Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas
Relato de Casos Clínicos
Relato de Casos Clínicos / Case Reports 2026 – Volume 20 – Número 2

Suspeita de falência terapêutica com ertapenem em pielonefrite por ESBL: dois casos clínicos com resposta ao meropenem

Suspected ertapenem treatment failure in ESBL pyelonephritis: two case reports with clinical response to meropenem.

Sílvia Ferreira de Oliveira[1], Glória Gonçalves[1], Bernardo Silvério[1], Tatiana Salazar[1], Joana Barros[1], Manuel Rodrigues[1].

[1] Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde do Médio Ave, Vila Nova de Famalicão, Portugal

Autor correspondente: Sílvia Ferreira de Oliveira Email: silviamfo@gmail.com

DOI: 10.65332/rpdi.v20.153 Recebido: 27 mai 2026 Aceite: 01 set 2026 Publicado: 21 set 2026

RESUMO

Introdução: Nas infeções urinárias complicadas causadas por Enterobacterales produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL), os carbapenemos constituem frequentemente a terapêutica de eleição. Embora o ertapenem seja amplamente utilizado pela sua administração diária, existem situações clínicas em que pode ocorrer falência terapêutica, nomeadamente no doente crítico, no doente com hipoalbuminemia ou perante mecanismos de resistência bacteriana.

Descrição dos Casos: Apresentam-se dois casos de doentes idosos internados por pielonefrite complicada com bacteriémia por Enterobacterales produtoras de ESBL, inicialmente tratados com ertapenem. Ambos apresentaram persistência de febre e deterioração clínica apesar de suscetibilidade microbiológica documentada, obrigando à alteração da terapêutica para meropenem, com subsequente resolução clínica e laboratorial.

Discussão: Vários mecanismos podem explicar uma resposta clínica inadequada ao ertapenem. A sua elevada ligação proteica torna-o particularmente vulnerável a alterações farmacocinéticas em doentes com hipoalbuminemia, podendo reduzir a exposição sérica efetiva. Adicionalmente, em estirpes produtoras de ESBL, a perda de porinas (nomeadamente OmpF e OmpC) e alterações em sistemas regulatórios, como o EnvZ/OmpR, podem originar resistência ao ertapenem, mantendo suscetibilidade ao meropenem e imipenem.

Conclusão: A ausência de resposta clínica após 48–72 horas deve motivar reavaliação clínica, microbiológica e imagiológica, incluindo controlo do foco, adequação posológica e fatores farmacocinéticos/farmacodinâmicos, podendo a alteração do carbapenem ser considerada posteriormente em situações selecionadas.

Palavras-chave: Beta-lactamases; Ertapenem; Meropenem; Pielonefrite; Bacteriémia.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

ABSTRACT

Introduction: In complicated urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales (ESBL), carbapenems are often the treatment of choice. Although ertapenem is widely used due to its once-daily administration, there are clinical situations in which therapeutic failure may occur, particularly in critically ill patients, in those with hypoalbuminemia, or in the presence of bacterial resistance mechanisms.

Case Presentation: We present two cases of elderly patients hospitalized with complicated pyelonephritis and bacteraemia caused by ESBL-producing Enterobacterales, initially treated with ertapenem. Both patients showed persistent fever and clinical deterioration despite documented microbiological susceptibility, prompting a switch to meropenem, with subsequent clinical and laboratory resolution.

Discussion: Several mechanisms may account for an inadequate clinical response to ertapenem. Its high degree of protein binding makes it particularly susceptible to pharmacokinetic alterations in patients with hypoalbuminaemia, potentially reducing effective serum exposure. Additionally, in ESBL-producing strains, the loss of porins, particularly OmpF and OmpC, and alterations in regulatory systems such as EnvZ/OmpR can lead to resistance to ertapenem while maintaining susceptibility to meropenem and imipenem.

Conclusion: The absence of a clinical response after 48–72 hours should prompt clinical, microbiological, and imaging reassessment, including source control, dosing adequacy, and pharmacokinetic/pharmacodynamic factors. A switch to another carbapenem may subsequently be considered in selected cases.

Keywords: Beta-lactamase; Ertapenem; Meropenem; Pyelonephritis; Bacteraemia.

Introdução

As infeções do trato urinário complicadas representam uma causa frequente de internamento, particularmente em doentes idosos, com diabetes *mellitus*, doença renal crónica, litíase urinária ou alterações estruturais do aparelho urinário. A presença de bacteriémia por Enterobacterales produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL) associa-se a maior gravidade clínica e internamento prolongado[1].

Segundo as orientações da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de 2024, os carbapenemos continuam a ser a terapêutica preferencial em pielonefrites por Enterobacterales produtoras de ESBL quando existe resistência ou contraindicação ao uso de sulfametoxazol + trimetoprim ou fluoroquinolonas[1].

Em doentes críticos, particularmente na presença de hipoalbuminemia, o meropenem ou imipenem-cilastatina são preferidos em relação ao ertapenem. O ertapenem apresenta elevada ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 95,0%), conferindo-lhe uma semivida prolongada, o que permite a administração diária em condições fisiológicas normais. Contudo, em situações de hipoalbuminemia, o aumento da fração livre promove maior depuração renal e redução significativa da semivida sérica, podendo comprometer a eficácia clínica de um regime de administração uma vez por dia[1].

Para além das limitações farmacocinéticas, mecanismos bacterianos como perda de porinas (nomeadamente OmpF e OmpC) e alterações em sistemas regulatórios, como o EnvZ/OmpR, podem originar resistência ao ertapenem mantendo

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

suscetibilidade ao meropenem e imipenem. Esta resistência seletiva ocorre porque o meropenem possui maior potência intrínseca e capacidade de penetração através da membrana externa bacteriana, mesmo em isolados com expressão reduzida de porinas[2–3].

A evidência clínica comparando diretamente ertapenem e meropenem em infeções por ESBL permanece limitada e com resultados contraditórios. Enquanto alguns estudos observacionais não demonstraram diferenças estatisticamente significativas na mortalidade aos 30 dias entre os dois carbapenemos, outros identificaram maior necessidade de escalada terapêutica para ertapenem em doentes críticos[4–6].

Apresentamos dois casos clínicos de infeções urinárias complicadas por Enterobacterales produtoras de ESBL em que ocorreu possível falência clínica com ertapenem e se assumiu necessidade de alteração para meropenem, com subsequente resolução clínica. As principais características clínicas, microbiológicas e evolutivas dos dois casos encontram-se resumidas na tabela I.

Descrição dos casos

Caso clínico 1

Doente do sexo masculino, 86 anos, autónomo nas atividades de vida diária e cognitivamente preservado, com antecedentes de hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo 2 insulinotratada, doença renal crónica (DRC) estadio 3b (creatinina basal 1,7 mg/dL, taxa de filtração glomerular estimada 32 mL/min/1,73 m^2) e litíase renal.

Recorreu ao serviço de urgência por dor no flanco direito com irradiação suprapúbica, febre (38 °C) e diminuição da diurese com 48 horas de evolução. À admissão encontrava-se hemodinamicamente estável (tensão arterial 135/75 mmHg, frequência cardíaca 92 bpm), com dor abdominal no quadrante inferior direito e sinal de Murphy renal direito positivo.

Analiticamente, apresentava leucocitose (20.180/μL com 85,0% de neutrófilos), proteína C reativa (PCR) 25,1 mg/dL com agravamento subsequente para 32,4 mg/dL e lesão renal aguda em doença renal crónica (creatinina na admissão de 3,2 mg/dL, ureia 98 mg/dL). A análise sumária de urina mostrava proteinúria (3+), leucocitúria (>100 leucócitos/campo) e eritrocitúria marcadas. Não foi documentado o valor de albumina sérica à admissão. Foi colhida urocultura.

A tomografia computadorizada (TC) toracoabdominopélvica revelou litíase renal direita (12 mm) sem obstrução, ausência de hidronefrose e discreta densificação da gordura pararrenal direita, compatível com pielonefrite não obstrutiva. Foi assumido o diagnóstico de pielonefrite direita. Colheram-se hemoculturas e iniciou-se antibioterapia empírica com ceftriaxona 1 g/dia. Dos estudos microbiológicos em curso, foi posteriormente identificada uma *Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL em ambas as amostras, sensível à gentamicina, amicacina e carbapenemos (ertapenem, meropenem e imipenem). Foi iniciada terapêutica dirigida com ertapenem 500 mg/dia e o doente foi admitido em Unidade de Hospitalização Domiciliária após 48 horas de apirexia.

Durante o internamento domiciliário (dias 4–7 de antibioterapia), manteve lombalgia persistente, dor abdominal direita e recorrência de picos febris (temperatura máxima 38,5 °C). Realizou ecografia abdominal que revelou nefropatia crónica bilateral e microcálculos renais, sem sinais ecográficos claros de pielonefrite aguda. Repetiu hemoculturas que foram negativas. Verificou-se agravamento progressivo das queixas álgicas, febre persistente (temperatura >38 °C em 4 dos 5 dias) e instalação de síndrome confusional aguda (dia 8). Analiticamente, mantinha leucocitose (18.200/μL) e PCR elevada (28,3 mg/dL). Apresentava, nesse momento, creatinina de 2,9 mg/dL. Nova investigação com painel vírico respiratório (negativo), punção lombar (líquido cefalorraquidiano sem alterações), ecocardiograma transtorácico (sem vegetações) e TC toracoabdominopélvica e da coluna (sem novos focos infeciosos).

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Foi reinternado em dia 7 de ertapenem em regime hospitalar e iniciada terapêutica com meropenem 1 g de 12/12 horas. Observou-se resolução da febre às 24 horas, melhoria clínica progressiva com resolução da síndrome confusional e normalização progressiva dos parâmetros inflamatórios. Completou 7 dias de meropenem com recuperação clínica completa e melhoria da função renal (creatinina 1,9 mg/dL à alta).

Caso clínico 2

Doente do sexo masculino, 84 anos, parcialmente dependente nas atividades de vida diária, com défice cognitivo ligeiro, diabetes mellitus tipo 1 insulinotratada com retinopatia diabética, hipertensão arterial, dislipidemia, excesso de peso (índice de massa corporal 28 kg/m^2) e história de infeções do trato urinário (ITUs) de repetição (três episódios no último ano) por *Escherichia coli* produtora de ESBL. Tinha realizado recentemente um ciclo de ciprofloxacina 500 mg de 12/12 horas durante 5 dias por infeção urinária por *Escherichia coli* produtora de ESBL (sensível a ciprofloxacina, amicacina, fosfomicina e carbapenemos). Após completar 5 dias de antibioterapia, manteve febre (temperatura máxima 38,7 °C), prostração marcada e desorientação progressiva, motivando nova observação hospitalar.

À admissão apresentava-se lentificado, febril (38,1 °C), com resposta verbal escassa, hemodinamicamente estável (tensão arterial 128/68 mmHg, frequência cardíaca 98 bpm) e dor abdominal difusa à palpação profunda. Analiticamente, apresentava leucocitose de 26.360/μL com neutrofilia (88,0%), hemoglobina de 10 g/dL, PCR de 15,3 mg/dL, lesão renal aguda (creatinina de 3,0 mg/dL, ureia de 162 mg/dL, clearance de creatinina estimado em 18 mL/min) e hipercaliemia (K^+ 5,9 mEq/L). Albumina sérica à admissão de 2,3 g/dL.

A ecografia renal revelou sinais compatíveis com pielonefrite direita, com aumento das dimensões renais (rim direito 13,2 cm), perda da diferenciação corticomedular, aumento da ecogenicidade do parênquima e pequenas áreas hipoecogénicas mal definidas (5–8 mm), sem evidência de abcesso organizado. Observava-se ainda dilatação piélica ligeira (diâmetro ântero-posterior 18 mm) com espessamento parietal.

Iniciou meropenem 1 g de 12/12 horas (ajustado à função renal com *clearance* de 10–25 mL/min) e foram colhidas hemoculturas e urocultura. A urocultura e as hemoculturas identificaram *Escherichia coli* produtora de ESBL sensível a amicacina, ciprofloxacina, fosfomicina, ertapenem, imipenem, meropenem e piperacilina/tazobactam. Perante estabilidade clínica após 72 horas (apirexia, melhoria do estado de consciência, descida da PCR para 8,4 mg/dL) e possibilidade de continuidade do tratamento em hospitalização domiciliária, foi alterada a antibioterapia para ertapenem no dia 3 de antibioterapia.

Manteve febre persistente, apesar de manter melhoria de parâmetros inflamatórios de forma lenta. Reavaliação imagiológica com ecografia abdominal e prostática não mostrou complicações locais, abcessos ou infeção prostática.

Após 72 horas sob ertapenem, além da febre, manteve ainda prostração e após episódio de aspiração com agravamento clínico, foi reiniciada terapêutica com meropenem 1 g de 12/12 horas em infusão prolongada (3 horas). Observou-se apirexia sustentada nas primeiras 48 horas, melhoria clínica progressiva com recuperação do estado de consciência e redução consistente dos marcadores inflamatórios. Nova avaliação imagiológica mostrou resolução da ureterohidronefrose direita e regressão das alterações inflamatórias peripiélicas.

Completou 10 dias de meropenem, com resolução clínica e melhoria da função renal (creatinina 1,8 mg/dL à alta).

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Tabela I. Características clínicas, microbiológicas e evolutivas referentes aos dois casos clínicos

	Caso 1	**Caso 2**
Idade	86 anos	84 anos
Sexo	Masculino	Masculino
Comorbilidades	HTA, dislipidemia, DM2, DRC estadio 3b, litíase renal	DM1, HTA, dislipidemia, excesso de peso, ITUs recorrentes
Microorganismo	*Klebsiella pneumoniae* produtora de ESBL	*Escherichia coli* produtora de ESBL
Bacteriémia	Sim	Sim
Albumina sérica	Não documentada	2,3 g/dL
Tempo sob ertapenem	7 dias	3 dias
Critérios a favor da suspeita de falência	Recorrência da febre Persistência da resposta inflamatória Agravamento clínico Exclusão de outros focos infeciosos	Persistência da febre Prostração persistente Resposta inflamatória lenta Ausência de complicações imagiológicas
Critérios contra a suspeita de falência	Nenhum identificado	Aspiração como potencial fator confundidor
Evolução	Apirexia às 24 h Recuperação clínica e laboratorial	Apirexia em 48 h Recuperação clínica e laboratorial

Abreviaturas: DM1, *Diabetes mellitus* tipo 1; DM2, *Diabetes mellitus* tipo 2; DRC, doença renal crónica; ESBL, beta-lactamases de espectro alargado; HTA, hipertensão arterial; ITUs, infeções do trato urinário.

Discussão

Os dois casos apresentados retratam a suspeita de falência terapêutica com ertapenem em infeções urinárias complicadas por Enterobacterales produtoras de ESBL, com resposta favorável após alteração da terapêutica para meropenem, apesar de suscetibilidade microbiológica *in vitro* a ambos os carbapenemos.

Neste trabalho, a possível falência terapêutica com ertapenem foi considerada com base na ausência de resposta clínica após 48–72 horas de antibioterapia dirigida, traduzida pela persistência ou recorrência de febre associada à manutenção ou agravamento do estado clínico e da resposta inflamatória, após exclusão de complicações ou focos infeciosos alternativos. A resolução clínica e laboratorial após substituição por meropenem reforçou a plausibilidade desta interpretação.

Vários mecanismos podem contribuir para uma resposta clínica inadequada ao ertapenem, apesar da manutenção da atividade do meropenem e do imipenem. A elevada ligação do ertapenem às proteínas plasmáticas constitui uma característica farmacocinética que o distingue destes carbapenemos. Em doentes com hipoalbuminemia, a fração livre de ertapenem aumenta significativamente, resultando em maior depuração renal e redução acentuada da semivida sérica, comprometendo potencialmente a eficácia do regime de administração uma vez por dia[1].

Existem múltiplos fatores de risco para hipoalbuminemia: idade avançada, doença grave com síndrome inflamatória sistémica marcada, lesão renal aguda e provável desnutrição associada à fragilidade[7]. No entanto, apenas no segundo caso clínico foi documentada hipoalbuminemia, o que limita essa associação.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

Adicionalmente, as alterações farmacocinéticas associadas ao envelhecimento, à doença renal crónica e ao estado crítico podem contribuir para exposições subótimas ao ertapenem[7]. A IDSA recomenda especificamente meropenem ou imipenem-cilastatina em detrimento de ertapenem em doentes críticos e/ou com hipoalbuminemia, dadas as limitações conhecidas do perfil farmacocinético/farmacodinâmico do ertapenem nestas populações[1].

Para além das limitações farmacocinéticas, mecanismos de resistência bacteriana podem explicar a discrepância entre suscetibilidade *in vitro* e resposta clínica. Enterobacterales produtoras de ESBL podem desenvolver resistência ao ertapenem através da perda de porinas (nomeadamente OmpF e OmpC), mantendo simultaneamente suscetibilidade ao meropenem e imipenem. Alterações em sistemas regulatórios, como o EnvZ/OmpR, podem contribuir para este fenómeno[2,3]. No entanto, a evidência clínica comparando diretamente ertapenem e meropenem em infeções por ESBL permanece limitada e com resultados contraditórios[4–6]. Contudo, estes estudos apresentam limitações importantes: excluíram frequentemente doentes mais graves, tiveram amostras pequenas e não estratificaram adequadamente por presença de hipoalbuminemia ou gravidade da doença[4–6].

A ausência de resposta clínica após 48–72 horas de antibioterapia dirigida, mesmo com suscetibilidade microbiológica aparente, deve motivar reavaliação clínica, microbiológica e imagiológica, incluindo controlo do foco, adequação posológica e fatores farmacocinéticos/farmacodinâmicos, podendo a alteração do carbapenem ser considerada posteriormente em situações selecionadas, sobretudo em doentes com fatores de risco para exposições subótimas ao ertapenem, como hipoalbuminemia ou doença crítica. A idade avançada e a fragilidade constituem características clínicas adicionais a ponderar, mas não devem, isoladamente, ser equiparadas a estes fatores para justificar a preferência por outro carbapenem[1,7].

Estes casos sublinham também a limitação dos testes de suscetibilidade convencionais em prever a resposta clínica em populações específicas. A decisão terapêutica deve integrar não apenas a suscetibilidade microbiológica, mas também características farmacocinéticas do antibiótico, gravidade clínica, fatores do hospedeiro e, idealmente, monitorização terapêutica quando disponível e em casos selecionados[8,9]. A documentação da albumina sérica poderá ter um papel importante em doentes com infeções graves por ESBL tratados com ertapenem.

Os casos clínicos apresentados têm algumas limitações. Não foi realizado o estudo molecular dos mecanismos de resistência, não permitindo a confirmação dos determinantes genéticos envolvidos. Adicionalmente, o reduzido número de casos e a ausência de documentação dos níveis séricos de albumina num dos doentes limitam a interpretação dos achados. Por fim, não foi possível excluir completamente a influência de outros fatores clínicos que possam ter contribuído para a evolução desfavorável, nomeadamente o episódio de aspiração no segundo caso.

Conclusão

Os casos apresentados ilustram uma possível falência terapêutica com ertapenem em infeções urinárias complicadas por Enterobacterales produtoras de ESBL, com resposta favorável após alteração da terapêutica para meropenem. Em doentes críticos e/ou com hipoalbuminemia, a utilização de ertapenem deve ser cuidadosamente ponderada, atendendo às suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

A ausência de resposta clínica após 48–72 horas de antibioterapia dirigida, apesar de suscetibilidade microbiológica documentada, deve motivar reavaliação clínica, microbiológica e imagiológica, incluindo controlo do foco, adequação posológica e fatores farmacocinéticos/farmacodinâmicos. A alteração para outro carbapenemo poderá ser considerada em situações selecionadas.

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0

São necessários estudos adicionais para caracterizar as populações com maior risco de resposta inadequada ao ertapenem e definir o papel da otimização posológica e da monitorização terapêutica de fármacos nestes doentes.

Contributo dos autores

Sílvia Ferreira de Oliveira: Conceção do estudo; Recolha de dados; Análise dos dados e Redação do artigo.

Glória Gonçalves e Bernardo Silvério: Conceção do estudo; Recolha de dados; Revisão e supervisão do artigo.

Tatiana Salazar, Joana Barros e Manuel Rodrigues: Recolha de dados; Revisão e supervisão do artigo.

Financiamento / Patrocínios

Sem patrocínios ou financiamentos declarados.

Declaração de ética

Foram respeitados os princípios éticos e deontológicos em conformidade com a Declaração de Helsínquia.

Foi obtido consentimento informado dos doentes para a publicação dos casos clínicos.

Conflito de interesses

Os autores não declaram nenhum conflito de interesses.

Referências bibliográficas

1. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis.* 2024:ciae403. https://doi.org/10.1093/cid/ciae403
2. Tängdén T, Adler M, Cars O, Sandegren L, Löwdin E. Frequent emergence of porin-deficient subpopulations with reduced carbapenem susceptibility in ESBL-producing *Escherichia coli* during exposure to ertapenem in an in vitro pharmacokinetic model. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1319–1326. https://doi.org/10.1093/jac/dkt044
3. Su Y, Zou G, Huang X, Bi J, Meng L, Zhao W, *et al.* Molecular characterization and resistance mechanisms of ertapenem-non-susceptible carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* co-harboring ESBLs or AmpC enzymes with porin loss or efflux pump overexpression. *J Bacteriol.* 2025;207:e0014825. https://doi.org/10.1128/jb.00148-25
4. VanDorf S, Shah P, Yost CN. Ertapenem versus meropenem for the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales bacteremia in critically ill patients. *Ann Pharmacother.* 2024;58:690–697. https://doi.org/10.1177/10600280231205219
5. Park JJ, Jung EJ, Kim JY, Seo YB, Lee J, Jung Y. Thirty-day mortality rates in patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacterales* bacteremia receiving ertapenem versus other carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66:e0028722. https://doi.org/10.1128/aac.00287-22
6. Zusman O, Farbman L, Tredler Z, Daitch V, Lador A, Leibovici L, *et al.* Association between hypoalbuminemia and mortality among subjects treated with ertapenem versus other carbapenems: prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:54–58. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.003
7. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43:181–193. https://doi.org/10.1002/jpen.1451
8. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, Møller MH, Alshamsi F, Azevedo LCP, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026. *Intensive Care Med.* 2026;52:863–936. https://doi.org/10.1007/s00134-026-08361-1
9. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46:1127–1153. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1

 — © 2026 The Author(s). CC BY 4.0