



B1

ISSN: 2595-1661

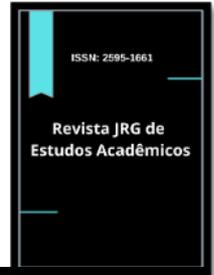
ARTIGO DE REVISÃO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](#)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



Uso do esquema terapêutico com duplo-carbapenêmico em uma unidade de terapia intensiva

Use of double-carbapenem therapy in an intensive care unit

DOI: 10.55892/jrg.v8i18.1844

ARK: 57118/JRG.v8i18.1844

Recebido: 17/12/2024 | Aceito: 25/01/2025 | Publicado *on-line*: 28/01/2025

Doralice Ribeiro Alves Primo¹

<https://orcid.org/0009-0001-8498-4494>

<http://lattes.cnpq.br/5392800584622628>

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, DF, Brasil

E-mail: arquivodestudo@gmail.com

Maria Clara de Melo Lisboa Roque²

<https://orcid.org/0009-0003-6210-3822>

<https://lattes.cnpq.br/9090381145419831>

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, DF, Brasil

E-mail: clara.lisboa15@gmail.com

Antonia Alcilene Andrade Enéas³

<https://orcid.org/0009-0005-5117-4726>

<https://lattes.cnpq.br/6101925832658734>

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, DF, Brasil

E-mail: antoniaalcilene3@gmail.com

Francisco Danilo Melo de Sousa⁴

<https://orcid.org/0000-0002-0898-4134>

<http://lattes.cnpq.br/2881728250393925>

Universidade de Brasília, DF, Brasil

E-mail: danilonaina@gmail.com

Marcela de Andrade Conti Dias⁵

<https://orcid.org/0000-0002-5747-2549>

<http://lattes.cnpq.br/2378863145209149>

Universidade de Brasília, DF, Brasil

E-mail: marcela.aconti@gmail.com



Resumo

Infecções em pacientes críticos internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), especialmente as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), são comuns devido à gravidade da condição clínica e aos procedimentos invasivos a que os pacientes são submetidos, aumentando a suscetibilidade a infecções, causadas principalmente por micro-organismos multirresistentes. Estudos observacionais têm mostrado algum benefício do uso de duplo-carbapenêmico no tratamento de infecções graves, especialmente aquelas causadas por bactérias gram-negativas

¹ Graduada em Farmácia; Residente em Terapia Intensiva.

² Graduada em Farmácia; Residente em Terapia Intensiva.

³ Graduada em Farmácia; Residente em Terapia Intensiva.

⁴ Graduado em Farmácia. Especialista em Farmácia Clínica.

⁵ Graduada em Farmácia Clínica e Industrial; Mestre em Ciências da Saúde.

multirresistentes. Realizou-se levantamento do perfil de uso de duplo-carbapenêmico na UTI de um hospital público do Distrito Federal por meio da coleta retrospectiva dos dados de prontuários de 72 pacientes críticos adultos que tenham utilizado esquema terapêutico com duplo-carbapenêmico por, pelo menos, 48 horas entre março de 2021 e fevereiro de 2023. Observou-se média de idade de 54 anos, sendo o principal motivo de internação as doenças respiratórias, destacando-se a insuficiência respiratória aguda por COVID-19. O início do tratamento foi majoritariamente empírico (81,94%), e a maioria dos pacientes (61,11%) apresentou, pelo menos, um resultado positivo de cultura ao longo da internação na UTI, cujo tempo médio foi de 29,4 dias. Dentre as culturas que levaram ao uso de duplo-carbapenêmico, houve predominância de identificação da bactéria *Klebsiella pneumoniae* multirresistente. Quase a totalidade dos pacientes recebeu dose aumentada de meropenem em infusão estendida, associado a ertapenem com aprazamento otimizado. Houve 37 (51,39%) óbitos, não sendo possível estabelecer relação com o tratamento. Ao identificar o perfil de uso do esquema com duplo-carbapenêmico, é possível observar a necessidade de abordagem multidisciplinar e integrada para promover o seu uso racional por meio de ações assertivas, como a educação continuada e a adoção de protocolos institucionais para otimizar o tratamento de infecções em UTI.

Palavras-chave: Unidades de Terapia Intensiva; Infecções Bacterianas; Carbapenêmicos; Enterobacteriáceas Resistentes a Carbapenêmicos; Farmacorresistência Bacteriana Múltipla.

Abstract

*Infections in critically ill patients admitted to Intensive Care Units (ICUs), especially Healthcare-Associated Infections (HAIs), are common due to the severity of clinical condition and invasive procedures, increasing susceptibility to infections mainly caused by multidrug-resistant microorganisms. Observational studies have shown some benefit of using double-carbapenem therapy in treatment of severe infections, especially those caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria. A survey was conducted on the profile of double-carbapenem use in the ICU of a public hospital in the Federal District through retrospective data collection from the medical records of 72 critically ill adult patients who had used a double-carbapenem therapeutic regimen for at least 48 hours between March 2021 and February 2023. The average age was 54 years, with respiratory diseases, notably acute respiratory failure from COVID-19, being the main reason for hospitalization. The start of treatment was mostly empirical (81.94%), and the majority of patients (61.11%) had at least one positive culture result during their hospitalization in the ICU, with an average stay of 29.4 days. Among the cultures that led to double-carbapenem use, there was a predominance of the identification of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteria. Almost all patients received an increased dose of meropenem in extended infusion, associated with ertapenem with optimized scheduling. There were 37 (51.39%) deaths, and it was not possible to establish a relationship with the treatment. By identifying the use profile of the double-carbapenem regimen, it is possible to observe the need for a multidisciplinary and integrated approach to promote its judicious use through assertive actions, such as continuous education and the adoption of institutional protocols to optimize infection treatment in the ICU.*

Keywords: Intensive Care Units; Bacterial Infections; Carbapenems; Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae; Multiple Drug Resistance Bacterial.

1. Introdução

Infecções são condições muito comuns em pacientes críticos internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Podem ser classificadas como comunitárias ou Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), anteriormente denominadas infecções hospitalares (SENA et al., 2022).

O Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, estabelecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), define as IRAS como infecções adquiridas após o paciente ser submetido a um procedimento de assistência à saúde ou a uma internação, que possa ser relacionada a esses eventos. Caso o período de incubação do micro-organismo causador da infecção seja desconhecido e não haja evidência clínica ou dado laboratorial de infecção no momento da internação, consideram-se como IRAS todas as manifestações clínicas de infecção a partir do terceiro dia de internação. Ou ainda, nos casos de realização de procedimento, estando o paciente internado ou não, considera-se como IRAS todas as manifestações clínicas de infecção a partir da realização do procedimento quando se desconhece o período de incubação do micro-organismo causador da infecção e não haja evidência clínica ou dado laboratorial de infecção no momento do procedimento de assistência à saúde (BRASIL, 2021).

O paciente crítico ou gravemente enfermo, segundo a Resolução CFM nº 2271/2020, é aquele que apresenta instabilidade ou risco iminente de instabilidade em sistemas vitais, o que pode representar uma ameaça à vida. Esses indivíduos podem sofrer a deterioração de uma ou mais funções dos órgãos vitais, resultando em instabilidades cardiovascular, respiratória, neurológica, renal, metabólica ou levando a outras condições clínicas que possam comprometer a estabilidade desses sistemas.

Pacientes críticos internados em UTI apresentam suscetibilidade significativamente maior a infecções quando comparados àqueles internados em outras unidades. O risco de infecção relacionada à assistência à saúde no ambiente de UTI é 5 a 10 vezes superior, podendo representar cerca de 20% do total de infecções de uma instituição hospitalar. Esse risco está diretamente associado à gravidade do estado clínico, às condições nutricionais do paciente, à natureza dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados, ao ambiente estressante e à duração da internação (ANDRADE et al., 2006).

Entre os procedimentos invasivos frequentemente realizados em UTI, destacam-se a cateterização urinária com sonda vesical de demora (SVD), a intubação orotraqueal (IOT), a traqueostomia (TQT), a ventilação mecânica (VM), além da inserção de drenos e cateteres intravasculares, como o cateter venoso central (CVC), que podem levar a grande parte das IRAS. Pacientes críticos frequentemente encontram-se com seu sistema imunológico comprometido, o que pode requerer o uso de antimicrobianos de amplo espectro, especialmente os de última geração (SOUSA et al., 2016).

Infecções por micro-organismos multirresistentes

Nos casos em que a etiologia das infecções envolve micro-organismos multirresistentes, principalmente aqueles que apresentam resistência aos carbapenêmicos, a equipe assistencial deve atuar de forma assertiva e integrada para otimizar o uso de antimicrobianos adequados (OTEO et al., 2015). Nos últimos anos, aumentou muito a resistência aos antimicrobianos, dificultando o tratamento das infecções por micro-organismos multirresistentes (MARTINS, 2004). Houve o surgimento das enterobactérias produtoras de beta-lactamases (ESBL) e da *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (KPC), bactérias gram-negativas

responsáveis pela maioria das infecções em unidade de terapia intensiva (GALES et al., 2012), sendo o principal sítio de infecção a corrente sanguínea (MARRA et al., 2006; TÄNGDÉN et al., 2015).

Nos anos 2000 e 2001, em um hospital da Carolina do Norte nos EUA, houve o primeiro relato de resistência bacteriana relacionada à produção de uma nova betalactamase, a KPC, encontrada em uma *Klebsiella pneumoniae* (WALSH, 2010). Existem várias categorias de carbapenemases, incluindo a carbapenemase KPC (grupo A de Ambler), o grupo B de Ambler (metalobetalactamases), as AmpC beta-lactamases (grupo C de Ambler), e as OXA-carbapenemases, com destaque para a OXA-48 (grupo D). Cada uma dessas carbapenemases pode ser endêmica em determinados países ou regiões. (TÄNGDÉN et al., 2015). No Brasil, a mais frequente é a carbapenemase do tipo KPC, que está envolvida na resistência das enterobactérias aos carbapenêmicos (BONELLI et al., 2014).

Em 2009, houve os primeiros relatos de infecção por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase, com quatro isolados apresentando o gene blaKPC-2 (MONTEIRO et al., 2009). Após esse período, o crescimento foi muito expansivo, tendo maior incidência nas regiões Sul e Sudeste do Brasil (ANTOCHEVIS et al., 2018).

Embora a *Klebsiella pneumoniae* seja a primeira bactéria descrita como produtora de carbapenemase, o mecanismo de resistência por meio de carbapenemases se propagou e foi descrito em bactérias não fermentadoras gram-negativas, como *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp., demonstrando rápida capacidade de disseminação (ARNOLD et al., 2011). Em um estudo de 2015, em São Paulo, houve a análise de 3.085 isolados de *Klebsiella pneumoniae*, sendo 35,5% desses isolados resistentes a carbapenêmicos. A produção de KPC-2 foi detectada em 96% deles (SAMPAIO et al., 2016).

Durante muito tempo, os carbapenêmicos foram os medicamentos de escolha para o tratamento de enterobactérias produtoras de Beta-Lactamase de Espectro Estendido (ESBL), aumentando o uso desses antimicrobianos (QUEENAN et al., 2007; SCHWABER et al., 2008). O uso indiscriminado de carbapenêmicos é uma das causas do surgimento de cepas resistentes (LEE, 2012; OTEO et al., 2015). A presença de micro-organismos resistentes tem sido mais associada a pacientes sujeitos à longa permanência em hospitais, a falhas terapêuticas, a um custo elevado e à morte, que tem a maior recorrência em pacientes debilitados, invadidos com dispositivos, e internados em unidade de terapia intensiva (NEUNER et al., 2011; HIRSCH et al., 2010; SBRANA et al., 2013).

A resistência aos carbapenêmicos tornou-se uma preocupação séria em saúde pública, pois limita as opções de tratamento e pode levar a infecções mais graves e difíceis de serem manejadas. O controle e monitoramento adequados são essenciais para prevenir a disseminação das bactérias multirresistentes. A implementação de métodos moleculares de detecção rápida de mecanismos de resistência microbiana é uma abordagem eficaz para identificar bactérias resistentes e seus fenótipos. Esses métodos utilizam técnicas de biologia molecular para detectar genes específicos que conferem resistência aos antibióticos (OTEO et al., 2015).

Diversos mecanismos podem levar à resistência aos carbapenêmicos, como a redução da expressão de porinas, a atividade de bombas de efluxo e a produção de beta-lactamases, sendo as carbapenemases a principal dentre elas. Essas enzimas são capazes de hidrolisar os carbapenêmicos, tornando-os inativos e incapazes de atuar contra as infecções bacterianas (OTEO et al., 2015). Nesses casos, estão indicados como alternativas terapêuticas os antimicrobianos não beta-lactâmicos e

inibidores de beta-lactamase, como fosfomicina, polimixinas, fluoroquinolonas, sulfametoxazol-trimetoprima, ceftazidima-avibactam, entre outros (WANG et al., 2023).

Além do uso de antimicrobianos não beta-lactâmicos, o esquema terapêutico com duplo-carbapenêmico é uma abordagem que tem sido utilizada em casos graves de infecções por bactérias gram-negativas resistentes. Envolve o uso combinado de dois antimicrobianos carbapenêmicos de amplo espectro, como ertapeném + meropeném ou doripeném. Tängdén et al. (2015) avaliaram o uso de esquemas com 1 a 2 gramas diários de ertapeném, e meropeném ou doripeném em doses de 1 a 2 gramas a cada 8 horas, adotando-se principalmente a infusão prolongada e o ajuste de dose quando necessário.

Em uma revisão sistemática realizada por LI et al. (2020), foram considerados 3 estudos de coorte ou caso-controle envolvendo 235 pacientes, e 18 séries de casos ou relatos de casos envolvendo 90 pacientes. Os resultados mostraram que o esquema terapêutico com duplo-carbapenêmico apresentou eficácia semelhante e menor mortalidade quando comparado ao uso de outros antimicrobianos no tratamento de infecções por bactérias gram-negativas multirresistentes, podendo ser considerado uma opção em casos de falha terapêutica. Apesar dos resultados mostrarem algum benefício, são necessários estudos com métodos consistentes, como ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, para confirmar os efeitos benéficos do uso de duplo-carbapenêmico.

Meropeném

O meropeném é um antimicrobiano pertencente à classe dos beta-lactâmicos, bastante conhecido por ser um fármaco potente e por possuir amplo espectro de ação frente às beta-lactamases em geral. Seu mecanismo de ação envolve atividade bactericida por meio da inibição da síntese da parede celular bacteriana através da ligação a proteínas ligadoras de penicilinas (OLIVEIRA et al., 2017).

A sua estrutura química é semelhante à das penicilinas e cefalosporinas, diferenciando-se apenas pela troca do átomo de enxofre por um átomo de carbono na posição 1, motivo da nomenclatura “carba”, e por apresentar uma insaturação entre os carbonos na posição 2 e 3 do mesmo núcleo. Em diversos países, o meropeném vem sendo utilizado como uma opção terapêutica empírica para tratar infecções graves, ou seja, infecções que ainda não possuem etiologia ou causa definida (MENDEZ, 2007).

O meropeném é altamente solúvel em água e possui boa penetração em vários fluidos corporais e tecidos, incluindo secreções brônquicas, pulmões, pele, líquido cefalorraquidiano, dentre outros. Sua meia-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 1 hora em indivíduos saudáveis e a ligação a proteínas plasmáticas corresponde a cerca de 2%. É metabolizado por meio da quebra do anel beta-lactâmico, gerando um metabólito inativo. Sua eliminação se dá, principalmente, por meio da excreção renal (OLIVEIRA et al., 2017).

É comumente utilizado em monoterapia ou em uso combinado, sendo eficaz no tratamento de infecções urinárias, respiratórias, infecções intra-abdominais, septicemias e outras (MENDEZ, 2007).

Ertapeném

Dentre os carbapenêmicos, o ertapeném destaca-se por sua resistência às enzimas beta-lactamases e por seu amplo espectro de ação, incluindo bactérias gram-positivas, gram-negativas, aeróbias e anaeróbias. Porém, é inefetivo contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (SILVA et al., 2021).

É seguro e eficaz no tratamento de infecções moderadas a graves, com a vantagem de uma posologia em dose única diária, o que melhora a adesão ao tratamento. Comparado a outros carbapenêmicos, o ertapeném possui potência similar à do meropeném e maior eficácia contra agentes gram-negativos em relação ao imipeném, enquanto o imipeném é superior contra patógenos gram-positivos. Está disponível comercialmente na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável, podendo ser administrado tanto pela via endovenosa quanto intramuscular. Tem sido utilizado para o tratamento de infecções intra-abdominais, do trato urinário, cutâneas, pneumonia, septicemia bacteriana, dentre outras. (PEDROSO, 2017).

O ertapeném possui maior afinidade pelas carbapenemases, enzimas inativadoras de carbapenêmicos, corroborando com a proposta para que seja usado em combinação com outro carbapenêmico com a função de “agente suicida”, sendo mais rapidamente inativado, preservando a atividade do outro carbapenêmico, como o meropeném. Dessa maneira, o ertapeném deve ser administrado de 30 a 60 minutos antes da primeira dose de meropeném. Para o esquema com duplo-carbapenêmico, utiliza-se a dose de ertapeném 1 grama uma vez ao dia, e 2 gramas de meropeném a cada 8 horas (SILVA et al., 2021).

Diante da relevância clínica e epidemiológica envolvendo as infecções por bactérias multirresistentes, uma vez que há opções limitadas para o seu tratamento, o objetivo deste estudo foi avaliar o perfil do uso do esquema terapêutico com duplo-carbapenêmico em pacientes adultos de uma unidade de terapia intensiva, com vistas a embasar as ações relacionadas à promoção do uso racional de antimicrobianos e redução dos riscos relacionados à disseminação da resistência bacteriana na Unidade de Terapia Intensiva.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, exploratório e transversal de abordagem quantitativa realizado a partir da coleta retrospectiva de dados secundários de prontuários de pacientes adultos que tenham utilizado esquema terapêutico concomitante com meropeném e ertapeném, dois antimicrobianos carbapenêmicos, em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público do Distrito Federal durante o período de março de 2021 a fevereiro de 2023.

Essa UTI possui 10 (dez) leitos, sendo 9 (nove) destinados à ocupação conforme a regulação central da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES/DF) e 1 (um) para uso eletivo de recuperação pós-cirúrgica, quando indicada a necessidade de suporte intensivo.

Foram incluídos no estudo os pacientes que fizeram uso do esquema com duplo-carbapenêmico no período, tendo sido excluídos aqueles que tenham iniciado esse tratamento em outra unidade assistencial ou cujo tratamento tenha sido interrompido antes de 48 (quarenta e oito) horas de duração.

Os seguintes dados clínicos e laboratoriais foram avaliados: sexo, idade, motivo da internação, tempo de internação na UTI, hospitalização prévia ou uso de esquema com duplo-carbapenêmico no último ano, foco primário da infecção, início do esquema empírico ou guiado por cultura microbiológica, presença de resultado

positivo de cultura microbiológica durante a internação na UTI, perfil de resistência das bactérias presentes nas culturas que guiaram o início do tratamento com duplo-carbapenêmico, tempo de uso e realização de intervenção de profissional farmacêutico em relação ao uso de esquema com duplo-carbapenêmico, e desfechos de segurança, morte ou alta médica da unidade de terapia intensiva e ocorrência de reações adversas.

As análises estatísticas foram realizadas no software JASP® versão 0.19.3. As variáveis descritivas foram apresentadas em frequências absolutas (n), percentual (%), valores mínimos e máximos, médias aritméticas e medianas, dependendo do padrão de distribuição dos dados, e desvio-padrão. Um nível de significância de 5% foi adotado para todos os testes estatísticos. O teste qui-quadrado foi utilizado para analisar associações entre variáveis categóricas. Para comparar amostras independentes não paramétricas, foi considerado o Teste de Mann-Whitney, enquanto para as variáveis paramétricas, o Teste t de Student.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (CEP/FEPECS - CAAE: 56114022.1.0000.5553).

3. Resultados e Discussão

Foram considerados os dados de 72 (setenta e dois) pacientes adultos internados na UTI de um hospital público do Distrito Federal que, no período de 2 anos, entre março de 2021 a fevereiro de 2023, utilizaram o esquema terapêutico com duplo-carbapenêmico por, pelo menos, 48 horas.

Em relação à padronização de medicamentos na instituição, estavam disponíveis os carbapenêmicos meropeném, imipeném + cilastatina e ertapeném, porém o único esquema com duplo-carbapenêmico identificado no estudo foi o uso de ertapeném com meropeném.

As características dos participantes estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Características dos pacientes críticos que receberam esquema terapêutico com duplo-carbapenêmico em relação ao desfecho apresentado na UTI (n = 72)

Características	Alta		Óbito		Total		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Masculino	19	26,39%	22	30,56%	41	56,94%	p = 0.658
Feminino	16	22,22%	15	20,83%	31	43,06%	
Idade							
Até 39 anos	10	13,89%	4	5,56%	14	19,44%	p = 0.048
40 a 59 anos	18	25,00%	17	23,61%	35	48,61%	
60 anos ou mais	7	9,72%	16	22,22%	23	31,94%	
Motivo da internação na UTI							
Sepse / Choque séptico	9	12,50%	14	19,44%	23	31,94%	p = 0.212
Insuficiência respiratória aguda por COVID	12	16,67%	10	13,89%	22	30,56%	
Traumas	7	9,72%	3	4,17%	10	13,89%	
Pneumonia	0	0,00%	4	5,56%	4	5,56%	
Abdômen agudo obstrutivo	2	2,78%	2	2,78%	4	5,56%	
Outros	5	6,94%	4	5,56%	9	12,50%	
Internação prévia no último ano							
Não	27	37,50%	26	36,11%	53	73,61%	p = 0.508
Sim	8	11,11%	11	15,28%	19	26,39%	
Uso de duplo-carbapenêmico em internação prévia no último ano							
Não	35	48,61%	37	51,39%	72	100,00%	p = 0.300
Sim	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	
Tempo de internação							
Até 15 dias	9	12,50%	16	22,22%	25	34,72%	p = 0.301
De 16 a 30 dias	13	18,06%	9	12,50%	22	30,56%	
De 31 a 45 dias	8	11,11%	5	6,94%	13	18,06%	
Acima de 45 dias	5	6,94%	7	9,72%	12	16,67%	
Presença de, pelo menos, um resultado positivo de cultura microbiológica durante a internação na UTI							
Sim	21	29,17%	23	31,94%	44	61,11%	p = 0.851
Não	14	19,44%	14	19,44%	28	38,89%	
Total	35	48,61%	37	51,39%	72	100,00%	

Dentre os participantes, 41 (56,94%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de 54 anos, com desvio-padrão de 18,5, mediana de 53, idade mínima de 22 e máxima de 89 anos. A média de idade é comparável àquela encontrada em outros estudos, como Andrade et al. (2006), 55 anos, e Lee & Burgess (2012), 62 anos.

A UTI é definida como “um ambiente hospitalar com sistema organizado para oferecer suporte vital de alta complexidade, com múltiplas modalidades de monitorização e suporte orgânico avançados para manter a vida durante condições clínicas de gravidade extrema e risco de morte por insuficiência orgânica” (CFM, 2020). Considerando essas características, é comum a presença de pacientes com idades mais avançadas nessas unidades. O envelhecimento tem impacto sobre a integridade dos sistemas orgânicos, incluindo o sistema imunológico, além de outros fatores, como a presença de comorbidades, que pode comprometer a sua funcionalidade (NÓBREGA, 2008).

Referente ao motivo da internação na UTI, 23 (31,94%) estavam associadas a quadro de sepse ou choque séptico, seguidas de 22 (30,56%) casos de insuficiência

respiratória aguda por COVID-19, 10 (13,89%) de traumas, 4 (5,56%) de pneumonia, 4 (5,56%) de abdome agudo obstrutivo e 9 (12,50%) de outras causas.

Agrupando-se as internações por insuficiência respiratória aguda por COVID-19 e pneumonia, a principal causa de internação na UTI nesse período foram as doenças respiratórias, com 26 (36,11%) casos. O estudo compreendeu 2 anos em que estava vigente a pandemia por COVID-19, declarada pela Organização Mundial da Saúde durante o período de 11 de março de 2020 a 5 de maio de 2023 (OPAS, 2023).

Considerando que os cuidados com os pacientes são organizados em níveis que variam conforme a complexidade e gravidade da condição de saúde, e que os níveis de atenção III (muito alto) e II (alto), em que a ameaça à vida é iminente, são elegíveis para internação em UTI (CFM, 2020), é plausível que, no período da pandemia por COVID-19, tenha havido grande número de internações por esse motivo na UTI. De acordo com Moreira (2020), é alto o risco de morte devido à falência respiratória progressiva por danos pulmonares.

É importante ressaltar que o uso de carbapenêmicos não é indicado para o tratamento da COVID-19, mas seu uso pode ter sido iniciado após o aparecimento de sinais e sintomas de infecção bacteriana considerando os fatores de risco relacionados às comorbidades, baixa imunidade, alterações orgânicas decorrentes da infecção viral, além da exposição ao ambiente de terapia intensiva e realização de procedimentos invasivos. O uso de carbapenêmicos é de grande importância terapêutica por serem antimicrobianos que apresentam amplo espectro de ação para o tratamento de infecções graves (MENDEZ, 2007).

Em relação às internações prévias no último ano, 19 (26,39%) pacientes haviam sido internados, e não houve registro de uso de esquema com duplo-carbapenêmico para nenhum deles. Internações anteriores são frequentemente consideradas fatores de risco para a colonização por bactérias multirresistentes. Durante a hospitalização, os pacientes estão expostos a um ambiente onde o uso de antimicrobianos é frequente e, portanto, há pressão seletiva que favorece a sobrevivência e disseminação de micro-organismos resistentes (KAISER et al., 2024).

Observou-se que 44 (61,11%) pacientes apresentaram, pelo menos, 1 (um) resultado positivo de cultura microbiológica ao longo da internação da UTI, dentre os quais 33 (45,83%) tiveram resultados positivos de culturas após o início do uso do esquema terapêutico com duplo-carbapenêmico, tendo sido identificadas bactérias gram-positivas, gram-negativas e/ou fungos.

A presença dessas IRAS pode estar relacionada ao tempo de uso dos dispositivos, às condições nutricionais do paciente, ao tempo de internação, à gravidade da condição clínica ou à realização de procedimentos invasivos, como intubação orotraqueal, cateterização, ventilação mecânica, entre outros. De acordo com Andrade et al. (2006), os pacientes críticos são o foco principal da ocorrência de multirresistência microbiana nos hospitais, com o potencial de disseminação para outras áreas da instituição hospitalar e até alcançar a comunidade. Além disso, destaca-se a falta de opções de tratamento para infecções por micro-organismos com pan-resistência, seja devido à indisponibilidade para uso na instituição ou por desabastecimento do fabricante. No período do estudo, não estavam padronizados os medicamentos ceftazidima + avibactam e ceftolozona + tazobactam, atuais alternativas para o tratamento de bactérias multirresistentes, porém detalhes sobre esses aspectos não foram avaliados neste estudo.

O tempo de internação na UTI variou de 3 a 136 dias com média de 29,4 dias, mediana de 23,5 e desvio-padrão de 25,8. Observou-se a ocorrência de 37 (51,39%)

óbitos, enquanto 35 (48,61%) pacientes receberam alta da UTI para unidades de internação em enfermaria. Os dados relacionados à mortalidade neste estudo foram comparáveis a outros estudos com mortalidade entre 50 e 60%, como refere Andrade et al. (2006).

Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0.05$) em relação aos óbitos dentre os pacientes com 60 anos ou mais. Dos 23 pacientes nessa faixa etária, 16 (69,5%) foram a óbito, em comparação com 4 (28,5%) e 17 (48,5%) casos nas faixas etárias até 39 anos e de 40 a 59 anos, respectivamente, sendo esses percentuais proporcionais à quantidade de óbitos ocorridos em cada faixa etária. Esse dado está possivelmente relacionado a fatores ligados ao processo de envelhecimento e à funcionalidade orgânica (NÓBREGA, 2008).

A duração média do uso do tratamento com duplo-carbapenêmico foi de 10,8 dias, com desvio-padrão de 7,4, mediana de 10,0, tempo mínimo de 2 dias e máximo de 44 dias. Dentre os 37 casos de óbito, 12 (32,43%) ocorreram na vigência do tratamento com duplo-carbapenêmico, enquanto 25 (67,57%) foram constatados após a conclusão desse esquema.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto aos óbitos em relação à duração do tratamento com duplo-carbapenêmico, nem quanto aos demais fatores avaliados que poderiam impactar na mortalidade, como motivo e tempo de internação, foco infeccioso primário, internações prévias e presença de resultados positivos de culturas microbiológicas.

O perfil do uso do esquema terapêutico com duplo-carbapenêmico está detalhado na Tabela 2.

Tabela 2: Perfil do uso do esquema terapêutico com duplo-carbapenêmico na UTI (n = 72)

Variáveis	Total	
	n	%
Foco infeccioso primário relacionado ao uso de duplo-carbapenêmico		
Pulmão	44	61,11%
Abdômen	22	30,56%
Pele e partes moles	3	4,17%
Rim	2	2,78%
Osso	1	1,39%
Início do tratamento com duplo-carbapenêmico		
Empírico	59	81,94%
Após o resultado positivo de cultura		
Hemocultura	5	6,94%
Secreção traqueal	5	6,94%
Fragmento de tecido	1	1,39%
Após resultado negativo de cultura	2	2,78%
Prescrição de meropenem		
2g, EV, 8/8h	64	88,89%
1g, EV, 8/8h	8	11,11%
Em infusão estendida	67	93,06%
Prescrição de ertapenem		
1g, EV, 1x/dia	72	100,00%
Uso 1 hora antes de uma das doses de meropenem	61	84,72%
Intervenção farmacêutica relacionada ao esquema terapêutico com duplo-carbapenêmico		
Não realizada	57	79,17%
Recomendada a infusão estendida de meropenem por 3 (três) horas	8	11,11%
Recomendado o ajuste do aprazamento do ertapenem para 1 hora antes de uma das doses de meropenem	3	4,17%
Recomendado especificar a via endovenosa para a administração do ertapenem	3	4,17%
Recomendado o aumento de dose do meropenem	1	1,39%

O foco pulmonar foi o principal foco infeccioso primário que originou o uso de duplo-carbapenêmico com 44 (61,11%) casos, seguido do foco abdominal com 22 (30,56%) pacientes, e 6 (8,33%) casos relacionados a outros focos. Esse dado é consistente com o principal motivo de internação encontrado, que se refere a doenças pulmonares.

Em 59 (81,94%) pacientes, o início do tratamento com duplo-carbapenêmico ocorreu empiricamente, ou seja, antes da identificação do micro-organismo causador da infecção por meio de culturas microbiológicas. Apenas em 13 (18,06%) casos, o uso foi iniciado após os resultados de culturas e testes de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA), sendo 11 (15,28%) positivos e 2 (2,78%) negativos.

O uso empírico de antimicrobianos é muito comum, uma vez que nem sempre é possível definir em tempo hábil o agente causador da infecção, assim como o Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos (TSA). O início do tratamento está condicionado à gravidade do quadro clínico, sendo que, na maioria dos casos, a antibioticoterapia deve ser iniciada imediatamente à admissão hospitalar (PAULA et al., 2016). Apesar dessa indicação, o tratamento empírico, quando não manejado, suspenso ou descalonado adequadamente, pode contribuir para pressão seletiva por bactérias

multirresistentes e aumento da resistência aos antimicrobianos, atualmente um dos maiores desafios enfrentados na saúde pública.

Dentre os 11 (15,28%) resultados positivos de culturas microbiológicas disponibilizados antes do início da antibioticoterapia com duplo-carbapenêmico, houve identificação de 6 (54,55%) culturas com presença de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, sendo 4 (36,36%) em hemoculturas e 2 (18,19%) em amostras de secreção traqueal. Foram identificadas 2 (18,19%) amostras de secreção traqueal com *Acinetobacter baumannii* multirresistente e 1 (9,09%) com *Serratia marcescens* multirresistente. Com perfil de resistência a todos os antimicrobianos testados (pan-resistente), houve apenas 1 (9,08%) hemocultura com *Klebsiella pneumoniae*. E, ainda, em 1 (9,09%) cultura de fragmento de tecido, houve identificação da bactéria *Proteus mirabilis* multissensível.

Bactérias gram-negativas multirresistentes são responsáveis pela maioria das infecções em unidades de terapia intensiva (GALES et al., 2012). Nos últimos anos, a resistência aos antimicrobianos cresceu muito e dificultou ainda mais o tratamento das infecções causadas por micro-organismos presentes em ambientes hospitalares (MARTINS, 2004). Houve o surgimento de isolados produtores de ESBL e de carbapenemase, mais especificamente a KPC, (GALES et al., 2012).

Diante do avanço dos mecanismos de resistência aos antimicrobianos, é fundamental a atuação multidisciplinar para a ampliação dos conhecimentos de fisiopatologia relacionada ao sítio infeccioso, perfil microbiológico da instituição, acesso a novas possibilidades terapêuticas e a aplicação dos conceitos da farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD). Atualmente, dados das concentrações inibitórias mínimas (CIM) vem se ocupando progressivamente destaque para o tratamento das infecções por essas cepas bacterianas (AFONSO et al., 2022).

O tratamento dos processos infecciosos causados por KPC idealmente deveriam ser dependentes da realização dos testes de susceptibilidade a antimicrobianos, com aumento do potencial benefício e sucesso terapêutico, além de reduzir a disseminação da resistência bacteriana. Para que essa estratégia seja possível, é fundamental a implementação de métodos moleculares que propiciem a rápida identificação do micro-organismo e do seu perfil de resistência (AFONSO et al., 2022)

Neste estudo, observou-se que 64 (88,89%) pacientes receberam a dose aumentada de meropeném, com 2g por via endovenosa a cada 8 horas, e 67 (93,06%) receberam prescrição de meropeném em infusão estendida. Por serem tempo-dependentes, o uso de antimicrobianos beta-lactâmicos, como os carbapenêmicos, deve ser otimizado do ponto de vista PK/PD, sendo recomendada a administração de altas doses e estratégias de infusão prolongadas, com o intuito de maximizar o tempo acima da CIM ($t > CIM$).

Quanto ao uso do ertapeném, 61 (84,72%) receberam prescrição com registro de aprazamento para uso 1 (uma) hora antes de uma das doses de meropeném. O ertapeném demonstra afinidade superior pelas enzimas que inativam carbapenêmicos. Essa característica sustenta a estratégia de seu uso combinado com meropeném. Ao ser rapidamente inativado, o ertapeném contribui para a preservação da atividade do meropeném. Portanto, é recomendado que o ertapeném seja administrado entre 30 a 60 minutos antes da primeira dose de meropeném para maximizar sua eficácia (SILVA et al., 2021).

A principal intervenção farmacêutica realizada sobre o uso do esquema com duplo-carbapenêmico foi a recomendação de infusão estendida do meropeném por 3 (três) horas, com 8 (11,11%) registros, totalizando 100% de pacientes com

recomendação de infusão estendida. Outras 3 (4,17%) intervenções referiram-se ao aprazamento adequado do ertapeném, enquanto 3 (4,17%) objetivaram a especificação da via endovenosa para o ertapeném. O aumento de dose do meropeném para 2g foi recomendado para 1 (1,39%) caso. Apesar desses resultados, não houve intervenção farmacêutica para a maioria dos casos (79,17%).

Não houve registros de possíveis reações adversas relacionadas ao uso do esquema com duplo-carbapenêmico.

4. Considerações Finais

O tratamento de infecções em pacientes críticos internados em UTI requer abordagem multidisciplinar e integrada, especialmente para aquelas causadas por micro-organismos multirresistentes. Observou-se que o esquema terapêutico com duplo-carbapenêmico para infecções causadas por bactérias multirresistentes foi amplamente iniciado de forma empírica, mesmo sem evidências científicas com metodologia robusta que suportem o seu uso.

Os achados deste estudo reforçam a importância da identificação dos micro-organismos e do seu perfil de sensibilidade com a implementação de métodos moleculares para a detecção rápida de resistência para guiar as decisões terapêuticas com antimicrobianos, que devem ser baseadas em aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

É fundamental a realização de ações assertivas, como educação continuada, adoção de protocolos institucionais e análise do perfil epidemiológico local, para reduzir os riscos da disseminação da resistência bacteriana e promover o uso racional de antimicrobianos, que seja embasado em evidências científicas consistentes e evidências clínicas e laboratoriais que suportem a definição dos antimicrobianos a serem utilizados.

Referências

AFONSO, L. S. R.; MILER-DA-SILVA, L. L.; GARRIDO, R. G. Estratégias terapêuticas para infecções por *Klebsiella pneumoniae* carbapeném resistente: uma revisão narrativa. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 7, p. e46211730296, 31 maio 2022.

ANDRADE, D. DE; LEOPOLDO, V. C.; HAAS, V. J. Ocorrência de bactérias multiresistentes em um centro de Terapia Intensiva de Hospital brasileiro de emergências. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 18, n. 1, mar. 2006.

ANTOCHEVIS, L. C. et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates from Brazilian hospitals: What (still) remains active? *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v. 15, p. 173–177, 1 dez. 2018.

ARNOLD, R. S. et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Bacteria. *Southern Medical Journal*, v. 104, n. 1, p. 40–45, jan. 2011.

BONELLI, R. R.; MOREIRA, B. M.; PICÃO, R. C. Antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae in South America: History, current dissemination status and associated socioeconomic factors. *Drug Resistance Updates*, v. 17, n. 1-2, p. 24–36, abr. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2.616, de 12 de maio de 1998. Dispõe sobre a obrigatoriedade da manutenção pelos hospitais do país do Programa de Controle de Infecções Hospitalares. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 13 mai. 1998. p. 133.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (PNPCIRAS), 2021 - 2025. Brasília, 2021.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). Resolução CFM nº 2271, de 23 de abril de 2020. Define as unidades de terapia intensiva e unidades de cuidado intermediário conforme sua complexidade e nível de cuidado, determinando a responsabilidade técnica médica, as responsabilidades éticas, habilitações e atribuições da equipe médica necessária para seu adequado funcionamento. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 23 abr. 2020, Seção I, p. 90.

GALES, A. C. et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 73, 2012.

HIRSCH, E. B.; TAM, V. H. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2010.

KAISER, T. D. L. et al. Prevalência de infecções bacterianas e perfil de resistência aos antimicrobianos em pacientes internados com COVID-19. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v. 14, n. 1, 8 mar. 2024.

LEE, G. C.; BURGESS, D. S. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2012.

LEE, G. C. Epidemiology and treatment of KPCs. What is the news? *Pharmacotherapy Rounds*, 2012.

LI, Y. et al. Double-carbapenem therapy in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis, 2020.

MARRA, A. R.; WEY, S. B.; CASTELO, A. et al. Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: impact of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. *BMC Infectious Diseases*, 2006.

MARTINS, S. T.; MOREIRA, M.; FURTADO, G. H. C. et al. Application of control measures for infections caused by multi-resistant gram-negative bacteria in intensive care unit patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2004.

MENDEZ, A. S. L. Estudo de Estabilidade do Antibiótico Meropenem. Porto Alegre: UFRGS, 2007. - xxvi, 246p.: il.

MEIJERINK, C. I. et al. Analysis of patient profile and factors related to healthcare-associated infections due to multidrug-resistant bacteria in the ICU of a hospital in Southern Brazil. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 16, 2022.

MONTEIRO, J.; SANTOS, A. F.; ASENSI, M. D.; PEIRANO, G.; GALES, A. C. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009.

NEUNER, E. A.; YEH, J. Y.; HALL, G. S. et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2011.

NÓBREGA, O. T. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 11, n. 2, 2008.

OLIVEIRA, D.; SALAROLI, M. Avaliação farmacocinética de Meropenem e vancomicina em pacientes submetidos à diálise estendida de baixa eficiência (SLED). 2017. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de São Paulo.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. OMS declara fim da emergência de saúde pública de importância internacional referente à COVID-19. 5 maio 2023. Disponível em: <www.paho.org>. Acesso em: 23 dez. 2024.

OTEO, J. et al. Caracterización de mecanismos de resistência por biología molecular: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, B-lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2015.

PAULA, V.G. et al. Enterobactérias produtoras de carbapenemase: prevenção da disseminação de superbactérias em UTI's. *Universitas: Ciências da Saúde, Brasília*, v. 14, n. 2, p. 175-185, jul./dez. 2016.

PEDROSO, T. M. Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para caracterização e quantificação de ertapenem sódico em pó liofilizado para solução injetável. 2017. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP.

QUEENAN, A. M.; BUSH, K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 2007.

MOREIRA, R. S. COVID-19: unidades de terapia intensiva, ventiladores mecânicos e perfis latentes de mortalidade associados à letalidade no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, n. 5, 2020.

SOUSA, A.F.L.; OLIVEIRA, L.B.; MOURA, M.E.B.: Perfil epidemiológico das infecções hospitalares causadas por procedimentos invasivos em unidade de terapia intensiva, *Rev. Pre. Infec e Saúde*.2016;2(1-2):11-7.

SAMPAIO, J. L.; GALES, A. C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. *Brazilian Journal of Microbiology*, 2016.

SBRANA, F.; MALACARNE, P.; VIAGGI, B. et al. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care units. *Clinical Infectious Diseases*, 2013.

SENA, N. S. et al. Infecções hospitalares em Unidade de Terapia Intensiva: Uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 10, 2022.

SCHWABER, M. J. et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2008.

SILVA, H. A. et al. Perfil de utilização e custos de carbapenêmicos em uma unidade de terapia intensiva de um hospital público do Distrito Federal – Brasil. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, 2021.

TÄNGDÉN, T. et al. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *Journal of Internal Medicine*, v. 277, 2015.

WALSH, T. R. Emerging carbapenemases: a global perspective. *International Journal of Antimicrobial Agents*, n. 36, 2010.

WANG, S. et al. Genomic Epidemiology and Characterization of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU Inpatients in Henan Province, China: a Multicenter Cross-Sectional Study. *Microbiology Spectrum*, 2023.