



Ertapeném: características farmacológicas únicas entre os carbapenêmicos

Prof. Dr. James Albiero
CRF-PR 4.855

Ertapenêm: características farmacológicas únicas entre os carbapenêmicos

Prof. Dr. James Albiero

CRF-PR 4.855

Farmacêutico Clínico, Especialista em Farmacologia, Mestre e Doutor em PK/PD de Antimicrobianos, Estágio em *Stewardship* de Antimicrobianos no Hospital da Universidade do Sul da Califórnia (LA-USA), Professor de Especializações em Farmácia Clínica, Sócio Diretor e Consultor da Albiero & Meyer Serviços de Farmácia Clínica e Hospitalar Ltda

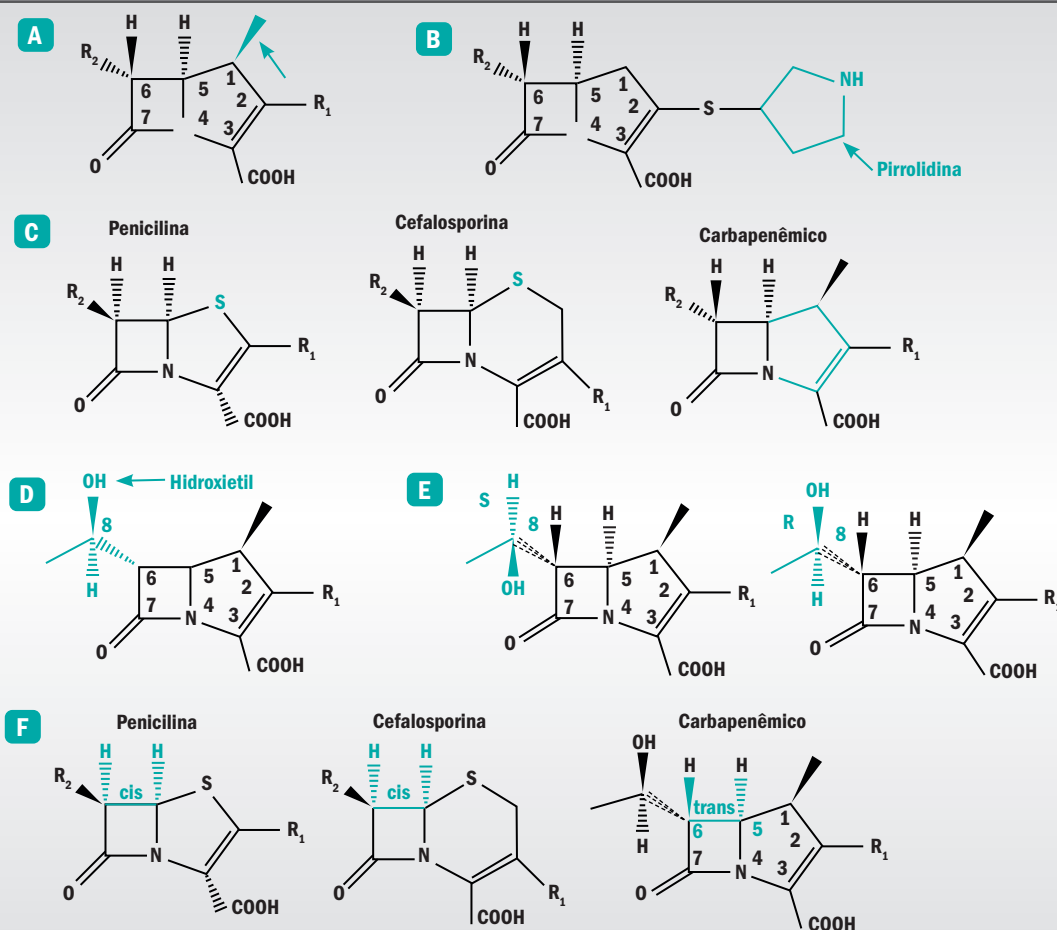
Introdução

Os benefícios dos carbapenêmicos, como elevada potência, amplo espectro de ação e estabilidade às betalactamases, colocam esses agentes como uma das mais importantes classes no arsenal antimicrobiano. Entre os β -lactâmicos, os carbapenêmicos possuem o mais amplo espectro, incluindo anaeróbios, maior potência contra patógenos Gram-positivos e Gram-negativos, e

destacada estabilidade à hidrólise das betalactamases de espectro estendido (ESBL) e AmpC, sendo considerados normalmente antimicrobianos de último recurso para pacientes críticos, ou contra infecções causadas por bactérias multirresistentes.¹

Embora apresentem estrutura molecular semelhante à das penicilinas e cefalosporinas, algumas diferenças justificam suas prerrogativas (Figura 1).¹

Figura 1. Estrutura molecular dos betalactâmicos.



(A) presença do grupamento 1-β-metil protege da hidrólise pela dihidropeptidase-I renal (exceto imipenêm); (B) o anel pirrolidina amplia o espectro de ação; (C) substituição do enxofre pelo carbono eleva a potência, espectro de ação e estabilidade às β -lactamases; (D) o grupamento transhidroxietil protege das β -lactamases (β -Lactamases de Espectro Estendido [ESBL] e AmpC); (E) a configuração trans no grupamento transhidroxietil aumenta a potência; (F) a configuração trans entre os carbonos C5-C6 aumenta a potência.

Os carbapenêmicos são divididos em dois grupos: ²

- Grupo 1, agente de amplo espectro com mínima atividade contra patógenos não fermentadores (ex.: ertapeném);
- Grupo 2, agentes de amplo espectro e ativos contra os patógenos não fermentadores *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp (ex.: meropeném, imipeném + cilastatina).

Farmacodinâmica (PD)

Como outros β -lactâmicos, os carbapenêmicos ligam-se às proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs) e impedem a produção de peptidoglicano, formando assim uma parede celular incompleta, frágil e inviável. A elevada afinidade por diversas PBPs justifica sua rápida e potente ação bactericida, diferente das cefalosporinas e penicilinas, que possuem afinidade primária pela PBP-3.³

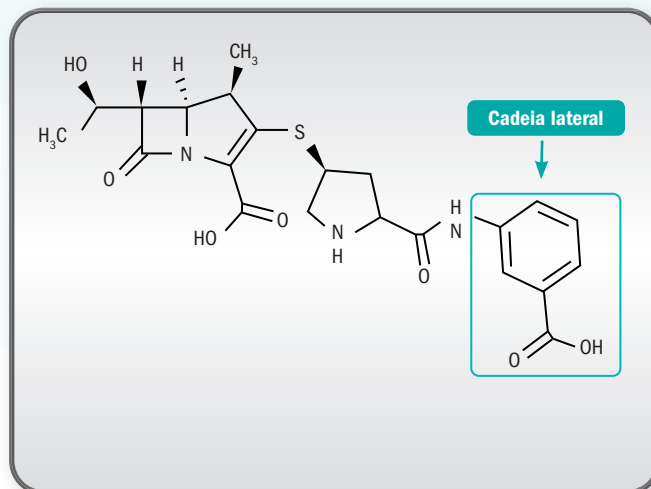
Estudos em Enterobacteriaceae demonstram que o ertapeném liga-se às PBPs-1 (a, b), 2, 3, 4 e 5. Em relação à PBP-2, o ertapeném tem potência similar ao imipeném, mas é 30 vezes mais potente que a ceftriaxona. Já quanto a PBP-3, o ertapeném é similar à ceftriaxona e 60 vezes mais potente que o imipeném.

Embora a inclusão da cadeia lateral de ácido benzoico (Figura 2) tenha fornecido vantagens farmacocinéticas ao ertapeném, dificultou sua penetração na membrana dos patógenos não fermentadores (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*), contra os quais não está indicado.²

Farmacocinética (PK)

A biodisponibilidade oral dos carbapenêmicos é insignificante, obrigando o uso apenas da via parenteral. O ertapeném

Figura 2. Estrutura molecular do ertapeném.



Elaborada a partir de El-Gamal MI et al., 2017.²

é mais flexível e pode ser administrado pelas vias intramuscular (IM) e intravenosa (IV). No entanto, imipeném + cilastatina pode ser usado por ambas as vias (desde que liberado pelo fabricante), e o meropeném somente pela via IV. A longa cadeia lateral do ertapeném (Figura 2) fornece maior lipossolubilidade e alta ligação proteica (85%-94%), proporcionando tempo de meia-vida ($T_{1/2}$) mais longo (≈ 4 horas) e regime posológico mais conveniente com apenas uma dose ao dia. O curto $T_{1/2}$ do meropeném e imipeném + cilastatina (≈ 1 hora) exige regimes posológicos com 3-4 doses ao dia para pacientes com função renal normal.^{2,3} Como esses agentes são excretados principalmente pela via renal, as doses diárias devem ser ajustadas diante de insuficiência renal, conforme descrito na tabela 1.⁴⁻⁶

Tabela 1. Posologias dos carbapenêmicos disponíveis no Brasil

Carbapenêmico	Dose diária plena	Dose na disfunção renal
Ertapeném	> 12 anos - 1 g/dia 3 meses $\leq$ 12 anos - 15 mg/kg a cada 12 horas - não exceder 1 g/dia	Adultos - $CL_{cr} \leq 30$ mL/min e HD 0,5 g/dia Pediatria - Dados não estabelecidos
Meropeném	> 12 anos - 0,5 g - 2 g a cada 8 h 3 meses $\leq$ 12 anos (≤ 50 kg) - 10 - 40 mg/kg a cada 8 h	Adultos - $CL_{cr} 26 - \leq 50$ mL/min - 1 dose a cada 12 h - $CL_{cr} 10 - \leq 25$ mL/min - 1/2 dose a cada 12 h - $CL_{cr} < 10$ mL/min - 1/2 dose a cada 24 h Pediatria - Dados não estabelecidos
Imipeném + Cilastatina	Adultos - 0,25 g - 1 g a cada 6 - 12 h - máximo 4 g/dia Pediatria: (≥ 3 meses e $Cr_{sérica} \leq 2$ mg/dL) - Crianças (≥ 40 kg) - Doses de adultos - Crianças (< 40 kg) - 15 mg/kg a cada 6 h (máximo 2 g/dia)	Adultos - $CL_{cr} 41 - \leq 70$ mL/min - 0,25 - 0,75 g a cada 6 - 8 h - $CL_{cr} 21 - \leq 40$ mL/min - 0,25 - 0,5 g a cada 6 - 12 h - $CL_{cr} 6 - \leq 20$ mL/min - 0,25 - 0,5 g a cada 12 h - $CL_{cr} < 5$ mL/min - Não indicado Pediatria - $Cr_{sérica} > 2$ mg/dL - Não indicado

CL_{cr} : clearance de creatinina; $Cr_{sérica}$: creatinina sérica; HD: hemodiálise.

Elaborada a partir de bula de Invanz[®]; bula de Meronem[®]; bula de imipeném e cilastatina.⁶

Para os antimicrobianos tempo-dependentes como os carbapenêmicos, as estratégias de administrá-los por infusões contínuas ou estendidas podem fornecer benefícios clínicos

Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD) do ertapeném e outros carbapenêmicos

Os conceitos de PK/PD explicam muito bem a ação diferenciada entre antimicrobianos e mostram como explorar os agentes para melhor otimizá-los. Nesse contexto, os antimicrobianos expressam ação por meio de um dos três índices farmacodinâmicos:⁷

- a) razão da concentração máxima pela concentração inibitória mínima (C_{max}/MIC);
- b) razão da área sob a curva de 24 horas pela MIC (AUC/MIC);
- c) porcentagem do tempo entre as doses em que a concentração livre permanece sobre a MIC ($\%fT>MIC$) (Figura 3).

A ação dos carbapenêmicos é expressa pelo índice $\%fT>MIC$, e seus regimes posológicos devem alcançar valores $\geq 40\%$ para fornecer maior probabilidade de sucesso terapêutico.⁷

O regime posológico do ertapeném de apenas 1 g ao dia alcança valores ($\%fT>MIC: >40\%$) contra a MIC_{90} da maioria dos patógenos indicados, conforme demonstrado por Burkhardt et al.⁸

Esse estudo, que avaliou 17 pacientes críticos com pneumonia associada a ventilação mecânica precoce tratados com ertapeném 1 g ao dia, demonstrou que a fração livre do carbapenêmico permaneceu sobre a MIC de 1 mg/L por mais de 9,6 horas (40% de 24 horas) (Figura 4), e forneceu assim cobertura contra a MIC_{90} de todos os patógenos apresentados na tabela 2, chegando a alcançar ≈ 16 h sobre o valor de *breakpoint* sensível ($MIC \leq 0,5$ mg/mL) estabelecido pelo BrCast.^{3,9,10}

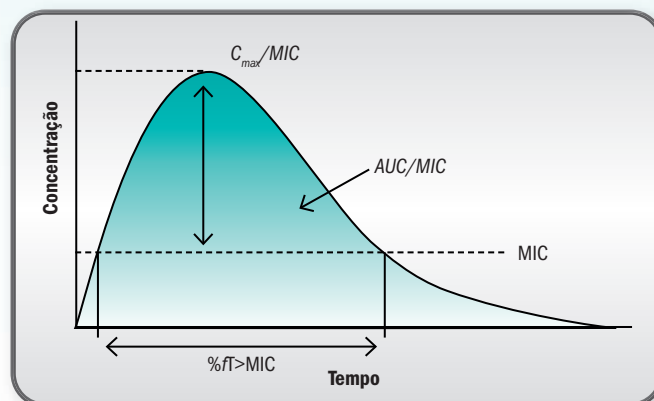
Essa cobertura $\%fT>MIC: >40\%$ aconteceu mesmo com alterações significantes na farmacocinética dos pacientes, com aumento no volume de distribuição e *clearance* e redução na C_{max} e área sob a curva do ertapeném, levando o autor a recomendar a avaliação da posologia em pacientes críticos com hipoalbuminemia acompanhada de boa função renal.⁸

Infusão do ertapeném

Para os antimicrobianos tempo-dependentes como os carbapenêmicos, as estratégias de administrá-los por infusões contínuas ou estendidas podem fornecer benefícios clínicos, porque normalmente aumentam o valor do índice $\%fT>MIC$.⁷

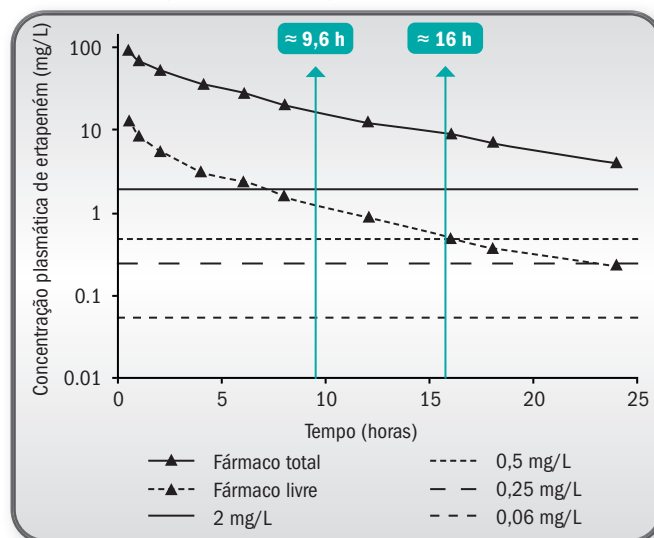
Breilh et al.¹¹ avaliaram 20 pacientes sépticos usando regime de ertapeném 1 g ao dia, separando-os em grupos de infusão em *bolus* (IB) por 0,5 h ou infusão contínua por 24 horas (IC). Entretanto, os resultados clínicos dos dois grupos foram semelhantes, sendo concluído que embora os pacientes do grupo IC apresentassem maior período com concentrações sobre a MIC, o prolongado $T_{1/2}$ do ertapeném e as baixas MICs dos patógenos contribuíram para uma boa cobertura farmacodinâmica mesmo com o regime em IB. Como regra geral, espera-se que a infusão estendida ou

Figura 3. Gráfico de concentração x tempo, demonstrando os três índices de PK/PD: C_{max}/MIC ; AUC/MIC ; $\%fT>MIC$.



Adaptada de Asín-Prieto E et al., 2015.⁷

Figura 4. Concentração total e concentração livre do ertapeném.



Elaborada a partir de Burkhardt O et al., 2007.³

Tabela 2. Atividade in vitro do ertapeném contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbias

Patógenos	MIC_{50} (mg/L)	MIC_{90} (mg/L)
<i>S. aureus</i> (oxacilina-sensível)	0,12	0,25
<i>S. pyogenes</i>	0,008	0,03
<i>S. pneumoniae</i>	0,03	0,5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0,06	0,5
* <i>E. coli</i> (ESBL)	0,03	0,38
* <i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	0,125	0,5
<i>Morganella morganii</i>	0,03	0,12
<i>Serratia marcescens</i>	0,03	0,12
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,25	1
<i>Clostridium perfringens</i>	0,06	0,06
<i>Peptostreptococcus</i> spp	0,06	0,5

*Isolados clínicos coletados em serviços de saúde brasileiros; MIC_{50} e MIC_{90} : concentração inibitória mínima para 50% e 90% dos isolados testados, respectivamente.

ESBL: β -Lactamase de Espectro Estendido.

Elaborada a partir de Burkhardt O et al., 2007³ e Kiffer CRV et al., 2006.⁹

continua dos β -lactâmicos promova benefícios clínicos para agentes de curto $T_{1/2}$ e contra patógenos com MICs elevadas.¹²

A importância da hipoalbuminemia e disfunção renal para o ertapeném

Promover regimes seguros é um dos objetivos do uso de antimicrobianos por PK/PD. Considerando que a fração livre do antimicrobiano (desligada das proteínas) é a parte efetiva que elimina o patógeno, mas também é a que atravessa as barreiras teciduais podendo causar toxicidade. Embora a taxa epileptogênica do ertapeném seja das mais baixas entre os agentes carbapenêmicos (< 0,5%), entretanto, devido a sua elevada ligação com albumina, pacientes em condições que favorecem a hipoalbuminemia (ex.: sépticos, desnutridos, idosos, hepatopatas) e combinado com insuficiência renal, estão mais arriscados a desencadear convulsões por esse agente. Sendo assim, nesses pacientes o uso do ertapeném deve ser monitorado, observando-se a presença de estímulos anormais do sistema nervoso central.¹³

Ertapeném e resistência antimicrobiana

Uma preocupação importante dos profissionais clínicos com o uso do ertapeném seria uma possível seleção de patógenos Gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos do grupo 2 (imipeném

Os vários benefícios do ertapeném (...) fazem desse carbapenêmico um importante agente de manejo prático para combater infecções em que está indicado^{15,16}

e meropeném), como ocorre com outros agentes como as quinolonas. Esse problema não existe e foi esclarecido pelas revisões realizadas por Falagas et al.¹⁴ e Nicolau et al.,¹⁵ que não mostraram aumento de resistência com a introdução do ertapeném em hospitais que utilizaram por períodos maiores que dois anos; acontecendo até o inverso em alguns estudos, com melhora da sensibilidade da *P. aeruginosa* aos carbapenêmicos do grupo 2.

Concluindo, os vários benefícios do ertapeném, como alta potência e amplo espectro de ação, incluindo atividade contra cepas produtoras de ESBL e AmpC; possibilidade de uso IV e IM, alcance farmacodinâmico adequado com apenas uma dose ao dia, e não gerar pressão seletiva sobre bactérias não fermentadoras, fazem desse carbapenêmico um importante agente de manejo prático para o tratamento das infecções em que está indicado. Além disso, o ertapeném pode ser usado para descalonar os carbapenêmicos do grupo 2 (na ausência de não fermentadores), além de favorecer os serviços de *home care* e centro de infusões para a desospitalização.^{15,16}

Referências

1. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *antimicrob agents chemother*. 2011;55(11):4943-60.
2. El-Gamal MI, Ibrahim I, Hisham N, et al. Recent updates of carbapenem antibiotics. *Eur J Med Chem*. 2017;131:185-95.
3. Burkhardt O, Derendorf H, Welte T. Ertapenem: the new carbapenem 5 years after first FDA licensing for clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(2):237-56.
4. Bula de Invanz® (ertapeném sódico). Anvisa. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23904302016&pIdAnexo=3954808>.
5. Bula de Meronem® (meropeném). Anvisa. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=13422802018&pIdAnexo=10967329>.
6. Bula de imipeném e cilastatina. Anvisa. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2991062019&pIdAnexo=11123048>.
7. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother*. 2015;21(5):319-29.
8. Burkhardt O, Kumar V, Katterwe D, et al. Ertapenem in critically ill patients with early-onset ventilator-associated pneumonia: pharmacokinetics with special consideration of free-drug concentration. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(2):277-84.
9. Kiffer CRV, Kuti JL, Eagye KJ, et al. Pharmacodynamic profiling of imipenem, meropenem and ertapenem against clinical isolates of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. from Brazil. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(4):340-4.
10. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST). Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos. Disponível em: <www.brcast.org.br/tabela-pontos-de-corte-clinicos-BrCAST-06-02-2019>. Acesso em: 22 mai. 2019.
11. Breilh D, Fleureau C, Gordien JB, et al. Pharmacokinetics of free ertapenem in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Minerva Anestesiol*. 2011;77(11):1058-62.
12. Albiero J, Mazucheli J, Barros JPR, et al. Pharmacodynamic attainment of the synergism of meropenem and fosfomycin combination against *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; AAC.00126-19.
13. Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, et al. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. *Pharmacotherapy*. 2011 Apr;31(4):408-23.
14. Falagas ME, Tansarli GS, Kapaskelis A, et al. Ertapenem use and antimicrobial resistance to group 2 carbapenems in Gram-negative infections: A systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(1):69-78.
15. Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW, et al. Carbapenem stewardship: Does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(1):11-5.
16. Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, et al. Recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy in Brazil. *Brazilian J Infect Dis*. 2017;21(6):648-55.

