

Carbapenêmicos (beta-lactâmicos)

Claudio Penido

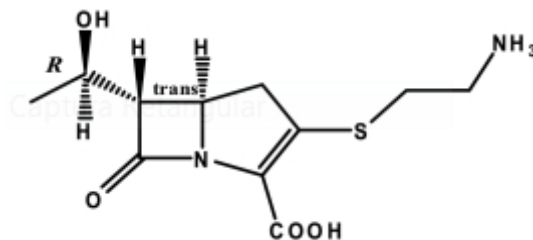
Introdução:

Na segunda metade do século passado, já diante da necessidade do desenvolvimento de novas opções terapêuticas para o tratamento de infecções por bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases, o “ácido olivânico” foi obtido a partir do *Streptomyces clavulanigerus*. Este composto apresentava o primeiro “esqueleto carbapenêmico”, entretanto por suas limitações de farmacocinética teve sua produção comercial abandonada logo em seguida ao seu descobrimento. Dois anos depois o “ácido clavulânico” e a tienamicina também foram descobertos, sendo que este último foi extraído do *Streptomyces cattleya*.

Assim, a Tienamicina foi considerada o primeiro carbapenêmico descoberto e serviu como base para o desenvolvimento de diversos outros compostos da mesma classe, alguns deles já disponibilizados para uso clínico. Por sua potência e amplo espectro de ação, estes antimicrobianos foram considerados a “última linha” para o tratamento de infecções graves por gram-negativos, principalmente aqueles associados às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) que é a terminologia que é utilizada, de maneira mais apropriada, para se referir ao que antes denominávamos “infecção hospitalar”.

Entretanto, especialmente nos últimos cinco anos, a emergência de bacilos gram-negativos “panresistentes” produtores de carbapenemases, têm ameaçado a posição dos carbapenêmicos como a última fronteira no tratamento de infecções por estes patógenos.

Abaixo, mostramos a estrutura da Tienamicina:



Estrutura Química e Farmacocinética

Os carbapenêmicos são considerados antibióticos beta-lactâmicos pela presença do anel beta-lactâmico em sua estrutura química. Entretanto, diferentemente dos outros representantes da família, possuem uma cadeia pentacíclica não-saturada e ligada a um átomo de carbono que caracteriza o anel carbapenema, ligada ao anel betalactâmico. Outra característica que os diferencia é a presença de uma cadeia hidroxietila em sua estrutura molecular, ao invés da cadeia acilamina presente nas penicilinas.

Estes antimicrobianos atingem altas concentrações no líquido intersticial de vários tecidos corporais e são metabolizados e excretados principalmente pelos rins. Desta forma, podem necessitar de ajuste da dose de acordo com a função renal.

Os carbapenêmicos possuem uma meia-vida plasmática relativamente curta, ao redor de uma hora, com exceção do Ertapenem, que possui meia-vida mais longa (3 a 4 horas), o que permite seu uso em dose única diária.

Apresentam atividade tempo-dependente como os outros beta-lactâmicos (vide capítulo de Pk/Pd). Não possuem formulação para uso por via oral, pelo menos em parte, devido à instabilidade dos mesmos no suco gástrico.

IMPORTANTE

1. Os carbapenêmicos são antibióticos tempo-dependentes e apresentam altas concentrações em vários tecidos corporais, inclusive no sistema nervoso central.
2. Quanto maior o tempo de infusão destas drogas, e a manutenção da concentração plasmática acima da CIM, maior será a ação antimicrobiana e melhores as chances de um bom desfecho clínico.

Farmacodinâmica, espectro antimicrobiano e mecanismo de ação

O efeito terapêutico dos carbapenêmicos se inicia com a passagem da droga através da membrana celular dos bacilos gram-negativos, utilizando as porinas transmembrana. No espaço periplasmático estabelecem um processo de acetilação muito efetivo das proteínas ligadoras de penicilina (*Penicilins Bind Proteins* -PBP),

resultando na inibição da formação do peptidoglicano e a renovação do envoltório bacteriano. Por este mecanismo de ação são considerados bactericidas. O sucesso da inibição da síntese do peptidoglicano pelos carbapenêmicos se dá pela capacidade destes antibióticos se ligarem a vários sítios da molécula ao mesmo tempo.

IMPORTANTE

Os carbapenêmicos exercem seu efeito terapêutico através da ligação às PBPs, inibindo a formação do peptidoglicano e, conseqüentemente, impedindo a formação da parede celular bacteriana, que é a marca dos antibióticos beta-lactâmicos

Antibióticos carbapenêmicos possuem um amplo espectro de ação que inclui cocos gram-positivos, bacilos gram-negativos fermentadores e não-fermentadores, anaeróbios gram-positivos e gram-negativos, incluindo o *Bacteroides fragilis*.

Por este espectro abrangente de ação e pela atividade potente em gram-negativos, são opções seguras como monoterapia para o tratamento de infecções polimicrobianas graves (sepse de foco abdominal, por exemplo). Os principais representantes desta classe de drogas são: imipenem-cilastatina, meropenem e ertapenem. Estas drogas mantêm boa atividade diante de bacilos gram-negativos produtores de beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs) e contra cepas produtoras de beta-lactamases cromossomiais do tipo *AmpC*.

Apesar de serem as drogas com o maior espectro antimicrobiano conhecidos, a emergência de resistência aos carbapenêmicos é um fenômeno global e se constitui hoje como um grave problema de saúde pública, especialmente por acometer pacientes gravemente enfermos, geralmente hospitalizados ou recebendo alguma modalidade de assistência à saúde. Adicionalmente, as opções atuais para o tratamento de infecções por bacilos gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos são limitadas e que causam diversos eventos adversos.

A resistência aos carbapenêmicos pode ocorrer através de três mecanismos principais: redução da permeabilidade transmembrana (diminuição das porinas), bombas de efluxo e betalactamases. A produção de carbapenemases por

Acinetobacter spp., *Pseudomonas aeruginosa* e algumas enterobactérias como *Klebsiela spp.* e *Enterobacter spp.* são considerados hoje como o principal mecanismo de resistência aos carbapenêmicos. Alguns fenótipos de panresistência aos carbapenêmicos, encontrados em alguns isolados intra-hospitalares, normalmente são o resultado da combinação destes mecanismos de resistência descritos.

IMPORTANTE

A diminuição de porinas, bombas de efluxo e a **presença de beta-lactamases** são os principais mecanismos de resistência aos carbapenêmicos

Principais Representantes:

Imipenem+Cilastatina:

O Imipenem+Cilastatina foi o primeiro carbapenêmico disponibilizado para uso clínico, há cerca de trinta anos. A atividade exacerbada da dehidropeptidase-I no Imipenem fez com que fosse necessária a adição da Cilastatina a sua formulação original, substância que torna a molécula resistente à ação destas enzimas. Inicialmente selecionado para o tratamento de infecção relacionadas a assistência à saúde, notadamente pneumonias e infecções complicadas do trato gastrointestinal, também possui indicações para o tratamento de bacteremias, infecções ósteo-articulares, ginecológicas, do trato urinário, infecções complexas de pele e tecidos moles e endocardites.

Apesar de maciçamente utilizado até o início da década passada, pela sua associação com aumento do risco de crises convulsivas e pelo seu potencial de toxicidade renal (devido à cilastatina), o Imipenem+Cilastatina foi progressivamente substituído pelo Meropenem na prática clínica.

Meropenem

O Meropenem manteve o amplo espectro de ação descrito para o Imipenem+Cilastatina, com a vantagem de apresentar uma posologia mais favorável (três vezes ao dia *versus* quatro vezes em infecções graves) e um risco terapêutico

menor, explicado pela segurança para o sistema nervoso central e pela baixa toxicidade renal. É o carbapenêmico mais utilizado na atualidade, mesmo que como terapia coadjuvante em infecções por germes produtores de carbapenemases.

Ertapenem

É o representante mais recente disponibilizado para uso clínico no Brasil. Conforme discutido no início deste capítulo, sua meia-vida plasmática é maior e permite o uso em dose única diária. Outra facilidade deste carbapenêmico consiste na possibilidade de uso intramuscular. Por outro lado, ao contrário do Imipenem +Cilastatina e do Meropenem, o Ertapenem não apresenta atividade antimicrobiana em isolados de *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*, mas mantém o restante do espectro já descrito para os outros carbapenêmicos.

Pode não apresentar a mesma estabilidade frente às beta-lactamases de espectro estendido as duas outras drogas mencionadas anteriormente. Possui indicações clínicas que envolvem infecções do trato urinário, infecções de pele e partes moles (incluindo pé diabético), infecções complicadas do trato intestinal, infecções ginecológicas e bacteremias. Nos casos em que é possível fazer o tratamento em regime ambulatorial, esta seria a droga mais indicada

Novos representantes

O Doripenem foi liberado para uso clínico nos Estados Unidos e na Europa em 2008, para o tratamento de infecções complicadas do trato urinário e intra-abdominais. Também foi aprovado para o tratamento de pneumonias associadas à ventilação mecânica. A vantagem do Doripenem se deve a ampliação de espectro e potência no tratamento de infecções por *Pseudomonas spp.*, mesmo aquelas resistentes ao Meropenem e Imipenem+Cilastatina, entretanto, continua sem atividade contra microrganismos produtores de carbapenemases.

Nota: Revisão e adaptação do texto feita pelos organizadores: VRB, CSF, RCS.

Referências:

- Pappa-Wallace PM, Endimani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present and Future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Nov; 55(11): 4943–4960.
- Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 2ª edição. São Paulo: EditoraAtheneu, 2009.
- Shuchánková H, Rychlicková J, Urbánek K. Pharmacokinetics of Carbapenems. *Klin Mikrobiol Infekc Lek*. 2012;18(3):68-74.
- Hawkey PM. Therapeutics 2012. *BMJ* 2012;344:e3236.
- Morril HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infectious Diseases* 2015; 2(2): ofv050.
- Rodloff AC, Goldstein EJC, Torres A. Two decades of imipenem therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;58:916-929.
- Rahal JJ. The role of carbapenems in initial therapy for serious Gram-negative infections. *Critical Care* 2008;12(4):S5.
- Le Floch R, Arnould JF, Pilorget A. Effect of systematic treatment with imipenem on the bacterial ecology in a burns unit. *Burns* 2005;31(7):866-869.
- Rello J. Importance of appropriate initial antibiotic therapy and de-escalation in the treatment of nosocomial pneumonia. *European Respiratory Review* 2017;16:33-39.
- Verwaest C. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy of serious bacterial infections in the intensive care unit. *Clinical Microbiology and Infection*;6(6):294-302.
- Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. **Antibiotic** Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: Systematic Evaluation of the Available Evidence. *Antimicrob. Agents Chemother* 2014;58(2):654-663.
- Keating GM, Perry CM. Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*. 2005;65(15):2151-78.
- Hilas O, Ezzo DC, Jodlowski DZ. Doripenem (Doribax), a New Carbapenem Antibacterial Agent. *Pharmacy and Therapeutics*. 2008;33(3):134-136.