MAURA SALAROLI DE OLIVEIRA

**Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica de meropenem e
vancomicina em pacientes submetidos à diálise estendida de
baixa eficiência (SLED)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Anna Sara Shafferman
Levin

**SÃO PAULO
2017**

Oliveira, Maura Salaroli de

Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica de meropenem e vancomicina em pacientes submetidos à diálise estendida de baixa eficiência (SLED) / Maura Salaroli de Oliveira -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Anna Sara Shafferman Levin.

Descritores: 1.Meropenem 2.Vancomicina 3.Farmacocinética 4.Ações farmacológicas 5.Pacientes críticos 6.Insuficiência renal 7.Diálise estendida de baixa eficiência 8.Anti-infecciosos/administração & dosagem

USP/FM/DBD-264/17

*Não podemos ter medo de não saber. O que devemos recear é o não termos
inquietação para passarmos a saber.*

Mia Couto

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Carlos e Vera, por terem me dado raízes e asas.

Aos meus grandes amores, Alfinete, Henrique e Taís

Aos meus irmãos e amigos, que completam o sentido a vida

AGRADECIMENTOS

À Profa. Anna Sara, exemplo de dedicação à vida universitária e de valores pessoais. Com admiração e gratidão por sua inteligência, perseverança, empreendedorismo e generosidade. Por encontrar e incentivar em cada aluno o que há de melhor... Nossa Rainha.

Aos queridos médicos “grupo SLED”: Anninha, Elisa e Lucas, que me ajudaram com inúmeras tarefas deste projeto, sobretudo com as trabalhosas coletas seriadas.

Aos profissionais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Profa. Silvia Santos e Carlindo, sem os quais teria sido impossível.

À Profa. Cris Sanchez, pela enorme gentileza e disponibilidade em compartilhar conhecimento.

À Profa. e amiga Silvia Costa, pelo exemplo de competência e por sempre me incentivar. Pelos almoços e happys que amenizam a rotina diária...

À equipe de Nefrologia: Dra. Etienne, Dr. Cláudio, Dr. Bruno, Enf Márcio, Enfa Juliana, Enfa Cleide edemais.

Aos que me ajudaram na logística, Carlos e técnicas do laboratório: Márcia e Mirela.

Aos membros da banca de qualificação, Dr. Jose Mauro Vieira Junior, Dra. Maria Beatriz Souza Dias, Dra. Eunice Kazue Kano, que contribuíram com excelentes sugestões.

Aos queridos amigos e melhores ex-aprimorandos, Anninha e Lauro, e Elisa, por compartilharem angústias e alegrias, por estarem a cada dia mais perto. Amigos que aconteceram.

A querida amiga Denise, por sua visão crítica, e claro, pelos inúmeros momentos divertidos.

Aos amigos do Grupo de Controle de Infecção Hospitalar do HC-FMUSP: Sueli Sena, Bia, Renata Lobo, Luiz.

À amiga Ana Maria, Guli, pelos conselhos e pela ajuda com as crianças, diminuindo minha culpa das horas deles roubadas.

Aos pacientes e familiares, que mesmo em momentos pessoais difíceis, aceitaram participar deste estudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de tabelas
Resumo
Abstract

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVO.....	30
2 Objetivo Geral	31
2.2 Objetivos Específicos	31
3 MÉTODOS.....	32
3.1 Tipo de Estudo	33
3.2 Período,População e Local.....	33
3.3 Critérios de inclusão	33
3.4 Critérios de Exclusão	34
3.5 Diálise	34
3.6 Coleta de amostras	35
3.7 Análise das amostras	35
3.8 Variáveis avaliadas	35
3.9 Aspectos Éticos.....	36
3.10 Análise dos Dados	37
4 RESULTADOS	39
5.1 Farmacocinética e farmacodinâmica de vancomicina.....	46
5.2 Farmacocinética e farmacodinâmica de meropenem.....	54
5 DISCUSSÃO	60
6 CONCLUSÕES	68
7 ANEXOS	70
Anexo A - Aprovação CAPPesq	71
8 REFERÊNCIAS.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC	- Área sob a curva
AVCI	- Acidente vascular cerebral isquêmico
CIM	- Concentração inibitória mínima
CI	- <i>Clearance</i>
CLSI	- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)
DM	- Diabetes mellitus
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
DVA	- Droga vaso-ativa
EUCAST	- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ICSL	- Infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada
IRAS	- Infecções relacionadas à assistência à saúde
ISC	- Infecção de sítio cirúrgico
Kt/V	- Modelo de cinética da uréia
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PAM	- Pressão arterial média
PD	- Farmacodinâmica
PK	- Farmacocinética
SF	- Soro fisiológico
SLED	- <i>Sustained low-efficiency dialysis</i>
UF	- Ultrafiltração
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
Vd	- Volume de distribuição
VM	- Ventilação-mecânica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Provável relação existente entre volume de distribuição (Vd) e local distribuição do fármaco no organismo.	21
Tabela 2 - Padronização de sensibilidade antimicrobiana para meropenem e vancomicina para diversos microrganismos de acordo com o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).....	27
Tabela 3 - Características clínico-demográficas dos pacientes em uso de vancomicina e/ou meropenem e submetidos à SLED internados no Hospital das Clínicas da FMUSP no período de 2012 a 2014.	43
Tabela 4- Descrição dos parâmetros da prescrição da diálise; uso de droga vasoativa, variação da pressão arterial média e presença de intercorrências durante SLED realizada nos pacientes em uso de vancomicina e/ou meropenem e internados no Hospital das Clínicas no período de 2012 a 2014.	46
Tabela 5- Concentrações plasmáticas de vancomicina de 24 pacientes aferidas em coletas seriadas durante SLED (sustained low-efficiency dialysis), proporção de depuração da vancomicina e de uréia durante SLED e doses de diálise ofertadas.....	49
Tabela 6- Proporção de depuração de vancomicina nas coletas seriadas em relação à aferição inicial ocorrida durante as sessões de SLED (sustained low-efficiency dialysis)	52
Tabela 7- Descrição dos parâmetros farmacocinéticos de vancomicina de 23 pacientes durante sessão de SLED (sustained low-efficiency dialysis).....	53
Tabela 8- Cálculo da razão da área sob a curva (ASC) de 24 horas de vancomicina pela concentração inibitória mínima (CIM) considerando-se CIMs de 0,5; 1 e 2 mg/L de 23 pacientes submetidos a SLED (“sustained low efficiency dialysis”) e recebendo este antimicrobiano.....	54
Tabela 9- Depuração de vancomicina e uréia de acordo com o tipo de anticoagulação, dose de diálise ofertada e uso de droga vasoativa durante a sessão de SLED(“sustained low efficiency dialysis”).	55
Tabela 10- Concentrações plasmáticas de meropenem de 21 pacientes aferidas nas coletas seriadas durante SLED(“sustained low efficiency dialysis”), proporção de depuração de meropenem e de uréia durante SLED (“sustained low efficiency dialysis”) e doses de diálise ofertadas.....	57

Tabela 11-Proporção de depuração de meropenem em cada aferição em relação à depuração total ocorrida durante as sessões de SLED (“sustained low efficiency dialysis”) em 21 pacientes.	58
Tabela 12-Descrição dos parâmetros farmacocinéticos de meropenem em 20 pacientes durante sessão de SLED (“sustained low efficiency dialysis”).	59
Tabela 13- Proporção de tempo acima da concentração inibitória mínima (CIM) de meropenem em 20 pacientes durante sessão de SLED (“sustained low efficiency dialysis”), considerando-se CIMs de 1, 4 e 8 mg/l.....	60
Tabela 14-Depuração de meropenem e uréia de acordo com o tipo de anticoagulação, dose de diálise ofertada e uso de droga vasoativa durante a sessão de SLED(“sustained low efficiency dialysis”)......	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fisiopatogenia da sepse e consequências na farmacocinética de antimicrobianos.	23
Figura 2- Curva de concentração plasmática em decorrência do tempo e parâmetros farmacocinéticos-farmacodinâmicos de eficácia dos antimicrobianos.	25
Figura 3- Concentrações plasmáticas de vancomicina de 24 pacientes aferidas em coletas seriadas durante as sessões de SLED (sustained low-efficiency dialysis).....	52
Figura 4- Concentrações plasmáticas de meropenem de 21 pacientes aferidas em coletas seriadas durante as sessões de SLED (sustained low-efficiency dialysis).....	58

RESUMO

Oliveira MS. ***Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica de meropenem e vancomicina em pacientes submetidos à diálise estendida de baixa eficiência (SLED)*** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: A combinação de sepse e insuficiência renal com necessidade de diálise é bastante comum nas Unidades de Terapia Intensiva e esta situação tem elevada mortalidade. Um desafio neste cenário é prescrever a dose correta dos antimicrobianos para o tratamento destas infecções. Em pacientes críticos e hemodinamicamente instáveis que necessitam de terapia renal substitutiva, um dos métodos mais utilizados é a diálise contínua, entretanto, recentemente, tem-se utilizado a diálise de baixa eficiência - conhecida como SLED, da abreviação do inglês “sustained low-efficiency dialysis”. Esta modalidade de terapia renal substitutiva combina características da hemodiálise contínua com a intermitente, utilizando o equipamento da diálise intermitente, com menores fluxos sanguíneos e de dialisato, e com vantagem de menor custo. Apesar do fluxo mais baixo, por ser utilizado tempo mais prolongado, a SLED frequentemente resulta em maior clearance e especula-se que a remoção dos fármacos seria maior. Há escassez de estudos que avaliaram a farmacocinética e farmacodinâmica de antimicrobianos em pacientes submetidos à SLED.**OBJETIVOS:** Avaliar adequação farmacodinâmica de meropenem e vancomicina em pacientes submetidos a diálise estendida de baixa eficiência. Avaliar a depuração parâmetros farmacocinéticos durante a sessão de SLED. **MÉTODOS:** Foi realizado estudo prospectivo descritivo observacional com coleta de material biológico julho de 2012 a julho de 2014 HC-FMUSP. Foram incluídos pacientes submetidos à SLED em uso de vancomicina e/ou meropenem. Foram coletadas amostras de sangue seriadas (tempos: imediatamente antes do início da sessão de diálise, 0,5h, 1h, 2h, 4h após o início do tratamento e ao final da sessão). A

quantificação dos antimicrobianos foi realizada através dos métodos analíticos de quantificação em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados apenas durante a sessão de diálise utilizando-se o software WinNonlin. A área sob a curva foi determinada para a vancomicina. Para o meropenem, calculou-se o tempo acima da MIC. Resultados: Foram incluídos 24 pacientes tratados com vancomicina e 21 com meropenem e foram obtidas 170 amostras de plasma. As concentrações médias de vancomicina sérica e meropenem: antes da sessão de SLED foram 24,5 e 28,0 µg / ml, respectivamente; e após SLED 14 e 6 µg / ml, respectivamente. A depuração média foi de 41% para a vancomicina e 78% para o meropenem. Para vancomicina, 22 (96%), 19 (83%) e 16 (70%) pacientes teriam atingido o alvo ($AUC_{0-24} > 400$) considerando-se MIC 0,5; ≤ 1 mg/l e ≤ 2 mg/l respectivamente. Para meropenem, 19 (95%), 18 (90%) e 11 (55%) pacientes teriam atingido a meta (70% de tempo acima da CIM) se infectados com isolados com MIC ≤ 1 , ≤ 4 e ≤ 8 mg/l, respectivamente. Conclusões: Em pacientes críticos, meropenem e vancomicina foram removidas durante o SLED. Entretanto, a maioria dos pacientes alcançaria alvo PK-PD, excepto para CIMs mais altas. Sugerimos doses de manutenção de 1g a cada 12 ou 8 horas para meropenem. Para a vancomicina, deve-se utilizar abordagem mais individualizada com monitorização sérica, uma vez que ensaios comerciais são disponíveis.

Descritores: meropenem; vancomicina; farmacocinética; farmacodinâmica; pacientes críticos; insuficiência renal, diálise estendida de baixa eficiência, anti-infecciosos/administração & dosagem

ABSTRACT

Oliveira MS. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin and meropenem in critically ill patients submitted to sustained low-efficiency dialysis* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Background: Antibiotic dosing is a challenge in critically ill patients undergoing renal replacement therapy. Our aim was to evaluate pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem and vancomycin in patients undergoing SLED. Methods: ICU patients undergoing SLED, receiving meropenem and/or vancomycin, were prospectively evaluated. Blood samples were collected at the start of SLED and 0.5; 1; 2; 4 and 6 hours later. Antimicrobial levels were determined by HPLC. Noncompartmental pharmacokinetic analysis was performed. Area under the curve was determined for vancomycin. For meropenem, time above MIC was calculated. Results: 24 patients receiving vancomycin and 21 receiving meropenem were included; 170 plasma samples were obtained. Median serum vancomycin and meropenem concentrations: before SLED were 24.5 and 28.0 µg/ml, respectively; and after SLED 14 and 6 µg/ml, respectively. Mean removal was 41% for vancomycin and 78% for meropenem. For vancomycin, 22 (96%), 19(83%) and 16(70%) patients would have achieved the target ($AUC_{0-24} > 400$) considering MIC 0.5; ≤ 1 mg/l and ≤ 2 mg/l, respectively. For meropenem, 19 (95%), 18 (90%) and 11(55%) patients would have achieved the target (70% of time above MIC) if infected with isolates with MIC ≤ 1 , ≤ 4 and ≤ 8 mg/l, respectively. Conclusions: In critically ill patients, meropenem and vancomycin were removed during SLED. Despite this, overall high PK/PD target attainment was obtained, except for higher MICs. We suggest maintenance doses of 1g tid or bid for meropenem. For vancomycin, more individualized approach using therapeutic drug monitoring should be used, as commercial assays are available.

Descriptors: meropenem; vancomycin; pharmacokinetics; pharmacodynamics; critical care; renal insufficiency; sustained low-efficiency dialysis; anti-infective agents/administration & dosage

1 INTRODUÇÃO

A combinação de sepse e insuficiência renal com necessidade de diálise é bastante comum e esta situação tem elevada morbi-mortalidade¹. Um dos desafios no manuseio destes pacientes é prescrever a posologia correta dos antimicrobianos para o tratamento de infecções, pois há diversos fatores que afetam as concentrações plasmáticas neste cenário, tais como a modalidade de terapia substitutiva renal, propriedades dos antimicrobianos, alterações da farmacocinética em pacientes críticos, além do sítio e gravidade da infecção. Sabe-se que concentrações sub-terapêuticas podem ser ineficazes, mas por outro lado, doses elevadas têm maior risco de toxicidade e efeitos adversos². Doses sub-ótimas também podem influenciar o surgimento de bactérias resistentes.

Esta preocupação já foi motivo de estudos que apontaram que 25 a 60% dos pacientes que estão em uso de antimicrobianos e submetidos à diálise recebem doses provavelmente sub-terapêuticas dos antimicrobianos, mesmo quando a prescrição é pautada em “*guidelines*” e bulas^{3,4,5}. Apesar da relevância do tema, há poucos estudos que avaliaram a dose ideal neste cenário, sendo a maior parte deles constituída de séries de casos.

Esta introdução apresenta a complexidade desta questão, apresentando os fatores relacionados aos pacientes críticos, as propriedades dos antimicrobianos e os métodos de diálise.

Conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica

Farmacocinética é a disciplina que usa modelos matemáticos para descrever e prever a quantidade de fármacos e suas concentrações em vários fluidos do organismo e as mudanças nestas quantidades com o tempo. Para fins didáticos, o comportamento das substâncias ativas, após administração no organismo é usualmente dividido em processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção. Entretanto, sabe-se que no organismo estes processos ocorrem simultaneamente. Assim, apesar de, muitas vezes, assumirmos a independência de cada um destes processos em relação aos outros, as variações nas concentrações dos fármacos em alguns fluidos corporais são sempre o resultado da simultaneidade da ocorrência destes processos, o que ocasiona concentrações que estão continuamente sendo

alteradas. A compreensão e aplicação dos princípios da farmacocinética auxiliam no estabelecimento das doses, frequência e via de administração dos medicamentos, favorecendo as chances de segurança e eficácia^{6,7,8}.

A absorção, primeira fase farmacocinética, diz respeito à penetração do fármaco no sangue, a partir do qual alcançará os tecidos e órgãos. A importância deste processo reside essencialmente na determinação do período entre a administração do fármaco e o aparecimento do efeito farmacológico⁸.

O termo distribuição refere-se à transferência reversível do fármaco de um local a outro no organismo. Depois de absorvido ou administrado na corrente sanguínea, o fármaco distribui-se para os líquidos intersticial e celular. Os órgãos e tecidos variam acentuadamente na sua capacidade de captar diferentes fármacos, bem como na proporção de fluxo sanguíneo que recebem. A distribuição é influenciada também por características dos fármacos, como polaridade e peso molecular. A ligação a proteínas do plasma, em especial albumina e alfa-1-glicoproteína ácida, pode limitar a distribuição dos fármacos, pois apenas a fração do fármaco não ligada é farmacologicamente ativa. O processo de distribuição de um fármaco pode ser quantificado através do conceito de compartimento de volume de distribuição: assumindo que o organismo consiste em um único compartimento e conhecendo-se a dose administrada por via endovenosa e a concentração sanguínea, o volume do compartimento ou “volume aparente de distribuição” (V_d) pode ser determinado utilizando-se a seguinte fórmula:

$$V_d = (\text{Dose} / \text{Concentração aferida de fármaco livre})$$

Portanto, V_d é uma constante fictícia, um conceito matemático utilizado para explicar as concentrações dos fármacos. Fornece uma estimativa da extensão do tecido extravascular que realizou a captação dos medicamentos, descrevendo a relação entre a quantidade do fármaco em todo organismo e a quantidade existente no plasma. Quando o V_d é pequeno, a captação dos tecidos é limitada; já valores grandes indicam ampla distribuição para os tecidos. Ao relacionarmos o volume de distribuição aparente de um fármaco com o volume real de distribuição do organismo, teremos uma previsão da distribuição deste fármaco^{8,9,10} (Tabela 1).

Tabela 1 - Provável relação existente entre volume de distribuição (V_d) e local

distribuição do fármaco no organismo.

Vd calculado (Litros)	Provável local de distribuição
3-5	Plasma (Sistema circulatório)
10-20	Fluido extracelular
25-30	Fluido intracelular
40-70	Fluido total do organismo
> 70	Acúmulo em território extravascular

O terceiro processo farmacocinético, a biotransformação, refere-se a reações químicas, frequentemente por ação de enzimas, que convertem o fármaco em composto diferente do originalmente administrado, denominados metabólitos^{6,8,9}.

O *clearance* é uma palavra da língua inglesa usada universalmente para indicar a remoção completa de uma determinada substância de um volume de sangue em determinado período de tempo. A palavra “*clearance*” é bastante utilizada na prática clínica, e, em português o termo “depuração” é utilizado. É importante notar que a depuração indica o volume do líquido (sangue ou plasma) do qual o fármaco teria sido totalmente removido, e não a quantidade do fármaco que está sendo removida. A depuração é expressa em volume por unidade de tempo, geralmente ml/min^{6,8,9,10}.

A depuração por vários órgãos de eliminação é aditiva. A eliminação de um fármaco pode ser o resultado de processos que ocorrem no rim, fígado e outros órgãos.

Alteração da farmacocinética em pacientes em sepse

Pacientes em sepse apresentam alterações na farmacocinética dos antimicrobianos em decorrência das alterações fisiológicas que serão apresentadas de maneira resumida nos próximos parágrafos^{11,12}.

Disfunção do sistema cardiovascular: Uma das principais consequências da resposta inflamatória sistêmica, particularmente em pacientes com sepse grave e choque séptico, é o extravasamento do fluido para o espaço intersticial (conhecido com terceiro espaço) decorrente da lesão endotelial e capilar. Para antibióticos hidrofílicos (como aminoglicosídeos, beta-lactâmicos, glicopeptídeos e linezolida) este aumento de volume intersticial pode levar a um grande aumento no volume de distribuição e consequente diminuição dos níveis plasmáticos, que pode até ser reduzido à metade, em comparação com

pacientes não críticos. Esta alteração no volume de distribuição não ocorre com os antimicrobianos lipofílicos.

Disfunção renal: Muitos dos antimicrobianos utilizados em pacientes críticos têm depuração predominantemente renal e, portanto, as suas concentrações serão afetadas em casos de injúria renal. Entretanto, alguns pacientes podem desenvolver *clearance* renal aumentado devido ao aumento da filtração glomerular. O *clearance* renal aumentado, definido como *clearance* superior a 130 ml/min, ocorre devido a respostas fisiopatológicas: aumento do débito cardíaco, da perfusão renal e de intervenções terapêuticas como ressuscitação volêmica e uso de vasopressores. Esta situação ocorre frequentemente em pacientes masculinos, jovens com trauma, sepse, pancreatite ou queimadura e pode levar a subdose dos antimicrobianos. Se houver necessidade de terapia substitutiva renal, a alteração das concentrações dos antimicrobianos é ainda mais complexa e será discutida em outro tópico.

Disfunção pulmonar: As alterações patológicas que ocorrem nos pulmões decorrentes da sepse podem dificultar a penetração dos antimicrobianos no tecido pulmonar, em especial dos fármacos hidrofílicos.

Disfunção hepática: Pacientes com sepse podem desenvolver disfunção hepática, com redução do *clearance* de antimicrobianos que têm eliminação predominante por esta via.

Ainda, sabe-se que nestes pacientes, há alteração na ligação proteica e redução da meia vida biológica¹¹.

Na figura 1 encontram-se resumidas a fisiopatogenia da sepse e as consequências na farmacocinética de antimicrobianos.

Figura 1– Fisiopatogenia da sepse e consequências na farmacocinética de antimicrobianos. Adaptado de Roberts J, et al. Lancet Infect Dis. 2014¹¹

Os parâmetros farmacodinâmicos definem a relação entre as concentrações do fármaco e seus efeitos, ou seja, a farmacodinâmica avalia a ação e o resultado da administração dos medicamentos. No caso dos antimicrobianos, a farmacodinâmica relaciona as concentrações do fármaco com capacidade de provocar morte ou inibição do crescimento bacteriano, avaliado mais comumente pelo valor da concentração inibitória mínima (CIM)^{6,13}. Para um determinado microrganismo, a CIM representa a menor concentração de um agente microbiano que impede o crescimento visível *in vitro*. Esta medida é usada extensivamente na prática clínica para determinar quais antimicrobianos podem ser usados para tratar infecções. Na década de 80 foram realizados

estudos *in vitro* e em modelo animal para avaliar qual o parâmetro farmacodinâmico que melhor se correlacionaria com a eficácia clínica^{14,15}. Baseados nestes, os antimicrobianos tiveram sua atividade classificada, de acordo com os índices farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD), em:

1. Antimicrobianos tempo-dependente: antimicrobianos que exibem atividade antibiótica de acordo com o tempo de exposição dos microrganismos à concentração. Ou seja, os resultados estão associados à proporção do intervalo de tempo entre doses consecutivas em que a concentração plasmática permanece acima da concentração inibitória mínima, traduzida pelo índice $T > C_I$
2. M. Por exemplo, beta-lactâmicos e lincosamidas são agentes tempo-dependentes^{14,15}
3. Antimicrobianos concentração-dependentes ou dose-dependentes: são aqueles que exibem atividade em função da concentração máxima ($C_{máx}$) atingida, isto é, quanto maior a concentração do fármaco, maior a chance de provocar morte bacteriana. É aferida pela divisão $C_{máx}/C_{IM}$ (relação entre a concentração de pico do fármaco e a concentração inibitória mínima do microrganismo). O exemplo clássico são os aminoglicosídeos^{14,15}.
4. Antimicrobianos concentração e tempo dependente: dependem da concentração e do tempo de exposição, traduzido pelo índice ASC_{0-24}^{ss}/C_{IM} (relação entre a área sob a curva de concentração-tempo durante um período de 24 horas e a concentração inibitória mínima do microrganismo). Fluoroquinolonas, glicopeptídeos e tigeciclina são classificados como concentração-dependentes com tempo dependência^{14,15}.

Estes conceitos podem ser visualizados de forma gráfica na Figura 2.

Figura 2. Curva de concentração plasmática em decorrência do tempo e parâmetros farmacocinéticos-farmacodinâmicos de eficácia dos antimicrobianos. Adaptado de Giraud,CS 2010,¹⁶.

%Δ> CIM: período de tempo em que a concentração plasmática permanece acima da concentração inibitória mínima, C_{ss}^{max}/CIM : razão da concentração plasmática máxima e concentração inibitória mínima; ASC_{0-24}^{ss}/CIM : razão da área sob a curva de concentração plasmática integrada no período de 0-24 horas e concentração inibitória mínima, C_{max} : concentração plasmática máxima, ASC: área sob a curva, CIM: concentração inibitória mínima, C_{min} : concentração plasmática mínima.

Após identificar qual o índice PK/PD mais apropriado para cada classe de antimicrobianos, é importante determinar o valor que se correlaciona a com eficácia^{6,14,15}. Estes valores vêm sendo denominados “alvos PK/PD” e serão discutidos para vancomicina e meropenem a seguir.

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico que atua inibindo a síntese da parede celular. Tem peso molecular de 1449 Da, é altamente solúvel em água e apresenta taxa de ligação proteica de 30-55%. Por não ser biotransformada, cerca de 90% do fármaco administrado é eliminado de forma inalterada pelos rins por filtração glomerular, com meia vida de eliminação entre 3,8 e 7,4 horas. A depuração plasmática varia de 1,3 e 1,5 ml/min/kg e tem volume de distribuição entre 0,47 e 1,1 l/kg. O espectro de ação dos glicopeptídeos inclui bactérias aeróbias e anaeróbias gram-positivas e as suas principais indicações clínicas atuais são infecções relacionadas à assistência a saúde causadas por *Staphylococcus* spp. resistentes a meticilina, *Enterococcus* spp. resistentes à ampicilina, pneumococo resistente à penicilina e *Clostridium difficile*¹⁷.

Como já dito, a maior parte dos estudos pré-clínicos concluiu que a área sob a curva de concentração (ASC) dividida pela CIM (ASC/ MIC) é o índice que melhor se correlaciona com a eficácia terapêutica de vancomicina^{6,15}. Em um estudo que avaliou pacientes com infecções do trato respiratório inferior causadas por *S. aureus*, conclui-se que ASC₀₋₂₄/CIM de 345 foi associada com sucesso clínico e de 845 com sucesso microbiológico¹⁸. Baseado nestes e em outros estudos que avaliaram razão de ASC₀₋₂₄/CIM^{19,20}, sugere-se que o valor desta razão deva ser de pelo menos 400 para otimizar o desfecho. Desta maneira, apesar da escassez de estudos clínicos, acredita-se que este valor seja associado com benefício e, portanto, é geralmente aceito como o alvo PK/PD para vancomicina. Para atingir este índice, diretrizes atuais recomendam que as concentrações séricas de vancomicina aferidas no vale sejam de 15 a 20 mg/l²¹, funcionando como um marcador substituto, com a vantagem de ser mais frequentemente disponível na prática clínica (quando comparado a determinação da ASC).

Meropenem é um antimicrobiano beta-lactâmico, com peso molecular de 437 Da. É altamente solúvel em água. Em indivíduos saudáveis, o tempo de médio de meia-vida de eliminação plasmática do meropenem é de aproximadamente 1 hora, o volume de distribuição médio é de aproximadamente 0,25 a 0,35 L/Kg (11-27L) e a depuração média é de 287 ml/min. A média de ligação às proteínas plasmáticas de meropenem é de aproximadamente 2%. Este antimicrobiano penetra bem em vários fluidos corporais e tecidos, incluindo pulmões, secreções brônquicas, bile, líquido cefalorraquidiano, pele, fáscia e músculo. É biotransformado por hidrólise do anel beta-lactâmico, gerando um metabólito inativo. A eliminação de meropenem ocorre principalmente por excreção renal, em sua forma inalterada. Exerce sua atividade bactericida através da inibição da parede da célula bacteriana através da ligação a proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs)²².

Como já exposto, o parâmetro PK/PD melhor correlacionado com eficácia dos carbapenêmicos é o período de tempo em que a fração livre permanece acima da concentração inibitória mínima. Baseado em modelos pré-clínicos acredita-se que este deve ser superior a 40%²³.

O teste de sensibilidade permite avaliar *in vitro* a sensibilidade das bactérias a

um determinado antimicrobiano. Diversas técnicas podem ser utilizadas, sendo a determinação da CIM através de método dilucional considerada o padrão-ouro. Algumas entidades, dentre as quais se destacam o instituto americano “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI) ²⁴ e o europeu “The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) ²⁵, estabelecem os pontos de corte que definem sensibilidade e resistência dos microrganismos frente aos antibióticos, com a finalidade de prever a resposta clínica. Os parâmetros utilizados para definição destes pontos de corte são: os dados de CIM de cepas “selvagens”, dados de farmacocinética dos antimicrobianos, marcadores de resistência e dados de ensaios clínicos. Há discordância entre as recomendações destes Comitês aqui apresentadas para os antimicrobianos do estudo (Tabela 2).

Tabela 2. Padronização de sensibilidade antimicrobiana para meropenem e vancomicina para diversos microrganismos de acordo com o *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* e *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*.

Susceptibility Testing (EUCAST):				
	EUCAST		CLSI	
	Meropenem			
Microrganismos	Sensível (CIM em mg/l)	Resistente (CIM em mg/l)	Sensível (CIM em mg/l)	Resistente (CIM em mg/l)
Enterobacteriaceae	≤ 2	> 8	≤ 1	≥4
<i>Pseudomonas</i>	≤ 2	> 8	≤ 2	≥8
<i>Acinetobacter</i>	≤ 2	> 8	≤ 2	≥8
	Vancomicina			
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤4	>4	≤ 2	≥16
<i>Enterococcus</i> spp.	≤4	>4	≤ 4	≥32

Técnicas de Terapia Substitutiva Renal

Injúria renal aguda (IRA) é caracterizada por diminuição ou perda súbita da função renal, durante um período de horas a dias, resultando no acúmulo de creatinina, uréia, acidose metabólica e hipercalemia. Estima-se que IRA seja responsável por 1% das internações hospitalares nos Estados Unidos e que se desenvolva em 5 a 7% dos pacientes internados²⁶. Nas Unidades de Terapia Intensiva, a incidência é ainda maior, podendo ocorrer em 5 a 25% dos pacientes. Destes, cerca de 6% necessitam de terapia de substituição renal

durante a sua internação. Nesta situação, pacientes em insuficiência de múltiplos órgãos com necessidade de terapia substitutiva renal (TSR), a mortalidade pode atingir 80%^{1,26}.

A terapia substitutiva renal tem como objetivos a correção das anormalidades metabólicas decorrentes da disfunção renal, a regulação do equilíbrio e balanços influenciados pelos rins (ácido-básico, eletrolítico, hídrico, volêmico e nutricional). As diferentes técnicas de TSR variam amplamente e podem também afetar a depuração dos fármacos.

Os processos físicos responsáveis pela depuração de solutos e de fluidos na TSR são denominados difusão e ultrafiltração. A difusão compreende o movimento aleatório de solutos moleculares. À medida que uma molécula de soluto se move, ela colide com a membrana do capilare e passa através do poro para solução de diálise. Esta taxa de passagem dos solutos depende da frequência das colisões entre moléculas em ambos os lados da membrana, movendo-se do lado de maior concentração para um de menor concentração²⁷. Moléculas pequenas possuem maior transporte difusivo, pois se movem em alta velocidade e colidem com a membrana frequentemente. Ao contrário, moléculas grandes, mesmo tendo tamanho equivalente ao poro da membrana, difundem-se lentamente^{27,28}.

A ultrafiltração (ou convecção) proporciona a remoção de moléculas maiores e está associado ao fluxo de fluido através da membrana de diálise. A ultrafiltração ocorre quando a água impulsionada por uma força hídrica ou osmótica é empurrada através da membrana. Os solutos que conseguem atravessar facilmente através dos poros são carregados juntamente com a água na convecção. Assim, solutos de pequeno a grande peso molecular são removidos igualmente através deste processo, sendo a limitação determinada apenas pelo tamanho dos poros das membranas²⁷.

Em suma, terapias difusivas e convectivas removem eficientemente pequenos solutos, mas terapias convectivas são superiores no que se refere à remoção de solutos com maiores pesos moleculares^{27, 28,29}.

Os principais métodos disponíveis para a TSR são os métodos intermitentes e os métodos contínuos. A hemodiálise intermitente, ou convencional, utiliza altas taxas de fluxo de sangue e de dialisato para remover grandes quantidades de

toxinas ou fármacos em curto período de tempo, normalmente entre três e quatro horas. As taxas de fluxo de sangue são geralmente fixadas em 300-500 ml/min, e as taxas de dialisato em 500-800 ml/min. Com estes altos fluxos, há grandes alterações de fluidos em um curto período de tempo. Neste método de TSR, a difusão é o método predominante na remoção de toxinas e a ultrafiltração é utilizada para remover o excesso de fluido. O fluxo sanguíneo ocorre em sentido contrário ao da solução dialisadora, o que permite maior área de trocas difusionais. Trata-se de método de TSR extremamente eficiente com a rápida correção de distúrbios metabólicos e remoção de líquidos. A principal desvantagem da hemodiálise convencional é a alta frequência de hipotensão que ocorre devido à rápida alteração do volume, que impede a utilização deste método em pacientes hemodinamicamente instáveis^{27, 28}.

Os métodos contínuos utilizam fluxos menores e assim, mimetizam a função renal fisiológica. Envolvem uma família de diferentes modalidades, com nomenclatura determinada pelo princípio (convecção, difusão, ou ambos): ultrafiltração lenta contínua (SCUF), hemofiltração contínua (CVVH), hemodiálise contínua veno-venosa (CVVHD) e hemodiafiltração contínua veno-venosa (CVVHDF)^{27,28}.

Quando comparadas com as terapias intermitentes, os métodos contínuos proporcionam maior estabilidade hemodinâmica, sendo preferíveis em pacientes hemodinamicamente instáveis. Entretanto, a necessidade de anticoagulação contínua, de enfermagem especializada e seu alto custo os tornam indisponíveis em vários centros. Nesse contexto, no final da década de 1990, surgiram adaptações das máquinas de hemodiálise convencionais para métodos "semicontínuos", criando-se uma modalidade que pudesse unir as vantagens dos métodos intermitentes e contínuos. As primeiras descrições da utilização deste método ocorreram no fim dos anos 90^{30,31}. A diálise estendida de baixa eficiência (SLED, abreviação do inglês, "sustained low-efficiency dialysis") é uma modalidade de diálise híbrida em que o equipamento de diálise convencional é utilizado com fluxos mais baixos de sangue e de dialisato (geralmente entre 100 e 300 ml/min) por períodos de 6 a 12 horas. Outros termos utilizados na literatura para se referir a SLED são: "sustained low efficiency (daily) dialysis" (SLEDD), "sustained low efficiency (daily) diafiltration"

(SLEDD-f), "extended daily dialysis" (EDD), "slow continuous dialysis" (SCD) prolonged (daily) intermittent renal replacement therapy" (PIRRT). Este método agrega a estabilidade cardiovascular e o *clearance* efetivo das terapias contínuas com as facilidades operacionais e custos reduzidos das terapias intermitentes. Tem as vantagens da possibilidade de maior depuração de solutos em pacientes hemodinamicamente instáveis, menor custo e maior facilidade do manuseio pela equipe de Enfermagem. A remoção dos fármacos neste método ocorre principalmente pelo processo de difusão.

Outro fator que também influencia no clearance dos fármacos durante TSR é o tipo de dialisador utilizado. A eficiência das membranas está relacionada com a superfície da membrana: quanto maior a superfície, maior a eficiência. Já o fluxo do dialisador está relacionado com a permeabilidade: dialisadores de alto fluxo possuem permeabilidade aumentada a moléculas de médio peso e removem consideravelmente mais fármacos do que os filtros de baixo fluxo².

Propriedades dos antimicrobianos também interferem na remoção dos fármacos nas diversas TSR. Os fármacos com menor peso molecular, baixo Vd, mais hidrossolúveis, com baixo grau de ligação proteica, ou com combinações destes fatores têm maior chance de serem removidas por TSR³².

Em suma, prescrever a dose adequada de antimicrobianos com intuito de alcançar o máximo efeito terapêutico e mínimo efeito tóxico em pacientes críticos sob terapia substitutiva renal é um desafio devido aos inúmeros fatores já apresentados. As recomendações de dose padrão para antimicrobianos foram determinadas em estudos realizados em adultos jovens saudáveis. Em pacientes críticos submetidos à terapia substitutiva renal há escassez de dados, sendo a maior parte dos estudos em métodos contínuos.

Na prática clínica, uma das diretrizes mais comumente utilizadas é o "Guia Sanford para a Terapia Antimicrobiana" ³³. Este descreve sugestões para métodos contínuos e hemodiálise clássica intermitente e recomenda-se que a dosagem de um antimicrobiano em pacientes submetidos à SLED seja estimada como a de métodos contínuos. Nesta diretriz, a dose sugerida de meropenem para pacientes em TSR contínuas é de 500 mg a cada 8 horas ou 1 g a cada 8 a 12 horas e vancomicina 1g ou 7,5 a 15mg/kg a cada 24 a 48 horas, guiados pelo nível sérico de vancomicina.

Outra sugestão de posologia foi descrita em artigo de revisão que avaliou estudos de farmacocinética de antimicrobianos em pacientes submetidos à SLED. Os autores recomendam que, para pacientes submetidos à SLED, os antimicrobianos que seriam administrados a cada 24 horas, devam ser administrados ao final da sessão, e para os antimicrobianos que seriam administrados a cada 12 horas, devam ser administrados ao final da sessão e novamente 12 horas após³⁴. Entretanto, esta recomendação foi pautada em racional teórico e “expertise” e em poucos estudos clínicos.

Os métodos para monitoramento da concentração de antimicrobianos não são rotina na prática clínica, talvez pelo custo para sua disponibilização, sobrecarga da equipe assistencial e maior manipulação do paciente.

Apesar da relevância do tema, poucos estudos avaliaram a depuração dos antimicrobianos neste cenário, justificando-se a necessidade do presente estudo.

2 Objetivo

2 Objetivo Geral

Avaliar a adequação farmacodinâmica de meropenem e vancomicina em pacientes submetidos à terapia renal substitutiva de baixa eficiência (SLED, da sigla em inglês “sustained low-efficiency dialysis”).

2.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar a farmacocinética de meropenem e vancomicina durante sessão de SLED
2. Avaliar a depuração destes fármacos durante a SLED.

3 MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo

Foi realizado estudo prospectivo descritivo observacional com coleta de material biológico.

4.2 Período, População e Local

A inclusão dos casos ocorreu de julho de 2012 a julho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), Brasil. O HC-FMUSP, localizado na cidade de São Paulo, é formado por sete institutos, dois hospitais auxiliares, laboratórios de investigação médica, unidades especializadas e áreas de apoio. É um Complexo Hospitalar, público, universitário, de referência terciária, conveniado ao Sistema Único de Saúde, com aproximadamente 2200 leitos.

3.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse estudo pacientes internados no HC-FMUSP submetidos à terapia renal substitutiva (SLED) em uso de vancomicina e/ou meropenem conforme prescrição do médico assistente. O regime posológico ficava a critério do médico assistente do paciente. Devido à disfunção renal e prolongamento imprevisível da meia-vida de eliminação nesta situação, foi proposto arbitrariamente o tratamento mínimo de 72 horas para estabilização do regime de dose e chegada ao estado de equilíbrio (“steady state”). Cada paciente foi submetido à coleta seriada apenas uma vez.

No HC FMUSP, a decisão da realização de TSR em pacientes internados cabe a uma equipe assistencial, denominada “Grupo de Injúria Renal Aguda”. Esta é composta por médicos nefrologistas, médicos residentes e enfermeiros que realizam visitas diárias em todas as UTIs do HC-FMUSP, com o objetivo de avaliar e indicar terapia substitutiva renal: os casos são apresentados e discutidos com os intensivistas, definindo-se quais pacientes e quais métodos de terapia substitutiva renal estão indicados. Este mesmo grupo é responsável pela execução das sessões de terapia substitutiva renal, e conta com a parceria da Enfermagem da Unidade em que se encontra internado o paciente.

3.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes nas seguintes condições:

- Grávidas
- Idade menor que 18 anos
- Grande queimado (superfície corpórea queimada maior ou igual a 15%)
- Alto risco de óbito nas próximas 48 horas.
- Incapacidade de obter o consentimento informado
- Insuficiência hepática (Child C)
- Em pós-operatório de transplante hepático
- Anemia (nível de hemoglobina menor que 7,0 g/dl)
- Portador de insuficiência renal aguda não oligúrica (débito urinário maior que 400 ml nas últimas 24h)

3.5 Diálise

As sessões de SLED foram realizadas no Sistema Genius® (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany), um sistema de passagem única, com filtro com membrana de polissulfona. A composição do dialisato inclui Ca^{2+} 1 mmol/L, Mg^{2+} 0,5 mmol/L, Na^+ 138 mmol/L, K^+ 3,0 ou 2 mmol/L HCO_3^- 35 mmol/L, Cl^- 113 mmol/L e glicose 5,5 mmol/L. O fluxos de sangue e de dialisato, e a taxa de ultrafiltração foram individualizadas conforme a prescrição médica realizada pelo Grupo de Injúria Renal Aguda. Em todas as sessões, o dialisador utilizado foi o FX60.

A quantificação da dose de diálise ofertada foi avaliada através dos cálculos da taxa de redução de uréia (URR) e o modelo de cinética da uréia - $\text{Kt/V}_{\text{single-pool}}/(\text{spKt/V})$.

A taxa de redução da uréia é obtida através da razão entre o nível plasmático de uréia pós-diálise pelo nível pré-diálise. URR: (uréia pós-diálise/ pré-diálise).

O cálculo do Kt/V foi realizado utilizando-se a equação de Daugirdas:

$$\text{spKt/V} = -\ln(R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) 0,55 \times \text{UF/V}.$$

Em que: R é pré-uréia/pós-uréia, t é a duração da sessão em horas, -ln é o logaritmo natural negativo, UF é a perda de peso em quilogramas e V é o volume de distribuição antropométrico de uréia em litros, que pode ser

calculado utilizando a equação de Watson ou simplesmente estimando como 0,55 x peso pós-diálise.

3.6 Coleta de amostras

Foram coletadas amostras de sangue seriadas, nos seguintes tempos: imediatamente antes do início da sessão de diálise (chamado de tempo 0h), nos tempos 0,5h; 1h; 2h; 4h após o início do tratamento e ao final da sessão.

As amostras foram coletas da linha pre-dialisador em tubo contendo EDTA sódico, com volume de 1,5-3 ml. Após a coleta, foram imediatamente centrifugadas por 15 minutos a 3000rpm, e o plasma obtido foi separado, encaminhado ao laboratório e armazenado em freezer a menos 20⁰C até análise.

As coletas foram realizadas por médicos colaboradores da pesquisa e a centrifugação por médicos colaboradores ou por técnicas do laboratório.

Foram coletadas amostras de sangue para dosagem de potássio, uréia, creatinina e fósforo, no inicio (tempo 0h) e fim da sessão da diálise.

3.7 Análise das amostras

A quantificação dos antimicrobianos nas amostras coletadas foi realizada através dos métodos analíticos de quantificação em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE-UV), desenvolvidos e validados no Laboratório de Farmacocinética Clínica, do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP^{35,36}.

Demais exames (potássio, uréia, creatinina e fósforo) foram realizados no Laboratório Central do HC FMUSP através de métodos automatizados.

3.8 Variáveis avaliadas

Relativas aos pacientes:

As seguintes informações foram avaliadas no dia da inclusão no estudo:

- Data e motivo da internação hospitalar
- Data e motivo da internação na Unidade de Terapia Intensiva
- Idade, em anos completos
- Sexo

- Peso em quilogramas
- Altura em centímetros
- Co-morbidades, baseadas no diagnóstico realizado pelos médicos assistentes
- Data e hora do início dos antimicrobianos do estudo
- Data e hora do início de outros antimicrobianos concomitantes
- Diagnóstico infeccioso que justificasse o uso de antimicrobianos em estudo
- Data e hora do início da terapia renal substitutiva
- Escore de APACHE II no dia da internação na Unidade onde se iniciou o antimicrobiano
- Diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico, segundo definições já estabelecidas³⁷ no dia do início do antibiótico
- Uso de drogas vasoativas: noradrenalina, dobutamina
- Prescrição da diálise: tempo, fluxos de sangue, de dialisato, reposição, tipo de anticoagulação (heparina, citrato ou soro fisiológico), dose prescrita e dose ofertada
- Ocorrência de intercorrências durante a diálise (hipotensão, inversão de linhas, coagulação do sistema)
- Desfecho no hospital: alta ou óbito

3.9 Aspectos Éticos

Essa pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com o número 79415/12 (Anexo A).

O termo de consentimento assinado pelo paciente ou seu representante legal e pelo pesquisador responsável foi arquivado, ficando sob a guarda deste.

A identidade dos participantes foi mantida em sigilo.

O estudo foi realizado com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP).

3.10 Análise dos Dados

Foi realizada análise descritiva das características dos pacientes, do regime antimicrobiano e das características da sessão terapia substitutiva renal, apresentando-se a frequência para variáveis categóricas em média, desvio-padrão, mediana e intervalo para variáveis contínuas.

Foi analisada a depuração dos antimicrobianos durante a sessão de SLED (em porcentagem) através do seguinte cálculo:

$$\frac{(\text{concentração inicial} - \text{concentração final})}{\text{concentração inicial}}$$

Para os cálculos de farmacocinética assumiu-se o método não compartimental em estado de equilíbrio. Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados apenas durante a sessão de diálise utilizando-se o software WinNonlin (WinNonlin Professional Edition, version 6.4; Pharsight, Mountain View, CA).

Para o cálculo de ASC em 24 horas da vancomicina, foram consideradas as primeiras horas a duração da sessão SLED e para as horas restantes, assumiu-se *clearance* renal de zero e assim, a última concentração mensurada durante diálise foi considerada até o final. Por exemplo, para as sessões de 6 horas, o cálculo de ASC em 24 horas foi composto pela duração das seis horas da sessão e, para as 18 horas restantes, assumiu-se *clearance* renal de zero.

Para o cálculo do tempo acima da CIM do meropenem, a análise foi realizada individualmente, pois havia diferentes intervalos de doses. Para o intervalo entre doses, considerou-se o tempo da diálise, e para as horas restantes assumiu-se *clearance* renal zero, e assim, a última concentração mensurada durante diálise foi considerada até o final do intervalo de doses.

Para os pacientes que iniciaram a sessão de SLED com concentrações plasmáticas abaixo da CIM, considerou-se que o paciente não alcançou tempo acima da CIM em nenhum momento.

Os cálculos para adequação de alvos terapêuticos foram realizados assumindo-se valores de pontos de corte para vancomicina CIM de 0,5; 1 e 2 mg/L e para meropenem CIM de 1, 4 e 8 mg/L, baseado nos pontos de corte do CLSI.(REF)

As informações foram arquivadas em um banco de dados e os coeficientes de correlação entre a remoção dos antimicrobianos, taxa de redução de ureia (URR) e Kt/V foram calculados por regressão linear utilizando-se Excel software (Microsoft Office, Redmond, WA).

4 RESULTADOS

Durante o período do estudo foram incluídos 30 pacientes submetidos à SLED recebendo os antimicrobianos avaliados. Destes, 24 receberam vancomicina e 21 receberam meropenem, sendo que 15 casos receberam ambos os antimicrobianos. Dezessete pacientes eram do sexo feminino, a mediana de IMC e do escore de Apache II foi de 23 Kg/m² e 23,5 pontos respectivamente. Dezessete (57%) pacientes estavam sob ventilação mecânica e 20 (67%) utilizavam droga vasoativa (noradrenalina ou dobutamina) no dia da sessão de SLED avaliada. O diagnóstico infeccioso mais frequente foi sepse clínica (11 casos) seguida de infecção do sítio cirúrgico (5 casos) e pneumonia (5 casos). Setenta e três por cento dos pacientes evoluíram a óbito durante a internação. As características clínico-demográficas dos pacientes incluídos neste estudo estão sumarizadas na Tabela 3.

Tabela 3. Características clínico-demográficas dos pacientes em uso de vancomicina e/ou meropenem e submetidos à SLED internados no Hospital das Clínicas da FMUSP no período de 2012 a 2014.

N	Antibiótico avaliado	Comorbidades	Sexo	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)	Apache II (pontos)	VM	DVA	Diagnóstico de infecção	Desfecho hospitalar
1	V + Me	Abdome agudo (úlcera perforada) Obesidade, DPOC	M	54	175	180	59	26	sim	sim	ISC	Óbito
2	V + Me	Insuficiência Cardíaca HAS, DM	M	71	178	60	19	28	sim	sim	Sepse clínica	Óbito
3	V + Me	Megaesofago chagásico HAS, DM	F	67	150	62	28	14	sim	sim	Sepse clínica	Óbito
4	V + Me	Insuficiência Cardíaca (Doença de Chagas)	F	69	156	72	30	25	não	sim	Sepse clínica	Óbito
5	V + Me	Endocardite HAS,DM	M	65	170	64	22	25	sim	sim	Endocardite	Óbito
6	V + Me	Pancreatite aguda biliar HAS, DM, Insuficiência Cardíaca	F	59	150	84	37	25	não	sim	Sepse clínica	Óbito
7	V + Me	HAS, DM, hipotireoidismo	F	55	155	53	22	23	não	sim	ICSL	Óbito
8	V + Me	Pós operatório de cirurgia valva aórtica HAS,DM, AVCI, DPOC	M	79	178	78	25	13	sim	sim	Pneumonia	Óbito
9	V + Me	Insuficiência Cardíaca hipertensiva	F	55	169	120	42	24	não	sim	Pneumonia	Óbito
10	V + Me	Politrauma	M	51	170	64	22	28	sim	sim	Sepse clínica	Óbito
11	V + Me	Pós operatório de cirurgia abdominal	M	48	180	75	23	18	sim	não	ISC	Alta
12	V + Me	Politrauma	M	21	168	62	22	20	não	não	Infecção intra abdominal	Óbito
13	V + Me	Politrauma	M	28	188	83	23	29	sim	sim	Infecção do trato urinário	Óbito
14	V + Me	Pós operatório de Cirurgia valva aórtica endocardite, gota	M	67	170	64	22	19	sim	não	Endocardite	Óbito
15	V + Me	Hemorragia Sub Aracnóide Craniotomia	F	62	167	58	21	8	sim	sim	ISC	Óbito

N	Antibiótico avaliado	Comorbidades	Sexo	Idade	Altura	Peso	IMC	Apache II	VM	DVA	Diagnóstico de infecção	Desfecho hospitalar
16	V	Insuficiência Cardíaca	M	79	172	80	27	26	não	não	Sepse clínica	Óbito
17	V	Transplante de rim Doença renal policística	F	53	165	71	26	21	não	não	Sepse clínica	Alta
18	V	Polirradiculoneuropatia idiopática aguda anemia perniciosa	F	48	165	63	23	4	sim	sim	Traqueobronquite	Óbito
19	V	Edema agudo de pulmão HAS,DM	F	55	165	60	22	32	sim	sim	Sepse clínica	Óbito
20	V	Neoplasia trato gastro-intestinal Abdome agudo	F	90	163	66,5	25	20	não	sim	ICSL	Alta
21	V	Pós operatório - cirurgia vascular HAS,DM, Insuficiencia arterial periférica	M	60	172	60	20	26	não	sim	ISC	Óbito
22	V	Pós operatório -Cirurgia Abdominal HAS,DM, obesidade	F	64	162	114	43	9	não	sim	Sepse clínica	Óbito
23	V	Neoplasia trato gastro-intestinal Pós operatório -Cirurgia Abdominal	F	49	160	60	23	23	não	sim	Infecção intra abdominal	Alta
24	V	Hemoglobinuria paroxística noturna Uso de drogas	M	27	170	70	24	34	sim	sim	Neutropenia febril	Óbito
25	Me	Neoplasia de mama Infarto agudo do miocárdio	F	83	152	76	33	19	sim	não	Pneumonia	Alta
26	Me	Paracoccidiodomicose Neoplasia trato gastro-intestinal	F	30	160	56	22	21	sim	não	Pneumonia	Alta
27	Me	HAS/DM rebaixamento nível consciência	F	67	152	60	26	29	não	não	Sepse clínica	Alta
28	Me	membranas esofágicas (plumer vilon)	F	34	159	56	22	14	sim	não	ISC	Alta
29	Me	HAS/DM Insuficiência arterial periférica	M	76	157	62	25	29	não	não	Sepse clínica	Óbito
30	Me	Pneumopatia	F	61	158	52	21	24	sim	sim	Pneumonia	Óbito

N: número;V: vancomicina; Me: meropenem, DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DM: *diabetes mellitus*; AVCI: acidente vascular cerebral isquêmico;F: feminino; M: masculino; ISC: infecção de sítio cirúrgico; ICSL: infecção de corrente sanguínea laboratorialmente confirmada; VM: ventilação-mecânica;DVA:droga vaso-ativa.

Os parâmetros das sessões de diálise estão descritos na Tabela 4. Quatro pacientes apresentaram intercorrências durante a sessão que determinaram seu encerramento precoce.

Tabela 4. Descrição dos parâmetros da prescrição da diálise; uso de droga vasoativa, variação da pressão arterial média e presença de intercorrências durante SLED realizada nos pacientes em uso de vancomicina e/ou meropenem e internados no Hospital das Clínicas no período de 2012 a 2014.

Paciente	Fluxo de sangue	Fluxo de dialisato	Tipo de anticoagulacao	UF prevista	UF alcançada	Tempo de diálise real	Uso de droga vasoativa durante diálise e maior dose	PAM menor-maior	Intercorrências durante diálise
	(ml/min)	(ml/min)		(ml)	(ml)	(minutos)	(μ cg/kg/min)	(mmHg)	
1	250	250	SF	2000	2000	370	Noradrenalina 0,09	69-98	Linhas invertidas
2	200	300	Heparina	1000	1000	370	Noradrenalina 1,5	90-120	-
3	250	250	SF	2500	3000	375	Não	86-109	-
4	200	200	SF	2000	2000	360	Dobutamina 14	57-68	-
5	250	300	Heparina	2000	1230	360	Noradrenalina 0,1	56-101	Coagulação
6	250	250	Heparina	2500	2500	360	Noradrenalina 0,01	60-76	-
7	250	250	Heparina	1000	1000	360	Noradrenalina 0,1	64-98	-
8	200	200	SF	1000	585	360	Noradrenalina 0,1	86-110	-
9	250	250	SF	3000	3000	355	Dobutamina 10,7	62-70	-
10	250	250	Heparina	1500	1500	155	Noradrenalina 1,5	50-95	Interrompida
11	250	250	Heparina	3000	3000	360	Não	88-102	-
12	250	250	SF	1500	1500	360	Não	52-109	-
13	250	250	SF	1000	1000	140	Noradrenalina 0,4	36-83	Interrompida
14	250	250	Heparina	2000	2000	360	Não	79-98	-
15	250	250	SF	3000	2755	360	Noradrenalina 0,2	72-86	-
16	200	300	Heparina	2100	Sem informação	75	Não	Sem informação	Interrompida
17	200	300	SF	1000	1000	240	Não	Sem informação	Interrompida
18	200	200	Heparina	2000	2000	360	Noradrenalina 0,02	70-79	Linhas invertidas
19	250	250	SF	3000	3000	360	Noradrenalina 0,03	64-97	-

Paciente	Fluxo de sangue	Fluxo de dialisato	Tipo de anticoagulacao	UF prevista	UF alcançada	Tempo de dialise real	Uso de droga vasoativa durante diálise e maior dose	PAM menor-maior	Intercorrências durante diálise
20	250	250	SF	2000	2000	360	Noradrenalina 0,3	69-91	Linhas invertidas
21	180	180	SF	2500	2500	480	Noradrenalina 0,2	76-133	Linhas invertidas
22	250	250	SF	2000	2000	360	Noradrenalina 0,1	67-71	Coagulação do sistema
23	250	250	Heparina	1000	660	305	Noradrenalina 0,2	79-95	-
24	250	250	SF	2500	2500	360	Não	61-83	Linhas invertidas
25	250	250	SF	3000	3000	360	Não	70-94	-
26	250	250	Heparina	2000	2000	360	Noradrenalina 0,2	69-84	Linhas invertidas
27	250	250	SF	1500	1500	360	Não	48-80	-
28	250	250	SF	2000	2000	340	Não	78-94	Coagulação Linhas invertidas
29	250	250	Heparina	1000	Sem informação	240	Não	86-106	-
30	250	250	Heparina	2500	2500	360	Noradrenalina 0,1	71-100	Linhas invertidas

UF: ultrafiltração; PAM: pressão arterial média; SF: soro fisiológico

5.1 Farmacocinética e farmacodinâmica de vancomicina

Quatro pacientes iniciaram a sessão de diálise com concentração plasmática de vancomicina inferior a 15mg/L. Nestes casos, o tempo entre administração da última dose e início da diálise variou de 21 a 145 horas. A média e mediana da depuração de vancomicina durante a sessão de SLED foram de 41% e 40%, respectivamente. Dos 24 pacientes avaliados, 19 terminaram a sessão com concentração sérica de vancomicina superior a 10 mg/l e apenas nove terminaram a sessão com concentração sérica de vancomicina superior a 15 mg/l. As concentrações plasmáticas de vancomicina no início e durante a sessão de SLED, a proporção de remoção e a taxa de redução da uréia estão descritas na Tabela 5. A mesma informação também pode ser visualizada em forma de gráfico (Figura 3).

Tabela 5. Concentrações plasmáticas de vancomicina de 24 pacientesaferidas em coletas seriadas durante SLED (sustained low-efficiency dialysis), proporção de depuração da vancomicina e de uréia durante SLED e doses de diálise ofertadas.

Paciente	Δt	0h	0,5h	1h	2h	4h	6h	Depuração de vancomicina	Taxa de redução de uréia (URR)	sp Kt/V
	horas	mg/l	mg/l	mg/l	mg/l	mg/l	mg/l	%	%	
1	11	24	23	17	20	18	13	46	9	0,2
2	73	25	24	23	21	19	14	44	72	1,5
3	784	19	16	21	16	13	14	26	71	1,6
4	89	15	12	12	10	9	7	53	64	1,2
5	25	27	27	23	21	23	20	26	66	1,3
6	4	21	20	20	18	16	14	33	62	1,2
7	127	15	13	13	11	8	6	60	75	1,7
8	46	17	17	17	17	17	16	6	-90	-0,6
9	53	12	12	12	12	11	10	17	44	0,7
10	29	17	14	12	8	-	-	53	14	0,2
11	14	7	7	7	7	7	6	14	65	1,3
12	131	26	25	24	21	17	14	46	63	1,2
13	44	39	33	29	22	-	-	44	26	0,3
14	6	25	24	22	20	15	12	52	58	1,1
15	18	58	52	47	37	24	16	72	73	1,6
16	71	33	27	23	-	-	-	31	16	0,2
17	23	140	142	125	102	88	-	37	36	0,5
18	145	11	8	6	5	4	1	91	73	1,6
19	17	14	11	12	9	8	5	64	49	0,9
20	21	6	6	5	5	5	4	33	56	1,0
21	85	30	29	27	26	22	19	37	90	3,5
22	21	75	74	73	72	68	67	11	66	1,3

Paciente	Δt	0h	0,5h	1h	2h	4h	6h	Depuração de vancomicina	Taxa de redução de uréia	sp Kt/V
23	19	35	34	32	30	25	22	37	67	1,3
24	30	30	29	27	25	20	17	43	68	1,4
Média	79	30	28	26	23	21	15	41	50	1,1
DP	156	28	29	25	22	20	14	20	37	0,8
Mediana	30	25	24	22	20	17	14	40	64	1,2

Δt : tempo entre última dose de vancomicina administrada e início dialise, sp Kt/V: modelo de cinética da uréia “single pool”, DP: desvio-padrão, SLED: “sustained low-efficiency dialysis”

Figura 3. Concentrações plasmáticas de vancomicina de 24 pacientes aferidas em coletas seriadas durante as sessões de SLED (sustained low-efficiency dialysis).

Cerca de metade da depuração plasmática de vancomicina (47%) ocorreu nas primeiras 2 horas a partir do início da sessão de diálise. A Tabela 6 demonstra a proporção de depuração nas mensurações seriadas em relação à aferição total.

Tabela 6. Proporção de depuração de vancomicina nas coletas seriadas em relação à depuração total ocorrida durante as sessões de SLED (sustained low-efficiency dialysis).

	0,5h	1h	2h	4h	6h
	%	%	%	%	%
Média (desvio padrão)	17(18)	29 (28)	47(27)	66(27)	100
Mediana	9	24	43	73	100

Os parâmetros farmacocinéticos puderam ser descritos para 23 casos e estão apresentados na Tabela 7. Como esperado, notamos aumento da meia-vida.

Tabela 7. Descrição dos parâmetros farmacocinéticos de vancomicina de 23 pacientes durante sessões de SLED (sustained low-efficiency dialysis).

Parâmetros Farmacocinéticos de vancomicina durante sessões de SLED				
Pacientes	Vd (l)	Cl (ml/min)	ASC (h*µcg/ml)	Meia-vida (h)
1	52,1	49,7	335,1	12,1
2	43,4	63,1	264,2	7,9
3	51,9	78,1	213,3	7,7
4	85,8	139,9	119,2	7,1
5	44,0	15,0	1110,8	33,9
6	50,8	59,0	282,4	9,9
7	77,6	200,2	83,3	4,5
8	58,2	11,9	1397,2	56,4
9	82,0	48,7	342,5	19,5
10	83,3	563,1	29,6	1,7
11	138,9	68,0	245,2	23,6
12	42,3	74,5	223,8	6,6
13	34,5	158,8	105,0	2,5
14	45,2	91,5	182,2	5,7
15	21,4	77,8	214,3	3,2
16	8,3	15,2	1099,5	6,3
18	160,5	631,2	26,4	2,9
19	86,7	216,6	77,0	4,6
20	195,7	228,9	72,8	9,9
21	39,7	62,9	265,2	7,3
22	13,7	4,2	3946,9	37,5
23	15,7	19,7	422,0	9,2
24	37,0	57,1	291,9	7,5
Média	63,9	127,6	493,5	12,5
DP	46,8	161,9	835,7	13,4
Mediana	50,8	68,0	245,2	7,5

Vd: volume de distribuição; Cl: *clearance*; ASC: área sob a curva; SLED: “sustained low efficiency dialysis”; DP: desvio padrão

Os cálculos da razão da área sob a curva de vancomicina em 24 horas pela CIM considerando-se CIMs de 0,5; 1 e 2 mg/l estão apresentados na tabela 8. Considerando-se CIM de 0,5mg/l, apenas um paciente não atingiria o índice PK/PD alvo de 400. Para CIMs de 1 e 2 mg/L, cinco e sete pacientes não atingiriam este alvo, respectivamente (Tabela 8).

Tabela 8. Cálculo da razão da área sob a curva (ASC) de 24 horas de vancomicina pela concentração inibitória mínima (CIM) considerando-se CIMs de 0,5; 1 e 2 mg/l de 23 pacientes submetidos a SLED (“sustained low efficiency dialysis”) e recebendo este antimicrobiano.

Pacientes	ASC/CIM em 24 horas CIM =0,5mg/l	ASC/CIM em 24 horas CIM = 1mg/l	ASC/CIM em 24 horas CIM = 2mg/l
1	1936	968	484
2	1952	976	488
3	3296	1648	824
4	917	459	229
5	8436	4218	2109
6	2644	1322	661
7	573	286	143
8	12757	6378	3189
9	3047	1523	762
10	1749	874	437
11	2037	1019	509
12	1872	936	468
13	6678	3339	1669
14	1454	727	363
15	461	231	115
16	19647	9823	4912
18	54	27	13
19	437	219	109
20	1097	549	274
21	4392	2196	1098
22	44037	22018	11009
23	3630	1815	908
24	2412	1206	603

ASC: área sob a cruva; CIM: concentração inibitória mínima; Cl: *clearance*

Os coeficientes de correlação entre a remoção de vancomicina e a taxa de remoção de uréia e remoção de vancomicina e Kt/V foram de 0,0048 e 0,0052 respectivamente.

A depuração de vancomicina foi semelhante em pacientes que receberam anticoagulação com heparina comparado aos que receberam soro fisiológico, dose de diálise ofertada e uso de droga vasoativa durante a sessão (Tabela 10).

Tabela 9. Depuração de vancomicina e uréia de acordo com o tipo de anticoagulação, dose de diálise ofertada e uso de droga vasoativa durante a sessão de SLED(“sustained low efficiency dialysis”).

	Depuração de vancomicina %		Depuração de Uréia %	
	Média (DP)	Mediana	Média (DP)	Mediana
Tipo de anticoagulação				
SF (n=14)	38 (19)	40	45(44)	57(23)
Heparina (n=10)	44(22)	41	60	65
Dose de diálise ofertada				
sp Kt/V$\geq$1,2(n=12)	43(23)	39 (16)	71(7)	28(42)
sp Kt/V<1,2 (n=12)	40	41	70	40
Uso de droga vasoativa				
Noradrenalina n=15	44(22)	44	47(55)	56
Dobutamina n=2	35(25)	35	54(13)	54
Nenhuma n=7	36(13)	37	54(20)	63

5.2 Farmacocinética e farmacodinâmica de meropenem

Três pacientes iniciaram a sessão de diálise com concentração plasmática igual ou inferior a 5mg/l. Nestes casos, o tempo entre administração da última dose e início da diálise variou de 4, 17 e 18 horas. A média e mediana da remoção do meropenem durante a sessão de SLED foram de 78 e 79% respectivamente. As concentrações plasmáticas de meropenem no início e durante a sessão de SLED, a proporção de depuração do meropenem e de uréia estão descritas na Tabela 10.

Tabela 10. Concentrações plasmáticas de meropenem de 21 pacientes aferidas nas coletas seriadas durante SLED (“sustained low efficiency dialysis”), proporção de depuração de meropenem e de uréia durante SLED (“sustained low efficiency dialysis”) e doses de diálise ofertadas.

Pacientes	Δt	0h	0,5h	1h	2h	4h	6h	Depuração de meropenem	Taxa de redução de uréia (URR)	sp Kt/V
	(horas)	mg/l	mg/l	mg/l	mg/l	mg/l	mg/l	%	%	
1	0	22	20	18	14	9	6	73	9	0,2
2	1	57	50	44	35	21	13	77	72	1,5
3	0	28	24	22	17	10	6	79	71	1,6
4	17	84	82	79	74	65	59	30	64	1,2
5	17	5	4	3	2	1	0	100	66	1,3
6	6	31	25	21	14	6	3	90	62	1,2
7	9	32	29	26	21	14	9	72	75	1,7
8	9	13		8	0	0	0	100	-90	-0,6
9	3	23	20	17	13	8	4	83	44	0,7
10	4	2	1	1	1	0,5	0	100	14	0,2
11	18	1	1	1	0,5	0	0	100	65	1,3
12	1	26	24	21	18	12	8	69	63	1,2
13	6	69	60	54	43	27	17	75	26	0,3
14	4	41	36	32	24	19	9	78	58	1,1
15	3	58	52	47	37	24	15	74	73	1,6
25	4	22	18	16	11	6	3	86	67	1,4
26	28	22	19	16	11	6	3	86	67	1,4
27	0	41	34	29	20	10	5	88	78	1,8
28	4	25	24	23	20	16	-	36	48	0,8
29	5	32	29	26	22	15	-	53	59	1,0
30	2	90	78	68	52	31	18	80	74	1,7
Média	7	34	32	27	21	14	9	78	51	1,1
DP	7	25	23	21	18	15	13	19	38	0,6
Mediana	4	28	25	22	18	10	6	79	64	1,2

Δt : tempo entre última dose de meropenem administrada e início dialise, sp Kt/V: modelo de cinética da uréia, DP: desvio-padrão

Figura 4. Concentrações plasmáticas de meropenem de 21 pacientes aferidas em coletas seriadas durante as sessões de SLED (sustained low-efficiency dialysis).

Cerca de metade da depuração plasmática do meropenem (55%) ocorreu nas primeiras 2 horas a partir do início da sessão de diálise. A tabela 11 demonstra a proporção de depuração nas mensurações seriadas em relação à depuração total.

Tabela 11. Proporção de depuração de meropenem em cada aferição em relação à depuração total ocorrida durante as sessões de SLED (“sustained low efficiency dialysis”) em 21 pacientes.

	0,5h	1h	2h	4h	6h
	%	%	%	%	%
Média (Desvio-padrão)	21 (20)	29 (9)	55 (11)	83 (8)	100
Mediana	17	30	53	82	100

Os parâmetros farmacocinéticos do meropenem durante a sessão de SLED puderam ser avaliados em 20 casos encontram-se descritos na Tabela 12.

Tabela 12. Descrição dos parâmetros farmacocinéticos de meropenem em 20 pacientes durante sessão de SLED (“sustained low efficiency dialysis”).

Parâmetros Farmacocinéticos de Meropenem durante sessões de SLED				
Pacientes	Vd (l)	Cl (ml/h)	ASC (h*µg/l)	Meia-vida (h)
1	56,1	208,5	79,9	3,1
2	22,6	92,1	180,9	2,8
3	45,4	197,4	84,4	2,7
4	6,4	6,2	1345,6	11,9
5	327,6	2409,2	6,9	1,6
6	47,6	322,3	51,7	1,7
7	38,5	134,0	124,4	3,3
8	62,1	3099,8	2,7	0,2
9	58,5	263,7	63,2	2,6
10	879,8	6610,9	2,5	1,5
12	46,9	149,4	111,6	3,6
13	18,5	71,1	234,4	3,0
14	31,6	114,6	145,5	3,2
15	42,7	160,6	207,6	3,1
25	31,5	175,5	47,5	2,1
26	63,1	351,2	47,5	2,1
27	34,6	205,0	81,3	2,0
28	87,5	176,6	188,7	5,7
29	38,4	113,7	146,6	3,9
30	14,7	64,7	257,5	2,6
Média	97,7	746,3	170,5	3,1
DP	195,8	1598,8	286,9	2,3
Mediana	44,1	176,1	98,0	2,8

Vd: volume de distribuição; Cl: *clearance*; ASC: área sobre a curva; SLED: “sustained low efficiency dialysis”; DP: desvio-padrão

Considerando-se patógenos com CIMs menor ou igual a 4mg/l para meropenem, a maior parte dos pacientes alcançaria mais de 70% do tempo acima da CIM (Tabela 13).

Tabela 13. Proporção de tempo acima da concentração inibitória mínima (CIM) de meropenem em 20 pacientes durante sessão de SLED (“sustained low efficiency dialysis”), considerando-se CIMs de 1, 4 e 8 mg/l

Pacientes	T>CIM CIM = 1mg/l (%)	T> CIM CIM = 4mg/l (%)	T> CIM CIM = 8mg/l (%)
1	100	100	46
2	100	100	100
3	100	100	35
4	100	100	100
5	88	74	0
6	100	84	68
7	100	100	100
8	85	85	85
9	100	73	56
10	18	0	0
12	100	100	56
13	100	100	100
14	100	100	100
15	100	100	100
25	100	63	46
26	100	100	100
27	100	100	36
28	100	100	100
29	100	100	100
30	100	100	100

T>CIM: proporção do intervalo de tempo entre doses consecutivas em que a concentração plasmática permanece acima da concentração inibitória mínima

Os coeficientes de correlação entre a remoção de meropenem e a taxa de redução de uréia e remoção de meropenem e Kt/V foram de 0.00006 e $r = 0.0037$, respectivamente.

A semelhança do que ocorreu com a vancomicina, a depuração de meropenem foi semelhante em pacientes que receberam anticoagulação com heparina comparado aos que receberam soro fisiológico, dose de diálise ofertada e uso de droga vasoativa durante a sessão (Tabela 14).

Tabela 14. Depuração de meropenem e uréia de acordo com o tipo de anticoagulação, dose de diálise ofertada e uso de droga vasoativa durante a sessão de SLED (“sustained low efficiency dialysis”).

	Depuração de meropenem %		Depuração de Uréia %	
	Média (DP)	Mediana	Média (DP)	Mediana
Tipo de anticoagulação				
SF (n=11)	72(21)	75	41(48)	63
Heparina (n=10)	84(15)	83	61 (17)	65
Dose de diálise				
sp Kt/V$\geq$1,2(n=11)	79 (19)	80	76(20)	71
sp Kt/V<1,2 (n=10)	76(20)	77	29(46)	46
Uso de droga vasoativa				
Noradrenalina n=11	84 (11)	80	41(50)	66
Dobutamina n=2	57 (37)	57	54(14)	54
Nenhuma n=8	74(21)	79	64(9)	64

DP: desvio-padrão

5 DISCUSSÃO

Apesar das principais diretrizes para recomendações de posologia dos antimicrobianos disponíveis na prática clínica diária geralmente orientarem doses para pacientes com *clearance* renal normal, para os submetidos à hemodiálise clássica intermitente ou terapias de substituição renal contínua, usualmente não incluem recomendações para SLED^{33,39,58}. No entanto, face às diferenças já apresentadas entre os métodos contínuos e intermitente e a SLED entendemos que estes regimes de dosagem recomendados para outras terapias não podem ser extrapolados. Perante tal escassez de dados e de recomendações, há sugestões de doses bastante distintas; e, um inquérito eletrônico respondido por 69 farmacêuticos clínicos membros de Sociedades de Nefrologia ou Cuidados Críticos encontrou que estes recomendavam até nove regimes distintos para cada antimicrobiano analisado, com dose diária total variando em até 12 vezes, com risco dos pacientes receberem doses subterapêuticas ou em excesso³⁸. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a adequação farmacodinâmica, os dados de farmacocinética e a depuração de meropenem e vancomicina durante sessão de SLED no intuito de contribuir para prescrição dos antimicrobianos nesta frequente situação clínica.

Nossa casuística incluiu pacientes críticos, demonstrada pela alta proporção de uso de drogas vasoativas e ventilação mecânica no dia da sessão avaliada. Observou-se que o *clearance* de vancomicina durante a sessão de SLED foi cerca de três vezes superior quando comparada ao *clearance* descrito em terapia substitutiva renal por métodos contínuos (*clearances* descritos em métodos contínuos variaram em diferentes estudos entre 5,4-30 ml/min), enquanto neste estudo foi de 63,9 ml/min³⁹. Fármacos com peso molecular entre 500-5.000 Da são pouco removidos quando se utilizam dialisadores convencionais, mas, membranas de alto fluxo aumentam a depuração destas moléculas de tamanho médio. Em nosso estudo, vancomicina, fármaco de 1.449 Da, foi depurada em média em 41% durante a sessão de SLED. É importante enfatizar este fato, pois a quantidade de vancomicina removida por hemodiálise clássica, utilizando-se dialisadores convencionais era considerada desprezível e a vancomicina foi rotulada como "não dialisável"⁴⁰. No entanto, ao se utilizar dialisadores de membrana de alto fluxo, como o aqui utilizado, há redução significativa nos níveis deste antimicrobiano.

Outros dois estudos avaliaram a depuração de vancomicina em SLED. Em um estudo envolvendo 10 pacientes submetidos à SLED, em sessões realizadas com fluxo de sanguíneo e de dialisato de 160 ml/min por 6 horas, os autores concluíram que 26% da vancomicina foi removida, com *clearance* durante a sessão de 63 ml/min e volume de distribuição de 0,57 l/Kg⁴¹. Outro estudo avaliou 10 pacientes não críticos

submetidos à sessão de 8 horas de SLED e observou remoção de 36%⁴². As limitações destes estudos, além do pequeno número de pacientes avaliados, incluem o curto intervalo de tempo entre a infusão de vancomicina e o início da diálise que pode ter levado à distribuição incompleta do fármaco; a ausência de avaliação dos índices farmacocinético-farmacodinâmicos e a utilização do método de imunoensaio para determinar concentrações de vancomicina, método menos sensível e menos específico do que a HPLC, utilizada neste estudo. E, além disso, estes estudos não foram realizados em pacientes críticos.

Encontramos mediana de meia-vida de vancomicina mais prolongada (7,5 horas) quando comparada à de pacientes com função renal normal (3,8-7,5h).

Dados de estudos experimentais e clínicos apontam a razão ASC/CIM como o melhor parâmetro PK/PD para prever a eficácia de vancomicina. Há consenso de que o valor de ASC/CIM maior ou igual a 400 está associado a melhores resultados²¹. Este ponto de corte foi encontrado em dados *in vitro*, modelos animais¹⁸ e poucos estudos clínicos^{43,44}. Considerando-se este alvo (ASC/CIM $\geq$ 400), na nossa casuística, 22 (91%), 19 (83%) e 16 (70%) dos pacientes o teriam atingido durante o dia da sessão SLED se infectados com isolados com concentração inibitória mínima de 0,5; $\leq$ 1mg /L e $\leq$ 2 mg/L, respectivamente.

Para meropenem, o *clearance* durante a sessão SLED foi três vezes maior que o descrito para métodos contínuos (*clearance* descrito entre 16,4 - 49,7 ml/min)³⁹. Devido às suas propriedades farmacológicas, baixo peso molecular, hidrofiliidade e baixa ligação às proteínas, a alta remoção deste fármaco na sessão de SLED era esperada e foi confirmada em nosso estudo: encontramos 78% de remoção de meropenem.

Outros dois estudos avaliaram o *clearance* de meropenem em SLED. O primeiro avaliou 10 pacientes críticos que recebiam meropenem e foram submetidos à SLED em sessão de oito horas. Um grama de meropenem era infundido em uma hora, e para garantir o estado de equilíbrio, os pacientes deveriam ter recebido pelo menos duas doses. A depuração do meropenem foi calculada em 79% e os autores concluíram que a posologia de meropenem de um grama a cada 12 horas seria adequada para pacientes submetidos sessões semelhantes a esta⁴⁵. O outro estudo, já citado, pois avaliou a depuração de vancomicina e meropenem, incluiu 10 pacientes anúricos. A dose prescrita de meropenem foi de um grama 6 horas antes do início da SLED e demonstrou-se mediana de remoção de 51%, *clearance* de 2,3-5,1 L/h e meia vida de 3,7 horas⁴¹.

No presente estudo, demonstrou-se que, durante a sessão de SLED, a meia-vida do

meropenem foi mais curta (3,1h) quando comparada a métodos contínuos (2,5-7,5h) e mais prolongada que pacientes com função renal normal (1h).

Para a classe dos β -lactâmicos, a eficácia é considerada como tempo-dependente. Ainda não há consenso sobre o ponto de corte da fração ideal de tempo para cada fármaco. Estudos *in vitro*, e em modelo animal demonstraram que a concentração da fração não ligada a proteína deva ser mantida acima da CIM entre 40% a 70% do tempo do intervalo entre doses⁴⁶. Entretanto, em pacientes críticos, alguns estudos clínicos retrospectivos concluíram que a manutenção de concentrações acima da CIM em 100% do tempo do intervalo entre doses é preditora de eficácia clínica⁴⁷. Considerando-se o alvo ideal como 70% de tempo acima da concentração inibitória mínima, 19 (95%), 18 (90%) e 11 (55%) pacientes atingiriam este alvo se infectados com isolados com CIM ≤ 1 , ≤ 4 e ≤ 8 mg / L, respectivamente.

Seguimos as diretrizes recomendadas para promoção da transparência de estudos de farmacocinética clínica que foram propostas com intuito de originar trabalhos consistentes e facilitar a tradução de conhecimento em pesquisa⁴⁸. Até o momento, não há consenso em como calcular e reportar a adequação dos índices PK/PD para pacientes em TSR, assim, optamos por extrapolar a metodologia mais frequentemente utilizada para avaliar adequação destes índices e realizamos o cálculo em 24 horas. Optamos por realizar simulação com pontos de corte do EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) ou CSLI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) em detrimento de utilizar os isolados dos pacientes. Entendemos que, ao investigarmos a adequação nos diferentes pontos de corte clínicos, seria possível gerar informações que embasariam decisões para escolha da antibioticoterapia empírica ou para situações em que não há infecção microbiologicamente documentada.

O monitoramento terapêutico de drogas (MTD) refere-se à prática clínica que utiliza as concentrações dos fármacos, os princípios farmacocinéticos e os critérios farmacodinâmicos para particularização da posologia, visando melhorar o resultado clínico individualmente. Esta estratégia não se aplica a todos os fármacos e os critérios para eleger medicamentos candidatos a MTD são: presença de boa relação entre a concentração de fármaco e a resposta farmacológica, faixa de concentração a ser atingida bem estabelecida (de forma a permitir a correta interpretação das concentrações); disponibilidade de ensaio bioanalítico preciso com tempo de resposta rápido e grande variabilidade inter e intraindividual na distribuição ou na eliminação de fármaco⁴⁹. Os fármacos mais frequentemente monitorizados são os anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, ácido valpróico, fenobarbital), lítio, teofilina, digoxina e

imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus/ sirolimus, ácido micofenólico). Da classe dos antimicrobianos, amicacina, gentamicina, tobramicina e vancomicina são os classicamente monitorados, com método para determinação da concentração frequentemente disponível para prática diária. Para outros antimicrobianos, a estratégia MTD não é frequentemente utilizada no Brasil.

Frente aos resultados de estudos de farmacocinética de antimicrobianos em pacientes críticos demonstrando grande variabilidade inter e intraindividual na farmacocinética publicados principalmente pelo grupo australiano ^{4,50,51}, interesse pela ferramenta MTD nesta situação clínica vem aumentando. Há estudos demonstrando resultados positivos e necessidade de ajuste de dose em 35% dos pacientes⁵², entretanto há estudos que demonstraram que a MTD não apresentou impacto significativo em eficácia clínica ou mortalidade^{53,54}. As principais desvantagens desta estratégia incluem o maior tempo para definição do regime posológico e o alto custo. Ademais, o tempo para a coleta da amostra de sangue, dosagem sérica e o resultado disponível para adequação do regime de dose podem ser incompatíveis com a natureza dinâmica das alterações fisiológicas dos pacientes críticos. Assim, apesar de ser considerada estratégia promissora por apresentar vantagem teórica, é necessário definir qual a subpopulação mais propensa a se beneficiar da MTD, adequar a logística e reduzir custos, para encontrarmos uma proposta custo-efetiva.

Neste sentido, estudos bem delineados são necessários para descrever a influência da variabilidade dos diversos tipos e prescrições de terapia renal substitutiva na farmacocinética dos antimicrobianos em pacientes críticos, particularmente submetidos à TSR. Os resultados destes permitirão concluir se é possível definir posologia baseada em diretrizes ou se outra estratégia como o monitoramento terapêutico seria mais efetiva.

Embora esperado em pacientes críticos, demonstramos falta de correlação entre a dose de diálise ofertada e a remoção dos antimicrobianos. No nosso estudo, os índices Kt/Ve URR mostraram uma pobre correlação com a remoção do fármaco: menos de 5% da variação na remoção antimicrobiana poderia ser explicada por esses parâmetros.

Ainda não há consenso de qual (is) é (são) o (s) indicador (es) ideal(is) para aferir a eficiência e dose de diálise em pacientes tratados para insuficiência renal aguda (IRA). Em pacientes com insuficiência renal crônica, os indicadores frequentemente utilizados para avaliar a dose ofertada de diálise são a taxa de remoção de uréia (URR) e modelo de cinética de ureia (Kt/V) e estes foram extrapolados para pacientes com IRA.

É sabido que a remoção de ureia tem a limitação de avaliar principalmente a depuração de moléculas de baixo peso molecular. Assim, esta remoção nem sempre se correlaciona com a remoção de outros solutos e poderia explicar a falta de correlação observada, em especial para vancomicina que apresenta maior peso molecular⁵⁵.

Outro indicador utilizado para avaliar a adequação da dose de diálise é o Kt/V. Atualmente, as diretrizes da National Kidney Foundation Dialysis Outcome Quality Initiatives (NKF/DOQI) sugerem que valor do Kt/V maior ou igual a 1,2 como dose mínima de diálise⁵⁶. Como já exposto, este ponto de corte foi estabelecido para sessões de diálise intermitente em pacientes com insuficiência renal crônica e trata-se do valor mínimo, podendo não representar o valor ideal.

Além das limitações decorrentes do fato destes indicadores não terem sido validados para o manejo de pacientes com IRA, é importante considerar que, em pacientes críticos com IRA, o volume de distribuição e de produção da ureia provavelmente não são constantes, aumentando as críticas em relação ao uso destes (URR e Kt/V) como marcador de adequação de dose de diálise⁵⁶.

Entendemos que as limitações descritas podem ter contribuído para esta falta de correlação entre a dose de diálise ofertada e a remoção dos antimicrobianos observada. O número pequeno de pacientes também pode explicar a falta de correlação observada.

Em métodos contínuos, tem sido demonstrado que maiores taxas de efluente (fluxo de efluente >70 ml/ min) estão relacionadas com maior depuração de meropenem, vancomicina e piperacilina-tazobactam⁵⁷.

Além da escassez de estudos, as dificuldades em acertar o regime correto de dose contam com outras variáveis: a variabilidade nas prescrições de diálise, dos filtros que acarretam em diferentes níveis de remoção. Com a complexidade e rápida evolução da tecnologia da assistência ao doente crítico, aqui com atenção especial as modalidades de diálise, entendemos ser fundamental que infectologistas aprofundem conceitos e familiarizem-se com complexa terminologia utilizada na prescrição da diálise do paciente crítico. A ideia deste estudo surgiu em uma das reuniões sistemáticas para determinar as recomendações de uso de antimicrobianos para o HC FMUSP⁵⁸. A reunião, intitulada “Dose de Antimicrobianos em Diálise”, tinha objetivo de estabelecer regime de dosagem antibiótica padrão nessa população. Neste momento, os nefrologistas apresentaram a complexa variabilidade dos diversos métodos de terapia renal substitutiva e a necessidade de dados em SLED.

Um ponto que merece atenção é a variação dos métodos de TSR para um mesmo

paciente, às vezes em curto período de tempo. Idealmente, a TSR dos pacientes críticos é individualizada e prescrita de acordo com situação hemodinâmica, demanda metabólica e balanço hídrico, e o conceito atual é de que o mesmo paciente pode ser submetido a diferentes métodos durante a IRA⁵⁶. A transição da terapia contínua para híbrida e intermitente é cada vez mais freqüente. Como já apresentado, cada modalidade remove fármacos com eficiência diferente, sendo fundamental que as prescrições dos antimicrobianos sejam revistas diariamente e estejam em harmonia com a modalidade de TSR prescrita.

Neste contexto, vale mencionar que o manejo da sepse vem sendo discutido veementemente em diversos países, incluindo no Brasil, destacando-se a “Campanha de Sobrevivência a Sepsis” que objetiva a redução da mortalidade de pacientes com este diagnóstico⁵⁹. As diretrizes desta campanha recomendam que as instituições desenvolvam estratégias para a detecção de pacientes com sepse e tentem instituir programas de melhoria da qualidade de atendimento. Dentro do “pacote de 3 horas” (medidas que devem ser realizadas nas três primeiras horas após a suspeita de sepse), inclui-se “início de antibióticos, de largo espectro, por via endovenosa, na primeira hora do tratamento”. A associação entre o intervalo de tempo decorrido entre a suspeita de sepse e início da administração do antimicrobiano e o desfecho clínico dos pacientes com sepse grave ou choque séptico foi bastante estudada nos últimos anos⁶⁰. Talvez, muita atenção tem sido dada à primeira dose do antimicrobiano, com menores cuidados a adequação do regime de dose durante o tratamento tem sido menos avaliada.

Por fim, vale dizer, que além dos benefícios individuais da prescrição de dose correta dos antimicrobianos, há o potencial benefício ecológico de redução de resistência bacteriana. A resistência bacteriana vem aumentando em todos os países e recentemente a Organização Mundial da Saúde publicou um documento propondo ações para o controle da resistência aos antimicrobianos e apontando este como um problema que ameaça a saúde no mundo todo⁶¹.

Este estudo tem limitações. Escolhemos avaliar dados de farmacocinética num “cenário de vida real” em detrimento de se avaliar a farmacocinética dos fármacos em intervalo fixo após tempo de administração e início da diálise. Acreditamos que, na prática clínica diária, nem as doses antimicrobianas nem a diálise possam ser adiadas, e muitas vezes se pode prever o tempo exato em que a sessão de diálise se iniciará. No entanto, esta escolha levou a diferentes regimens aumentando a complexidade da interpretação dos dados.

Outra limitação que deve ser mencionada é que não foi avaliado o possível efeito

rebote secundário ao redistribuimento tecidual após o término da sessão SLED.

Este estudo não foi desenhado para avaliar a associação entre resposta clínica e/ou mortalidade com as concentrações atingidas e/ou a adequação PK/PD. Entendemos que quantificar o benefício da adequação PK/PD seria de grande valia e fundamental para tomada de decisões. Entretanto, é bem documentado que, ao menos 10 fatores interferem no desfecho clínico e/ou mortalidade de pacientes com sepse (como por exemplo, a suspeita precoce, realização de ressuscitação volêmica adequada, início correto antimicrobiano dentro de uma hora após a suspeita, sítio de infecção)⁶² e concluímos que o número de pacientes incluídos neste estudo observacional de farmacocinética clínica não seria suficiente para avaliar o efeito sobre desfecho clínico e/ou mortalidade.

Em suma, neste estudo, demonstramos que a mediana de remoção de meropenem e vancomicina durante sessão de SLED foi de 78% e 41% respectivamente. Apesar desta taxa de remoção, houve alta chance de atingir o alvo dos índices PK/PD, exceto quando se trata de cepas com concentração inibitória mínima mais elevada.

Embora uma recomendação definitiva não possa ser deduzida de nossos resultados, baseado nestes e na análise crítica da literatura, acreditamos que a estratégia de dosagem para meropenem em pacientes em SLED é manutenção doses de 1.000 mg a cada 8 h ou a cada 12 h. Para a vancomicina, uma abordagem mais individualizada usando monitorização terapêutica de fármacos é frequentemente utilizada, uma vez que os ensaios comerciais estão normalmente disponíveis. Se os níveis séricos de vancomicina não estiverem disponíveis, sugerimos administrar dose de 500-1000 mg após o final da sessão, especialmente se a última dose foi administrada mais de 12 horas antes do início da sessão SLED.

6 CONCLUSÕES

1. Para vancomicina, considerando-se CIM de 0,5mg/l, 22 (96%) pacientes atingiriam o índice PK/PD alvo de ASC de 24 horas de 400. Para CIMs de 1 e 2 mg/L, 18 (83%) e 16 (70%) pacientes atingiriam este alvo, respectivamente
2. Para meropenem, considerando-se CIM<1mg/l, 19 pacientes (95%) atingiriam o índice de 70% de tempo acima da concentração inibitória mínima. Para CIMs 4 e 8 mg/l, 18 (90%) e 11 (55%) pacientes atingiriam este alvo, respectivamente.
3. Os parâmetros farmacocinéticos da vancomicina durante a sessão de SLED foram: a média e mediana de volume de distribuição 63,9 e 50,8l respectivamente. A média e mediana do *clearance* foram de 127,6 e 68 ml/min, e da meia-vida de eliminação de 12,5 e 7,5 h, respectivamente.
4. Os parâmetros farmacocinéticos de meropenem durante a sessão de SLED foram: a média e mediana de volume de distribuição 97,7 e 44,1l respectivamente. A média e mediana do *clearance* de foram de 746,3 e 176,1 ml/min, e a meia-vida de eliminação de 3,1 e 2,8 h respectivamente.
5. Houve remoção de 41% de vancomicina e 78% de meropenem durante a SLED

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO FARMACOCINÉTICA DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES SUBMETIDOS À DIÁLISE ESTENDIDA DE BAIXA EFICIÊNCIA (SLED)

Pesquisador Responsável: Anna Sara S. Levin

Versão: 1

Pesquisador Executante: Maura S. de Oliveira

CAAE: 00628812.0.0000.0068

Co-autores: Etienne Macedo Lilian Pires de Freitas Silvia Regina Cavani Jorge Santos Cristina Sanches Giraud

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Instituição: HCFMUSP

Departamento: GRUPO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 5476

Data da Relatoria: 11/04/2012

Apresentação do Projeto: Estudo farmacocinético de antimicrobianos em pacientes submetidos à terapia renal de baixa eficiência e avaliar a adequação farmacodinâmica dos pacientes.

A quantificação da dosagem será por método analítico em Cromatografia líquida de alta eficiência. É um estudo exploratório para avaliar se as doses usadas hoje empiricamente dos antimicrobianos estão adequadas. Estudo de 24 meses com 90 pacientes, internados em UTI, orçamento próprio do laboratório.

Objetivo da Pesquisa: Avaliar a farmacocinética, adequação farmacodinâmica e depuração dos antimicrobianos imipenem, piperaciclina + tazobactam, cefepime, vancomicina, linezolida e meropenem, em pacientes submetidos à terapia renal substitutiva de baixa eficiência.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: O risco é considerado mínimo, pois a coleta se fará através de cateter de diálise, já instalado e o líquido da diálise no coletor. Não haverá benefícios para os pacientes deste estudo, poderá sim para os outros pacientes no futuro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Projeto claro, com desenho simples, tese de doutorado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Clara, com TCLE direcionado ao sujeito de pesquisa/responsável.

Recomendações: Ciência da Farmácia pelos medicamentos em uso, pois os mesmos podem ser substituídos em caso de falta.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Solicitações atendidas, projeto aprovado.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Solicitações atendidas, projeto aprovado.

São Paulo, 13 de Abril de 2012

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Leme
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 e 20 | cappesq@hcnet.usp.br

8 REFERÊNCIAS

-
- 1 Kim WY, Huh JW, Lim CM, Koh Y, Hong SB. A comparison of acute kidney injury classifications in patients with severe sepsis and septic shock. *Am J Med Sci.* 2012; 344(5):350-6.
 - 2 Kielstein JT, Burkhardt O. Dosing of antibiotics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(12):2015-9.
 - 3 Fissell, W. Antimicrobial Dosing in Acute Renal Replacement. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013 ;20(1):85-93.
 - 4 Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, Jacobs F. Recommended beta-lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care.* 2011;15(3):R137.
 - 5 Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic resistance– what’s dosing got to do with it? *Crit Care Med.* 2008;36(8):2433-40.
 - 6 Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(4):791-81
 - 7 Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(5):601-7.
 - 8 Buxton, ILO e Benet, LZ Farmacocinética: a dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação dos fármacos. In: Brunton, IL et al. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman.* 12. Ed, Porto Alegre: AMGH, 2012. p 17- 40.
 - 9 Wannmacher, L. Processos Farmacocineticos In: Fuchs, FD, Wannmacher, L. *Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional.* 4 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, p 83-97.
 - 10 Fuchs, FD. Farmacocinética Clínica. In: Fuchs, FD, Wannmacher, L. *Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional.* 4 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, p 98-103.
 - 11 Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL; Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6):498-509.
 - 12 Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic Issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin.* 2011; 27: 19–34.
 - 13 Thaddeu, RC. Processos Farmacodinâmicos. In: Fuchs, FD, Wannmacher, L. *Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional.* 4 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, p 104-114.

-
- 14 Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1995;22(1-2):89-96.
- 15 Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998; (1):1-10.
- 16 Giraud, CS. Abordagem farmacocinética e farmacodinâmica no monitoramento terapêutico de antimicrobianos em pacientes queimados da unidade de terapia intensiva.[tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP; 2011.
- 17 Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006 1;42 Suppl 1:S35-9.
- 18 Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):925-42.
- 19 Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, Anderson TL, Roberts SA, Warren SJ, Gao W, Howden BP, Johnson PD: Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(4):1654-63.
- 20 Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ: Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(8):975-81.
- 21 Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP: Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(3):325-7.
- 22 Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis*. 2008 ;47 Suppl 1:S32-40.
- 23 Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(5):1725-30
- 24 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)-Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Document M100-S25. Wayne, PA: CLSI, 2015
- 25 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameter. Clinical breakpoints - bacteria (v 7.1). Disponível em <http://www.eucast.org>. Acessado em 30 de Agosto de 2015.

-
- 26 Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2012;367(26):2505-14.
- 27 Daugirdas, JT. Physiologic principles and urea kinetic modeling. Em: Daugirdas, JT, Blake, PG, Ing, TS. Handbook of dialysis. 5a edição. Lippincott Williams & Wilkins; 2014
- 28 Villa G, Ricci Z, Ronco C. Renal Replacement Therapy. *Crit Care Clin*. 2015; 31(4):839-48.
- 29 Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med*. 2009; 37(7):2268-82.
- 30 Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis*. 2000 ;36(2):294-300.
- 31 Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, et al: Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2001;60(2):777-85.
- 32 Bogard KN, Peterson NT, Plumb TJ, Erwin MW, Fuller PD, Olsen KM. Antibiotic dosing during sustained low-efficiency dialysis: special considerations in adult critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011; 39(3):560-70.
- 33 Gilbert DN, Moellering RCJr, Eliopoulos GM, Sande MA., The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2016 (46th edition) ed.Sperryville, VA. Antimicrobial Therapy.
- 34 Mushatt DM, Mihm LB, Dreisbach AW, Simon EE. Antibiotic dosing in slow extended daily dialysis. *Clin Infect Dis*. 2009 ;49(3):433-7.
- 35 López KJ, Bertoluci DF, Vicente KM, Dell'Aquila AM, Santos SR. Simultaneous determination of cefepime, vancomycin and imipenem in human plasma of burn patients by high-performance liquid chromatography J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007;860(2):241-5.
- 36 Santos, SRCJ, Sanches-Giraud C, Silva Jr, C V, Souza FF, Gomez DS, Campos, EV,Azevedo RP, Ferreira MC, Nascimento JWL . Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation for meropenem applied to a burn child using a bioanalytical liquid chromatographic method. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, v. 3, p. 224-232, 2011.
- 37 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference for the: Committee ACCP/SCCM Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.
- 38 Mei JP, Ali-Moghaddam A, Mueller BA. Survey of pharmacists' antibiotic dosing recommendations for sustained low-efficiency dialysis. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(1):127-34.

-
- 39 Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2007; 46(12):997-1038.
- 40 Cunha BA. Vancomycin revisited: a reappraisal of clinical use. *Crit Care Clin.* 2008, 24(2):393-420, x-xi.
- 41 Kielstein JT, Czock D, Schöpke T, Hafer C, Bode-Böger SM, Kuse E, Keller F, Fliser D. Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Crit Care Med.* 2006; 34 (1):51-6.
- 42 Golestaneh L, Gofran A, Mokrzycki MH, Chen JL. Removal of vancomycin in sustained low-efficiency dialysis (SLED): a need for better surveillance and dosing. *Clin Nephrol.* 2009; 72(4):286-91.
- 43 Song KH, Kim HB, Kim HS, et al. Impact of area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio on vancomycin treatment outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents.* 2015; 46(6):689-95.
- 44 Jung Y, Song KH, Cho Je, Kim HS, Kim NH, Kim TS, Choe PG, Chung JY, Park WB, Bang JH, Kim ES, Park KU, Park SW, Kim HB, Kim NJ, Oh MD. Area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio as a predictor of vancomycin treatment outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 ;43(2):179-83.
- 45 Deshpande P, Chen J, Gofran A, Murea M, Golestaneh L. Meropenem removal in critically ill patients undergoing sustained low-efficiency dialysis (SLED). *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(8):2632-6.
- 46 Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis.* 2003 15;36(Suppl 1):S42-50.
- 47 Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, et al. An international, multicenter survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(5):1416– 1423.
- 48 Kanji S, Hayes M, Ling A, Shamseer L, Chant C, Edwards DJ, Edwards S, Ensom MH, Foster DR, Hardy B, Kiser TH, la Porte C, Roberts JA, Shulman R, Walker S, Zelenitsky S, Moher D. Reporting Guidelines for Clinical Pharmacokinetic Studies: The ClinPK Statement. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 54(7):783-95.
- 49 Dasgupta A: Handbook of Drug Monitoring Methods. Em: Introduction to Therapeutic Drug Monitoring. Therapeutic Drug Monitoring. I, Dasgupta A. New Jersey: Humana Press Inc; 2008 p 1–39.
- 50 Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, Roberts JA. Does contemporary vancomycin dosing achieve

therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*. 2014; 18(3):R99.

51 Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072-83.

52 Economou CJP, Wong G, McWhinney B, Ungerer JPJ, Lipman J, Roberts JA. Impact of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(5):589-594.

53 Machado, AS. Eficácia clínica e sobrevida de pacientes queimados da Unidade de Terapia Intensiva após ajuste de regime de dose de antimicrobianos por análise farmacocinética e farmacodinâmica [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da USP; 2016.

54 Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Ann Intensive Care*. 2012; 28;2(1):35.

55 Machado EMV, Carneiro DC Diálise em Unidade de Terapia intensiva : prescrição e dose adequadas, IN: Yu L, Marques, IDB, Costa, MC, Burdmann EA. *Nefrologia Intensiva*, Roca , Brasil, 2016. P 296-300.

56 Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis*. 2006;48 Suppl 1:S2-90.

57 Jamal JA, Udy AA, Lipman J, Roberts JA. The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens. *Crit Care Med*. 2014 ;42(7):1640-50.

58 Oliveira, MS; Levin, AS; Dias, MBG; Lobo, RD. Guia de Utilização de Anti-Infeciosos e Recomendações Para a Prevenção de Infecções Relacionadas a Assistência a Saúde, 6ª edição, São Paulo, 2014, p183-198.

Wannmacher, L. Processos Farmacocineticos In: Fuchs, FD, Wannmacher, L. *Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional*. 4 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, p 83-97.

59 Westphal GA, Silva E, Salomão R, Bernardo WM, Machado FR Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock: hemodynamic resuscitation. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011; 23(1):13-23.

60 Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1749-55

61 Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf Acessado em 02 de fevereiro de 2017.

62 Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4851-63.