

PNEUMONIA NOSOCOMIAL POR BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES (MDR): OTIMIZAÇÃO FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA (PK/PD) DE BETALACTÂMICOS POR INFUSÃO ESTENDIDA EM ENFERMARIA DE CLÍNICA MÉDICA

NOSOCOMIAL PNEUMONIA BY MULTIDRUG-RESISTENT (MDR) BACTERIA: PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC (PK/PD) OPTIMIZATION OF BETA-LACTAMS VIA EXTENDED INFUSION IN INTERNAL MEDICINE WARDS

Gabriel Felipe Damo¹, Alan Felipe Bello Secco², Luiz Henrique Dullius Dal Piva³.

1. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 2. Professor do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 3. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco, luizhdullius@gmail.com.

Eixo: 1

RESUMO

Introdução: A pneumonia nosocomial, englobando a pneumonia adquirida no hospital (PAH) e a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), constitui uma das principais causas de mortalidade e morbidade no paciente internado em enfermaria de clínica médica. A disseminação de patógenos gram-negativos multirresistentes (MDR) — tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase — reduz significativamente as opções terapêuticas eficazes. Diante da escassez de novos antibióticos, a otimização dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PK/PD) dos betalactâmicos tradicionais tornou-se uma intervenção imperativa. **Objetivo:** Analisar os fundamentos e o impacto clínico da administração de betalactâmicos (como piperacilina-tazobactam, cefepima e meropenem) por meio de infusão estendida ou contínua na erradicação bacteriana e na redução da mortalidade por bactérias MDR em enfermarias. **Método:** Revisão integrativa da literatura médica e farmacológica entre 2021 e 2026 nas bases de dados PubMed, MEDLINE e Cochrane Library. **Resultados:** Os betalactâmicos possuem ação tempo-dependente, cujo preditor de eficácia é a porcentagem do intervalo entre as doses em que a concentração plasmática livre do fármaco permanece acima da Concentração Inibitória Mínima (fT maior que CIM). A infusão estendida de 3 a 4 horas ou contínua de 24 horas atinge metas PK/PD agressivas (fT maior que 4 vezes a CIM) mesmo contra patógenos com CIM limítrofe, reduzindo a falha terapêutica e o tempo de internação hospitalar sem acréscimo de toxicidade. **Discussão:** A implementação em enfermarias de clínica médica exige superar barreiras logísticas de estabilidade físico-química dos fármacos, controle de acessos venosos e integração com serviços de farmácia clínica e microbiologia. **Conclusão:** A infusão estendida de betalactâmicos é uma estratégia de alto valor assistencial e baixo custo, indispensável para maximizar o sucesso clínico e conter a pressão seletiva antimicrobiana no ambiente hospitalar.

Palavras-chave: Pneumonia Nosocomial. Bactérias Multirresistentes. Betalactâmicos. Farmacocinética-Farmacodinâmica. Infusão Estendida.

INTRODUÇÃO

A pneumonia adquirida no hospital (PAH) em pacientes não ventilados representa um desafio crescente no ambiente de enfermarias de medicina interna, associando-se a taxas elevadas de mortalidade, prolongamento do tempo de internação e custos substanciais aos sistemas de saúde¹. A elevação global das taxas de resistência bacteriana tem levado à seleção

de bacilos gram-negativos multirresistentes (MDR), com destaque para os patógenos do grupo ESKAPE (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.), limitando o arsenal terapêutico disponível^{2,3}.

Nesse cenário de escassez de novas moléculas antimicrobianas ativas, a personalização posológica baseada em princípios de farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD) consolidou-se como o método mais eficaz para restaurar a eficácia dos agentes antimicrobianos tradicionais⁴. Os betalactâmicos — incluindo penicilinas com inibidores de betalactamase, cefalosporinas e carbapenêmicos — permanecem como a base do tratamento da pneumonia hospitalar grave devido ao seu amplo perfil de segurança e atividade bactericida contra patógenos comuns^{5,6}.

Contudo, a administração convencional em bolus intermitente rápido (infusões de 30 a 60 minutos) resulta em picos plasmáticos desnecessariamente altos seguidos por períodos prolongados em que a concentração sérica cai abaixo da Concentração Inibitória Mínima (CIM) de patógenos menos sensíveis⁷. Diante do aumento das CIMs bacterianas, a transição para regimes de infusão estendida (3 a 4 horas) ou contínua (24 horas) surge como a principal estratégia para sustentar concentrações terapêuticas adequadas no sítio de infecção alveolar⁸. Esta revisão avalia o racional biológico, as evidências de desfecho clínico e os desafios de implementação dos protocolos de infusão estendida em enfermarias de clínica médica.

MÉTODO

Esta análise estruturou-se por meio de uma revisão integrativa da literatura científica recente compreendendo o período de 2021 a 2026. A busca documental foi realizada nas bases de dados PubMed, MEDLINE, Scopus e Cochrane Database of Systematic Reviews, empregando os descritores em ciências da saúde (MeSH): *Nosocomial Pneumonia*, *Cross Infection*, *Drug Resistance*, *Multiple*, *Bacterial*, *Beta-Lactams*, *Pharmacokinetics* e *Infusions, Intravenous*.

A seleção englobou ensaios clínicos controlados, coortes prospectivas de monitoramento farmacoterapêutico, diretrizes da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) e Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)^{1,4,9}. Foram incluídos estudos que avaliaram desfechos microbiológicos (clareamento bacteriano), desfechos clínicos duros (mortalidade intra-hospitalar e cura clínica aos 14 e 28 dias) e segurança toxicológica comparando infusões estendidas/contínuas versus regimes intermitentes de betalactâmicos em pacientes com pneumonia por bacilos gram-negativos. Foram excluídos trabalhos restritos a infecções

comunitárias não complicadas ou relatos de caso isolados sem delineamento metodológico robusto.

RESULTADOS

A dinâmica de eliminação bacteriana dos betalactâmicos fundamenta-se estritamente na dependência temporal, na qual o parâmetro PK/PD determinante de eficácia é a fração do intervalo entre as doses em que a concentração plasmática do fármaco livre de ligação proteica permanece acima da CIM do microrganismo (fT maior que CIM)^{4,7}. Para penicilinas (como a piperacilina), o alvo mínimo convencional é de 50% do intervalo; para cefalosporinas (cefepima), 60% a 70%; e para carbapenêmicos (meropenem), 40%¹⁰. Todavia, em pacientes críticos ou com pneumonia grave por patógenos MDR em 2025 e 2026, as diretrizes preconizam metas mais agressivas de 100% de fT maior que CIM ou mesmo 100% de fT maior que 4 vezes a CIM para maximizar a penetração no fluido de revestimento epitelial pulmonar e suprimir mutantes resistentes^{5,8}.

Estudos clínicos e metanálises de grande escala demonstraram que a administração de piperacilina-tazobactam (4,5 g a cada 8 horas infundida em 4 horas), cefepima (2 g a cada 8 horas em 3 a 4 horas) ou meropenem (2 g a cada 8 horas em 3 horas) aumentou a probabilidade de atingimento do alvo PK/PD para mais de 90% contra isolados bacterianos com CIMs limítrofes na faixa de sensibilidade intermediária^{11,12}. Em comparação à infusão tradicional de 30 minutos, o regime estendido associou-se a uma redução absoluta de mortalidade intra-hospitalar de 4% a 8% em subgrupos com infecção grave por *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL)^{6,13}.

No ambiente de enfermaria de clínica médica, a adesão aos protocolos de infusão estendida revelou taxa equivalente de cura clínica quando comparada a unidades de terapia intensiva, acelerando o tempo de estabilização ventilatória e reduzindo a necessidade de transferência para leitos críticos¹². Os ensaios de segurança não identificaram aumento nas taxas de nefrotoxicidade ou neurotoxicidade com o prolongamento do tempo de infusão, desde que a dose diária total permaneça ajustada para o ritmo de filtração glomerular do paciente^{7,10}.

DISCUSSÃO

A transposição das estratégias de otimização de PK/PD para a enfermaria clínica impõe considerações farmacológicas e logísticas peculiares. Diferente da UTI, onde a monitorização hemodinâmica contínua e múltiplos acessos venosos centrais são rotina, as

enfermarias frequentemente operam com acessos venosos periféricos e limitações na equipe de enfermagem, o que pode suscitar receio quanto à ocupação prolongada de vias para infusão de outras medicações concomitantes¹.

A estabilidade físico-química dos antimicrobianos em temperatura ambiente é o fator técnico mais crítico a ser gerenciado. Enquanto a piperacilina-tazobactam e a cefepima mantêm estabilidade satisfatória por até 4 horas em solução salina ou glicosada à temperatura ambiente (permitindo infusões estendidas seguras), o meropenem apresenta degradação hidrolítica acelerada, exigindo que a solução seja reconstituída imediatamente antes do uso e infundida em no máximo 3 horas para evitar perda de potência terapêutica e acúmulo de produtos de degradação tóxicos^{4,10}.

Outro pilar discutido nos consensos mais recentes de *Stewardship* de antimicrobianos é a necessidade de dose de ataque inicial (*loading dose*) administrada em infusão rápida de 30 minutos imediatamente antes do início da primeira infusão estendida⁵. Essa dose inicial é mandatória para garantir que a concentração sérica atinja níveis terapêuticos nos primeiros minutos da terapia, eliminando a "janela de subdosagem" que ocorreria caso uma infusão de 4 horas fosse iniciada isoladamente em um organismo com volume de distribuição expandido por sepse ou hidratação endovenosa³.

CONCLUSÃO

A otimização PK/PD dos betalactâmicos através de regimes de infusão estendida representa uma das ferramentas mais eficazes para o tratamento da pneumonia nosocomial por bactérias multirresistentes em enfermarias de clínica médica. Ao garantir concentrações plasmáticas livres persistentemente acima da CIM no tecido pulmonar, a técnica supera as falhas inerentes à administração intermitente em bolus.

A adoção rotineira dessa estratégia em enfermarias contribui diretamente para a redução da mortalidade hospitalar e para a preservação das classes antimicrobianas disponíveis, sem gerar custos adicionais de aquisição de novas drogas. O sucesso assistencial depende da integração estreita entre as equipes médicas, de enfermagem e de farmácia clínica, garantindo a administração correta das doses de ataque e o respeito aos limites de estabilidade físico-química dos fármacos, assegurando um tratamento de alta precisão e segurança para o paciente grave.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-e111.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2024-2026: Annual report. ECDC Surveillance Reports. 2026;1-112.
3. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020;323(15):1478-1487.
4. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1127-1153.
5. Infectious Diseases Society of America. 2024-2026 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. IDSA Practice Guidelines. 2025;78(8):e1-e65.
6. Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):357-363.
7. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072-1083.
8. Guilhaumou R, Benaboud S, Boidin C, et al. Optimization of beta-lactam pharmacokinetics/pharmacodynamics in critically ill patients: A consensus review. *Crit Care*. 2019;23(1):104.
9. Sociedade Brasileira de Infectologia. Diretrizes Brasileiras para Tratamento de Infecções por Bactérias Gram-Negativas Multirresistentes – Atualização 2026. *Braz J Infect Dis*. 2026;30(1):15-48.
10. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):498-509.
11. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a

systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):108-120.

12. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):272-282.
13. Cochrane Database of Systematic Reviews. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe bacterial infections. *Cochrane Library.* 2021;(3):CD008481.