

# **CARBAPENENS: LEVANTAMENTO BIBLIOGRAFICO ANTIMICROBIANOS**

## **CARBAPENENS: ANTIMICROBIAL BIBLIOGRAPHIC SURVEY**

adriana cristina da silva liuti<sup>1</sup>, eliani de oliveira queiroz<sup>1</sup>, fabiana ferreira passador<sup>1\*</sup>,  
giovana maria dutra pereira<sup>1</sup>, márcia regina terra

### **RESUMO**

Os carbapenens são antibióticos de beta-lactama que possuem um amplo espectro de atividade contra muitos organismos Gram-positivos e Gram-negativos, aeróbicos e anaeróbicos. Os carbapenens, como outros antibióticos beta-lactâmicos, se ligam a proteínas críticas de ligação à penicilina, interrompendo o crescimento e a integridade estrutural das paredes celulares bacterianas. Carbapenens tem um anel de beta-lactama fundido que é resistente à maioria das lactamases beta. Os carbapenens têm uma excelente atividade contra estreptococos, enterococos, estafilococos, listeria, enterobacteriaceae e muitas espécies de pseudomonas, bacteroides e acinetobacter. No entanto, a maioria dos estafilococos resistentes à meticilina também são resistentes aos carbapenem. Carbapenens têm um perfil de segurança semelhante ao de outros antibióticos beta-lactâmicos, como as cefalosporinas e as penicilinas. Os efeitos adversos mais comuns são reações no local de injeção, diarreia, náuseas, vômitos, erupção cutânea e prurido.

**PALAVRAS-CHAVE:** Carbapenens; Bactéria Gram-negativa; Antimicrobianos.

### **ABSTRACT**

Carbapenens are beta-lactam antibiotics that have a broad spectrum of activity against many Gram-positive and Gram-negative, aerobic and anaerobic organisms. Carbapenems, like other beta-lactam antibiotics, bind to critical penicillin binding proteins, disrupting the growth and structural integrity of bacterial cell walls. Carbapenens have a fused beta-lactam ring that is resistant to most beta-lactamases. Carbapenens have an excellent activity against streptococci, enterococci, staphylococci, listeria, enterobacteriaceae and many species of pseudomonas, bacteroides and acinetobacter. However, most staphylococci resistant to methicillin are also resistant to carbapenem. Carbapenens have a similar safety profile to other beta-lactam antibiotics, such as cephalosporins and penicillins. The most common side effects are injection site reactions, diarrhea, nausea, vomiting, rash and itching.

**KEYWORDS:** Carbapenens; Gram-negative bacteria; Antimicrobials.

1. Acadêmico do curso de graduação do curso Farmácia do Instituto de Ensino Superior de Londrina; 2. Docente do Instituto de Ensino Superior de Londrina - INESUL.

## 1. INTRODUÇÃO

No final da década de 70, a descoberta do *Streptomyces cattleya* e de seus produtos deu origem a uma nova classe de antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, os carbapenens. Essa classe de antimicrobianos agrupa compostos que variam na estrutura química, resistência à ação de  $\beta$ -lactamases, espectro de ação e na habilidade em inibir ou induzir a produção de  $\beta$ -lactamases ( MOELLERING et al.,1989).

A classe dos carbapenemas foi primeiramente descrita através da análise do caldo de fermentação de um fungo, o actinomiceto *Streptomyces cattleya*, no ano de 1976, quando se observou a produção de um composto denominado “Thienamycin”, apresentando amplo espectro de atividade antibacteriana (KROPP et al.,1980). Hoje, existem três carbapenemas liberados para uso no Brasil: imipenem, meropenem e ertapenem.

Os beta-lactâmicos dessa classe são os de maior espectro de ação, sendo indicados para o tratamento de infecções causadas por Gram-negativos, Gram-positivos, anaeróbicos (GREENWOOD 2000; KROPP et al., 1980).

Objetivo desse trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre os antimicrobianos da classe dos carbapenens.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Estudo do tipo revisão bibliográfica em que foi realizado um levantamento bibliográfico, preferencialmente dos últimos 10 anos, em livros, periódicos, bancos de dados como Scielo, PubMed, CAPES e Lilacs. Os descritores usados foram: Antibióticos Carbapenêmicos, Carbapenemos .

## 3. DESENVOLVIMENTO

Os antimicrobianos são um dos avanços terapêuticos mais importantes de todos os tempos, constituindo grupo farmacológico com alto índice de prescrições, seja com finalidade terapêutica ou profilática. Além disso, representam cerca de 25% do gasto com medicamentos no hospital (TOLEDO et al., 2000).

Os Carbapenens são uma classe de antimicrobianos usada no tratamento de infecções sistêmica, devido serem imune à maioria das  $\beta$ -lactamases. São usados

geralmente como drogas de reserva no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-negativas resistentes a outros agentes  $\beta$ -lactâmicos, considerando seu espectro de atividade e estabilidade à hidrólise pela maioria das  $\beta$ -lactamases, incluindo as  $\beta$ -lactamases de espectro ampliado (ESBL) (YAN et al., 2001).

Desse modo, é recomendada a restrição no uso de Carbapenems como medida de prevenção da disseminação de bactérias Gram-negativas do tipo *Serratia marcescens* ou *Pseudomonas aeruginosa* com capacidade de produzir metalo- $\beta$ -lactamase (SANTOS FILHO., 2003).

Em bactérias Gram negativas, a produção de  $\beta$ -lactamases é o principal mecanismo de resistência aos  $\beta$ -lactâmicos (Bush, 2001). Essas enzimas agem inativando pela catalisação do anel  $\beta$ -lactâmico, os  $\beta$ -lactâmicos antes que eles se liguem as proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs), que se localizam na membrana celular interna (BUSH et al., 1995; LIVERMORE & WOODFORD, 2006). As bactérias Gram-negativas possuem, em sua composição, uma membrana externa que fisiologicamente se caracteriza por ser a primeira linha de defesa contra compostos tóxicos (NIKAIDO.,1994).O ingresso de substâncias na bactéria é controlado pelas porinas de membrana externa (OMP), que são proteínas capazes de formar canais constituídos de água em seu interior, o que permite a difusão passiva de solutos hidrofílicos através da membrana externa (NIKAIDO.,1994).

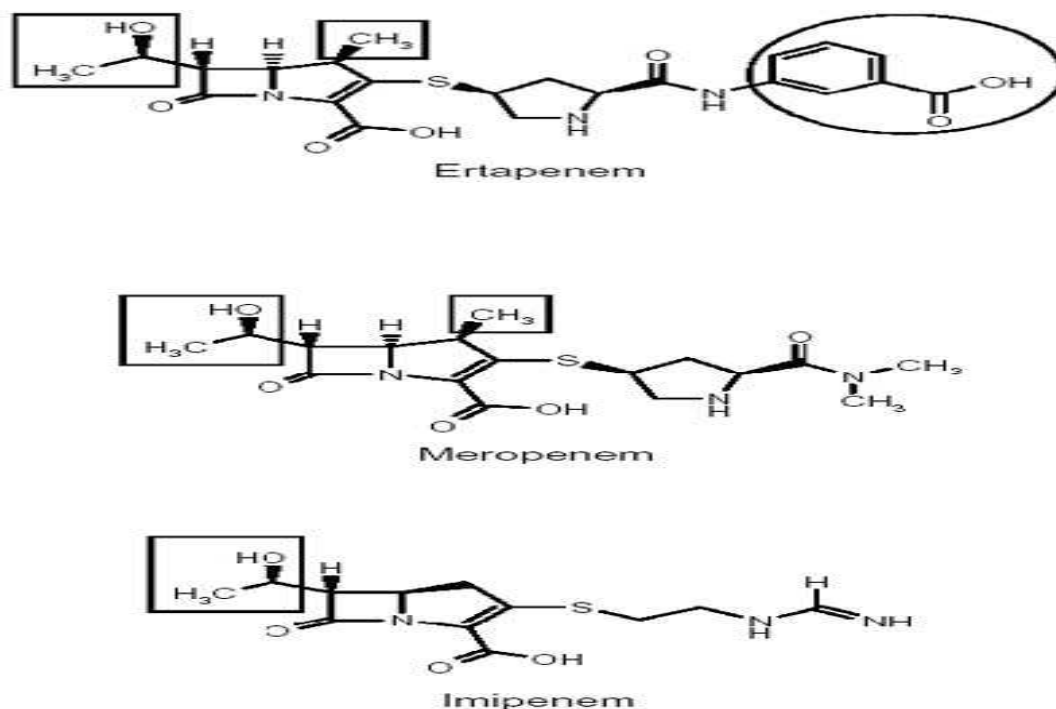
A resistência pode ser considerada um fenômeno ecológico que ocorre como resposta da bactéria frente ao amplo uso de antibióticos e sua presença no meio ambiente (LEVY et al.,2005). As bactérias multiplicam-se rapidamente, sofrem mutação e são promíscuas, podendo trocar material genético entre linhagens de mesma espécie ou de espécies diferentes. São consideradas micro-organismos de alta capacidade de adaptação a diversos fatores, como a exposição a agentes químicos potentes (FERNANDES et al., 2006; LEVY et al., 2001). Atualmente, a resistência bacteriana está associada a diversos ambientes e pode atingir indivíduos saudáveis(LEVY et al.,2001). Algumas bactérias se tornam insensíveis a alguns antibióticos porque são capazes de transmitir a inativação de uma determinada enzima, ou seja, os antibióticos com mecanismos de ação que envolve inibição enzimática tornam-se inativos por não terem o alvo para atuar (HAPPI, et al.,2005). Algumas estratégias podem ser adotadas para evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana: prevenção de infecções bacterianas com o uso de vacinas, uso racional de antibióticos, controle e prevenção da disseminação de

micro-organismos resistentes, descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos (MOELLERING et al., 1998). Além disso, a caracterização dos genes responsáveis pela resistência, assim como sua localização e diversidade são de grande importância para o entendimento dos fatores envolvidos na resistência (MOELLERING et al., 1998).

### 3.1 Mecanismos de ação da (o) antimicrobiano

O mecanismo de ação dos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos resulta em parte da sua habilidade de interferir com a síntese do peptidoglicano (responsável pela integridade da parede bacteriana) (ANVISA.,2007)

### 3.2 Formula Química



**Figura 1.** Estrutura química de Carbapenens (SHAH,ISAACS.,2003).

### 3.3 Posologia

O imipenem mais a cilastatina é usado em crianças a partir dos três meses, na dosagem de 60-100 mg/kg/dia em 4 administrações, já em adultos usa-se a dosagem de 500-1 g, a cada 6 h, dose máxima e de 4 g/dia. Meropenem em adultos usa-se 0,5-1 g, IV, de 8/8 h, podendo chegar a 6 g/dia em meningites e infecções graves por *P. aeruginosa*. Ertapenem a dose administrada em crianças é de 15 mg/kg/dia a cada 12 h, enquanto em adultos admitta-se a dose de 1 g, IV ou IM, a cada 24 h (MELO et al., 2012).

### **3.4 Formas de Administração**

Os carbapenems devem ser administrados por via endovenosa ou via intramuscular, devido não ser absorvido por via oral (ANVISA.,2007).

Geralmente são bem tolerados. O imipenem-Cilastatina pode reduzir o limiar convulsivo, levando ao aparecimento de convulsões, principalmente em pacientes idosos, com alteração da função renal ou cuja doença de base predisponha a convulsões. Esses efeitos são menos observados durante o uso de meropenem. Dentre as alterações laboratoriais, foi relatado aumento de transaminases em 5% dos pacientes. Alterações hematológicas são raras, sendo as mais comuns trombocitose e eosinofilia. Reações gastrintestinais podem ocorrer em 3,8% dos casos, principalmente náuseas e vômitos. Pode haver reação cruzada em pacientes alérgicos à penicilina (1,2% dos casos) (ANVISA.,2007).

### **3.5 Farmacocinética**

A meia-vida do imipenem e do meropenem dura aproximadamente 1 hora, enquanto o ertapenem dura aproximadamente 4 horas.

### **3.6 Farmacodinâmica**

Apresentam amplo espectro de ação para uso em infecções sistêmicas e são estáveis à maioria das  $\beta$ -lactamases. Possuem penetração excelente em tecidos abdominais, respiratórios, bile, trato urinário, líquido (meropenem) e órgãos genitais (ANVISA.,2007).

### **3.7 Mecanismos de resistência bacteriana**

Devido a discretas diferenças, com relação ao mecanismo de resistência, podem ser encontradas amostras sensíveis a um carbapenem e resistentes ao outro. Esse fenômeno é relativamente raro e relacionado a mecanismo de resistência que envolve as

porinas, mas tem sido descrito principalmente em cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (ANVISA.,2007).

#### 4. CONSIDERAÇÕES

Na composição desse trabalho podemos conhecer o mecanismo de ação da classe do antimicrobiano Carbapenens, e a importância do uso correto de medicações para que não traga a disseminação de bactérias resistente tanto em nosso organismo quanto ao meio externo. E com isso a importância dos estudos em busca de medicações mais eficiente sem causar tantos danos ao organismo dos pacientes.

#### 5. REFERÊNCIAS

Antimicrobiano-principal grupo disponível para uso clinica. [acessado 27 mai.2017] Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo1/carbapenens.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/carbapenens.htm)

Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. 1995. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 39(6):1211-33

Bush K. 2001. New beta-lactamases in Gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 1;32(7):1085-9.

Campana, Eloiza Helena Resistência aos Carbapenens e Sensibilidade às Cefalosporinas de Amplo Espectro em Isolados Clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*: Estudo dos Mecanismos de Resistência Envolvidos. Eloiza Helena Campana - São Paulo, 2013. vi. 150f [acesso 22 mai. 2017] Disponível em: [http://www.lemc.com.br/public/uploads/teses/Eloiza\\_Helena\\_Campana-DOUTORADO.pdf](http://www.lemc.com.br/public/uploads/teses/Eloiza_Helena_Campana-DOUTORADO.pdf)

Carbapenêmicos/ Carbapenemas. [acessado 03 jun.2017]. Disponível em: [http://www.proac.uff.br/farmacoclinica/sites/default/files/Aula\\_-\\_Carbapenemicos\\_e\\_Monobactamicos\\_ATUALIZADA.pdf](http://www.proac.uff.br/farmacoclinica/sites/default/files/Aula_-_Carbapenemicos_e_Monobactamicos_ATUALIZADA.pdf)

Fernandes, P.; *Nat. Biotechnol.* 2006, 24, 1497.

Gales, A.C. et al . Avaliação da atividade in vitro dos novos antimicrobianos da classe das fluoroquinolonas, cefalosporinas e carbapenens contra 569 amostras clínicas de bactérias Gram-negativas. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo , v. 43, n. 2, p. 137-144, jun. 1997 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42301997000200010&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301997000200010&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 28 maio 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42301997000200010>

Greenwood D. Antimicrobial Chemotherapy. 5ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.

Guimaraes, Denise Oliveira; Momesso, Luciano Da Silva; Pupo, Mônica Tallarico. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422010000300035&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000300035&lng=en&nrm=iso)>. access on 09 June 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000300035>.

Happi, C. T.; Gbotosho, G. O.; Folarin, O. A.; Akinbove, D. O.; Yusuf, B. O.; Ebong, O. O.; Sowunmi, A.; Kyle, D. E.; Milhous, W.; Wirth, D. T.; Oduola, A. M. J.; *Acta Trop.* 2005, 95, 183.

Kropp H, Sundelof JG, Kahan JS, Kahan FM, Birnbaum J. MK0787 (N-formimidoyl thienamycin): evaluation of in vitro and in vivo activities. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980 Jun;17(6):993-1000.

Levy, S. B.; *Clin. Infect. Dis.* 2001, 33, S124; Demain, A. L.; *Nat. Biotechnol.* 2002, 20, 331; Woodford, N.; *Clin. Microbiol. Infec.* 2005, 11.

Livermore DM, Woodford N. 2006. The beta-lactamase threat in Enterobacteriaceae, Pseudomonas and Acinetobacter. *Trends Microbiol.* 14:413-420.

Melo, V. V.; Duarte, I. P.; Soares, A. Q. Guia de Antimicrobianos. Universidade Federal de Goiás, v. 1, 2012. [acessado em 03 jun.2017]. Disponível em: [https://farmacia.hc.ufg.br/up/734/o/Guia\\_de\\_Antimicrobianos\\_do\\_HC-UFG.pdf?1409055717](https://farmacia.hc.ufg.br/up/734/o/Guia_de_Antimicrobianos_do_HC-UFG.pdf?1409055717)

Moellering Jr RC, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: new broad spectrum  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 1-7.

Moellering, R. C. Jr.; *Clin. Infect. Dis.* 1998, 27, S135; Dzidic, S.; Suskovic, J.; Kos, B.; *Food Technol. Biotech.* 2008, 46, 11.

Morales I., Ricardo. Ertapenem: Una nueva clase de carbapenem. *Rev. chil. infectol.*, Santiago, v. 20, n. 4, p. 270-276, 2003. Disponible en <[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182003000400008&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003000400008&lng=es&nrm=iso)>. accedido en 03 jun. 2017. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182003000400008>.

Neves, Patrícia R. et al. Pseudomonas aeruginosa multirresistente: um problema endêmico no Brasil. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 47, n. 4, p. 409-420, ago. 2011. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442011000400004&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442011000400004&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 28 maio 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442011000400004>.

Nikaido, H. Porins and specific diffusion channels in bacterial outer membranes. *J Biol Chem*, v. 269, n. 6, p. 3905-8, 1994.

Pereira, Polyana Silva et al. Caracterização molecular de Klebsiella pneumoniae multirresistentes produtoras de carbapenemase do tipo KPC isoladas em diferentes regiões do Brasil. 2012. Tese de Doutorado. Instituto Oswaldo Cruz. Disponível em

[https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7044/1/polyana\\_pereira\\_ioc\\_mest\\_2012.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7044/1/polyana_pereira_ioc_mest_2012.pdf)  
acesso em 28 maio 2017.

Rosa, Jocasta Luisa Noveli da. Antibióticos, bases, conceitos e fundamentos essenciais para o profissional de saúde. 2012. [acessado em 03 jun. 2017]. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/714>

Santos Filho, Lauro et al. Detection of metallo-beta-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated in João Pessoa, Paraíba, Brazil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 38, n. 4, p. 291-296, 2002.[acesso 25 mai.2017] Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442002000400007&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442002000400007&script=sci_arttext)

Shah P M, Isaacs R D. Ertapenem, the first of a new carbapenem. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 538-42.

Yan, J.J. et al. Emergence of a novel variant of VIM-2 metallo-b-lactamase (VIM-3) in *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan. Abstract A-105. In: 101th ASM General Meeting, Orlando, 2001