

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA

Thuany Fontes Guglieri

**NOVAS COMBINAÇÕES DE BETA-LACTÂMICO/INIBIDORES DE BETA-  
LACTAMASES (MEROPENEM-VABORBACTAM, IMIPENEM-RELEBACTAM):  
MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA**

Porto Alegre

2020

Thuany Fontes Guglieri

**NOVAS COMBINAÇÕES DE BETA-LACTÂMICO/INIBIDORES DE BETA-LACTAMASES (MEROPENEM-VABORBACTAM, IMIPENEM-RELEBACTAM):  
MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA**

Trabalho de conclusão de curso de especialização apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Microbiologia Clínica.

Orientador: Prof. Juliana Caierão

Porto Alegre

2020

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

### CIP - Catalogação na Publicação

Guglieri, Thuany Fontes  
NOVAS COMBINAÇÕES DE BETA-LACTÂMICO/INIBIDORES DE  
BETA-LACTAMASES (MEROPENEM-VABORBACTAM,  
IMIPENEM-RELEBACTAM): MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA  
/ Thuany Fontes Guglieri. -- 2020.  
31 f.  
Orientadora: Juliana Caierão.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto  
de Ciências Básicas da Saúde, Microbiologia Clínica,  
Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. carbapenemase. 2. meropenem-vaborbactam. 3.  
imipenem-relebactam. 4. mecanismos de resistência. 5.  
carbapenêmicos. I. Caierão, Juliana, orient. II.  
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## RESUMO

Infecções causadas por bactérias multirresistentes são, atualmente, um grande desafio, especialmente nas instituições de cuidados com a saúde. O uso excessivo de antimicrobianos exerce uma pressão seletiva sobre os microrganismos, levando à emergência de mecanismos de resistência, pondo em risco a saúde humana. Novas opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos multirresistentes são escassos. Recentemente, foram aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration) duas novas combinações de beta-lactâmicos como inibidores de beta-lactamases: meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam. O objetivo dessa revisão bibliográfica descritiva foi avaliar a efetividade desses novos compostos. Os estudos demonstram uma atividade promissora, com redução importante das concentrações inibitórias mínimas quando comparado ao carbapenêmicos, isoladamente. No entanto, apesar do limitado tempo de uso clínico, mecanismos de resistência já foram relatados. Estudos de vigilância epidemiológica sistemáticos são essenciais para otimizar a utilização desses novos antimicrobianos nas regiões em que eles forem disponibilizados.

Palavras-chaves: carbapenemase, KPC, carbapenêmicos, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, mecanismos de resistência.

## ABSTRACT

Infections caused by multidrug-resistant bacteria are currently a major challenge, especially in health care institutions. The excessive use of antimicrobials exerts selective pressure on microorganisms, leading to the emergence of resistance mechanisms, endangering human health. New therapeutic options for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli are scarce. Recently, two new combinations of beta-lactams such as beta-lactamase inhibitors have been approved by the FDA (Food and Drug Administration): meropenem-vaborbactam and imipenem-relebactam. The objective of this descriptive literature review was to evaluate the effectiveness of these new compounds. The studies demonstrate a promising activity, with an important reduction in minimum inhibition concentrations when compared to carbapenems alone. However, despite the limited time of clinical use, resistance mechanisms have already been reported. Systematic epidemiological surveillance studies are essential to optimize the use of these new antimicrobials in the regions where they are made available.

Keywords: carbapenemase, KPC, carbapenems, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, resistance mechanisms.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
<b>1.1 objetivos</b>	<b>11</b>
<b>1.1.1 Objetivo geral</b>	<b>11</b>
<b>2 ARTIGO CIENTÍFICO</b>	<b>12</b>
<b>3 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS</b>	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>22</b>
<b>ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH(CBR)</b>	<b>24</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Com a descoberta da penicilina, em 1929, se deu início à “Era dos Antimicrobianos”. A partir de 1940, esse antimicrobiano passou a ser largamente utilizado para uma diversidade de infecções bacterianas, apresentando excelente eficácia. Nos anos subsequentes, muitas outras moléculas com atividade antibacteriana foram descobertas, fossem elas naturalmente produzidas por fungos ou bactérias, ou moléculas produzidas de forma semissintética ou totalmente sintética pela indústria farmacêutica (Rossi and Andreazzi 2005).

Nas décadas que se seguiram ao início do uso clínico dos antimicrobianos foi sendo observado que as bactérias poderiam passar a apresentar mecanismos de resistência a esses compostos. Embora a resistência bacteriana seja um problema global, com implicações não apenas à saúde humana, ao meio ambiente e à saúde animal, a ocorrência da resistência aos antimicrobianos tem maior impacto no ambiente hospitalar, onde a larga utilização desses medicamentos leva à pressão seletiva sobre as bactérias, selecionando as mais aptas e, portanto, mais resistentes (Rossi and Andreazzi 2005).

A emergência e disseminação, de bactérias apresentando fenótipos de multirresistência agravou-se muito ao longo dos anos, culminando no cenário atual, onde alguns microrganismos representam uma das principais ameaças à saúde humana. Nesse sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu uma lista de patógenos considerados prioritários para pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos. Dentre eles, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos, assim como *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs) se enquadram no mais elevado grau de prioridade (crítica), uma vez que tais bactérias estão associadas a infecções com elevadas taxas de morbidade e mortalidade, para as quais as opções terapêuticas são consideravelmente restritas (World Health Organization 2017).

Carbapenêmicos são moléculas pertencentes à classe dos beta-lactâmicos, considerada a maior e mais importante classe de antimicrobianos de uso clínico em humanos. Eles atuam destruindo a integridade da parede celular, interferindo na síntese do peptidoglicano, e consequentemente ocasionando a destruição da célula. Para isso, ligam-se com alta afinidade às Proteínas Ligadoras de Penicilinas (“Penicillin-Binding Proteins” – PBP), impedindo a ação de transpeptidase dessas proteínas. Assim, as camadas de peptidoglicanos não têm a ligação cruzada feita de forma adequada e a parede celular se rompe, levando à lise celular,

o que caracteriza o efeito bactericida dos carbapenêmicos e de todos os beta-lactâmicos (Rossi and Andreazzi 2005).

São exemplos de carbapenêmicos o meropenem, imipenem, doripenem e o ertapenem, sendo os dois primeiros os mais amplamente utilizados. Assim como as penicilinas, as cefalosporinas e os monobactâmicos, os carbapenêmicos possuem um anel beta-lactâmico, porém acrescidos de um anel de cinco membros que os difere das demais subclasses de beta-lactâmicos. Suas peculiaridades estruturais garantem um amplo espectro de atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas (Elshamy and Aboshanab 2020).

Historicamente, os carbapenêmicos têm sido utilizados como opção terapêutica no caso de infecções por bactérias gram-negativas produtoras de ESBL. À medida que a frequência de isolamento de bactérias ESBL positivas aumentava no mundo todo, especialmente ao longo da década de 1990 e início dos anos 2000, aumentava também a utilização de carbapenêmicos. E, uma consequência lógica do aumento exponencial no uso desses antibióticos foi a emergência, no mundo todo, de bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos (Martins et al. 2011).

Essa resistência pode se dar por mecanismos distintos: redução da permeabilidade da célula ao antimicrobiano, causada pela alteração de porinas; superprodução de bombas de efluxo; e resistência mediadas por enzimas. Dentre esses, a inativação enzimática da droga é o mais relevante por alguns motivos: (i) as enzimas são codificadas por genes plasmidiais, facilmente transmissíveis de forma horizontal para outras bactérias, o que torna a disseminação muito eficiente; (ii) os mecanismos de alteração de porinas e hiperexpressão de bombas de efluxo podem não ser suficientes para aumentar as Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) dos carbapenêmicos até valores que com impacto na terapêutica (Neves et al. 2011).

As enzimas que hidrolisam carbapenêmicos, as carbapenemases, são separadas em três classes: classe A, são enzimas que têm uma serina no sítio ativo e que são representadas, principalmente, pela KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase); classe B, que engloba metalo-beta-lactamases, ou seja, moléculas que têm um átomo de zinco no sítio ativo da enzima e são representadas, por exemplo, pela NDM (New Delhi Metalo-beta-lactamases); e classe D, composta por enzimas que têm também atividade hidrolítica contra oximiino cefalosporinas, conhecidas, portanto, como oxacarbapenemases (Elshamy and Aboshanab 2020).

Conforme comentado anteriormente, infecções causadas por bacilos gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos têm limitadas ações terapêuticas. De fato, foi nesse contexto



que alguns antimicrobianos abandonados por anos da prática clínica foram reativados e reconsiderados como opções de tratamento, apesar de suas reconhecidas limitações (CDC 2017).

Nessas infecções, o Ministério da Saúde tem recomendado que sejam utilizadas associações de dois ou três antimicrobianos com objetivo de aumentar a eficácia clínica. Esses esquemas são centrados nas polimixinas, associando a polimixina B ou polimixina E (colistina) com a tigeciclina ou aminoglicosídeos (sendo a amicacina o mais utilizado) ou, ainda, com os próprios carbapenêmicos (Velkov 2013).

As polimixinas foram descobertas na década de 40, são antimicrobianos polipeptídicos e possuem um mecanismo de ação distinto dos demais antimicrobianos utilizados no esquema terapêutico descrito acima, fazendo com que seja quase nula a possibilidade de se ter uma resistência cruzada. Tais moléculas possuem alta nefrotoxicidade e neurotoxicidade mas devido à emergência terapêutica, acabam se tornando uma opção para bactérias multirresistentes. São ativas somente contra bactérias gram-negativas, uma vez que atuam ligando-se ao lipídeo A do lipopolissacarídeo, presente exclusivamente nessas células (Velkov 2013).

A tigeciclina é o primeiro antibiótico da classe das glicilciclinas, derivado da minociclina, que inibe a tradução proteica, ligando-se a subunidade 30S, alterando assim, a produção de proteínas da bactéria. Sua atividade não é ameaçada pelos principais mecanismos de resistências aos beta-lactâmicos, com isso se torna uma opção, juntamente com as polimixinas, de tratamento para microrganismos produtores de KPC e demais carbapenemases (Peterson 2008).

Diante disso, fica claro que esses tratamentos podem demonstrar eficácia no combate às infecções por bacilos gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos. Entretanto, têm como principal limitante a toxicidade das polimixinas, especialmente a nefrotoxicidade (Velkov 2013).

Considerando essas restritas opções terapêuticas e o risco de infecções por bactérias multirresistentes, iniciativas têm tentado estimular a descoberta de novos antimicrobianos. Um desses exemplos é a iniciativa 10 x 20, promovida pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (“Infectious Disease Society of America –IDSA”), com o objetivo de incentivar os 10 compostos com atividade antibacteriana até 2020 (Policy 2010).

Talvez como resultado de ações como essa, houve a descoberta, nos últimos anos, de novas moléculas com atividade antibacteriana, a quase totalidade delas pertencentes a classes já existentes de antimicrobianos. No contexto das infecções por bacilos gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos, ênfase deve ser dada às novas combinações de beta-

lactâmicos com inibidores de beta-lactamases, como ceftazidima-avibactam, ceftolozane-tazobactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam.

A ceftazidima-avibactam foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 2018, para o tratamento de infecção urinária complicada, pneumonia associada a ventilação mecânica e infecções intra-abdominais complicadas. Já o ceftolozane-tazobactam, aprovado no mesmo ano, é indicado para infecções complicadas do trato urinário, infecções intra-abdominais, com indicação especialmente para o tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes (Ruiz et al. 2020).

As combinações meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam ainda não estão aprovadas pela ANVISA para uso no Brasil, mas já têm sido utilizadas em outros países com resultados bastante positivos no tratamento de infecções causadas por Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos. Já para bacilos gram-negativos não fermentadores da glicose, como a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, os dados de eficácia parecem mais controversos (Dhillon 2018).

O meropenem-vaborbactam foi a primeira combinação aprovada nos Estados Unidos para ser utilizado em bacteremias, infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite, infecções intra-abdominais complicadas e pneumonias hospitalares incluindo as associadas a ventilação, podendo ser utilizada em outras infecções relacionadas a bacilos gram negativos quando não houver respostas a outros tratamentos. A mesma foi desenvolvida uma vez que o tazobactam não apresenta eficácia na inibição de carbapenemases de classe A (KPC), enquanto o vaborbactam apresentou melhora significativa na atividade do meropenem principalmente tratando-se de bactérias produtoras de KPC. Os estudos *in vitro* mostram eficácias comprovadas em *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e espécies do complexo *Enterobacter cloacae* (Dhillon 2018).

O vaborbactam é um inibidor não-beta-lactâmico das serina- $\beta$ -lactamases de classe A e C, mas não tem atividade contra as enzimas de classe B (NDM e VIM) ou as carbapenemases de classe D (OXA-48, por exemplo). Assim, em cenários epidemiológicos onde as metalo-beta-lactamases ou OXA-carbapenemases sejam muito frequentes, tal combinação pode não se mostrar uma opção terapêutica atraente. Além disso, pode haver redução da atividade antibacteriana na presença de mutações de porinas que irão afetar a permeabilidade da membrana externa, expressão excessiva de bombas de efluxo (Petty et al. 2018).

A mais recente combinação promissora para o tratamento de infecções por bacilos gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos é imipenem-relebactam. O relebactam atua como inibidor de beta-lactamase de classe A e C. Essa combinação foi aprovada para

infecção complicada do trato urinário, pneumonias hospitalares, infecções intra-abdominais complicadas e pneumonia associada a ventilação. (Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 2018).

Diante dos promissores resultados observados a partir da utilização dessas combinações em países onde seu uso clínico já está aprovado, é razoável pensar que haverá, em um futuro próximo, a aprovação para utilização de imipenem-relebactam e/ou meropenem-vaborbactam por parte da ANVISA. Assim, compreender as peculiaridades de utilização clínica desses compostos, bem como a ocorrência de resistência – e os mecanismos associados – nos cenários onde a utilização já é uma realidade é de grande importância para que possa ser otimizada a utilização desses medicamentos no Brasil.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão de literatura descritiva abordando mecanismos de ação, aplicação clínica, das novas combinações de beta-lactâmicos/inibidores de beta-lactamases: meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam. Será também objetivo dessa revisão descrever a ocorrência de resistência, e seus mecanismos moleculares, a esses compostos.

## 2 ARTIGO CIENTÍFICO

Novas combinações de beta-lactâmicos/inibidores de beta-lactamases (meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam): Mecanismo de ação e resistência

New combinations of beta-lactams/beta-lactamase inhibitors (meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam): Mechanism of action and resistance

*Thuany Fontes Guglieri, Juliana Caierão*

*ICBS/UFRGS- Instituto de Ciências Básicas da Saúde*

### Resumo

Infecções causadas por bactérias multirresistentes são, atualmente, um grande desafio, especialmente nas instituições de cuidados com a saúde. O uso excessivo de antimicrobianos exerce uma pressão seletiva sobre os microrganismos, levando à emergência de mecanismos de resistência, pondo em risco a saúde humana. Novas opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos multirresistentes são escassos. Recentemente, foram aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*) duas novas combinações de beta-lactâmicos como inibidores de beta-lactamases: meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam. O objetivo dessa revisão bibliográfica descritiva foi avaliar a efetividade desses novos compostos. Os estudos demonstram uma atividade promissora, com redução importante das concentrações inibitórias mínimas quando comparado ao carbapenêmicos, isoladamente. No entanto, apesar do limitado tempo de uso clínico, mecanismos de resistência já foram relatados. Estudos de vigilância epidemiológica sistemáticos são essenciais para otimizar a utilização desses novos antimicrobianos nas regiões em que eles forem disponibilizados.

Palavras-chaves: carbapenemase, KPC, carbapenêmicos, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, mecanismos de resistência.

### Abstract

Infections caused by multidrug-resistant bacteria are currently a major challenge, especially in health care institutions. The excessive use of antimicrobials exerts selective pressure on microorganisms, leading to the emergence of resistance mechanisms, endangering human health. New therapeutic options for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli are scarce. Recently, two new combinations of beta-lactams such as beta-lactamase inhibitors have been approved by the FDA (*Food and Drug Administration*): meropenem-vaborbactam and imipenem-relebactam. The objective of this descriptive literature review was to evaluate the effectiveness of these new compounds. The studies demonstrate a promising activity, with an important reduction in minimum inhibition concentrations when compared to carbapenems alone. However, despite the limited time of clinical use, resistance mechanisms have already been reported. Systematic epidemiological surveillance studies are essential to optimize the use of these new antimicrobials in the regions where they are made available.

Keywords: carbapenemase, KPC, carbapenems, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, resistance mechanisms.

## Introdução

As infecções causadas por bactérias multirresistentes são um problema, especialmente nas instituições de cuidados com a saúde. A ampla utilização de antimicrobianos exercem uma pressão seletiva sobre os microrganismos, induzindo a alterações fenotípicas que acabam se acumulando, culminando na ocorrência de bactérias multirresistentes que apresentam aumentado risco à saúde humana<sup>1</sup>. A Organização Mundial da Saúde, reconhecendo esse problema, publicou uma lista de patógenos considerados mais desafiadores, para os quais há prioridade no desenvolvimento de novas alternativas de tratamento. Esse grupo inclui *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos, assim como *Enterobacteriaceae* produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs). Tais bactérias possuem um elevado grau de prioridade, considerada crítica, pois infecções causadas por elas apresentam um alto índice de mortalidade e morbidade, já que opções terapêuticas para tais infecções são consideravelmente restritas<sup>2</sup>.

A resistência bacteriana é um processo natural do microrganismo, e a utilização, mesmo que adequada, de antimicrobianos, exerce pressão seletiva que culmina na ocorrência de fenótipos de resistência. Essa resistência ocorre através da alteração de genes cromossômicos (por exemplo, mutações) ou, de forma mais relevante, por aquisição de genes localizados em elementos genéticos móveis, que se disseminam horizontalmente entre bactérias de diferentes espécies e gêneros. Essas modificações genéticas levam aos seguintes mecanismos de resistência: (i) alteração na permeabilidade da membrana, quando as porinas, que são canais específicos de passagem para determinadas substâncias, são alteradas e levam à resistência a determinados fármacos em bacilos Gram-negativos; (ii) alteração no sítio de ação do antimicrobiano, impedindo a ligação do mesmo ao seu sítio-alvo; (iii) hiperexpressão de bombas de efluxo, que eliminam ativamente antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular; (iv) mecanismo enzimático, onde o antimicrobiano é degradado pela ação de enzimas específicas. As  $\beta$ -lactamases são o principal exemplo dessas enzimas. Elas hidrolisam a ligação amida do anel beta-lactâmico, destruindo o local onde os antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos ligam-se às proteínas de ligação à penicilina (PBPs) bacterianas e através do qual exercem seu efeito antibacteriano<sup>3,4</sup>.

Entre as bactérias gram-negativas, o mecanismo de resistência mais relevante clinicamente é a produção das beta-lactamases, e tem sido observado um aumento de casos de bactérias, principalmente enterobactérias, produtoras dessas enzimas. Existe uma diversidade de enzimas beta-lactamases, as quais podem ser divididas de acordo com seus substratos. Nesse sentido, as beta-lactamases podem ser penicilinases, cefalosporinases ou carbapenemases. As carbapenemases apresentam o maior espectro de atividade, degradando, de forma geral, todos os beta-lactâmicos. A emergência e disseminação dessas carbapenemases em diferentes regiões do mundo é preocupante e assunto desafiador para a medicina moderna<sup>5</sup>.

As carbapenemases foram descritas inicialmente como enzimas codificadas por genes cromossômicos, mas na década de 90, foi observado que algumas carbapenemases eram codificadas por genes localizados em plasmídeos, garantindo uma disseminação facilitada desses determinantes genéticos<sup>5,6</sup>. Em 1995, Bush, Jacoby e Medeiros uniram as enzimas e correlacionaram seus substratos e perfil de inibição em grupos de 1 a 4, possuindo subdivisões. A junção entre a classificação molecular e fenotípica foi atualizada em 2010 por Bush e Jacoby. Especificamente, as carbapenemases fazem parte das classes A, B e D de Ambler e dos grupos, 2df, 2f, 3a e 3b de Bush, Jacoby e Medeiros<sup>7,8</sup>.

As enzimas da classe A pertencem ao subgrupo 2f, são serino-carbapenemases pois possuem uma serina como seu principal resíduo catalítico, localizada no seu sítio ativo. São carbapenemases da classe A: KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase), NMC (Não Metaloenzima

Carbapenemase), IMI (Imipenem Hydrolyzing Carbapenemase), SME (*Serratia marcescens* enzyme) e GES (Guiana extended spectrum). Dentre elas, atualmente, a KPC é a de maior relevância clínica e epidemiológica em diferentes regiões do mundo, incluindo o Brasil<sup>9</sup>.

Por sua vez, a classe B engloba carbapenemases dependentes de zinco como cofator enzimático, denominadas como metalobetalactamases (MBLs), que, além de hidrolisarem os beta-lactâmicos (exceto monobactâmicos), são resistentes aos inibidores de beta-lactamases. Devido à sua dependência de íons metálicos são inibidas por quelantes desses íons, tais como o ácido etilendiaminotetracético (EDTA) ou o ácido dipicolínico. Nesta classe de carbapenemases estão: SPM (São Paulo Metalobetalactamase), GIM (German Imipenemase), VIM (Verona Imipenemase), IMP (Imipenemase), AIM (Australian Imipenemase), NDM (New Delhi Metalobetalactamases), dentre outras. Tais enzimas têm sido detectadas primordialmente em bacilos gram-negativos não fermentadores da glicose, tais como *Pseudomonas aeruginosa*<sup>9, 10</sup>.

Já, a classe D, grupo 2df, é composta por serino carbapenemases do tipo oxacarbapenemases. Várias dessas enzimas são codificadas por genes localizados no cromossomo de bactérias, tais como *Acinetobacter baumannii*. Outras, no entanto, são relacionadas a genes localizados em plasmídeos, como, por exemplo, a OXA-48, mais relevante nas Enterobactérias, a qual, apesar de não ser isolada com frequência elevada no Brasil, está amplamente difundida em outros países, principalmente na Europa, e é considerada endêmica em alguns países mediterrâneos<sup>6,11,12</sup>.

Dentre as classes de antimicrobianos, os carbapenêmicos são, historicamente, uma alternativa de terapia empírica em casos de infecções por bactérias multirresistentes, incluindo bactérias produtoras de ESBL, já que têm amplo espectro de atividade. Consequentemente, com o aumento do isolamento de bactérias produtoras de ESBL, observado nos anos 90, houve também o aumento exponencial da utilização de carbapenêmicos, o que exerceu grande pressão de seleção na população de bactérias gram-negativas, culminando na emergência e disseminação de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e, por fim, *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos<sup>13</sup>. Como consequência, em vários cenários, especialmente em instituições de cuidados com a saúde, os carbapenêmicos passaram a ter eficácia terapêutica limitada, restringindo, consideravelmente, as opções disponíveis para tratar essas infecções por bacilos gram-negativos multirresistentes, especialmente as relacionadas à produção de carbapenemases. Nesse contexto, antigos antimicrobianos, tais como as polimixinas, voltaram a ser considerados como última linha no tratamento dessas infecções, apesar da grave toxicidade, especialmente renal, associada a elas<sup>14</sup>.

Em diversas instituições de cuidados com a saúde, têm sido utilizadas associações de dois ou três antimicrobianos com objetivo de aumentar a eficácia clínica no tratamento de infecções causadas por bactérias produtoras de carbapenemases. Esses esquemas são centrados nas polimixinas, associando a polimixina B ou polimixina E (colistina) com a tigeciclina ou aminoglicosídeos (sendo a amicacina o mais utilizado) ou, ainda, com os próprios carbapenêmicos<sup>15</sup>. Tais esquemas terapêuticos têm demonstrado taxas relativas de sucesso, muito embora as infecções por essas bactérias multirresistentes ainda sejam associadas a elevados índices de morbidade e mortalidade.

Nesse contexto das limitadas opções terapêuticas, deve ser dada ênfase às novas combinações de beta-lactâmicos com inibidores de beta-lactamases, recentemente disponibilizadas para uso clínico em alguns países do mundo, tais como ceftazidima-avibactam, ceftolozane-tazobactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam<sup>15</sup>.

As combinações ceftazidima-avibactam e ceftolozane-tazobactam foram aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2018, para o tratamento de infecção urinária complicada, pneumonia associada a ventilação mecânica e infecções intra-abdominais complicadas. Ceftolozane-tazobactam tem seu uso especialmente direcionado para o tratamento de

infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes<sup>16</sup>.

Por outro lado, as combinações meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam ainda não estão aprovadas pela ANVISA para uso no Brasil, mas já têm sido utilizadas em outros países com resultados bastante positivos no tratamento de infecções causadas por Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos<sup>17,18,19,20,21</sup>. Já para bacilos gram-negativos não fermentadores da glicose, como a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, os dados de eficácia parecem mais controversos<sup>22</sup>. Assim, o objetivo dessa revisão bibliográfica descritiva foi avaliar a atividade dessas duas combinações de fármacos dois, compilando as informações para auxiliar na melhor utilização das mesmas quando, e se, forem aprovadas para utilização no Brasil, pela ANVISA. Para isso foi realizado um levantamento de artigos na base de dados PubMed, utilizado as palavras chaves: carbapenemase, KPC, carbapenems, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, resistance mechanisms.

### Meropenem-vaborbactam

O meropenem faz parte da classe dos carbapenêmicos, exerce sua ação se ligando às proteínas de ligação à penicilina (PBPs) na parede celular, impedindo assim que as PBPs façam a transpeptidação, necessária para a adequada estruturação da parede celular, culminando na morte celular bacteriana<sup>15</sup>. Por sua vez, o vaborbactam se trata de um inibidor de beta-lactamases de amplo espectro à base de ácido borônico cíclico aumentando a atividade do meropenem. Sua potência inibitória contra KPC aumenta devido a adição de um grupo 2-tienil acetil ao invés de um grupo N-acetil em sua estrutura.

Ele age como potente inibidor, não suicida, de serino carbapenemases classe A e classe C. Essa afinidade do vaborbactam pelos sítios ativos à base de serina de beta-lactamases se dá devido a formação de um complexo covalente entre a cadeia lateral da serina catalítica e a porção do boronato, que imita o estado de transição tetraédrico do complexo de reação de desacilação. O vaborbactam tem como função proteger o meropenem da degradação por serina carbapenemases<sup>17</sup>, mas devido a mecanismos de resistências, como presença de mutações de porinas que irão afetar a permeabilidade da membrana externa, expressão excessiva de bombas de efluxo, poderá ter redução da sua atividade antimicrobiana<sup>23</sup>. Já as classes B e D não são inibidas pelo vaborbactam<sup>17</sup>.

O meropenem-vaborbactam foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos, em agosto de 2017, e foi indicado para o tratamento de pielonefrite aguda, infecções do trato urinário, infecções intra-abdominais complicadas e pneumonias hospitalares incluindo as associadas à ventilação mecânica, podendo ser utilizado em outras infecções relacionadas a bacilos gram-negativos quando não houver respostas a outros tratamentos. Esta combinação apresentou melhora significativa na atividade do meropenem principalmente tratando-se de bactérias produtoras de KPC<sup>24</sup>.

Nesse sentido, *Hecker et al.* demonstraram que houve redução da concentração inibitória mínima (CIM) quando adicionado ao meropenem em  $\geq 32$  vezes, em isolados de *Escherichia coli* KPC positivos, *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella spp*<sup>17</sup>. Por sua vez, *Lapuebla et al.* realizaram o teste em 121 isolados de *Klebsiella pneumoniae* produtoras de KPC e observaram a redução da concentração inibitória mínima de meropenem adicionado isoladamente de 64 a 512 vezes. Outras enterobactérias como *Enterobacter spp.* e *Escherichia coli* produtoras de KPC, foram inibidas pela combinação de meropenem-vaborbactam com uma concentração de 1 µg/ml. Já, para *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, a combinação meropenem-vaborbactam não teve efeito considerável<sup>18</sup>.

Em um estudo feito em 2014, por *Castanheira et al.*, englobando 14.304 isolados de bacilos gram-negativos recuperados de hospitais (n=82) do mundo o meropenem-vaborbactam



(vaborbactam em concentração fixa de 8 µg/ml) foi avaliado, sendo observada uma CIM<sub>50</sub> e CIM<sub>90</sub> de ≤0,015 e 0,06 µg/ml, respectivamente. De modo geral, meropenem-vaborbactam inibiu 99,3% dos isolados em concentrações ≤2 µg/ml e 99,1% dos isolados com ≤1 µg/ml, enquanto que somente o uso do meropenem inibiu 97,3% e 97,7% respectivamente com as mesmas concentrações. Já, entre 2604 isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, 78,4% foram inibidos pelo uso de meropenem com concentração ≤2 µg/ml, 79,1% foram inibidos pela combinação utilizando a mesma concentração e 91,6% dos isolados foram inibidos com ≤8 µg/ml. A atividade contra *Acinetobacter* spp. foi bastante limitada, com CIM<sub>50</sub> e CIM<sub>90</sub> de 32 e > 32 µg/ml, respectivamente. Ainda, neste estudo, 133 dos 135 isolados produtores de KPC detectados foram inibidos por meropenem-vaborbactam com concentrações ≤2 µg/ml, sendo que todos os isolados foram inibidos pela combinação em concentração ≤8 µg/ml<sup>19</sup>.

*Hackel et al.* avaliaram 991 isolados de diferentes regiões carreando variantes distintas de KPC e observaram que meropenem-vaborbactam inibiu 99,0% dos isolados em concentração ≤4 µg/ml. Nesse mesmo estudo, meropenem-vaborbactam se mostrou mais eficaz que ceftazidima-avibactam, para a qual 98,2% dos isolados foram suscetíveis e que tigeciclina que inibiu 95,8% dos isolados<sup>20</sup>.

De forma geral, a resistência aos carbapenêmicos em *Pseudomonas aeruginosa*, e *Acinetobacter* spp. se dá devido a diversos fatores, podendo ser causado por uma gama de mecanismos, como redução da permeabilidade membrana externa, superexpressão de bombas de efluxo e produção de enzimas Ambler classe B e D, além da hiperexpressão de AmpC associada a mecanismos de alteração de permeabilidade ou bomba de efluxo. Logo, não é esperado que a adição de vaborbactam melhore a atividade do meropenem contra esses patógenos<sup>24,25</sup>. Já, em isolados de enterobactérias, as mutações nos genes codificadores de porinas contribuem fenotipicamente reduzindo a sensibilidade aos carbapenêmicos, estando ou não associado a uma carbapenemase. O vaborbactam atravessa a membrana externa usando *OmpK35* e *OmpK36*. Logo quando há a inativação de uma dessas porinas, reduz a sua potência<sup>24,27,28</sup>. Uma hipótese levantada no estudo de *Lomovskaya et al.*, é a de que, quando há a alteração de uma dessas porinas, pode haver uma competição pela passagem na porina restante entre o meropenem e o vaborbactam, culminando em resistência ao composto. Reiterando esses achados, *Hackel et al.*, relataram que as CIM de meropenem-vaborbactam em isolados com expressão diminuída de *ompK35* e *ompK36* foi de 8 a 6 vezes maior se comparado a isolados com essas porinas selvagens<sup>21</sup>. Além disso, foi notado que há resistência também quando há uma superexpressão da bomba de efluxo AcrAB<sup>24</sup>.

### Imipenem-relebactam

Imipenem-relebactam é a mais nova combinação de beta-lactâmico com inibidor de beta-lactamase aprovado para uso clínico. O relebactam é um inibidor diazabicyclo-clooctano não beta-lactâmico de beta-lactamases das classes A e C de Ambler. Essa combinação é ativa contra *Enterobacteriaceae* produtoras de KPC e *Pseudomonas aeruginosa* que apresentam resistência a carbapenêmicos devido ao conjunto de perda de porina e/ou hiperexpressão de bomba de efluxo com a produção elevada de *AmpC* intrínseca<sup>29,30</sup>.

Imipenem-relebactam foi aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*), nos Estados Unidos, em julho de 2019 para ser utilizado no tratamento de infecção do trato urinário complicada, pielonefrite e infecções intra-abdominais, causadas por bacilos gram-negativos anaeróbios e aeróbios<sup>29</sup>. Assim como o vaborbactam, o relebactam é combinado em uma concentração fixa, porém, nesse caso é de 4 µg/mL.

Em 2015, um estudo avaliou 12.170 isolados como parte do programa de vigilância SMART (*Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) nos Estados Unidos e observou que essa

nova combinação inibiu 90,8% dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa* e 70,7% dos multirresistentes. Dentre os isolados que não eram sensíveis ao imipenem, a adição do relebactam restaurou a sensibilidade para 70,3%<sup>30</sup>. Em outro estudo, entre 111 *Klebsiella pneumoniae* carreando o gene *bla<sub>kpc</sub>*, a CIM<sub>50</sub> (16 mg/L) e CIM<sub>90</sub> (>16 mg/L) de imipenem foram reduzidas para 0,25 e 1 mg/L, respectivamente, quando o relebactam foi adicionado<sup>31</sup>.

Em relação à atividade de imipenem-relebactam contra *Pseudomonas aeruginosa*, um estudo avaliou 5.447 isolados também submetidos ao programa de vigilância global SMART. Foi constatado que a adição do relebactam aumentou a susceptibilidade ao imipenem: 69,4% dos isolados eram inicialmente sensíveis ao imipenem, ao passo que a combinação com o relebactam aumentou a sensibilidade para 92,4%<sup>32</sup>. Em 2018, um estudo fase III, concluiu que esta combinação pode ser eficaz contra a maioria dos mecanismos de resistência de gram-negativos. Ela mostrou ação contra a maioria dos isolados produtores de KPC e nas *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes ou resistentes a carbapenêmicos não sendo metalo-β-lactamases. Por outro lado, nos isolados de *Acinetobacter baumannii* a adição do relebactam não apresentou melhora na suscetibilidade<sup>33</sup>.

A resistências à combinação imipenem-relebactam em *Pseudomonas aeruginosa* está associada a mutações nos genes codificadores da porina *OprD* e reguladores de *AmpC*. Em *Acinetobacter baumannii*, a CIM se manteve inalterada em isolados com superexpressão de *ampC* ou carreando *bla<sub>OXA-51</sub>*. Importante ressaltar que em Enterobactérias produtoras de OXA-48 e em isolados produtores de metalo-β-lactamases, não há atividade do relebactam<sup>34,35</sup>.

### Reações adversas

Para administração de ambas combinações deve-se ter conhecimento de que o paciente em questão não apresenta alergia a carbapenêmicos, penicilinas e cefalosporinas<sup>36,37</sup>.

As reações adversas do uso de meropenem-vaborbactam que ocorrem com mais frequência em sua administração são: aumento do número de plaquetas, diarreia, cefaleia, redução dos níveis de açúcares e potássio no sangue, redução dos níveis hepáticos biliares, febre, aumento nos níveis de lactato desidrogenase e inchaço/vermelhidão no local da perfusão<sup>36</sup>.

Já as reações adversas referente ao uso do imipenem-relebactam foram notadas durante o estudo de desenvolvimento da combinação com mais frequência, como: eosinofilia, diarreia, vômito, náusea, tromboflebite, erupção cutânea, dosagem dos níveis hepáticos biliares aumentados e a reação mais comum que foi apontada em mais que 2% dos pacientes do estudo foi a cefaleia<sup>37</sup>.

### Conclusão

A emergência e disseminação de mecanismos de resistências aos antimicrobianos em bactérias gram-negativas são um dos principais problemas de saúde pública atualmente. E, nesse sentido, novos antimicrobianos são essenciais para garantir opções eficazes para o tratamento de infecções causadas por essas bactérias. As combinações meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam têm se mostrado promissoras, especialmente no tratamento de Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos. São opções muito importantes a serem adicionadas a um restrito arsenal terapêutico disponível. No entanto, uma utilização racional é essencial, pois pode auxiliar na manutenção de sua eficácia por mais tempo. Estudos de vigilância epidemiológica sistemáticos são necessários para que essa eficácia seja monitorada ao longo de sua utilização, já que mecanismos de resistência já foram descritos, apesar do curto tempo de utilização clínica desses novos compostos antimicrobianos.

## Referências

1. Rossi F, Andreazzi D. Resistência bacteriana: interpretando o antibiograma. Atheneu; 2005.
2. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. Geneva. 2017. Available from: <https://www.who.int/>
3. Nikaido H. Porins and specific diffusion channels in bacterial outer membranes. *J Biol Chem.* 1994;269:3905–8.
4. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretative reading: Recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48(SUPPL. 1):87–102.
5. Thomson KS. Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 48, n. 4, p. 1019-1025, 2010.
6. Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: Epidemiology, detection and treatment options. *Futur Sci OA.* 2020.
7. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980;289:321-31
8. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1211-33.
9. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:440-58, table of contents. Review.
10. Charan J, Mulla S, Ryavanki S, Kantharia N. New Delhi Metallo-beta lactamase-1 containing enterobacteriaceae: origin, diagnosis, treatment and public health concern. *Pan Afr Med J.* 2012;11:22
11. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clinical microbiology and infection* 2014;20:821-30.
12. Poirel L, Castanheira M, Carrer A, et al. OXA-163, an OXA-48-related class D beta-lactamase with extended activity toward expanded-spectrum cephalosporins. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011;55:2546-51.
13. Martins AC, Simone, Picoli U. Métodos alternativos para detecção de betalactamase de espectro estendido em *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* Alternative methods for the detection of extended-spectrum-beta-lactamase in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. 2011;421–6.
14. CDC C for DC and P. CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE [Internet]. Estados Unidos. 2017. Available from: <https://www.cdc.gov/>
15. Velkov T RK et al. Pharmacology of polymyxins: new insights into an ‘old’ class of antibiotics. *Futur Microbiol.* 2013;8:711–24.

16. Ruiz J, Ferrada A, Salavert M, Ramirez P. Ceftolozane / Tazobactam Dosing Requirements Against *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. 2020;(March):1–6.
17. Hecker SJ, Reddy KR, Totrov M, Hirst GC, Lomovskaya O, Griffith DC, King P, Tsivkovski R, Sun D, Sabet M, Tazazi Z, Clifton MC, Atkins K, Raymond A, Potts KT, Abendroth J, Boyer SH, Loutit JS, Morgan EE, Durso S, Dudley MN. 2015. Discovery of a cyclic boronic acid - lactamase inhibitor (RPX7009) with utility versus class A serine carbapenemases. *J Med Chem* 58: 3682–3692. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00127>.
18. Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Quale J, Landman D. 2015. Activity of meropenem combined with RPX7009, a novel B-lactamase inhibitor, against Gram-negative clinical isolates in New York City. *Antimicrob Agents Chemother* 59:4856 – 4860. <https://doi.org/10.1128/AAC.00843-15>.
19. Castanheira M, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK. Meropenem-vaborbactam tested against contemporary gram-negative isolates collected worldwide during 2014, including carbapenem-resistant, KPC-producing, multidrug-resistant, and extensively drug-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:5454–5458.
20. Hackel, Meredith A et al. “In Vitro Activity of Meropenem-Vaborbactam against Clinical Isolates of KPC-Positive Enterobacteriaceae.” *Antimicrobial agents and chemotherapy* vol. 62,1 e01904-17. 21 Dec. 2017, doi:10.1128/AAC.01904-17
21. Lomovskaya, O., Sun, D., Rubio-Aparicio, D., Nelson, K., Tsivkovski, R., Griffith, D. C., & Dudley, M. N. (2017). Vaborbactam: Spectrum of Beta-Lactamase Inhibition and Impact of Resistance Mechanisms on Activity in Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61, e01443-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01443-17>
- 22.. Dhillon S. Meropenem/Vaborbactam: A Review in Complicated Urinary Tract Infections. *Drugs*. 2018;78(12):1259–70.
23. Petty LA, Henig O, Patel TS, Pogue JM, Kaye KS. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1461–72.
24. Pai H, Kim J, Kim J, Lee JH, Choe KW, Gotoh N. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:480–484.
25. Viehman JA, Nguyen MH, Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Drugs*. 2014;74:1315–1333.
26. Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Dudley MN, Lomovskaya O. Meropenem-vaborbactam resistance selection, resistance prevention, and molecular mechanisms in mutants of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61:pii: e01694-17..
27. Masi M, Pages JM. Structure, function and regulation of outer membrane proteins involved in drug transport in Enterobacteriaceae: the OmpF/C–TolC Case. *Open Microbiol J* 2013; 7: 22– 33
28. Findlay J, Hamouda A, Dancer SJ, Amyes SG. Rapid acquisition of decreased carbapenem susceptibility in a strain of *Klebsiella pneumoniae* arising during meropenem therapy. *Clin Microbiol Infect* 2012; 2: 140– 6.

29. Karlowsky JA, Lob SH, Kazmierczak KM, Young K, Motyl MR, Sahm DF. In vitro activity of imipenem/relebactam against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from intraabdominal and urinary tract infection samples: SMART Surveillance United States 2015–2017. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020;21:223–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.10.028>
30. James A. Karlowsky, Sibylle H. Lob, Katherine Young, Mary R. Motyl, Daniel F. Sahm, Activity of imipenem/relebactam against *Pseudomonas aeruginosa* with antimicrobial-resistant phenotypes from seven global regions: SMART 2015–2016, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, Volume 15, 2018, Pages 140-147, ISSN 2213-7165, <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.07.012>
31. Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, et al. Activity of imipenem with relebactam against gram-negative pathogens from New York City. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(8):5029–5031.
32. Lob SH, Hackel MA, Kazmierczak KM, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam against gram-negative ESKAPE pathogens isolated by clinical laboratories in the United States in 2015 (results from the SMART Global Surveillance Program) *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e02209–16.
33. Motsch J, Stus V, Koksai I. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind, comparator-controlled trial comparing the efficacy and safety of imipenem/relebactam versus colistin plus imipenem in patients with imipenem-non-susceptible bacterial infections; European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 21-24 April, 2018; Madrid.
34. Hirsch EB, Ledesma KR, Chang K-T, Schwartz MS, Motyl MR, Tam VH. 2012. In vitro activity of MK-7655, a novel  $\beta$ -lactamase inhibitor, in combination with imipenem against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 56 : 3753 - 3757 . doi: 10.1128 / AAC.05927-11
35. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S. 2013. Activity of MK-7655 combined with imipenem against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 68 : 2286 - 2290 . doi: 10.1093/ jac / dkt178
36. Menarini International Operations Luxembourg S.A. Vaborem. Luxemburgo; 2018. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>
37. Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret. Recarbrio. França; 2018. Disponível em: <https://ec.europa.eu/>

### **3 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS**

A emergência e disseminação de mecanismos de resistências aos antimicrobianos em bactérias gram-negativas são um dos principais problemas de saúde pública atualmente. E, nesse sentido, novos antimicrobianos são essenciais para garantir opções eficazes para o tratamento de infecções causadas por essas bactérias. As combinações meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam têm se mostrado promissoras, especialmente no tratamento de Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos. São opções muito importantes a serem adicionadas a um restrito arsenal terapêutico disponível. No entanto, uma utilização racional é essencial, pois pode auxiliar na manutenção de sua eficácia por mais tempo. Estudos de vigilância epidemiológica sistemáticos são necessários para que essa eficácia seja monitorada ao longo de sua utilização, já que mecanismos de resistência já foram descritos, apesar do curto tempo de utilização clínica desses novos compostos antimicrobianos.

## REFERÊNCIAS

- CDC C for DC and P. CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE [Internet]. Estados Unidos. 2017. Available from: <https://www.cdc.gov/>
- Dhillon S. Meropenem/Vaborbactam: A Review in Complicated Urinary Tract Infections. *Drugs*. 2018;78(12):1259–70.
- Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: Epidemiology, detection and treatment options. *Futur Sci OA*. 2020;6(3).
- Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret. Recarbrio. França; 2018.
- Martins AC, Simone ;, Picoli U. Métodos alternativos para detecção de betalactamase de espectro estendido em *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* Alternative methods for the detection of extended-spectrum-beta-lactamase in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. 2011;421–6.
- Neves PR, Mamizuka EM, Levy CE, Lincopan N. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: Um problema endêmico no Brasil. *J Bras Patol e Med Lab*. 2011;47(4):409–20.
- Peterson LR. A review of tigecycline - the first glycylcycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(SUPPL. 4):S215–22.
- Petty LA, Henig O, Patel TS, Pogue JM, Kaye KS. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1461–72.
- Policy IP. The 10 × ‘20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1081–3.
- Rossi F, Andreazzi D. Resistência bacteriana: interpretando o antibiograma. Atheneu; 2005.
- Ruiz J, Ferrada A, Salavert M, Ramirez P. Ceftolozane / Tazobactam Dosing Requirements

Against *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. 2020;(March):1–6.

Velkov T RK et al. Pharmacology of polymyxins: new insights into an ‘old’ class of antibiotics. *Futur Microbiol.* 2013;8(6):711–24.

World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. Geneva. 2017. Available from: <https://www.who.int/>



## **ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH(CBR)**

Instructions for authors Clin Biomed Res 2018 AND POLICY Clinical and Biomedical Research (CBR), formerly “Revista HCPA”, is a scientific publication from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and the School of Medicine of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). It is a free access scientific periodic that aims to publish papers from all relevant areas in the Health Sciences, including clinic and basic research. The selection criteria for publication include: originality, relevance of the theme, methodological quality, and adequacy to the journals’ editorial norms. CBR supports the policies for the registration of clinical trials of the World Health Organization (WHO) [<http://www.who.int/ictrp/en/>] and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [<http://www.icmje.org/>]. Therefore, CBR will only accept clinical research articles that have received an identification number from the Brazilian Clinical Trials Registry (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC) [<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>] or other official database dedicated to the registry of clinical trials. All published articles are reviewed by peers in a double-blind fashion. Once the article is accepted for publication, its copyrights are automatically transferred to the journal. The content of manuscripts submitted for publication to CBR implies that it has not been published previously and that it is has not been submitted to another journal. To be published elsewhere, even in part, articles published in CBR require written approval of the editors. The concepts and declarations contained in the papers are the authors’ full responsibility. The articles may be written in Portuguese, English, or Spanish. The submissions in English are strongly encouraged by the editors. The manuscript should fit into one of the different categories of articles published by the journal, as follows:

### **FORM AND PREPARATION OF ARTICLES**

The following categories of contributions will be considered for publication Editorial Critical and thorough review, prepared at the invitation of the editors, and submitted by an author with renowned knowledge on the subject. Editorials can have up to 1,000 words. This section may include the Journal’s editorial of presentation, signed by the editor, besides special editorials that comprise requested collaborations about current themes or about articles published on the Journal.

### Review Articles

Articles that aim to synthesize and critically evaluate the present knowledge on a particular theme. They should contain no more than 6,000 words. These articles should present an unstructured abstract, with no more than 200 words (except for Instructions for authors Clin Biomed Res 2018 2 systematic reviews – see abstract structure in ‘Original Articles’) and a comprehensive list, but preferably with no more than 80 references. Tables should be included in the same manuscript file (after references) and the figures should be submitted as additional documents in individual files.

### Special Articles

Manuscripts exclusively requested by the editors, on a subject of scientific relevance, to authors with recognized expertise in the area, and that do not meet the criteria for Editorials.

### Original Articles

Articles with unpublished research results, including full-length studies that contain all relevant information so that the reader may evaluate its results and conclusions, as well as replicate the research. Its formal structure should present the following topics: Introduction, Methods, Results and Discussion. The conclusions should be in the last paragraph of the Discussion, not requiring a specific section. Clinical implications and limitations of the study should be mentioned. For original articles, a structured abstract should be presented (Introduction, Methods, Results, and Conclusions) in Portuguese and English, in cases where the article is not written entirely in English. The Abstracts (Portuguese, Spanish, or English) should not exceed 250 words. Articles submitted in this category should not exceed 3,000 words. Tables should be included together in the same manuscript file (after references) and figures should be submitted as an additional document in individual files.

### Case Reports

Articles based on peculiar cases and brief comments on the importance of the case in relation to the existing knowledge in the field. They should contain up to 1,000 words, with a total of no more than two tables or figures and 15 references, once presenting a literature review is not the purpose of the reports. Their structure should present the following topics: Introduction, explaining the relevance of the case; Presentation of the case (Case Report), and Discussion. Case reports should describe novel or unusual findings, or offer new insights into a given problem. The content should be limited to facts relevant to the case. The confidentiality regarding patient identification is critical, so authors should not report any precise dates, initials, or any other information irrelevant to the case, but that may possibly identify the patient. Case reports should have an unstructured abstract with no more than 150

words. Tables should be included in the same manuscript file (after references) and figures should be sent as additional documents in individual files.

Instructions for authors Clin Biomed Res 2018 3

#### Case Reports: Images in Medicine

Section devoted to the publication of informative images, which are unusual and/or of broad interest in clinical situations. It should contain no more than 500 words and a total of 5 references. Two to three images (at a resolution of at least 300 dpi). Letters Opinions and comments on an article published in the Journal, on subjects of scientific relevance, and/or preliminary clinical observations. The text should be concise, with no more than 500 words. Only one table and one figure are allowed, and a maximum of five references. They should not have an abstract. Brief Communication Brief Communications are original but preliminary or more specific research results that contain all relevant information so that the reader may evaluate its results and conclusions, as well as replicate the research. The structure is similar to original articles; however, the Abstracts (Portuguese, Spanish or English) should not exceed 150 words and the text should not exceed 1,200 words. A maximum of two Tables/Figures are accepted.

#### Supplements

In addition to regular issues, CBR publishes the supplement of the HCPA Science Week.

#### CONFLICTS OF INTEREST

Conflicts of interest arise when the author has financial or personal relationships that could inappropriately influence their professional judgment. These relationships may create favorable or unfavorable tendencies towards a paper and impair the objectivity of the analysis. Authors must disclose possible conflicts of interest and should be done at the time of submission of the manuscript. It is at the editor's discretion to decide whether this information should be published or not and whether to use it for editorial decisions. A common form of conflict of interest is the funding of research by third parties who may be companies, government agencies, or others. This obligation to the funding entity may lead the researcher to obtain tendentious results, inappropriately influencing (bias) their work. Authors should describe the interference of the funding entity at any stage of the research, as well as the form of funding, and the type of relationship established between the sponsor and the author. The authors may choose to inform the peer reviewers' names for which their article should not be sent, justifying themselves.

Instructions for authors Clin Biomed Res 2018 4

#### PRIVACY AND CONFIDENCIALITY

Information and pictures of patients that allow their identification should only be published with formal written authorization of the patient, and only when necessary for the purpose of the study. For formal authorization, the patient must know the content of the article and be aware that this article may be made available on the Internet. If in doubt about the possibility of identifying a patient, such as in the case of photos with stripes over the eyes, a formal authorization should be obtained. In the case of distortion of data to prevent identification, authors and editors should ensure that such distortions do not compromise the results of the study.

#### EXPERIENCES WITH HUMANS AND ANIMALS

All content related to research with humans and animals must have previous approval by the Research Ethics Committee or the Animal Ethics Committee, respectively. The works should be in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki (current or updated), the CNS Resolution n. 466/2012 and its complementary regulations, as well as the Law n. 11.794/2008 for studies in animals. It is important to indicate the number of the project's registration in the respective Committee or Ethics Committee, as well as in the National Committee for Research Ethics, if applicable.

#### PREPARATION OF THE ARTICLE

The registration on the system as author and subsequent access with login and password are mandatory to submit and verify the status of submissions. Identification: must include: a) Title of the article, clear and concise. Do not use abbreviations. There should be a version of the reduced title to appear in the header as well as a title in the English language; b) Authors' full names; c) Institution and the sector or unit of the institution to which each author is affiliated (personal titles and positions held should not be mentioned); d) Indication of the corresponding author accompanied by the electronic address; e) If it has been presented at a scientific meeting, the name of the event, the place, and the date of completion should be indicated.

#### THE NAMES OF ALL THE AUTHORS OF THE MANUSCRIPT SHOULD BE INDICATED IN THE SYSTEM

**Abstract and Keywords:** The articles should have an abstract in English. Check the structure and the number of words described for each specific type of article (see above). The structured abstracts, required only for original articles, should present the name of the subdivisions that make up the formal structure of the article at the beginning of each paragraph (Introduction, Methods, Results and Instructions for authors Clin Biomed Res 2018 5Conclusions). The keywords - expressions that represent the subject of the paper - should be in number from 3 to 10, provided by the author, based on the DeCS (Health

Sciences Descriptors) published by Bireme, which is a translation from the MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine, available in the following electronic address: <http://decs.bvs.br>. Manuscript: it must conform to the structure required for each category of article. Text citations and references cited in the legends of tables and figures should be numbered consecutively in the order they appear in the text, with Arabic numerals. References should be cited in the text as in the example: Reference1. Tables: they should be numbered consecutively, with Arabic numerals, in the order they were cited in the text, and headed by a suitable title. They should be cited in the text, but duplicated information should be avoided. The tables, with titles and footnotes, should be self-explanatory. The abbreviations should be specified as footnotes without numerical indication. The remaining footnotes should be numbered in Arabic numerals and written in superscript. Figures and charts: Illustrations (photographs, charts, drawings, etc.) should be sent in separate articles, in JPG format (at a high resolution – at least, 300 dpi). They should be numbered consecutively with Arabic numerals, in the order they are cited in the text and should be clear enough for reproduction and in the same language as the text. Photocopies will not be accepted. If there are figures extracted from other previously published studies, the authors should provide a written permission for their reproduction. This authorization shall accompany the manuscripts submitted for publication. The figures must have a title and subtitle (if necessary), which should both must precede the figure itself.

Abbreviations: abbreviations must be explained at first mention. On the rest of the article, it is not necessary to repeat the full name. Name of medications: the generic name should be used. In case of citing appliances/equipment: all appliances/equipment cited should include model, manufacturer's name, state, and country of manufacture. Acknowledgements: should include the collaboration of people, groups, or institutions that have contributed to the study, but whose contributions do not justify their inclusion as authors; this item should also include the acknowledgements for financial support, technical assistance, etc. This item should come before the references.

Instructions for authors Clin Biomed Res 2018 6

Conflicts of interest: If there is any conflict of interest (see above), it should be declared. In case there is not, place in this section: "The authors declare no conflicts of interest"

References: should be numbered consecutively, in the order in which they are mentioned in the text, and identified with Arabic numerals. The presentation must be based on a format called "Vancouver Style", as the examples below, and the titles of journals should be abbreviated according to the style presented by the List of Journal Indexed in Index Medicus, from the National Library of Medicine, available at:

<ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. The authors should ensure that the cited references in the text appear in the reference list with exact dates and authors' names correctly spelt. The accuracy of references is the authors' responsibility. Personal communications, unpublished or unfinished articles could be cited when absolutely necessary, but should not be included in the reference list and only cited in the text. The submission of the unpublished works mentioned in the manuscript may be requested at the discretion of the editors.

Examples of citing references:

Journal articles (from one to six authors)

Almeida OP. A autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? *Rev Bras Psiquiatr.* 1998;20:113-6.

Journal articles (more than six authors)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 1986;315:157-61.

Articles without the author's name

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J.* 1994;84:15.

Books

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Chapters from a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management.* 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Instructions for authors *Clin Biomed Res* 2018 7

Books in which editors (organizers) are authors Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people.* New York: Churchill Livingstone; 1996.

Theses Kaplan SJ. *Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation].* St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995. Papers presented at conferences

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland.* Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Electronic Journal Articles

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Other types of reference should follow the document International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html))

Technical requirements

Microsoft Word document (.doc or .rtf), singled space, font size 12, 2-cm margins in each side, title page, abstract and descriptors, text, acknowledgements, references, tables and legends, and the figures should be sent in jpg or tiff at a resolution of at least 300 dpi. 2018 Apr 6