de comparar a resistência aos antibióticos convencionais com as novas associações, foi realizado o teste de Mann-Whitney para comparar a mediana das CIMs do M/V (tabela 4) e o teste T de Student para comparar as médias das CIM do I/R (tabela 5). Não houve diferença entre as CIMs das novas associações, quando comparados os grupos sensíveis e resistentes aos antibióticos convencionais.

Tabela 4. Comparação de postos de médias das CIMs do meropenem/vaborbactam entre os isolados sensíveis e resistentes aos antibióticos convencionais utilizados na clínica.

	Sensíveis	Resistentes	p-valor*
Amicacina	8,46	8,63	0,949
Gentamicina	9,25	8,25	0,704
Polimixina B	8,44	8,57	0,956

*Valor de p obtido da comparação realizada pelo teste de Mann-Whitney. Mediana = 0,75 [0,205-0,75]

Fonte: elaborado pelo autor.

Tabela 5. Comparação de médias das CIMs do Imipenem/Relebactam entre os isolados sensíveis e resistentes aos antibióticos convencionais utilizados na clínica.

	Sensíveis	Resistentes	p-valor
Amicacina	0,4293 ± 0,20	0,3800 ± 0,00	0,694
Gentamicina	0,4600 ± 0,07	0,3950 ± 0,19	0,602
Polimixina B	0,4280 ± 0,06	0,4010 ± 0,24	0,815

*Valor de p obtido da comparação de médias realizada pelo teste T de Student.

Fonte: elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

O tratamento a ser realizado para uma infecção, especialmente quando causada por uma bactéria multirresistente é um importante fator a se considerar para melhorar o prognóstico do paciente e evitar a evolução da resistência. Os resultados obtidos indicam que as novas combinações de antibióticos possuem atividade in vitro contra as cepas de K. pneumoniae produtoras de serino-carbapenemases, constituindo promissoras alternativas a serem estudadas a fundo para sua implementação, a fim de melhorar o tratamento dessas infecções.

Analisando o perfil dos pacientes do estudo, foi possível observar uma diferença entre o número de homens (n = 3, 19%) e mulheres (n = 13, 81%), além de um alto número de amostras de urina (n = 11, 69%). Ambas as observações parecem estar correlacionadas, visto que outros estudos que realizaram pesquisa em pacientes portadores de infecções do trato urinário (ITU) apresentaram predomínio do sexo feminino, provavelmente por maior susceptibilidade devido a fatores anatômicos e fisiológicos[15].

Além disso, uma revisão realizada em 2021 revela predomínio de ITU causada por bactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (*KPC*), porém descarta o sexo como uma variável de influência na susceptibilidade a estas infecções[16].

A taxa de óbitos encontrada foi de 13% (n=2), sendo relativamente baixa. Entretanto, devido ao pequeno número de amostras do estudo, torna-se difícil tirar conclusões quanto à mortalidade dessas infecções. Estudos sugerem uma mortalidade variável, com valores semelhantes em ITU (15,38%), aumentando para 60% em infecções do trato respiratório e chegando a 73,53% em pacientes internados em unidades de tratamento intensivo 73,53%[17,18].

A resistência apresentada às cefalosporinas e aos carbapenêmicos foi um resultado esperado, sendo um critério de seleção das cepas do estudo a resistência aos carbapenêmicos. Entretanto, esse resultado destaca a capacidade possuída pelas serino-carbapenemases de hidrolisar todas as classes de beta-lactâmicos[19].

Em contrapartida, todas as cepas se mostraram sensíveis ao Ceftazidima-Avibactam, mostrando a eficácia desse medicamento para o tratamento de infecções por SBL, visto que o avibactam é um potente inibidor destas enzimas, realizando a acilação da serina, o que impede que a enzima inative o beta-lactâmico, sendo ativo contra 96% a 99% das enterobactérias produtoras de serino-carbapenemases[20,21].

Por outro lado, a sensibilidade à Polimixina B e aos aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) mostrou-se variável, com destaque para a amicacina, com apenas 19% de resistência entre os isolados, embasando a possibilidade de serem utilizados em associação para o tratamento destes pacientes, como relatam outros estudos que mostram o aumento da eficácia desses antibióticos quando utilizados em conjunto[9,22].

Outro estudo também apresenta uma alta taxa de sensibilidade das cepas resistentes aos carbapenêmicos a esses antibióticos, com sensibilidade superior a 90% para a amicacina e 70% para gentamicina em algumas regiões[16].

A resistência de 38% das cepas à polimixina destaca-se como um resultado preocupante, visto que se trata de um dos principais antibióticos utilizados no tratamento de cepas resistentes aos carbapenêmicos. Entretanto, corrobora outros estudos encontrados na literatura, que afirmam o decaimento da sensibilidade das cepas a este antimicrobiano nos últimos anos, apresentando taxas de resistência entre 16 a 43%, chegando a 52% em um estudo mais recente[23,24].

Apesar da existência de isolados que apresentam sensibilidade in vitro a estes antibióticos, estudos mostram que a monoterapia de polimixina B e aminoglicosídeos para infecções causadas por bactérias resistentes aos carbapenêmicos possui resultados insatisfatórios, não sendo recomendada. Dessa forma, esses medicamentos são comumente utilizados em associação, em que apresentam efeito sinérgico, com melhora significativa dos resultados[9,22,24].

Contudo, o tratamento realizado com base na Polimixina B possui uma complicação no que tange à sua segurança, visto que este fármaco é conhecidamente nefrotóxico, o que limita a possibilidade de uso em pacientes portadores de doenças renais[25]. Essa situação ainda se agrava na população deste estudo, em que 7 pacientes (43%) estavam em atendimento de

transplante renal.

Dessa forma, o ceftazidima-avibactam se mostra como uma alternativa que promove melhores resultados clínicos no tratamento destas infecções, quando comparado à utilização da polimixina B[26]. Ainda assim, esta associação apresenta certa hepatotoxicidade, com aumento da atividade das aminotransferases hepáticas em pacientes sob tratamento de ceftazidima-avibactam[25].

Nesse contexto, a disponibilidade dos novos antibióticos M/V e I/R traz alternativas para o tratamento destas infecções. Todos os isolados apresentaram sensibilidade a estes antibióticos, com valores de CIM independentes da sensibilidade à polimixina B e aos aminoglicosídeos, o que indica que não houve perda de atividade, mesmo em isolados resistentes a estes antimicrobianos.

Além disso, a média das CIM de ambos os antibióticos se apresentou menor que a média de CIM do ceftazidima-avibactam. Apesar de essa comparação não possuir relação direta, é válido destacar que o perfil farmacocinético e farmacodinâmico (PK/PD) dos antibióticos é frequentemente avaliado por métricas que utilizam a CIM como base, como o tempo livre acima da CIM (fT > MIC)[27].

Esse parâmetro calcula o intervalo de tempo em que a droga livre permanece no organismo em concentrações acima da CIM, em que maiores intervalos de tempo predispõem a maior chance terapêutica. Ademais, estudos em animais mostram que o ft > MIC é um dos melhores parâmetros para descrever a ação de antibióticos beta-lactâmicos[28].

Outras métricas comumente utilizadas para avaliar o perfil PK/PD dos antibióticos são a concentração máxima em relação à CIM (Cmax/MIC), utilizada principalmente para aminoglicosídeos e quinolonas, e Área sob a curva de 24 horas em relação a CIM (AUC24/MIC), muito utilizada para avaliação de vancocinemia[27].

Nesse contexto, de forma geral podemos considerar a CIM como um grande parâmetro avaliador da atividade de um antimicrobiano que, junto a parâmetros de avaliação PK/PD, pode dar informações quanto a chance de sucesso terapêutico. Análises mais rebuscadas podem avaliar essa probabilidade com base na CIM e na posologia utilizada, por meio dos parâmetros "Probabilidade de Atingir o Alvo" e "Fração Cumulativa de Resposta"[27].

A efetividade dessas associações utilizadas contra cepas resistentes se dá pelos inibidores de beta-lactamases avibactam, vaborbactam e relebactam, que foram desenvolvidos para resistir às enzimas que os inibidores convencionais, como sulbactam e ácido clavulônico, não possuem ação[8,21].

O avibactam é o inibidor com maior espectro de ação entre os três, sendo capaz inibir beta-lactamases do tipo A (*KPC*), C (AmpC) e algumas do tipo D (OXA), sendo eficaz para diversos tipos de SBL. Em contraste, o vaborbactam e o relebactam possuem fraca atividade contra as beta-lactamases do tipo D, tornando-os preferenciais no tratamento para SBL do tipo *KPC*[8,21].

Apesar desta limitação, o M/V possui alta efetividade no tratamento de K. pneumoniae produtora de *KPC* com baixos valores de concentração inibitória, o que promove a segurança do paciente, especialmente em pacientes em que o uso do ceftazidima-avibactam pode ser desencorajado devido à sua hepatotoxicidade[8,21,25].

Ademais, o relebactam traz eficácia adicional no tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* produtora de SBL, além de ser utilizável no tratamento de infecções por K. pneumoniae[8,21].

Dessa forma, as três associações mostram atividade consistente contra as cepas produtoras de SBL, porém com características distintas, tornando-as como melhor escolha a depender da situação do paciente. Em comparação com as terapias a base de Polimixina B, estudos mostraram que, assim como o ceftazidima-avibactam, o M/R e o I/R apresentam maior sucesso clínico ao trazerem melhores resultados e com menor risco de toxicidade ao paciente[20,29].

No entanto, é importante lembrar que essas associações possuem notáveis limitações clínicas, como sua ineficácia contra as cepas produtoras de MBL e susceptibilidade a outros mecanismos de resistência emergentes. Casos relatados de cepas resistentes a esses antibióticos estiveram relacionados a mutações em genes que levaram à alteração de aminoácidos na composição de enzimas, inativação de canais porínicos e/ou superexpressão de bombas de efluxo[30-33].

Nesse contexto, avibactam e relebactam mostram diminuição de atividade em cepas portadoras de *KPC*-3, gene mutante de *KPC*. Além disso, evidências mostram que a inativação dos canais porínicos OmpK35 e OmpK36 em enterobactérias afeta a atividade dos três inibidores. Ainda, a superexpressão de bombas de efluxo, principalmente observada em P. aeruginosa, como a MexAB-OprM, não parece ter efeitos significativos contra avibactam e relebactam quando isolada, mas possui aumento de CIM quando associada a outros mecanismos, como a mutação no gene OprD[30-33].

Apesar de o estudo mostrar bons resultados quanto à atividade in vitro dos novos antibióticos contra cepas resistentes, a falta de fitas gradiente para a realização dos testes foi uma importante limitação, resultando em um pequeno número amostral. Além disso, esse estudo não avalia a real efetividade clínica das associações, bem como potencial toxicidade e fatores farmacoeconômicos, sendo necessários novos estudos para tais fins. Contudo, os resultados obtidos mostram a capacidade de eliminação de cepas resistentes por esses antibióticos, o

que configura um importante primeiro passo no estudo das associações para posterior implementação.

CONCLUSÃO

As infecções causadas por bactérias multirresistentes evoluíram ao longo dos anos, cada vez mais difíceis de serem tratadas e com um prognóstico cada vez pior. A *Klebsiella pneumoniae* é uma espécie de bactéria que se destaca pelo desenvolvimento de resistência. Portanto, é de grande importância que haja alternativas para tratar essas infecções.

Nesse contexto, os novos antibióticos M/R e I/R constituem importantes opções terapêuticas utilizadas em outros países do mundo, porém sem utilização no Brasil. Apesar disso, esse estudo mostrou que as associações possuem boa atividade contra isolados clínicos e podem trazer novas abordagens no tratamento de pacientes portadores de infecções resistentes.

Para tanto, novos estudos são necessários, abordando parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos, toxicológicos e de custo-benefício, a fim de determinar a real viabilidade dessas associações na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Nangino GO, Oliveira CD, Correia PC, Machado NM, Dias AT. Financial impact of nosocomial infections in the intensive care units of a charitable hospital in Minas Gerais, Brazil. Rev Bras Ter Intensiva. 2012 Dec;24(4):357-61. doi: 10.1590/s0103-507x2012000400011.

2. Aguilar GR, Swetschinski LR, Weaver ND, Ikuta KS, Mestrovic T, Gray, Authia P, et al. The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis. Lancet Reg Health Am, 2023;25:100561.

3. Leal MA, Feitas-Vilela AA. Custos das infecções relacionadas à assistência em saúde em uma Unidade de Terapia Intensiva. Rev Bras Enferm, 2021;74(1): e20200275. doi: https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0275.

4. Pontes MA. Investigação da ação antibacteriana do monoterpeno citral frente a cepas de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de ESBL [dissertação]. Campina Grande (PB): Universidade Federal de Campina Grande; 2017.

5. Silva LM, Meurier IR, Garcia PG. Prevalência de *Klebsiella pneumoniae* resistente aos carbapenêmicos em amostras hospitalares. Rev Interf: Saúde, Humanas Tec, 2024;12(4): 4913-4925. doi: 10.16891/2317-434X.v12.e4.a2024. pp4901-4912.

6. Macesic N, Uhlemann AC, Peleg AY. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Lancet. 2025 Jan 18; 405(10474): 257-272. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02081-6.

7. Ovchinnikova OG, Treat LP, Teelucksingh T, Clarke BR, Miner TA, Whitfield C, et al. Hypermucoviscosity Regulator RmpD Interacts with Wzc and Controls Capsular Polysaccharide Chain Length. mBio. 2023 Jun; 14(3): e0080023. doi: 10.1128/mbio.00800-23.

8. Carcione D, Siracusa C, Sulejmani A, Leoni V, Intra J. Old and New Beta-Lactamase Inhibitors: Molecular Structure, Mechanism of Action, and Clinical Use. Antibiotics (Basel). 2021 Aug; 10(8): 995. doi: 10.3390/antibiotics10080995.

10. World Health Organization. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance [internet]. Geneve: WHO; 2024 [acesso 2025 dez 13]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>.

11. Hernández-García M, García-Castillo M, Bou G, Cercenado E, Delgado-Valverde M, Oliver A, et al. Imipenem-Relebactam Susceptibility in Enterobacterales Isolates Recovered from ICU Patients from Spain and Portugal (SUPERIOR and STEP Studies). Microbiol Spectr. 2022 Oct; 10(5): e0292722. doi: 10.1128/spectrum.02927-22.

12. Hackel MA, Lomovskaya O, Dudley MN, Karlowsky JA, Sahm DF. In Vitro Activity of Meropenem-Vaborbactam against Clinical Isolates of *KPC*-Positive Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Dec; 62(1): e01904-17. doi: 10.1128/AAC.01904-17.

13. Tsivkovski R, Lomovskaya O. Biochemical activity of vaborbactam. Antimicrob agents chemother, 2020 Jan; 64(2): e01935-19. doi: 10.1128/AAC.01935-19.

14. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. BrCAST. Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos [internet]. 2025 [acesso 2025 dez 13]. Disponível em < https://brcast.org.br/documentos/orientacoes-2/>.

15. Santella B, Boccella M, Folliero V, Iervolino D, Pagliano P, Fortino L, et al. Antimicrobial Susceptibility Profiles of *Klebsiella pneumoniae* Strains Collected from Clinical Samples in a Hospital in Southern Italy. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2024 Apr; 2024: 5548434. doi: 10.1155/2024/5548434.

16. Marçal TV, Costa LF, Nicoletti DR, Fernandes MT, Amocin B, Hermes D. Incidência de *KPC* (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) em adultos internados em hospitais nas regiões do Brasil de 2006 a 2016: revisão bibliográfica. Saúde Coletiva (Barueri), 2021; 11(62): 5174-5191. doi: https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2021v11i62p5174-5191

17. Campos AS Junior, Foresto RD, Viana LA, Moura LR, Tedesco-Silva H Junior, Pestana JM. Infecção por *Klebsiella pneumoniae* Produtora de Carbapenemase em Receptores de Transplante Renal. Brazilian Journal of Transplantation, 2022;25(2): e0122. doi: https://doi.org/10.53855/bjt.v25i3.436_pt.

18. Perna TD, Puiatti MA, Perna DH, Pereira NM, Couri MG, Ferreira CMD. Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero klebsiella em uma Unidade de Terapia Intensiva. Rev Soc Bras Clín Med. 2015;13(2):119-123.

19. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev. 2007 Jul; 20(3): 440-458. doi: 10.1128/CMR.00001-07.

20. Barbier F, Hraiech S, Kernéis S, Veluppillai N, Pajot O, Poissy J, et al. Rationale and evidence for the use of new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations and cefiderocol in critically ill patients. Ann Intensive Care. 2023 Jul; 13(1): 65. doi: 10.1186/s13613-023-01153-6.

21. Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Zhanel M, et al. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem-β-Lactamase Inhibitor Combinations. Drugs. 2018 Jan; 78(1): 65-98. doi: 10.1007/s40265-017-0851-9.

22. Smith NM, Boissonneault KR, Chen L, Petraitis V, Petraitiene R, Tao X, et al. Mechanistic Insights to Combating NDM- and CTX-M-Coproducing *Klebsiella pneumoniae* by Targeting Cell Wall Synthesis and Outer Membrane Integrity. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Aug; 66(9): e0052722. doi: 10.1128/aac.00527-22.

23. Dantas PP, Martins WB, Andrey DO, Gales AC, Medeiros EA. A resistência à polimixina em infecções da corrente sanguínea por *Klebsiella pneumoniae* produtora de *KPC* tem impacto na taxa de mortalidade? Braz J Infect Dis. 2018; 22(S1): 46-47. doi: 10.1016/j.bjid.2018.10.088.

24. Antochevis LC. Avaliação do perfil de sensibilidade e caracterização molecular de isolados de *Klebsiella pneumoniae* produtores de *KPC* isoladas de

corrente sanguínea em quatro hospitais de Porto Alegre [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2017.

25. Zheng G, Cai J, Zhang L, Chen D, Wang L, Qiu Y, et al. Ceftazidime/Avibactam-Based Versus Polymyxin B-Based Therapeutic Regimens for the Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. Infect Dis Ther. 2022 Oct; 11(5): 1917-1934. doi: 10.1007/s40121-022-00682-0.

26. Soman R, Bakthavatchalam YD, Nadarajan A, Dwarakanathan HT, Venkatasubramanian R, Veeraraghavan B. Is it time to move away from polymyxins?: evidence and alternatives. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021 Mar; 40(3): 461-475. doi: 10.1007/s10096-020-04053-w.

27. Rodríguez-Gascón A, Solinís MA, Isla A. The Role of PK/PD Analysis in the Development and Evaluation of Antimicrobials. Pharmaceutics. 2021 Jun; 13(6): 833. doi: 10.3390/pharmaceutics13060833.

28. Berry AV, Kuti JL. Pharmacodynamic Thresholds for Beta-Lactam Antibiotics: A Story of Mouse Versus Man. Front Pharmacol. 2022 Mar; 13: 833189. doi: 10.3389/fphar.2022.833189.

29 Motsch J, Oliveira CM, Stus V, Köksal I, Lyulko O, Boucher HW, et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. Clin Infect Dis. 2020 Apr; 70(9): 1799-1808. doi: 10.1093/cid/ciz530.

30. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Sep; 22: 18-27. doi: 10.1016/j.jgar.2019.12.009.

31. Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Tsivkovski R, Griffith DC, et al. Vaborbactam: Spectrum of Beta-Lactamase Inhibition and Impact of Resistance Mechanisms on Activity in Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Oct; 61(11): e01443-17. doi: 10.1128/AAC.01443-17.

32. Shields RK, Stellfox ME, Kline EG, Samanta P, Van Tyne D. Evolution of Imipenem-Relebactam Resistance Following Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia. Clin Infect Dis. 2022 Sep; 75(4): 710-714. doi: 10.1093/cid/ciac097.

33. Gato E, Guijarro-Sánchez P, Alonso-García I, Pedraza-Merino R, Conde A, Lence E, et al. In vitro development of imipenem/relebactam resistance in *KPC*-producing *Klebsiella pneumoniae* involves multiple mutations including OmpK36 disruption and *KPC* modification. Int J Antimicrob Agents. 2023 Oct; 62(4): 106935. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106935.

Como citar este artigo/ How to cite this article:
Lima DTF, FAlcão ILC, Lopes TF, Vasconcelos CJ, Freitas AGS, Pinheiro NML, et al. Atividade in vitro de Meropenem/Vaborbactam e Imipenem/Relebactam contra *Klebsiella pneumoniae* produtora de Serino-Carbapenemases em um Hospital Terciário do Ceará. J Health Biol Sci. 2026; 14(1): e6559