



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INFUSÃO PROLONGADA E INTERMITENTE DE MEROPENEM - IMPACTOS NA MORTALIDADE E EFICÁCIA BACTERIOLÓGICA EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

PROLONGED AND INTERMITTENT INFUSION OF MEROPENEM - IMPACTS ON MORTALITY AND BACTERIOLOGICAL EFFICACY IN PATIENTS WITH SEPSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

INFUSIÓN PROLONGADA E INTERMITENTE DE MEROPENEM - IMPACTOS EN LA MORTALIDAD Y EFICACIA BACTERIOLÓGICA EN PACIENTES CON SEPSIS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Wilson Moraes Amaral Júnior¹, Ester do Nascimento Moraes¹, Hulfshoff Damasceno Gama¹, Levy Alves Pinto Loureiro¹, Pedro Leonardo Cassiano Lisboa de Almeida¹, Tatiana Valéria Amorim Santos¹, Ceres Maria Duarte Montenegro¹, Karolaine Lourenço e Nascimento¹, Raphael do Prado Farias Gonçalves¹, Guilherme Alves Damasceno Teixeira Gama²

e656372

<https://doi.org/10.47820/recima21.v6i5.6372>

PUBLICADO: 5/2025

RESUMO

A infusão prolongada e intermitente de meropenem são estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento de infecções graves causadas por patógenos multirresistentes, especialmente em ambientes de cuidados intensivos. Metodologia: Consiste em uma revisão sistemática realizada através das bases Scopus, PubMed® e SciELO, utilizando os descritores: meropenem, infusão prolongada, infusão intermitente. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 8 anos, sem restrições de idioma, que abordassem a temática. Resultados e discussões: Estudos indicam que a infusão prolongada pode reduzir a mortalidade e melhorar a resposta clínica em pacientes com condições graves, como sepse e neutropenia febril. No entanto, não há consenso sobre o impacto na duração da internação ou na mortalidade, com alguns estudos não mostrando diferenças significativas nesses aspectos. Considerações: Conclui-se que a escolha entre infusão prolongada e intermitente deve ser feita de forma individualizada, levando em consideração a gravidade da infecção, o perfil do paciente e a resistência bacteriana. Mais pesquisas são necessárias para identificar com precisão os cenários em que a infusão prolongada oferece maior benefício clínico.

PALAVRAS-CHAVE: Mortalidade. Sepsis. Infusão Contínua. Infusão Intermitente Meropenem.

ABSTRACT

Prolonged and intermittent infusion of meropenem are therapeutic strategies used in the treatment of severe infections caused by multidrug-resistant pathogens, especially in intensive care settings. Methodology: Consists of a systematic review carried out through the Scopus, PubMed® and SciELO databases, using the descriptors: meropenem, prolonged infusion, intermittent infusion. Studies published in the last 8 years, without language restrictions, that addressed the topic were included. Results and discussions: Studies indicate that prolonged infusion can reduce mortality and improve clinical response in patients with severe conditions, such as sepsis and febrile neutropenia. However, there is no consensus on the impact on length of hospital stay or mortality, with some studies showing no significant differences in these aspects. Conclusions: It is concluded that the choice between prolonged and intermittent infusion should be made on an individualized basis, taking into account the severity of the infection, the patient's profile and bacterial resistance. More research is needed to accurately identify the scenarios in which prolonged infusion offers greater clinical benefit.

KEYWORDS: Mortality. Sepsis. Continuous Infusion. Intermittent Infusion Meropenem.

RESUMEN

La infusión prolongada e intermitente de meropenem son estrategias terapéuticas utilizadas en el tratamiento de infecciones graves causadas por patógenos multirresistentes, especialmente en ambientes de cuidados intensivos. Metodología: Consiste en una revisión sistemática realizada

¹ Graduando (a) em medicina pelo Centro Universitário de Maceió.

² Graduando em medicina pela Faculdade de Ciências Médias de Garanhuns.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INFUSÃO PROLONGADA E INTERMITENTE DE MEROPENEM - IMPACTOS NA MORTALIDADE E EFICÁCIA BACTERIOLÓGICA EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Wilson Moraes Amaral Júnior, Ester do Nascimento Moraes, Hulfshoff Damasceno Gama, Levy Alves Pinto Loureiro, Pedro Leonardo Cassiano Lisboa de Almeida, Tatiana Valéria Amorim Santos, Ceres Maria Duarte Montenegro, Karolaine Lourenço e Nascimento, Raphael do Prado Farias Gonçalves, Guilherme Alves Damasceno Teixeira Gama

a través de las bases de datos Scopus, PubMed® y SciELO, utilizando los descriptores: meropenem, infusión prolongada, infusión intermitente. Se incluyeron estudios publicados en los últimos 8 años, sin restricciones de idioma, que abordaron el tema. Resultados y discusiones: Estudios indican que la infusión prolongada puede reducir la mortalidad y mejorar la respuesta clínica en pacientes con afecciones graves, como sepsis y neutropenia febril. Sin embargo, no existe consenso sobre el impacto sobre la duración de la estancia hospitalaria o la mortalidad, y algunos estudios no muestran diferencias significativas en estos aspectos. Conclusiones: Se concluye que la elección entre infusión prolongada e intermitente debe realizarse de forma individual, teniendo en cuenta la gravedad de la infección, el perfil del paciente y la resistencia bacteriana. Se necesita más investigación para identificar con precisión los escenarios en los que la infusión prolongada ofrece el mayor beneficio clínico.

PALABRAS CLAVE: Mortalidad. Septicemia. Infusión Continua. Infusión Intermitente De Meropenem.

INTRODUÇÃO

As infecções graves em pacientes críticos representam um desafio importante, resultando em elevadas taxas de mortalidade nas unidades de terapia intensiva (UTI). Apesar dos avanços tecnológicos e terapêuticos da medicina intensiva, as taxas de mortalidade relacionadas a essas infecções permanecem altas. Nesse contexto, o uso adequado de antibióticos tem sido apontado como uma medida fundamental para aprimorar os resultados clínicos em pacientes graves. No entanto, a resistência aos antibióticos está se tornando um problema mundial de saúde, comprometendo a eficácia dos tratamentos e o progresso clínico desses pacientes. Além de aumentar a morbidade, a resistência bacteriana também prolonga o tempo de internação e eleva os custos do tratamento, sendo um fator importante para a ocorrência de desfechos adversos (Hidalgo *et al.*, 2016; Wiklund *et al.*, 2015).

Frente à escassez de novos fármacos antibióticos, torna-se imprescindível aprimorar o uso dos antibióticos já existentes. Esse desafio clínico tem impulsionado pesquisas nas áreas de farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) dos medicamentos abordados, visando melhorar a eficiência e atenuar a resistência bacteriana. A integração dos princípios de PK e PD tem sido essencial para personalizar as doses dos fármacos, principalmente em pacientes graves, cujas condições fisiopatológicas muitas vezes impactam na forma como o medicamento é metabolizado, resultando em doses insuficientes ou concentrações inadequadas para combater eficazmente o quadro infeccioso (Chalhoub *et al.*, 2016; Forteza *et al.*, 2022; Charoensareerat *et al.*, 2023).

Na última década houve uma maior atenção na busca pela aprimoração das intervenções antibacterianas, resultando na formulação de estratégias específicas para ajuste da administração dos antibióticos de acordo com esses parâmetros. Dentro desse contexto, o meropenem, que faz parte do grupo dos carbapenêmicos e é um antibiótico β -lactâmico, tem se destacado como uma das principais opções terapêuticas devido à sua ação de amplo espectro contra patógenos gram-negativos e positivos, bem como sua elevada capacidade de penetrar em fluidos corporais e tecidos. Essas características fazem com que o meropenem seja eficiente no manejo de infecções graves.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INFUSÃO PROLONGADA E INTERMITENTE DE MEROPENEM - IMPACTOS NA MORTALIDADE E EFICÁCIA BACTERIOLÓGICA EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Wilson Moraes Amaral Júnior, Ester do Nascimento Moraes, Hulfshoff Damasceno Gama, Levy Alves Pinto Loureiro, Pedro Leonardo Cassiano Lisboa de Almeida, Tatiana Valéria Amorim Santos, Ceres Maria Duarte Montenegro, Karolaine Lourenço e Nascimento, Raphael do Prado Farias Gonçalves, Guilherme Alves Damasceno Teixeira Gama

Assim como outros β -lactâmicos, o meropenem apresenta uma atividade bactericida que depende do tempo, ou seja, a eficiência da intervenção está intimamente relacionada ao tempo em que a concentração livre do medicamento no plasma se mantém acima da concentração inibitória mínima (CIM) para o patógeno em questão (Yahav *et al.*, 2021; Hillyer; Shin, 2024).

O parâmetro PK/PD é o mais importante para assegurar a prevenção da eficácia antibacteriana dos carbapenêmicos, é o $T > CIM$, que se refere à porcentagem de tempo durante o intervalo entre as doses em que as concentrações livres do antibiótico superam a CIM. Para assegurar a eficácia terapêutica, recomenda-se manter o $T > CIM$ maior que 40% do tempo, sendo que estudos indicam que um $T > CIM$ de 100% está associado a resultados clínicos e bacteriológicos superiores. No entanto, alcançar esses objetivos terapêuticos pode ser desafiador, já que as alterações de base do paciente, como o desbalanço hemodinâmico, hipoalbuminemia e redução da taxa de filtração glomerular, condições comumente observadas nesses pacientes críticos, que afetam de maneira direta a farmacocinética do meropenem e outros β -lactâmicos (Laishram *et al.*, 2016; Payen *et al.*, 2018).

2. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a infusão prolongada e intermitente de meropenem em pacientes sépticos. Para a elaboração deste estudo, foi seguido um conjunto de etapas específicas. Inicialmente, foi realizada a identificação do tema e da questão a ser investigada. Em seguida, as bases de dados a serem consultadas foram selecionadas, assim como os parâmetros para inclusão e exclusão dos estudos a serem considerados nesta revisão.

Após essa fase, iniciou-se a avaliação crítica dos artigos, com uma análise minuciosa e interpretação dos dados. Posteriormente, uma síntese das informações foi construída para ser apresentada. A busca pelos artigos foi realizada nas bases de dados Scopus, PubMed® e SciELO, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): meropenem, infusão prolongada, infusão intermitente. Para ampliar a cobertura da pesquisa, foi utilizado o operador booleano "AND" para combinar os descritores.

Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos para garantir a uniformidade na seleção dos artigos a serem analisados. Foram incluídos estudos em inglês, português e espanhol, publicados nos últimos oito anos, que abordassem a temática e fornecessem informações suficientes para atingir os objetivos da revisão, respondendo à pergunta direcionadora. Foram excluídos guias de prática clínica, artigos duplicados, diretrizes, protocolos, dissertações, editoriais, anais, relatos de caso, manuais de saúde e teses.

Os estudos selecionados passaram por uma avaliação rigorosa, resultando na compilação de seus objetivos, resultados e conclusões, o que possibilitou a comparação entre eles, a ser discutida nesta revisão. Ao todo, foram identificados 511 estudos nas bases de dados pesquisadas. Após a remoção das duplicatas, restaram 432 artigos, cujos títulos e resumos foram examinados, resultando



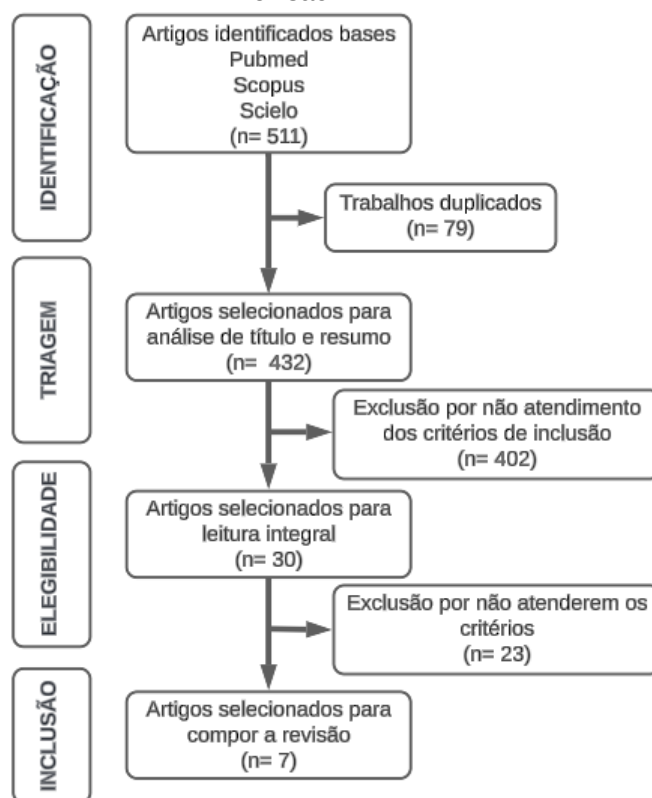
RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

INFUSÃO PROLONGADA E INTERMITENTE DE MEROPENEM - IMPACTOS NA MORTALIDADE E EFICÁCIA BACTERIOLÓGICA EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Wilson Moraes Amaral Júnior, Ester do Nascimento Moraes, Hulfshoff Damasceno Gama, Levy Alves Pinto Loureiro, Pedro Leonardo Cassiano Lisboa de Almeida, Tatiana Valéria Amorim Santos, Ceres Maria Duarte Montenegro, Karolaine Lourenço e Nascimento, Raphael do Prado Farias Gonçalves, Guilherme Alves Damasceno Teixeira Gama

na escolha de 30 artigos para leitura integral. Destes, 7 apresentaram dados suficientes para atingir os objetivos da revisão, conforme mostrado na figura abaixo.

Figura 1. Fluxograma ilustrando a metodologia adotada para a seleção dos artigos incluídos nesta revisão



Fonte: Elaborado pelos autores

3. RESULTADOS

Os trabalhos selecionados conforme fluxograma foram organizados com base no autor, ano, tipo de estudo, tamanho da amostra, idade média da amostra e resultados da intervenção e estão demonstrados no quadro a seguir.

Quadro 1: Características dos artigos selecionados para essa revisão

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra (prolongada/ intermitente)	Idade média	Resultados da intervenção
Monti <i>et al.</i> , 2023	Ensaio clínico randomizado	(303/304)	64,5 anos	Em pacientes gravemente enfermos com sepse, em comparação com a administração intermitente, a administração contínua de meropenem



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

INFUSÃO PROLONGADA E INTERMITENTE DE MEROPENEM - IMPACTOS NA MORTALIDADE E EFICÁCIA BACTERIOLÓGICA EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Wilson Moraes Amaral Júnior, Ester do Nascimento Moraes, Hulfshoff Damasceno Gama, Levy Alves Pinto Loureiro, Pedro Leonardo Cassiano Lisboa de Almeida, Tatiana Valéria Amorim Santos, Ceres Maria Duarte Montenegro, Karolaine Lourenço e Nascimento, Raphael do Prado Farias Gonçalves, Guilherme Alves Damasceno Teixeira Gama

				não melhorou o resultado composto de mortalidade e surgimento de bactérias pan-resistentes ou extensivamente resistentes aos medicamentos no dia 28.
Ahmed <i>et al.</i> , 2020	Observacional	(52/96)	68 anos	Os resultados mostram que o grupo do protocolo de infusão prolongada teve melhores desfechos em comparação ao protocolo de infusão intermitente. A infusão prolongada resultou em menor mortalidade na UTI, maior resposta clínica, menor uso de vasopressores e maior normalização de leucócitos. Não houve diferenças significativas em dias de ventilação mecânica, duração da terapia e tempo de internação na UTI. A infusão intermitente foi identificada como fator de risco independente para mortalidade na UTI.
Zhao <i>et al.</i> , 2017	Ensaio clínico randomizado	(25/25)	67,5 anos	A infusão prolongada de meropenem proporciona uma duração de tratamento significativamente menor e uma tendência para eficácia bacteriológica superior à administração intermitente. A infusão prolongada pode ser mais ótima contra patógenos de suscetibilidade intermediária.
Feher <i>et al.</i> , 2014	Observacional	(76/88)	46,95 anos	A administração de meropenem em infusão prolongada resulta em melhor resultado clínico para episódios de neutropenia febril, com menos antibióticos adicionais necessários. Não houve diferenças significativas no tempo de internação hospitalar e na taxa de mortalidade.
Shabaan <i>et</i>	Ensaio clínico	51/51	7 dias	A infusão prolongada de meropenem



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

INFUSÃO PROLONGADA E INTERMITENTE DE MEROPENEM - IMPACTOS NA MORTALIDADE E EFICÁCIA BACTERIOLÓGICA EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Wilson Moraes Amaral Júnior, Ester do Nascimento Moraes, Hulfshoff Damasceno Gama, Levy Alves Pinto Loureiro, Pedro Leonardo Cassiano Lisboa de Almeida, Tatiana Valéria Amorim Santos, Ceres Maria Duarte Montenegro, Karolaine Lourenço e Nascimento, Raphael do Prado Farias Gonçalves, Guilherme Alves Damasceno Teixeira Gama

<i>al.</i> , 2017	randomizado			em neonatos com sepse de início tardio está associada a maior melhora clínica, erradicação microbiológica, menor mortalidade neonatal, menor duração da RS e menos lesão renal aguda em comparação com a estratégia convencional.
Wang <i>et al.</i> , 2014	Ensaio clínico randomizado	(38/40)	60,4	Comparado ao regime convencional de infusão de meropenem no tratamento de pacientes de UTI, a eficácia clínica pode ser melhorada, a gravidade da doença pode ser reduzida, a recuperação da falência de órgãos e o prognóstico a longo prazo podem ser melhorados com infusão prolongada de meropenem prolongada.
Chytra <i>et al.</i> , 2012	Ensaio clínico randomizado	(120/120)	46,05 anos	A infusão prolongada de meropenem é segura e, em comparação com dosagens intermitentes mais altas, proporciona resultados clínicos iguais, gera eficácia bacteriológica superior e oferece uma alternativa encorajadora de terapia antimicrobiana em pacientes gravemente enfermos.

Fonte: Elaborado pelos autores

Foram incluídos sete estudos nesta análise, envolvendo um total de 812 pacientes, com idades variando de 7 dias a 68 anos, sendo a média de idade por estudo variável conforme o contexto clínico. Desses estudos, cinco foram ensaios clínicos randomizados e dois observacionais, investigando a eficácia da administração de meropenem em infusão prolongada comparada à infusão intermitente em pacientes com sepse grave, neutropenia febril, infecções neonatais e outras condições clínicas críticas.

No que diz respeito à mortalidade, três estudos incluíram análises sobre esse desfecho (Monti *et al.*, 2023; Ahmed *et al.*, 2020; Fehér *et al.*, 2014). Monti *et al.*, (2023) conduziram um ensaio clínico randomizado com pacientes gravemente enfermos com sepse. Os resultados não demonstraram uma diferença significativa na mortalidade ao comparar os pacientes que receberam meropenem por infusão contínua com aqueles que receberam por infusão intermitente em um



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INFUSÃO PROLONGADA E INTERMITENTE DE MEROPENEM - IMPACTOS NA MORTALIDADE E EFICÁCIA BACTERIOLÓGICA EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Wilson Moraes Amaral Júnior, Ester do Nascimento Moraes, Hulfshoff Damasceno Gama, Levy Alves Pinto Loureiro, Pedro Leonardo Cassiano Lisboa de Almeida, Tatiana Valéria Amorim Santos, Ceres Maria Duarte Montenegro, Karolaine Lourenço e Nascimento, Raphael do Prado Farias Gonçalves, Guilherme Alves Damasceno Teixeira Gama

período de 28 dias. O estudo também não encontrou diferença no surgimento de bactérias resistentes aos antimicrobianos, como as pan-resistentes ou as extensivamente resistentes. Esses achados sugerem que, em pacientes com sepse grave, a escolha entre infusão contínua e intermitente pode não influenciar significativamente o desfecho de mortalidade ou a evolução da resistência bacteriana.

Por outro lado, os resultados observados por Ahmed *et al.*, (2020) indicaram que a infusão prolongada de meropenem foi associada a uma redução significativa na mortalidade comparada à infusão intermitente. Além disso, os pacientes que receberam meropenem em infusão prolongada apresentaram uma resposta clínica mais rápida, menor necessidade de uso de vasopressores e uma normalização mais precoce dos níveis de leucócitos, marcadores indicativos de melhora na resposta inflamatória. No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação à duração da ventilação mecânica, tempo de internação na UTI ou duração total da terapia. Esses dados sugerem que a infusão prolongada pode ser especialmente benéfica no manejo de complicações infecciosas graves, como a sepse, mesmo que não afete diretamente a duração da hospitalização.

Além disso, o estudo de Fehér *et al.*, (2014), analisando pacientes com neutropenia febril, também relatou benefícios clínicos da infusão prolongada. Os pacientes que receberam meropenem de forma prolongada apresentaram melhores desfechos clínicos, necessitando de menos antibióticos adicionais para controlar a infecção. Apesar disso, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à duração da internação hospitalar ou à taxa de mortalidade. Esses achados sugerem que a infusão prolongada pode contribuir para um controle mais eficaz das infecções nos estágios iniciais, reduzindo a necessidade de intervenções adicionais, mas sem alterar substancialmente a duração do tratamento hospitalar.

Os benefícios da infusão prolongada de meropenem também foram evidenciados em três ensaios clínicos randomizados (Zhao *et al.*, Shabaan *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2014). O estudo de Zhao *et al.*, (2017) demonstrou que a infusão prolongada de meropenem foi associada a uma redução significativa na duração do tratamento, além de uma maior eficácia bacteriológica, principalmente contra patógenos com suscetibilidade intermediária. Esses dados sugerem que a infusão prolongada pode ser uma estratégia terapêutica mais eficaz em situações em que a resistência bacteriana é uma preocupação, especialmente no tratamento de infecções causadas por bactérias com resistência parcial aos antimicrobianos. Wang *et al.*, (2014), com 78 pacientes adultos internados em unidades de terapia intensiva, também sugeriu vantagens da infusão prolongada. Os resultados indicaram que esse método de administração pode melhorar a recuperação da falência de órgãos e reduzir a gravidade da doença, contribuindo para um melhor prognóstico a longo prazo em pacientes críticos. Embora o estudo tenha demonstrado uma tendência de melhoria no prognóstico global dos pacientes submetidos à infusão prolongada, ainda são necessários estudos adicionais



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INFUSÃO PROLONGADA E INTERMITENTE DE MEROPENEM - IMPACTOS NA MORTALIDADE E EFICÁCIA BACTERIOLÓGICA EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Wilson Moraes Amaral Júnior, Ester do Nascimento Moraes, Hulfshoff Damasceno Gama, Levy Alves Pinto Loureiro, Pedro Leonardo Cassiano Lisboa de Almeida, Tatiana Valéria Amorim Santos, Ceres Maria Duarte Montenegro, Karolaine Lourenço e Nascimento, Raphael do Prado Farias Gonçalves, Guilherme Alves Damasceno Teixeira Gama

para corroborar esses achados e definir de forma mais clara quais subgrupos de pacientes se beneficiam mais dessa estratégia.

O estudo de Shabaan *et al.*, (2017) investigaram o uso de meropenem em neonatos com sepse de início tardio e observou que a infusão prolongada foi associada a uma melhora significativa nos desfechos clínicos. Neonatos tratados com meropenem em infusão prolongada apresentaram maior taxa de erradicação microbiológica, menor mortalidade neonatal e uma menor incidência de lesão renal aguda. Esses achados são de particular relevância no contexto de infecções graves em recém-nascidos, uma população extremamente vulnerável em que a eficácia do tratamento antimicrobiano pode influenciar diretamente os desfechos clínicos.

Finalmente, o ensaio de Chytra *et al.*, (2012) demonstraram que a infusão prolongada de meropenem é uma estratégia segura e eficaz, proporcionando resultados clínicos iguais aos da administração intermitente com doses mais altas. Além disso, a infusão prolongada ofereceu uma eficácia bacteriológica superior, especialmente no tratamento de infecções causadas por bactérias resistentes. O estudo reforça o uso de infusão prolongada como uma alternativa promissora para o manejo de infecções em pacientes críticos, onde o controle adequado da infecção é essencial para a recuperação clínica.

4. DISCUSSÕES

Os resultados desta revisão sugerem que a infusão prolongada de meropenem apresenta vantagens clínicas e bacteriológicas em alguns subgrupos de pacientes, particularmente aqueles em estado crítico, como pacientes de UTI e neonatos com infecções graves. No entanto, as evidências são heterogêneas, com alguns estudos mostrando benefícios substanciais, enquanto outros não identificaram diferenças significativas em desfechos como mortalidade ou tempo de internação hospitalar, indicando que a escolha do regime de administração de meropenem deve ser ponderada com base nas características específicas de cada paciente e contexto clínico.

Um dos principais achados desta análise é a variação nos desfechos de mortalidade entre os estudos. Enquanto Monti *et al.*, (2023) não encontraram benefícios significativos da infusão prolongada em pacientes com sepse grave, Ahmed *et al.*, (2020) e Shabaan *et al.*, (2017) demonstraram reduções substanciais na mortalidade em pacientes críticos, como aqueles com sepse neonatal e em UTIs. A discrepância entre os estudos pode estar relacionada às diferenças no perfil dos pacientes, à gravidade das infecções e ao tipo de patógenos envolvidos. Pacientes neonatais e adultos em estado crítico com infecções graves podem se beneficiar mais da infusão prolongada, uma vez que o tempo de exposição do antibiótico pode maximizar sua eficácia, especialmente contra patógenos de suscetibilidade intermediária, como sugerido por Zhao *et al.*, (2017).

Adicionalmente, o estudo de Fehér *et al.*, (2014) destacou que a infusão prolongada de meropenem pode ser benéfica em casos de neutropenia febril, onde o controle rápido e eficaz da infecção é crucial para prevenir complicações fatais. A infusão prolongada foi associada a uma menor



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INFUSÃO PROLONGADA E INTERMITENTE DE MEROPENEM - IMPACTOS NA MORTALIDADE E EFICÁCIA BACTERIOLÓGICA EM PACIENTES COM SEPSIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Wilson Moraes Amaral Júnior, Ester do Nascimento Moraes, Hulfshoff Damasceno Gama, Levy Alves Pinto Loureiro, Pedro Leonardo Cassiano Lisboa de Almeida, Tatiana Valéria Amorim Santos, Ceres Maria Duarte Montenegro, Karolaine Lourenço e Nascimento, Raphael do Prado Farias Gonçalves, Guilherme Alves Damasceno Teixeira Gama

necessidade de antibióticos adicionais, o que sugere uma melhor resposta inicial ao tratamento. Entretanto, a falta de diferenças significativas na duração da internação hospitalar e na taxa de mortalidade entre os dois grupos sugere que, apesar da infusão prolongada oferecer vantagens no controle inicial da infecção, essa estratégia pode não impactar todos os desfechos clínicos a longo prazo.

Outro ponto relevante é a eficácia bacteriológica superior observada em vários estudos, como os de Zhao *et al.*, (2017) e Chytra *et al.*, (2012). Esses achados sugerem que a infusão prolongada de meropenem pode ser particularmente eficaz no tratamento de infecções causadas por bactérias resistentes ou com suscetibilidade intermediária. Esse benefício bacteriológico pode estar relacionado ao maior tempo em que o antibiótico permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM), um parâmetro farmacocinético importante para a eficácia dos betalactâmicos, como o meropenem. Estudos farmacodinâmicos anteriores sugerem que a infusão prolongada pode otimizar a exposição do antibiótico, aumentando as chances de erradicação bacteriana, especialmente em pacientes críticos.

No entanto, o impacto da infusão prolongada em desfechos como tempo de ventilação mecânica, duração da internação na UTI e recuperação da falência de órgãos ainda não é totalmente claro. Embora alguns estudos, como o de Wang *et al.*, (2014), sugiram que a infusão prolongada pode melhorar o prognóstico geral e acelerar a recuperação clínica, outros, como Ahmed *et al.*, (2020), não encontraram diferenças significativas nesses parâmetros. Isso pode indicar que, embora a infusão prolongada de meropenem melhore a resposta inicial ao tratamento, seu impacto em desfechos a longo prazo pode depender de outros fatores, como a gravidade da doença de base e a presença de comorbidades.

Em neonatos, a infusão prolongada de meropenem se mostrou especialmente promissora, como demonstrado no estudo de Shabaan *et al.*, (2017), que relatou melhoras na erradicação microbiológica e menores taxas de mortalidade e lesão renal aguda. Esse achado é de grande relevância, dado o perfil vulnerável dos recém-nascidos, que são altamente suscetíveis a infecções graves e complicações decorrentes de terapias antimicrobianas inadequadas. A menor taxa de lesão renal aguda também sugere que a infusão prolongada pode ser uma abordagem mais segura em neonatos, oferecendo um perfil de segurança superior em comparação com infusões intermitentes.

Entretanto, é importante notar que a maioria dos estudos avaliados não reportou diferenças significativas em relação à duração da internação hospitalar ou ao tempo de ventilação mecânica, o que pode indicar que, embora a infusão prolongada apresente benefícios iniciais na eficácia antimicrobiana, esses benefícios não necessariamente se traduzem em uma recuperação mais rápida ou em uma redução significativa no tempo de permanência hospitalar. Isso destaca a necessidade de mais estudos que explorem os desfechos a longo prazo e os fatores que podem influenciar a resposta ao tratamento com infusão prolongada.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INFUSÃO PROLONGADA E INTERMITENTE DE MEROPENEM - IMPACTOS NA MORTALIDADE E EFICÁCIA BACTERIOLÓGICA EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Wilson Moraes Amaral Júnior, Ester do Nascimento Moraes, Hulfshoff Damasceno Gama, Levy Alves Pinto Loureiro, Pedro Leonardo Cassiano Lisboa de Almeida, Tatiana Valéria Amorim Santos, Ceres Maria Duarte Montenegro, Karolaine Lourenço e Nascimento, Raphael do Prado Farias Gonçalves, Guilherme Alves Damasceno Teixeira Gama

Do ponto de vista clínico, a escolha entre infusão prolongada ou intermitente de meropenem deve ser cuidadosamente avaliada com base no perfil do paciente, na gravidade da infecção e no patógeno envolvido. A infusão prolongada pode ser especialmente benéfica em pacientes com infecções por bactérias resistentes, em neonatos ou em pacientes críticos que necessitem de um controle antimicrobiano otimizado. No entanto, em pacientes com infecções menos graves ou com patógenos altamente suscetíveis, a administração intermitente pode ser suficiente, e a infusão prolongada pode não trazer vantagens significativas em termos de desfechos clínicos ou tempo de recuperação.

Porém, os estudos apresentam algumas limitações importantes. Há grande heterogeneidade nas populações analisadas, com variação na idade, gravidade das condições e tipos de patógenos, dificultando a comparação dos resultados. Além disso, muitos estudos foram observacionais, o que reduz a capacidade de estabelecer causalidade, e os ensaios clínicos randomizados incluíram amostras relativamente pequenas, limitando a generalização dos achados. Outra limitação é a falta de padronização nos dados farmacocinéticos, como a concentração mínima inibitória (CIM), o que pode afetar os desfechos clínicos e bacteriológicos. Portanto, são necessários mais estudos robustos e controlados para confirmar os benefícios da infusão prolongada em diferentes contextos clínicos.

5. CONCLUSÃO

A infusão prolongada de meropenem mostrou-se vantajosa em subgrupos específicos, como neonatos e pacientes críticos com infecções graves, especialmente por melhorar a erradicação bacteriológica e reduzir a mortalidade em alguns casos. No entanto, os resultados são variáveis entre os estudos, e nem sempre há benefícios claros em desfechos como tempo de internação ou ventilação mecânica. Portanto, a escolha entre infusão prolongada e intermitente deve ser feita de forma individualizada, levando em consideração a gravidade da infecção, o perfil do paciente e a resistência bacteriana. Mais pesquisas são necessárias para identificar com precisão os cenários em que a infusão prolongada oferece maior benefício clínico.

REFERÊNCIAS

- AHMED, N. *et al.* Evaluation of meropenem extended versus intermittent infusion dosing protocol in critically ill patients. **J Intensive Care Med**, v. 35, n. 8, p. 763-771, 2020.
- CHALHOUB, H. *et al.* High-level resistance to meropenem in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in the absence of carbapenemases: Role of active efflux and porin alterations. **Int J Antimicrob Agents**, v. 48, n. 6, p. 740-743, 2016.
- CHAROENSAREERAT, T. *et al.* Optimal meropenem dosing regimens in patients undergoing continuous renal replacement therapy: Systematic review and Monte Carlo simulations. **Blood Purif**, v. 52, n. 6, p. 503-515, 2023.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

INFUSÃO PROLONGADA E INTERMITENTE DE MEROPENEM - IMPACTOS NA MORTALIDADE E EFICÁCIA BACTERIOLÓGICA EM PACIENTES COM SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
Wilson Moraes Amaral Júnior, Ester do Nascimento Moraes, Hulfshoff Damasceno Gama, Levy Alves Pinto Loureiro, Pedro Leonardo Cassiano Lisboa de Almeida, Tatiana Valéria Amorim Santos, Ceres Maria Duarte Montenegro, Karolaine Lourenço e Nascimento, Raphael do Prado Farias Gonçalves, Guilherme Alves Damasceno Teixeira Gama

CHYTRA, I. *et al.* Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: A randomized open-label controlled trial. **Crit Care**, v. 16, n. 3, p. R113, 2012.

FEHÉR, C. *et al.* Effect of meropenem administration in extended infusion on the clinical outcome of febrile neutropenia: A retrospective observational study. **J Antimicrob Chemother**, v. 69, n. 9, p. 2556-2562, 2014.

FORTEZA GUILLOT, M.; MARTÍN CEREZUELA, M.; RAMÍREZ, P. New evidence in severe pneumonia: meropenem-vaborbactam. **Rev Esp Quimioter**, v. 35, Suppl. 1, p. 43-45, 2022.

HIDALGO, F. *et al.* Infections in critically ill burn patients. **Med Intensiva**, v. 40, n. 3, p. 179-185, 2016.

HILLYER, T.; SHIN, W. S. Meropenem/vaborbactam-a mechanistic review for insight into future development of combinational therapies. **Antibiotics (Basel)**, v. 13, n. 6, p. 472, 2024.

LAISHRAM, S. *et al.* Determination of synergy between sulbactam, meropenem and colistin in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* isolates and correlation with the molecular mechanism of resistance. **J Chemother**, v. 28, n. 4, p. 297-303, 2016.

MONTI, G. *et al.* Continuous vs intermittent meropenem administration in critically ill patients with sepsis: The MERCY randomized clinical trial. **JAMA**, v. 330, n. 2, p. 141-151, 2023.

PAYEN, M. C. *et al.* Meropenem-clavulanate for drug-resistant tuberculosis: A follow-up of relapse-free cases. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 22, n. 1, p. 34-39, 2018.

SHABAAN, A. E. *et al.* Conventional versus prolonged infusion of meropenem in neonates with gram-negative late-onset sepsis: A randomized controlled trial. **Pediatr Infect Dis J**, v. 36, n. 4, p. 358-363, 2017.

WANG, Z. *et al.* [Comparison of 3-hour and 30-minute infusion regimens for meropenem in patients with hospital acquired pneumonia in intensive care unit: a randomized controlled clinical trial]. **Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue**, v. 26, n. 9, p. 644-649, 2014. (Em chinês).

WIKLUND, S. *et al.* Knowledge and understanding of antibiotic resistance and the risk of becoming a carrier when travelling abroad: A qualitative study of Swedish travelers. **Scand J Public Health**, v. 43, n. 3, p. 302-308, 2015.

YAHAV, D. *et al.* Erratum for Yahav et al., "New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations". **Clin Microbiol Rev**, v. 34, n. 2, e00021-21, 2021. doi: 10.1128/CMR.00021-21.

ZHAO, H. Y. *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic efficacies of continuous versus intermittent administration of meropenem in patients with severe sepsis and septic shock: A prospective randomized pilot study. **Chin Med J (Engl)**, v. 130, n. 10, p. 1139-1145, 2017.