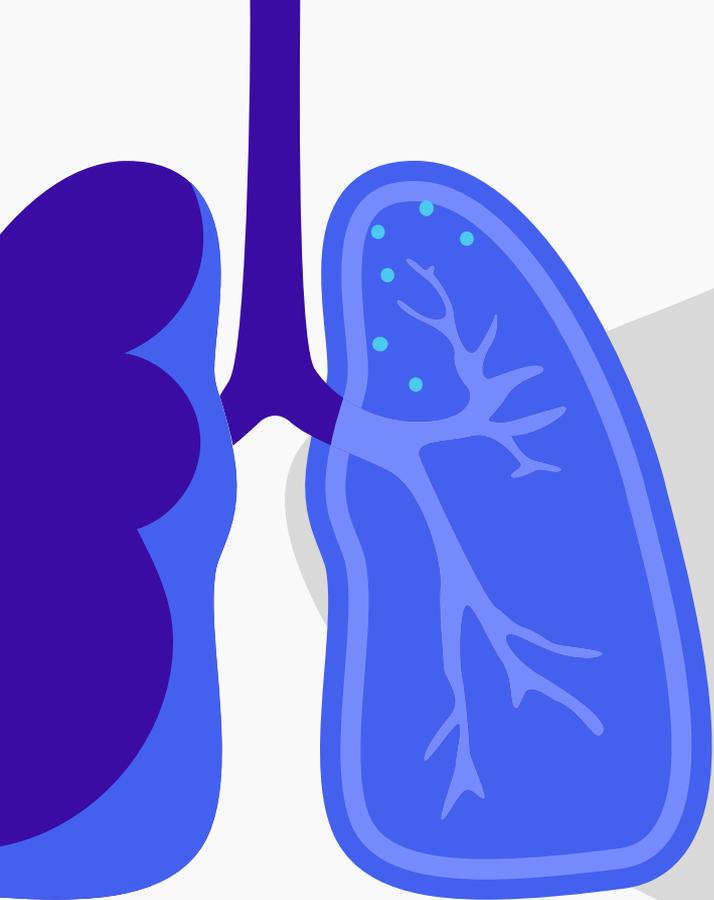


PNM bacteriana
P. aeruginosa
Sens. interm. Meropenem

Beatriz Peixinho, 9819785



CASO CLÍNICO



- Homem, 58 anos
- HMA: teve enfisema pulmonar e passou por um transplante de pulmão
- Dois meses após o transplante foi internado na UTI devido à uma pneumonia no pulmão direito
- Antes da internação estava com uma terapia antibiótica com ciprofloxacino
- Ao fazer a cultura celular, já na UTI, isolaram *P. aeruginosa* (G- não fermentadora) e trocaram o tratamento para piperacilina e tazobactam
- No 5º dia de tratamento, os níveis de proteína C reativa eram maiores que 20mg/dL (ref: <0,5mg/dL)
- Teste de resistência bacteriana mostrou multirresistência, sensibilidade intermediária à meropenem e sensibilidade a colistina

TRATAMENTO

COLISTINA



Polimixina
Médicos

decidiram não
utilizar devido à
nefrotoxicidade

MEROPENEM



Dose de ataque
de 2g i.v.

INFUSÃO CONTÍNUA



8g diárias (nova
solução a cada 6h)

VANCOMICINA



Adicionada para
cobrir MRSA no
10º dia

- Níveis de proteína C reativa se normalizaram
- Função renal não foi prejudicada
 - Creatinina sérica: 0,76mg/dL (ref: 0,7 a 1,3mg/dL)
- Níveis de ciclosporina não foram afetados
- No 25º foi retirado da ventilação mecânica
- No 33º dia recebeu alta

MEROPENEM

t_{1/2} de eliminação é de 1h
Vd de 0,25L/kg
Taxa de depuração de 205mL/min, em média

É indicado para infecções do TR inferior, tem amplo espectro, mas atua melhor contra G-

Baixa LPP: 2%, independente da concentração

Boa penetração tecidual

Carbapenêmico
Classe dos β-lactâmicos
Bactericida
De uso parenteral

Excreção renal: 70% em 12h
28% é metabólito inativo

Não é recomendado o uso de meropenem e ácido valpróico, que pode ter seus níveis séricos reduzidos, além de altas doses de carbapenêmicos já apresentarem risco de causar convulsões

POSOLOGIA E USO

DOSAGEM

1,5 a 6g diários, em três administrações.
Dose usual: 500mg a 1g, por
administração i.v. a cada 8 horas

P. AERUGINOSA

Recomenda-se pelo menos 1g a cada 8
horas para adultos - dose máxima não
deve ultrapassar 6g por dia

ADMINISTRAÇÃO

Injeção i.v. bolus por aproximadamente
5 minutos ou infusão i.v. de
aproximadamente 15 a 30 minutos

INFUSÃO

5min Cmáx: 52 (500mg) e 112µg/mL
(1.000mg)
30min Cmáx: 23µg/mL (500mg),
49µg/mL (1g) e 115µg/mL (2g)

ESTABILIDADE

Pode ser reconstituído em água para
injetáveis ou cloreto de sódio 0,9%
(estável por 3h TA ou 16h refrigerado),
ou em glicose 5% para uso imediato
Injeção: concentração final de 50mg/mL
Infusão intravenosa: concentração final
de 1 a 20mg/mL

TERAPIA ANTIMICROBIANA

- Redução da permeabilidade da membrana externa por produção reduzida de porinas
- Redução da afinidade pela proteína ligadora de penicilina (sintetiza os peptidoglicanos)
- Aumento da expressão dos componentes da bomba de efluxo
- Produção de beta-lactamases

RESISTÊNCIA À CARBAPENÊMICOS

PARÂMETROS Pk/Pd

Otimização torna a terapia efetiva mesmo que patógeno não seja totalmente sensível.

Antimicrobianos:

- concentração-dependentes: aminoglicosídeos, são necessárias C_{max} cerca de 10 vezes a CIM da bactéria, não sendo necessário que se sustente por longos períodos
- tempo-dependentes: beta-lactâmicos, o tempo em que a concentração sérica permanece acima da CIM do patógeno é importante. Acredita-se que esse $T > CIM$ deva ser de pelo menos 40% do dia para os carbapenêmicos
- concentração e tempo-dependentes: tanto a concentração quanto o tempo em que a droga fica com concentração acima da CIM após a infusão da droga são importantes para o efeito antimicrobiano

ADMINISTRAÇÃO I.V.

EM BOLUS

Administração realizada em minutos
Não indicada para beta-lactâmicos

INTERMITENTE

Infusão rápida, em até 30 minutos
Infusão prolongada por 2 a 4 horas
Pode ter concentração de vale

CONTÍNUA

Ao longo de 24h
Acessos venosos devem ser usados para
vários medicamentos
Medicamentos podem ter estabilidade
curta após diluição



MEROPENEM

Estudos apontam que na infusão intermitente, com tempo de administração rápida, o pico da concentração plasmática não é suficiente para garantir eficácia.

Tempo de administração de 3 horas do meropenem demonstra valores superiores de $T > CIM$ e necessidade de menores doses do fármaco.

Microrganismos com resistência intermediária: infusão de 3h de 2g de Meropenem a cada 8 horas proporciona concentrações plasmáticas acima da CIM de $16 \mu\text{cg/ml}$.

CONCLUSÕES

As infecções por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes ou extensivamente resistentes são uma ameaça mundial atualmente, e os tratamentos antimicrobianos que podem ser utilizados são limitados.

Otimizar a PK/Pd dos medicamentos, incluindo o tempo de infusão de medicamentos de uso parenteral, é essencial para evitar o surgimento de cepas resistentes e evitar reações adversas nos pacientes.

No caso do meropenem, garantir 40% do intervalo entre as doses com uma concentração sérica do medicamento acima da CIM da bactéria é essencial, assim como considerar a baixa meia vida do medicamento, sua boa distribuição nos tecidos e excreção pelos rins

REFERÊNCIAS

Domenig C, Traunmüller F, Kozek S, Wisser W, Klepetko W, Steininger R, Spiss C, Thalhammer F. Continuous beta-lactam antibiotic therapy in a double-lung transplanted patient with a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Transplantation*. 2001 Mar 27;71(6):744-5. doi: 10.1097/00007890-200103270-00009. PMID: 11330535.

Negi A, Anand M, Singh A, Kumar A, Sahu C, Prasad KN. Assessment of Doripenem, Meropenem, and Imipenem against Respiratory Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a Tertiary Care Hospital of North India. *Indian J Crit Care Med*. 2017;21(10):703-706. doi:10.4103/ijccm.IJCCM_341_17

Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother*. 2006 Feb;40(2):219-23. doi: 10.1345/aph.1G467. Epub 2006 Jan 31. PMID: 16449546.

<https://blog.jaleko.com.br/carbapenemicos-quem-sao-onde-agem-a-quem-combatem-segredos-do-meropenem-ertapenem-e-imipenem/>

<https://pebmed.com.br/opcoes-de-tratamento-para-pseudomonas-aeruginosa-multirresistente/>

Bula Meropeném Novafarma Indústria Farmacêutica

Monografia do Produto: MEROMAX. Eurofarma

Curso Básico de Antimicrobianos Divisão de MI – CM – FMRP-USP Princípios de Farmacocinética/ Farmacodinâmica para otimizar a terapia antimicrobiana na era da resistência bacteriana, Fernando Bellissimo Rodrigues

SIMONATO, B. S.; TEIXEIRA, G. C.; REBECCA, E. S. W.; ROSS, C.; SILVA, L. de L. da. Infusão contínua versus intermitente de meropenem na prática clínica. *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR, Umuarama*, v. 21, n. 1, p, 59-64, jan./abr. 2017.