

CARBAPENÊMICOS NA PNEUMONIA ASSOCIADA A VENTILAÇÃO MECÂNICA: DESMISTIFICANDO SEU USO

Pedro Victor Freitas Medrado¹; Edson de Jesus Sá²; Everardo Joaquim Gonçalves dos Santos³; Felipe Brasileiro Lima⁴; Heverton Garcia de Oliveira⁵; João Diego Cabral Lima⁶; José Guilherme Gomes de Albuquerque Avelino⁷; Vinícius Alves Santos⁸; Welisson Conrado Carvalho⁹; Yan de Castro Souza¹⁰.

^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}Graduando, Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, Pernambuco.
DOI: 10.47094/IIICNNESP.2022/154

PALAVRAS-CHAVE: PAVM. Tratamento. Carbapenêmicos.

ÁREA TEMÁTICA: Outras

INTRODUÇÃO

A Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAVM) é uma infecção nosocomial do parênquima pulmonar em pacientes após 48 horas ou mais do início da intubação endotraqueal, com incidência entre 9-27% dos pacientes ventilados mecanicamente (JEAN et al., 2020). O custo atribuído da PAVM nos Estados Unidos seria equivalente a US\$ 40.144 (IC 95%, \$ 36.286-\$ 44.220) (PAPAZIAN; KLOMPAS; LUYT, 2020). Não é possível transpassar a realidade americana para a brasileira, mas presume-se que o dano humano e social ao Sistema Único de Saúde (SUS) por tal enfermidade seja significativo.

Os principais patógenos que causam PAVM são: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, espécies de *Acinetobacter*, *Escherichia coli* e espécies de *Klebsiella* (JEAN et al., 2020). Com destaque para o *Acinetobacter baumannii* e a *Pseudomonas aeruginosa*, além de serem importantes patógenos, estão implicados no risco aumentado para resistência aos carbapenêmicos (KARA et al., 2019).

Em geral, o tratamento para PAVM pode ser feita de modo empírico, mas isso depende de uma série de fatores, como o estado clínico e risco de resistência do paciente. A terapia específica intravenosa (IV) com meropenem e/ou imipenem é indicada na infecção por bacilos gram-negativos (CHOU et al., 2019). O dilema dos carbapenêmicos, assim como a maioria dos antibióticos, são as formas de resistência (FALCONE et al., 2019), tais como a *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC), *Carbapenem-resistant Enterobacterales* (CRE), *Metallo-beta-lactamases* (MBL), e mais recentemente a *Carbapenem-resistant Gram-negative bacilli* (CR-GNB) (MOHAMED et al., 2021).

Nesse aspecto, o presente trabalho pretende apresentar um breve resumo narrativo a respeito do uso dos carbapenêmicos na PAVM, e entender de forma clara qual o uso desses antimicrobianos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, na qual foram consultados artigos acadêmicos nas seguintes plataformas: PubMed, Medline, SciELO. Os descritores usados foram: "Ventilator-associated pneumonia", "VAP", "carbapenems", "imipenem", "meropenem" e "treatment". Os trabalhos usados como referência foram publicados nos últimos 5 anos em língua inglesa, entre o período de 2017 – 2022. Os artigos foram triados, onde foram excluídos os artigos que não se encaixavam na temática, ou que não estavam escritos em inglês ou que foram publicados fora do período de interesse dessa revisão. Após essa etapa, 15 trabalhos acadêmicos foram usados na construção do conteúdo do presente trabalho.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Habitualmente, o tratamento da PAVM é feito em duas etapas, a primeira etapa de forma empírica usando como parâmetros a gravidade da doença e os fatores de risco, e uma segunda definitiva, ou terapia-específica, minimizando o uso excessivo de antibióticos (PAPAZIAN; KLOMPAS; LUYT, 2020). Nesse aspecto, há certas dúvidas sobre quando usar os carbapenêmicos, e uma certa ideia de que são moléculas de último recurso. Contudo, a recomendação é reservá-los para situações de infecção verdadeira, em momentos que o patógeno é identificável. Embora estudos (AMBARAS KHAN; AZIZ, 2018) recomendem o uso empírico de cefepime, imipenem/cistatina ou meropenem em pacientes com risco microrganismos multidroga resistentes (MDR). O fato é que não há um perjúrio quanto ao uso empírico dos carbapenêmicos, nem mesmo um exagero médico. E muitas vezes o seu uso, sem um perfil de resistência, pode ser uma opção útil, se risco de MDR em ambientes hospitalares com histórico prévio (CISNEROS et al., 2019; YUSUF et al., 2021).

Os pacientes com PAVM que apresentem cultura sensível ao meropenem/imipenem, estão recomendados à terapia patógeno-específica via intravenosa (IV) que, na maioria dos casos, não deve exceder 7 dias (PAPAZIAN; KLOMPAS; LUYT, 2020). O estudo REPROVE demonstrou que o meropenem 1g IV a cada 8 horas durante 7 a 14 dias para tratamento da PAVM é uma alternativa contornável a patógenos Gram-negativos. Embora, sérios efeitos adversos são mais incidentes em grupos que fazem uso do ceftazidime-avibactam (19%), em comparação com o meropenem (13%) (TORRES et al., 2018). O meropenem é um carbapenêmico preferível devido à sua maior atividade contra bacilos gram-negativos, e sua possibilidade de usar doses maiores com menor toxicidade neurológica (SALMON-ROUSSEAU et al., 2020).

Em casos de bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases, podemos lançar mão de associações como o imipenem-relebactam e o meropenem-vaborbactam, sobretudo em infecções por *P. aeruginosa* (ZHANEL et al., 2018). Recentemente, aprovado nos Estados Unidos e Europa o Recarbrio™, uma combinação de Imipenem/cilastatina/relebactam, usado na dose de 1,25g IV a cada 6 horas em infusões de mais de 30 minutos para infecções por bacilos gram-negativos, e geralmente bem tolerado (HEO, 2021). Tal está sendo introduzida no mercado com uma potente atividade *in vitro* contra Enterobactérias e *P. aeruginosa*, incluindo cepas beta-lactâmicas não suscetíveis, MDR ou KPC positivas.

A colistina e tigeciclina são agentes de primeira linha para bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos (DOI, 2019). Além disso, a melhor forma de seguir contracorrente da resistência e produção de carbapenemases é o cuidado com o uso dos antibióticos. Um estudo brasileiro de 2020 (ZEQUINÃO et al., 2020) demonstrou que o uso do ertapenem, como estratégia poupadora de outros carbapenêmicos, é uma opção viável de manejo sem aumentar resistência de Enterobactérias e *P. aeruginosa*, embora não se demonstre o mesmo em infecções por *A. baumannii*.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAVM) é um problema significativo aos sistemas de saúde pelo mundo, implicando custo humano e social as redes de atenção. Isso exige um cuidado e manejo amplo baseado em diretrizes visando redução de custos e melhores resultados em um prazo viável. É certo que a maior parte das infecções na PAVM advém de bacilos gram-negativos, e o uso dos carbapenêmicos representam um importante mecanismo de tratamento. Em termos empíricos, a depender da realidade hospitalar, o uso de meropenem ou imipenem/cistatina são opções viáveis se há risco de patógenos MDR. Por outro lado, para patógenos sensíveis a meropenem, é possível lançar mão de 1000 mg IV de 8 em 8 horas durante 7 a 14 dias.

Além disso, deve-se tratar os perfis de resistência conforme necessidade, ou com uso de associações de inibidores de beta-lactamases, ou com novas drogas potentes para patógenos MDR ou produtores de carbapenemases. É certo que a ciência está evoluindo, e cada vez mais novas drogas estão sendo produzidas, o que implica, certamente, novos riscos de resistência microbiana. Esse é o dilema da nova era de antibióticos, cabe à comunidade científica adaptar-se a isso.

PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

- AMBARAS KHAN, R.; AZIZ, Z. **The methodological quality of guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: A systematic review.** *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2018. DOI: 10.1111/jcpt.12696.
- CHOU, Chih Chen et al. **Recommendations and guidelines for the treatment of pneumonia in Taiwan** *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2019. DOI: 10.1016/j.jmii.2018.11.004.
- CISNEROS, José M. et al. **Colistin versus meropenem in the empirical treatment of ventilator-associated pneumonia (Magic Bullet study): An investigator-driven, open-label, randomized, noninferiority controlled trial.** *Critical Care*, [S. l.], v. 23, n. 1, 2019. DOI: 10.1186/s13054-019-2627-y.
- DOI, Yohei. **Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections.** *Clinical Infectious Diseases*, [S. l.], v. 69, 2019. DOI: 10.1093/cid/ciz830.
- FALCONE, M. et al. **Cefiderocol as rescue therapy for Acinetobacter baumannii and other carbapenem-resistant Gram-Negative infections in ICU patients.** *Clin Infect Dis*, [S. l.], v. 54, 2019.
- HEO, Young A. **Imipenem/Cilastatin/Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections** *Drugs*, 2021. DOI: 10.1007/s40265-021-01471-8.
- JEAN, Shio Shin; CHANG, Yin Chun; LIN, Wei Cheng; LEE, Wen Sen; HSUEH, Po Ren; HSU, Chin Wan. **Epidemiology, treatment, and prevention of nosocomial bacterial pneumonia.** *Journal of Clinical Medicine*, 2020. DOI: 10.3390/jcm9010275.
- KARA, Soner S.; POLAT, Meltem; TAPISIZ, Anil; KALKAN, Gokhan; SIMSEK, Hatice; TEZER, Hasan. **Ventilator associated pneumonia due to carbapenem resistant microorganisms in children.** *In: MINERVA PEDIATRICA 2019, Anais [...].* [s.l.: s.n.] DOI: 10.23736/S0026-4946.16.04401-7.
- MOHAMED, Amira; DAEF, Enas; NAFIE, Amany; SHABAN, Lamia; IBRAHIM, Maggie. **Characteristics of carbapenem-resistant gram-negative bacilli in patients with ventilator-associated pneumonia.** *Antibiotics*, [S. l.], v. 10, n. 11, 2021. DOI: 10.3390/antibiotics10111325.
- PAPAZIAN, Laurent; KLOMPAS, Michael; LUYT, Charles Edouard. **Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review.** *Intensive Care Medicine*, 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-05980-0.
- SALMON-ROUSSEAU, A.; MARTINS, C.; BLOT, M.; BUISSON, M.; MAHY, S.; CHAVANET, P.; PIROTH, L. **Comparative review of imipenem/cilastatin versus meropenem.** *Medecine et Maladies Infectieuses*, 2020. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.01.001.
- TORRES, Antoni et al. **Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial.** *The Lancet Infectious Diseases*, [S. l.], v. 18, n. 3, 2018. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30747-8.
- YUSUF, Erlangga; BAX, Hannelore I.; VERKAIK, Nelianne J.; VAN WESTREENEN, Mireille. **An update on eight “new” antibiotics against multidrug-resistant gram-negative bacteria.** *Journal of Clinical Medicine*, 2021. DOI: 10.3390/jcm10051068.
- ZEQUINÃO, Tiago; TELLES, João Paulo; GASPARETTO, Juliano; TUON, Felipe Francisco.

Carbapenem stewardship with ertapenem and antimicrobial resistance-a scoping review. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2020. DOI: 10.1590/0037-8682-0413-2020.

ZHANEL, George G. et al. **Imipenem–Relebactam and Meropenem–Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- β -Lactamase Inhibitor Combinations.** Drugs, 2018. DOI: 10.1007/s40265-017-0851-9.