



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

GUSTAVO SILVEIRA SANTANA FRANCO

**AVALIAÇÃO DA FARMACOCINÉTICA DE
PIPERACILINA/AZOBACTAM E MENOPREM/VARBOBACAM EM
PACIENTES PORTADORES DE LESÃO RENAL AGUDA EM
TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL CONTÍNUA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2020

GUSTAVO SILVEIRA SANTANA FRANCO

**AVALIAÇÃO DA FARMACOCINÉTICA DE
PIPERACILINA/AZOBACTAM E MENOPREM/VARBOBACAM EM
PACIENTES PORTADORES DE LESÃO RENAL AGUDA EM
TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL CONTÍNUA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Benigno Pena Batista.

Coorientadora: Prof.^a Denise da Nóbrega Ferreira.

SALVADOR

2020

AGRADECIMENTOS

Com a finalização desse trabalho, conclui-se mais umas últimas etapas nesse ciclo, muito importante na jornada desse curso. Dessa forma, é possível tirar um breve momento para lembrar das pessoas essenciais para meu crescimento pessoal e acadêmico. Com isso, não poderia deixar de agradecê-las por estarem ao meu lado, permitindo que esse feito fosse realizado.

Primeiramente, agradeço aos meus pais e meu irmão, por sempre estarem ao meu lado, fornecendo amor, confiança e qualquer outra forma de suporte necessário para meu ingresso e manutenção nessa graduação. Serei eternamente grato por vocês serem minha base, meu alicerce.

A meu orientador Dr. Paulo Benigno, agradeço por me apresentar a proposta desse projeto e me guiar pelo mundo que é a farmacologia clínica. Agradeço também a minha coorientadora Denise Nóbrega, por se mostrar sempre presente para me ajudar nas análises metodológicas do trabalho.

Agradeço também a minha professora de Metodologia da Pesquisa, Prof.^a Caroline Feitosa, por estar sempre disponível para me orientar e ensinar sobre pesquisa, sobretudo, me tranquilizar nessa jornada, e me lembrar o quão empolgante pode ser “fazer ciência”.

Aos meus amigos – principalmente aos queridos colegas que estiveram comigo nessa jornada (Alexandre von Flach, Diego Duque, Larrie Laporte, Luiza Azi, Moisés Oliveira, Samantha Sampaio e Victoria Almeida) e a Bruno Fahel, por serem meu porto seguro, meu sustentáculo emocional, sempre acreditando no meu potencial, celebrando minhas vitórias e me apoiando após minhas derrotas.

Por fim, agradeço a mim mesmo, por manter-me resiliente até essa etapa da minha graduação.

「 夢
死 を
ん 諦
で め
く れ
れ て
」

- Levi Ackerman

RESUMO

Introdução: A lesão renal aguda (LRA) é uma síndrome sistêmica com alta prevalência em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs). Em adição, essa doença consiste numa condição bastante associada com o aumento da morbimortalidade, a qual tem como uma das principais complicações a infecção nosocomial. Embora o manejo de terapia de substituição renal contínua (CRRT) se configura como ferramenta terapêutica importante nos pacientes com LRA, pode ocorrer, em decorrência do seu uso, alterações hemodinâmicas e na farmacocinética dos antibióticos administrados – dentre eles piperacilina-tazobactam e meropenem-vaborbactam. Por esta razão, se torna necessário estudar a farmacologia medicamentosa nesses pacientes quando submetidos a CRRT. **Objetivo:** Sumarizar as evidências científicas acerca da farmacocinética de piperacilina-tazobactam e meropenem-varbactam em pacientes com lesão renal aguda enquanto realizam a TSR contínua. **Métodos:** Revisão sistemática de acordo com as recomendações do método PRISMA. A busca dos estudos foi levantada por meio do PubMed, Scielo, The Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Além disso, uma outra busca manual foi realizada até junho de 2020. Foram incluídos estudos que descreveram os parâmetros farmacocinéticos da piperacilina, tazobactam, meropenem e vaborbactam. **Resultados:** Após aplicação dos critérios de seleção, 15 artigos relevantes foram selecionados. Os estudos mais encontrados avaliaram apenas a farmacocinética após administração de meropenem (9/15). Apenas um estudo avaliou o uso de meropenem combinado a vaborbactam (1/15). Os demais, foram referentes a piperacilina e tazobactam (5/15). Nem todos os estudos abordaram todos os parâmetros, embora o todos citaram a meia vida de eliminação ($t_{1/2}$). O *clearance* total e da CRRT (CL_{total} e CL_{CRRT}), assim como as concentrações máximas e mínimas (C_{max} e C_{min}), se mantiveram presentes na maioria. **Conclusão:** Foram identificados reajustes nas doses de ambos os antibióticos, pautados, preferivelmente, na redução da dosagem, ou no aumento dos intervalos entre as administrações. Além disso, foi observado uma relação relativamente proporcional da CL_{total} com a C_{max} , C_{min} e volume de distribuição (V_d) e uma inversamente proporcional ao $t_{1/2}$. Entretanto, a evidências sobre o uso do meropenem-vaborbactam em pacientes submetidos a CRRT, por ser um medicamento recente, é ainda escassa. Assim, é necessário que haja uma continuação na investigação farmacocinética dessa droga em pacientes

submetidos a CRRT. **Descritores:** Lesão Renal Aguda; Terapia de Substituição Renal Contínua; Piperacilina-Tazobactam; Meropenem-Vaborbactam; Farmacocinética.

ABSTRACT

Background: The acute kidney injury (AKI) is a major systemic syndrome with a high prevalence in patients admitted to intensive care Units (ICUs). Furthermore, this disease consists in a medical condition quite associated with morbidity-mortality and one of its main complications is an hospital-acquired infection. Despite the continuous replacement renal therapy's management (CRRT) is configured as a main therapeutic tool in patients with AKI, changes in their hemodynamics and in administering antibiotics' pharmacokinetic – among them, piperacilin-tazobactam and meropenem-vaborbactam. Therefore, it's necessary to study such drug pharmacology in these patients when undergoing CRRT. **Objective:** Summarize the scientific evidence about the pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam and meropenem-varbobactam in patients with AKI with CRRT. **Methods:** Systematic review according to PRISMA's methods. This study was carried out through PubMed, Scielo, The Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), besides a manual search made on July 2020. Studies that described the pharmacokinetic parameters of piperacillin, tazobactam, meropenem and vaborbactam were included. **Results:** 15 relevant articles were selected. Studies in which just had meropenem's administration were the most found (9/15). Only 1 study evaluated the use of meropenem with vaborbactam (1/15). The rest of them referenced piperacillin-tazobactam (5/15). Not all studies addressed all parameters, although all articles cited the elimination half-life ($t_{1/2}$). Total and CRRT clearance (CL_{total} and CL_{CRRT}), as well as maximum and minimum concentration (C_{max} and C_{min}) remained present in most studies. **Conclusion:** Dose readjustment in both antibiotics was identified, based, preferably, on reducing the dosage, or on increasing the intervals between administrations On top of that, it has been noticed: a relatively proportional correlation between CL_{total} with C_{max} , C_{min} and volume of distribution (V_d); and an inverse one between CL_{total} and $t_{1/2}$. Nevertheless, the evidence about meropenem-vaborbactam, a brand new drug in clinical setting, is still scarce. Likewise, it's necessary further pharmacokinetic investigation about this medication in undergoing CRRT. **Keywords:** Acute Kidney Injury; Continuous Replacement Renal Therapy; Piperacillin, Tazobactam Drug Combination; Meropenem, Vaborbactam Drug Combination; Pharmacokinetics.

LISTA DE SIGLAS

LRA	Lesão aguda renal
UTI	Unidade de terapia intensiva
DRCT	Doença renal crônica terminal
TFG	Taxa de filtração glomerular
TSR	Terapia de substituição renal
CRRT	Terapia de substituição renal contínua
CVVH	Hemofiltração venovenosa contínua
CVVHD	Hemodiálise venovenosa contínua
CVVHDF	Hemodiafiltração venovenosa contínua
IRRT	Terapia de substituição renal intermitente
SLED	Diálise lenta de baixa eficiência
EED	Diálise de eficiência prolongada
APACHE II	Sistema de classificação II de fisiologia aguda e doenças crônicas
C_{max}	Concentração máxima
C_{min}	Concentração mínima
V_d	Volume de distribuição
Sc	Coefficiente de <i>sieving</i>
$t_{1/2}$	Meia-vida de eliminação
CL_{total}	<i>Clearance</i> total
CL_{CRRT}	<i>Clearance</i> da terapia de substituição renal contínua
ATBs	Antibióticos
PI / TZ	Piperacilina / tazobactam
MN / VB	Meropenem / vaborbactam

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	2
RESUMO	4
ABSTRACT	6
LISTA DE SIGLAS	7
1. INTRODUÇÃO	9
2. JUSTIFICATIVA	12
3. OBJETIVO	13
4. REVISÃO DE LITERATURA	14
5. MÉTODOS	24
5.1. DESENHO DE ESTUDO.....	24
5.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	24
5.2.1. TIPOS DE ESTUDOS.....	24
5.2.2. TIPOS DE PARTICIPANTES.....	24
5.2.3. TIPOS DE INTERVENÇÃO	24
5.2.4. DESFECHOS CLÍNICOS.....	24
5.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	25
5.4. ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	25
5.5. SELEÇÃO DOS ESTUDOS	26
5.6. EXTRAÇÃO DE DADOS.....	26
5.7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	26
5.8. ASPECTOS ÉTICOS	27
6. RESULTADOS	28
7. DISCUSSÃO	37
8. CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICE A	53
APÊNDICE B	56

1. INTRODUÇÃO

Com o avanço tecnológico, recentemente, a comunidade profissional de saúde pode se beneficiar no aumento, tanto quantitativo como qualitativo, dos serviços prestados em unidades de terapia intensiva (UTI) a pacientes que passaram por procedimentos agressivos (ventilação mecânica, procedimentos cirúrgicos, etc.) e uso de tratamento invasivo adequado para doenças com quadros avançados (1).

Dessa forma, as UTI, ao cuidarem desses pacientes, fornece: uma equipe médica e de enfermagem especializada no cuidado intensivo; uma monitorização dos dados vitais até sua alta hospitalar; e diversos meios de suporte de vida durante o período de insuficiência aguda ou crônica. Dentre esses meios, podemos destacar o suporte renal, garantido ao paciente através de uma terapia de substituição renal (TSR) (2). Essa terapia emergencial pode ser de caráter intermitente, contínuo, em pacientes que já desenvolveram uma doença renal crônica terminal (DRCT) ou que apresentam uma grave lesão renal aguda (LRA) (3,4).

A LRA consiste numa síndrome complexa e sistêmica em que há uma diminuição aguda reversível da função renal, tendo como principais consequência sistêmicas: redução da taxa de filtração glomerular (TGF) e/ou do volume urinário, podendo acompanhar, em casos mais graves, distúrbios eletrolíticos e acidobásicos (3).

Essa doença é normalmente diagnosticada em pacientes internados em ambiente hospitalar, afetando 5 a 7% dos hospitalizados (5,6). É uma condição fortemente associada com o aumento da morbimortalidade, sendo necessários, durante o tratamento dessa doença, monitorização e suporte hemodinâmico (5). Nos pacientes internados na UTI, por exemplo, a incidência de IRA corresponde em cerca de 30%, estando associado a uma mortalidade que flutua entre 50 a 80% (6,7).

É nesse parâmetro, em que há risco iminente para a vida do paciente que a TSR atua como tratamento emergencial, tendo em vista a correção de anormalidades metabólicas (eletrolíticas e de ácido-base) e volêmicas, o auxílio na recuperação advindas de disfunções orgânicas. A terapia dialítica em paciente com LRA é indicado quando há: hipercalemia (acima de 6,6 mEq/L OU acima de 5,5 mEq/L com alteração em ECG); hipervolemia associada a edemas; qualquer sinal/sintoma de síndrome urêmica; acidose metabólica grave; outros distúrbios eletrolíticos (Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) (3).

O manejo da TSR pode ser viabilizado tanto por uma forma intermitente como contínua, por meio de inúmeras técnicas: diálise peritoneal, hemodiálise intermitente (HDI), hemodiálise intermitente prolongada, hemodiálise contínua, hemofiltração e hemodiafiltração – sendo essas três últimas modalidades da terapia de substituição renal contínua ou *continuous renal replacement therapy* (CRRT) (3). Não há evidências de maior eficácia da CRRT em relação as demais, embora ela seja mais preconizada no tratamento de LRA, principalmente em pacientes com lesão cerebral aguda (aumento da pressão intracraniana por edema generalizado) hemodinamicamente instáveis (8,9).

Dentre as principais causas da instabilidade hemodinâmica, os focos infecciosos são os mais insidiosos, principalmente em pacientes internados em UTI (3). Num estudo feito na Europa, em 2017, 8,3% dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva por, pelo menos, 2 dias adquiriram infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) (10). Sendo a realidade de países em desenvolvimento, como o Brasil, 20 vezes superior (11).

Em casos onde há uma generalização do foco infeccioso, paciente pode desenvolver um quadro de sepse, na qual o choque séptico está relacionado altos índices de mortalidade hospitalar e em UTI, chegando em cerca de 52% em alguns estudos (12). Quando associado a disfunção renal agudizada, a LRA séptica possui uma maior mortalidade quando comparada com a não-séptica, mesmo essa sendo mais comum (13).

Portanto, por ser uma comorbidade extremamente letal em pacientes com LRA, a dosagem do tratamento antibiótico é bastante ponderada por conta da CRRT, que causa uma redução nos níveis terapêuticos do fármaco devido ao aumento da TGF (14–16). Essa subdosagem sérica interfere na recuperação da infecção e pode desencadear um processo de resistência bacteriana (16,17).

Publicações nas últimas duas décadas, como estudos de coorte observacionais, ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados, trouxeram a relação entre CRRT e reajuste da dosagem de antibióticos em pacientes com LRA associado a um processo infeccioso internados em UTI. Dentre os antimicrobianos, os mais usados são vancomicina, piperacilina/tazobactam, meropenem (associado ou não a varbobactam) e cefepima (16,18). Esses medicamentos podem ser usados em monoterapia ou

associadas numa terapia combinada. Por, inicialmente, terem caráter empírico, opta-se pela associação da vancomicina com um desses outros fármacos, principalmente em suspeita de infecção generalizada, aumentando a cobertura do amplo espectro bactericida (19).

Dentre os antibióticos usados, há evidências terapêuticas acerca do uso de piperacilina/tazobactam – um fármaco já bem difundido na prática clínica –, e de meropenem/varbobactam – um antibiótico que está ganhando destaque como tratamento empírico de amplo espectro –, principalmente nos casos de infecção por bactérias gram-negativas. Portanto, a comparação analítica das características farmacocinéticas pode nos auxiliar a identificar as implicações terapêuticas de cada antibiótico no paciente com disfunção renal aguda enquanto estiver realizando CRRT.

2. JUSTIFICATIVA

A necessidade de TSR contínua, realizada nas UTI hospitalares, em pacientes com LRA grave, se torna uma das medidas imprescindíveis para uma melhora no desfecho da doença. Não obstante, o ambiente intensivista, por conta dos métodos invasivos recorridos em pacientes críticos, propicia um aumento nos fatores de risco para um possível foco infeccioso, podendo desencadear, nesses pacientes internados, complicações como abscessos, septicemia, infecção de trato urinário (ITU), pneumonia, etc.

Dessa forma, a necessidade de entendermos a farmacocinética de antibióticos como piperacilina/tazobactam e meropenem/varbobactam, nesses pacientes, é de extrema importância para identificarmos o ajuste ideal para a dose terapêutica necessária para tratar a infecção, evitando a ineficácia do tratamento. Essa consequência pode influenciar na manifestação de desfecho como disseminação infecciosa, resistência bacteriana ao medicamento usado, choque séptico ou morte. Dessa forma, compreender um pouco a relação da farmacocinética e da posologia do antibiótico em pacientes submetidos a TSR contínua apresentaria um impacto na redução de mortalidade em pacientes críticos internada em UTIs.

Portanto, o presente trabalho é necessário para compararmos, dentre os estudos já feitos, o desempenho entre a ação terapêutica desses dois antibióticos em pacientes internados na UTI com LRA enquanto realiza a TSR contínua.

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo geral:

Sumarizar as evidências científicas acerca da farmacocinética de piperacilina/tazobactam e meropenem/varbobactam em pacientes com lesão renal aguda enquanto realizam a TSR contínua.

3.2. Objetivo específico:

Descrever os seguintes parâmetros farmacocinéticos após as doses de piperacilina/tazobactam e meropenem/varbobactam: concentração máxima (C_{max}) e mínima (C_{min}) no plasma, volume de distribuição (V_d), meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$), coeficiente de *sieving* (Sc), *clearance* total (CL_{total}) e *clearance* da CRRT (CL_{CRRT}).

Analisar as recomendações de doses individualizadas de piperacilina/tazobactam e meropenem/varbobactam preconizadas para pacientes críticos em TSR contínuo.

Comparar a qualidade dos estudos em que pacientes em TSR são submetidos a terapia antibiótica empírica em que são administrados piperacilina/tazobactam e/ou meropenem/varbobactam.

4. REVISÃO DE LITERATURA

Lesão renal aguda

A LRA é uma síndrome clínica definida como redução abrupta nas funções renais de filtração glomerular, sucedendo em alterações hidroeletrólíticas, distúrbios no equilíbrio ácido-base, na diminuição do débito urinário (DU) e no aumento dos níveis séricos de escórias nitrogenadas, principalmente de creatinina e ureia. A elevação desses metabólitos consiste na azotemia e, quando chega a níveis tóxicos no organismo, resulta num grupo de sinais e sintomas característicos de uma síndrome urêmica ou uremia (6,20–22).

Por ser um diagnóstico clínico, envolvendo um grupo de condições estruturais patológicas distintas, a origem da LRA pode estar associada com lesão do parênquima renal ou não. Assim, é possível reorganizar as etiologias de LRA em três classificações: pré-renal; renal intrínseca e pós-renal (6,20–22).

A lesão pré-renal é a mais prevalente dentre as outras causas (60-70%), consistindo numa LRA não associada a lesão do parênquima. É acompanhada por uma hipoperfusão renal com PAS < 80 mmHg devido: à depleção absoluta do fluido corporal, seja por hemorragia externa ou interna, diarreia, vômitos, fístula digestiva, poliúria, uso de diurético, sudorese intensa ou perda para o terceiro espaço; à vasoconstrição renal, em situações de sepse ou síndrome hepatorenal; à redução do débito cardíaco, presente em pacientes cardiopatas ou com hipertensão pulmonar; e à alterações na autorregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona por uso de fármacos como anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) (6,20–22).

A lesão renal intrínseca ocorre quando há dano no parênquima renal causado por: doenças macrovasculares, como trombose de veia renal ou ateroembolismo renal); doenças túbulo-intersticiais, como nefrite intersticial alérgica; doenças glomerulares como as glomerulonefrites. 80 a 90% dessas etiologias evoluem para um quadro de necrose tubular aguda (NTA), em que a morte de células tubulares resulta em obstrução do túbulo e extravasamento do filtrado para o interstício. A NTA, frequente em pacientes internados em UTI, é causada ou por isquemia – quando há uma

hipoperfusão renal severa, ou por ação de substâncias nefrotóxicas – alguns medicamentos (antibióticos como aminoglicosídeos, penicilinas e vancomicina, aciclovir, anfotericina B), contrastes radiológicos, pigmentos (hemoglobina, mioglobina e bilirrubina), metais pesados (mercúrio) e peçonhas de animais (6,20–22).

Por fim, a lesão pós-renal, também não associada a dano do parênquima renal, ocorre diante da interrupção no sistema urinário coletor por obstrução mecânica. Dessa forma, a obstrução causa um congestionamento da urina, resultando no aumento da pressão glomerular e, conseqüentemente, reduzindo a TFG a longo prazo e filtrando menos sódio, água, ureia e creatinina. Essa interrupção no fluxo urinário ocorre: ou por mecanismos estruturais, em que cálculos, coágulos ou aumento da próstata (prostatite ou hiperplasia prostática) interrompem a anatomia do sistema coletor; ou por mecanismos funcionais, como bexiga neurogênica e efeitos adversos do uso de medicamentos como antidepressivos, antiarrítmicos, anticolinérgicos, antipsicóticos (3,6,20,21).

Diante da ação fundamental do rim na filtração e excreção de elementos presentes na circulação manifestações clínicas da LRA repercutem sistemicamente no organismo, tanto as renais e extrarrenais (3,6,20,21).

A LRA pode causar tanto a hipernatremia, quando o sódio não filtrado, ou hiponatremia, quando há diluição dele no corpo, repercutindo, respectivamente, em quadro edematoso e distúrbios neurológicos. Diferente do sódio, os demais íon podem apresentar elevadas concentrações quando não são filtrados: hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipercalcemia (3,6,20,21).

A diminuição da excreção de ácidos nitrogenados e da reabsorção de HCO_3^- pelas células tubulares são os elementos que mais contribuem para uma acidose metabólica por aumento do intervalo aniônico. Em casos graves, esses pacientes apresentam náuseas, vômitos, hiperpneia e rebaixamento do nível de consciência (3,6,20,21).

A síndrome urêmica ocorre quando há um quadro clínico sintomatológico diversificado, acompanhado com intensificação da LRA (TFG < 35 mL/min) e azotemia grave (> 120 mg/dL). Os distúrbios encontrados nesses pacientes são encefalopatia urêmica, pericardite urêmica, tamponamento cardíaco, cogestão pulmonar, pleurite,

náusea, vômitos, inflamação da mucosa, anorexia, trombocitopenia leve e disfunção plaquetária e na cascata de coagulação (6,20,21).

Embora, não seja incomum pacientes com LRA estarem assintomáticos, reforçando a necessidade diagnóstico laboratorial dessa síndrome. Conforme o proposto pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), o diagnóstico de LRA é definido quando o paciente apresenta um desses critérios: aumento de creatinina sérica (Cr) $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas; ou aumento de Cr $\geq 1,5$ vezes o valor de referência conhecido ou presumido nos últimos 7 dias; ou débito urinário $< 0,5$ mL/kg/h por 6 horas (5,6,8).

O KDIGO também apresenta critérios de estadiamento que auxiliam na identificação da gravidade da LRA. À medida que há o aumento do estadiamento, mais grave será a disfunção renal. São três estágios em que os pacientes podem ser classificados, caso apresentem, pelo menos, um desses critérios (8):

- Estágio 1: Aumento da Cr_s 1,5 a 1,9 vezes o valor de base OU aumento da Cr_s $> 0,3$ mg/dL OU DU $< 0,5$ ml/kg/h por 6-12 horas;
- Estágio 2: Aumento da Cr_s 2 a 2,9 vezes o valor de referência OU DU $< 0,5$ ml/kg/h ≥ 12 horas;
- Estágio 3: Aumento da Cr_s 3 vezes o valor de base OU aumento da Cr_s $\geq 0,4$ mg/dl; DU $< 0,3$ ml/kg/h ≥ 24 horas OU anúria > 12 horas OU início de terapia de substituição renal OU redução da TFG < 35 ml/min nos pacientes com menos de 18 anos.

Terapia de substituição renal contínua

A TSR contínua ou CRRT constitui uma das modalidades existentes para o tratamento dialítico na LRA, permitindo a lenta eliminação de fluidos e solutos por meio de dialise e/ou hemofiltração sem interrupções (3,22). A CRRT permite uma melhor regulação do balanço hídrico na volemia do paciente com disfunção renal, apresentando uma tolerância hemodinâmica por conta dessa lenta depuração de solutos e remoção de fluidos. Embora não há evidências científicas que afirmem a superioridade da CRRT quando comparada com a HDI, os pacientes submetido a terapia contínua apresentam

melhor desfecho pressórico com aumento da pressão arterial média (23). No entanto, mesmo sendo capaz de viabilizar uma hipotensão sistêmica intradialítica (em aproximadamente 20 a 30% dos casos), o rápido período da HDI tem maior eficácia na remoção de solutos prejudiciais quando estão em altas concentrações séricas, como potássio ou toxinas ingeridas (22,23).

As vantagens apresentadas pelo CRRT consistem na alta tolerância hemodinâmica, na capacidade de rápido ajuste na prescrição necessária ao paciente e na possibilidade da sobrevivência renal ou da manutenção da função renal. Como desvantagens, a CRRT apresenta custos elevados por uso de descartáveis, possui uma alta complexidade e logística e é um procedimento complicado caso não seja administrado, junto a ele, terapia de anticoagulação (22).

KDIGO sugere, através de experiências clínicas, o uso de TSR como terapias complementares para o tratamento de LRA, mesmo não existindo ensaios clínicos randomizados que investiguem sua qualidade terapêutica. No entanto, estudos de coorte afirmam a escolha do CRRT como TSR ideal em pacientes hemodinamicamente instáveis, quando comparado com a HDI (8).

Inicialmente realizadas por meio de fístulas arteriovenosas, as CRRTs são efetuadas através de uma bomba num circuito venovenoso extracorpóreo, associada a monitores pressóricos e detectores de ar. O cateter é posto através de um acesso venoso central, viabilizando o plasma que será filtrado por uma via; e o já filtrado, voltando ao vaso escolhido. Assim, há uma viabilização no fluxo sanguíneo, mantendo perfil pressórico consistente e alto, sem que haja hipotensão sistêmica das técnicas intermitentes ou complicações da canulação arterial feitas com cateter de grande calibres (24).

Essa bomba remove o sangue venoso do lúmen da veia acessada pelo cateter central ao exercer uma pressão de perfusão negativa, carregando as estruturas do plasma para uma membrana biosintética semipermeável que será responsável pelo processo de hemofiltração. A depender da técnica de CRRT escolhida, a o soluto do ultrafiltrado é depurado por meio de convecção (hemofiltração contínua ou hemofiltração – HF/CVVH), difusão (hemodiálise contínua – HDC/CVVHD) ou por ambas técnicas (hemodiafiltração – HDF/CVVHDF) (24).

A convecção ocorre quando há a filtração do plasma – e, assim, de solutos com médio e baixo peso molecular –, e da água, por meio do gradiente de concentração entre o sangue e o dispositivo. Já na difusão, apenas os solutos, principalmente os de baixo peso molecular, como creatinina e ureia, são depuradas pela membrana, indo do sangue para o líquido dialítico, também por meio do gradiente de concentração (23).

Na HF, por conta do mecanismo de convecção, após o transporte de plasma e água pela membrana semipermeável, há formação de um ultrafiltrado. Para manter o fluxo contínuo, o gradiente de concentração deve-se manter em desequilíbrio, de forma que o sangue sempre esteja mais concentrado. Assim, o excesso de ultrafiltrado é removido da bomba e, para que essa remoção de fluido não interfira no balanço hídrico corpóreo, é infundido no paciente, antes ou durante a HF, soluções cristaloides via intravenosa (IV) (23,24).

Na HDC, os solutos são transportados do sangue para o líquido dialisado através da membrana semipermeável. O mecanismo responsável por manter o desequilíbrio entre os gradientes de concentração do sangue e o material dialisado é a conexão de um curto-circuito. Essa rede é responsável por captar o influxo de líquido dialisado dentro da bomba, junto com um pequeno nível de ultrafiltrado, retirar os solutos, antes presentes no sangue, e reenviar por um efluxo de líquido dialisado com baixíssima concentração para a bomba. Nessa técnica, diferente da HF, não há perda considerável de fluido no corpo do paciente, não sendo necessário reposição volêmica por via IV (23,24).

A HDF é uma técnica de CRRT híbrida, combinando o uso de fluxo do líquido dialítico da HDC com a remoção de ultrafiltrado e a reposição volêmica da HF (24).

Em geral, a CRRT é indicada sempre que o paciente crítico com LRA apresentar: hipercalcemia; acidose metabólica severa; hipervolemia refratária ao uso de diurético; oligúria ou anúria; complicações da síndrome urêmica; e intoxicação por algumas drogas. Ela é potencialmente indicada caso ele possua: instabilidade hemodinâmica; interrupção do balanço hídrico (seja por parada cardiorrespiratória ou falência de múltiplos órgãos); aumento do estado catabólico, frequente em rabdomiólises; sepse; aumento da pressão intracraniana; e anormalidades eletrolíticas (23).

Já como contraindicações, a CRRT não é feita quando: o paciente não deseja ser submetido a terapia dialítica; paciente ou seu procurador para cuidado de saúde

recusam o CRRT; dificuldade de estabelecer acesso venoso; falta de infraestrutura e/ou capacitação da técnica (23).

O desempenho da CRRT depende de variantes como: modalidade (se foi CVVH, CVVHD ou CVVHDF), tamanho da área de superfície da membrana filtradora, além de seu material, taxa do fluxo sanguíneo absorvida e a taxa do efluxo liberado (23,24).

Infecções relacionadas à assistência à saúde e antibioticoterapia

As IRAS são infecções adquiridas pelo paciente durante sua internação hospitalar ou em qualquer outro estabelecimento no serviço de saúde, que o mesmo não apresentava o quadro infeccioso antes da admissão nesses setores (25).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 100 milhões de pacientes são infectados, a cada ano, sendo por meio da interação com profissionais de saúde durante internação, cirurgias, procedimentos ambulatoriais ou cuidados domiciliares. As principais causas da IRAS são a falta de higienização das mãos e dos instrumentos invasivos (sondas, cateter para acesso venoso ou respiratório, tubo endotraqueal) uso indiscriminado de antibióticos, quebra de protocolos assistenciais e contaminações ambientais (11,25).

As principais formas de infecção bacteriana relacionada a UTI são: pneumonia nosocomial, bacteremia e infecções do trato urinário. Os principais patógenos dessas infecções bacterianas são *Pseudomonas aeruginosa*, o *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina, *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Staphylococcus sp.* coagulase-negativa (CoNS) e bactérias gram-negativas entéricas (*Enterobacter sp.*, *Klebsiella sp.*, *Escherichia coli*, *Serratia sp.*, *Proteus sp.* e *Acinetobacter sp.*) (10).

Caso não sejam rapidamente tratadas, essas infecções podem progredir rapidamente para um quadro séptico, em que há uma disfunção orgânica por conta de uma resposta sistêmica desregular a infecção. Em caso mais graves, a sepse evolui para um choque séptico, repercutindo com redução crítica da perfusão tecidual que leva a falência de múltiplos órgãos ou a óbito (19).

O tratamento dos processos infecciosos induzidos por bactérias consiste na antibioticoterapia. Antes da cultura identificar a etiologia da bactéria, recomenda-se administrar um tratamento antibiótico empírico. Quanto mais grave a infecção, maior

deve ser a amplitude do espectro de atuação do tratamento empírico (6). No tratamento empírico de sepse e choque séptico, os antibióticos preconizados pela *Surviving Sepsis Campaign* são o uso de vancomicina (glicopeptídeo que atuam em gram-positivas) associada a um β -lactâmico de amplo espectro, como piperacilina-tazobactam (6,19). Um outro, e novo, medicamento que cobre um espectro parecido de bactérias da piperacilina-tazobactam é o meropenem-varbobactam, tendo ótimos resultados em pacientes infectados por enterobactérias (26).

Parâmetros farmacocinéticos:

A farmacocinética consiste na medida e interpretação temporal das alterações nas concentrações de um fármaco no organismo quando comparada com sua dose administrada. Ou seja, é o estudo do “caminho” em que o fármaco percorre no organismo. Podemos observar a farmacocinética de uma droga no organismo a partir de suas quatro propriedades: absorção, distribuição, biotransformação e eliminação (27–29).

A absorção consiste na transferência do composto do seu local de administração – que pode ser por via enteral (ex.: via oral, sublingual e retal), parenteral (ex.: via intravenosa, subcutânea e intramuscular) ou tópica (ex.: via nasal, ocular e epidérmica) – até o plasma. Medicamentos intravenosos (IV) não necessitam da absorção, pois já alcançam o plasma através de sua administração. Nessa etapa, é estudado a biodisponibilidade do fármaco, em que é descrito a porcentagem da dose que alcança seu local de ação (27–29).

Na distribuição, ao cair no plasma, o fármaco se difunde para os líquidos intersticiais e intracelulares, muitas vezes por meio de ligação com proteínas plasmáticas (27–29). Essa fase pode ser analisada pelos seguintes parâmetros farmacocinéticos:

- Concentração máxima (C_{max}) e mínima (C_{min}) no plasma (27–29);
- Volume de distribuição (V_d) consiste no volume necessário para conter toda a substância do organismo numa única concentração em nosso plasma. É calculada da seguinte forma (27):

$$V_d = \frac{\text{Quantidade total de droga no corpo}}{\text{Concentração sanguínea da droga}}$$

- Meia-vida ($t_0 \frac{1}{2}$), que é o tempo necessário para que a concentração plasmática de um fármaco seja reduzida para metade (28).

A biotransformação é definida como a metabolização do fármaco em compostos, chamados de metabólitos, pelo organismo a partir de reações químicas, mediadas, geralmente, por enzimas. Pode acontecer em diversas regiões no corpo, principalmente no fígado e rim (27–29).

Por fim, temos a eliminação, em que o fármaco e seus metabólitos são retirados do organismo, geralmente por meio da urina (eliminação renal), bile ou fezes (eliminação hepática) (27–29). Como parâmetros farmacocinéticos dessa fase, temos:

- Meia-vida de eliminação ($t \frac{1}{2}$), que é a taxa de remoção do fármaco da circulação sistêmica (28);
- *Clearance* ou depuração corresponde a concentração plasmática de forma estacionária durante uma administração contínua. Tendo em mente o dito, o *clearance* renal ou depuração renal (CL), comumente referido no meio médico apenas como *clearance*, corresponde a taxa de eliminação de fármaco pelos rins no ultrafiltrado. Seu cálculo é feito pela equação abaixo (29):

$$Cl = \frac{\text{Concentração do soluto na urina} \times \text{Velocidade do fluxo urinário}}{\text{Concentração do soluto no plasma}}$$

- Coeficiente de *sieving* (Sc) é definido pela relação entre a concentração de um soluto no ultrafiltrado e no plasma. É encontrado a partir das seguintes fórmulas (30,31):

$$Sc = \frac{\text{Concentração do soluto ultrafiltrado}}{\text{Concentração do soluto no plasma}} = \frac{\text{Clearance do soluto}}{\text{Taxa de filtração glomerular}}$$

Piperacilina-tazobactam

A piperacilina-tazobactam é associação de dois agentes bactericidas: uma penicilina (piperacilina) e um inibidor de β -lactamase (tazobactam) (27).

A piperacilina é uma penicilina de 4ª geração (atuam em gram-positivos e, principalmente, em gram-negativos), sendo antibiótico de escolha nas infecções por *Pseudomonas sp* e *Enterobactérias* gram-negativas. Por ser um β -lactâmico (possui

anel β -lactâmico em sua composição molecular) a penicilina interrompe a síntese da parede celular das bactérias. Isso ocorre devido a interação entre o anel e as proteínas ligadora de penicilinas (PBP), que são responsáveis pela síntese de peptidoglicanos da parede celular. Já o tazobactam, por ser um inibidor de β -lactamase, atua inibindo a ação dessa enzima, que atua degradando o anel β -lactâmico, encontrada em algumas bactérias resistentes a penicilina (32).

A piperacilina-tazobactam é administrada por infusão IV, durante 30 minutos, segundo a FDA. Quando associada à vancomicina, pode aumentar a potência nefrotóxica desse outro antibiótico (33).

Pode ser encontrada nas seguintes doses: 2,25 g, 3,375 g ou 4,5 g, na proporção de 1 g de piperacilina para 125 mg de tazobactam. Em relação a sua posologia, em geral, a dose diária total recomenda para um adulto ou criança acima de 12 anos é de 12 g de piperacilina e 1,5 g de tazobactam a cada 6 ou 8 h, durante mais ou menos 30 min. Em casos de infecções mais graves (p.ex.: infecções nosocomiais), é possível aumentar a dose para 18 e 2,25 g de piperacilina e tazobactam, respectivamente, por dia (33).

Possui boa biodisponibilidade sistêmica, principalmente em pulmões, mucosa intestinal, útero, ovários, tuba ovariana, fluido intersticial, vesícula biliar e bile. Se difunde pouco no líquido cefalorraquidiano (LCR) (32,33).

Entre 26 e 33% da piperacilina e de 31 a 32% da tazobactam se ligam a proteínas séricas, Entre 6 e 9% da piperacilina é metabolizada em metabolito desetilado pouco ativo e cerca de 22% do tazobactam é metabolizado em compostos inativos*.

A piperacilina tem como meia-vidas de 0,7 a 1,2 horas em adultos, enquanto tazobactam tem $t/2$ de 0,7 a 0,9 horas. O pico plasmático de ambos consiste em 30 minutos após início da infusão (33).

A eliminação de ambos os fármacos é de predomínio renal e, assim, proporcional a função renal: 68% da piperacilina é eliminada inalterada; 80% de tazobactam é eliminado inalterado sendo o restante eliminado como metabólito inativo. Entre 10 a 20% da piperacilina é eliminada nas fezes (33).

Meropenem-varbobactam

O meropenem-varbobactam é antibiótico formado pela associação entre um carbapenêmico (meropenem) e de um inibidor de β -lactamase (varbobactam) (27).

Os carbapenêmicos consiste em β -lactâmicos, tendo como mecanismo de ação a inibição da síntese da parede celular da bactéria. O meropenem possui um amplo espectro bactericida, sendo usado em infecções de bactérias gram-positivas e gram-negativas anaeróbicas, principalmente em infecções nosocomiais por *Pseudomonas sp.* Já o varbobactam, é um inibidor de β -lactamase, atuando de forma semelhante a tazobactam (34).

O meropenem-varbobactam é administrado por infusão IV num período de 3 horas. Não há evidências acerca de sua interação medicamentosa com vancomicina (35).

É encontrada apenas sob a dose de 4 g: 2g de meropenem e 2 g de vaborbactam. Em adultos com TFG ≥ 50 mL/min/1.73m², a dose usual consiste em 2 g de meropenem e de vaborbactam a cada 8 h (35).

Aproximadamente 2% do meropenem e 33% do varbobactam se ligam a proteínas plasmáticas. Uma pequena parte do meropenem pode sofrer hidrólise, sendo metabolizado em lactama, enquanto o varbobactam não sofre metabolização (35,36).

A meia vida do meropenem e do varbobactam são, respectivamente, 1,22 horas e 1,68 horas (35,36).

A eliminação de ambos os fármacos é de predomínio renal e, assim, proporcional a função renal: 40 a 60% do meropenem é eliminado de forma inalterada e 22% em produto hidrolisado inativo; de 75 a 95% do varbobactam é eliminado na urina inalterado. Cerca de 2% do meropenem é excretado nas fezes (35,36).

5. MÉTODOS

5.1. Desenho do estudo:

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura de estudos observacionais de coorte, transversais e caso-controle, ensaios clínicos e clínicos randomizados do uso de piperacilina/tazobactam e meropenem/varbobactam. Essa revisão tem a proposta de avaliar as interferências das condições críticas na farmacologia da droga estudada em especial nos pacientes com LRA enquanto estão submetidos a CRRT.

5.2. Critérios de inclusão:

5.2.1. Tipos de estudos:

Foram selecionados para o estudo observacionais descritivos, de coorte, transversais de caso-controle e ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados sobre farmacologia de piperacilina/tazobactam e de meropenem/varbobactam em pacientes com LRA enquanto estão submetidos a CRRT.

5.2.2. Tipos de participantes:

Artigos originais que incluíram pacientes com lesão renal aguda submetidos a uma forma de terapia de substituição renal contínua e com quadro de infecção bacteriana.

5.2.3. Tipos de intervenção:

Estudos nos quais houve administração de piperacilina/tazobactam e de meropenem/varbobactam como antibioticoterapia.

5.2.4. Desfechos clínicos:

- Desfecho primário: Comparar os parâmetros farmacocinéticos, como concentração máxima e mínima no plasma, volume de distribuição, meia-vida de eliminação, coeficiente de *sieving*, *clearance* total e *clearance* da CRRT, desses antibióticos no paciente com LRA, durante a CRRT, na prática clínica;
- Desfechos secundários:

- Relação entre as características da CRRT, como modalidade, material de filtro e sua área de superfície, com os parâmetros farmacocinéticos dos antibióticos após sua dose.
- Associação do grau de mortalidade do paciente crítico em CRRT, a partir do score do APACHE II, com os dados farmacocinéticos.

5.3. Critérios de exclusão:

Os critérios de exclusão foram: estudos publicados anteriormente ao ano 1990, estudos secundários. Relacionado as limitações por conta do idioma, foram excluídos do estudo os artigos que não estejam disponíveis em inglês, português e espanhol. Houve exclusão de qualquer outra disfunção renal que não siga as definições abordadas pelo KDIGO.

5.4. Estratégias de busca:

As buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE via PubMed, Scielo, The Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A combinação de descritores usados na busca incluiu termos do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS).

Essa revisão seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Item for Systematic Review and Metanalyses (PRISMA) statment*, atuando como o protocolo norteador do estudo (37).

A estratégia de busca eletrônica para a seleção dos estudos foi levantada pela associação dos seguintes descritores: (((Acute Kidney Injury OR Acute Renal Injury OR AKI OR Acute Renal Failure) AND (Renal Replacement Therapy OR Continuous Renal Replacement Therapy OR CRRT OR Continuous RRT OR Hemofiltration OR Hemodiafiltration)) AND (Intensive Care Unit OR ICU OR Critically Ill OR critical patient OR Sepsis OR Septic Shock)) AND (Tazobactam, Piperacillin OR Vaborbactam, Meropenem OR Meropenem OR Vaborbactam)) AND (Pharmacokinetics OR Pharmacokinetic OR Pharmacodynamics OR Pharmacodynamic). Outra estratégia realizada foi a procura manual de estudos presentes nas referências de artigos achados pela busca eletrônica e nas referências dos capítulos dos livros *Renal*

Pharmacotherapy: Dosage Adjustment of Medications Eliminated by the Kidneys e Antibiotic Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Considerations in the Critically Ill.

5.5. Seleção dos estudos:

Após a busca nas bases de dados das plataformas supracitadas, foram excluídos os artigos duplicados encontrados. Depois, a seleção prosseguiu em duas etapas: na primeira, foi concluída uma leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado pelo autor, a partir dos critérios de inclusão; e na segunda, os artigos restantes foram lidos na íntegra, com intuito de selecionar os artigos que foram incluídos para a revisão sistemática e a metanálise.

5.6. Extração de dados:

Os artigos escolhidos foram submetidos a uma análise integral, minuciosa e crítica, com objetivo de coletar os seguintes dados: sobrenome do autor; ano de publicação; desenho do estudo; posologia dos antibióticos e seus princípios farmacocinéticos, como concentração máxima e mínima no plasma, volume de distribuição, meia-vida de eliminação, coeficiente de *sieving*, *clearance* total e *clearance* pela CRRT; e método de CRRT de escolha. Cada componente antibiótico foi avaliado separadamente.

5.7. Avaliação da qualidade dos estudos:

As avaliações da qualidade dos estudos foram realizadas por meio: da ferramenta de Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés para estudos com ensaios clínicos; ou dos questionários *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para estudos de coorte e caso-controle (38,39).

A avaliação por meio da Colaboração Cochrane é feita através de sete domínios (geração da sequência aleatória – A; ocultação da alocação – B; cegamento de participantes e profissionais – C; cegamento de avaliadores de desfecho – D; desfechos incompletos – E; relato de desfecho seletivo – F; e outras fontes de vieses – G). Ao contemplarem esses domínios, os ensaios clínicos randomizados avaliados

tendem a minimizar a ocorrência de vieses de seleção (A, B), de performance (C), de detecção (D), de atrito (E), de relato (F) e outros (G). Para cada um desses critérios, a ferramenta categoriza o risco de viés em alto, baixo ou incerto (38).

O questionário da NOS avalia numa coorte: sua seleção; comparabilidade; e desfecho. O total do questionário sumariza 9 estrelas (pontos), sendo que: o máximo recebido em cada item das categorias seleção e desfecho é apenas 1 estrela; o máximo de estrelas na categoria comparabilidade são 2 estrelas. Os estudos de coorte que pontuarem 5 ou 6 estrelas possuem boa qualidade metodológica. Já quando pontuarem de 7 ou mais estrelas, a qualidade é excelente (39).

Já em relação a avaliação de um caso-controle, NOS dispõe de um outro questionário com os seguintes critérios a serem avaliados: seleção; comparabilidade; e exposição. O total do questionário sumariza também 9 estrelas, sendo que: o máximo recebido em cada item das categorias seleção e exposição é apenas 1 estrela; o máximo de estrelas na categoria comparabilidade são 2 estrelas. O sistema de pontuação da qualidade do estudo é idêntico a do questionário da NOS para coorte (39).

5.8. Aspectos éticos:

Não foi necessário submeter ao Comitê de Ética Médica (CEP) por esses estudo ser uma revisão sistemática de estudos já publicados e não envolver participantes.

6. RESULTADOS

Foram identificados 51 artigos na busca inicial – 42 reconhecidos através da pesquisa de banco de dados e 9 foram reconhecidos por outras fontes –, dos quais 19 foram selecionados para leitura integral e constituir a revisão sistemática. Não houve repetições de artigos devido ao PubMed ter sido a única plataforma que identificou a maioria dos descritores.

Durante a pré-seleção, 1 artigo foi eliminado por ser uma diretriz, 7 por serem revisões, 10 artigos eram irrelevantes para a pesquisa, 1 artigo incluía apenas população pediátrica e 1 em chinês. Já após a leitura íntegra, foram eliminados 17 artigos: 2 foram eliminados por apenas pacientes submetidos a SLED e 1 por incluir pacientes submetidos a EED; 6 por abordarem outros dados farmacocinéticos não relevantes para o estudo; 4 por não estudar outros dados farmacocinéticos de ATBs além da concentração; 1 por incluir pacientes com DRCT; 1 por incluir pacientes submetidos a transplante renal; 1 por não incluir dados numéricos da farmacocinética dos ATBs; e 1 por ser feito em ex-vivo (Figura 1). Os 15 estudos selecionados são observacionais.

As características dos estudos incluídos nessa revisão sistemática estão presentes na Tabela 1.

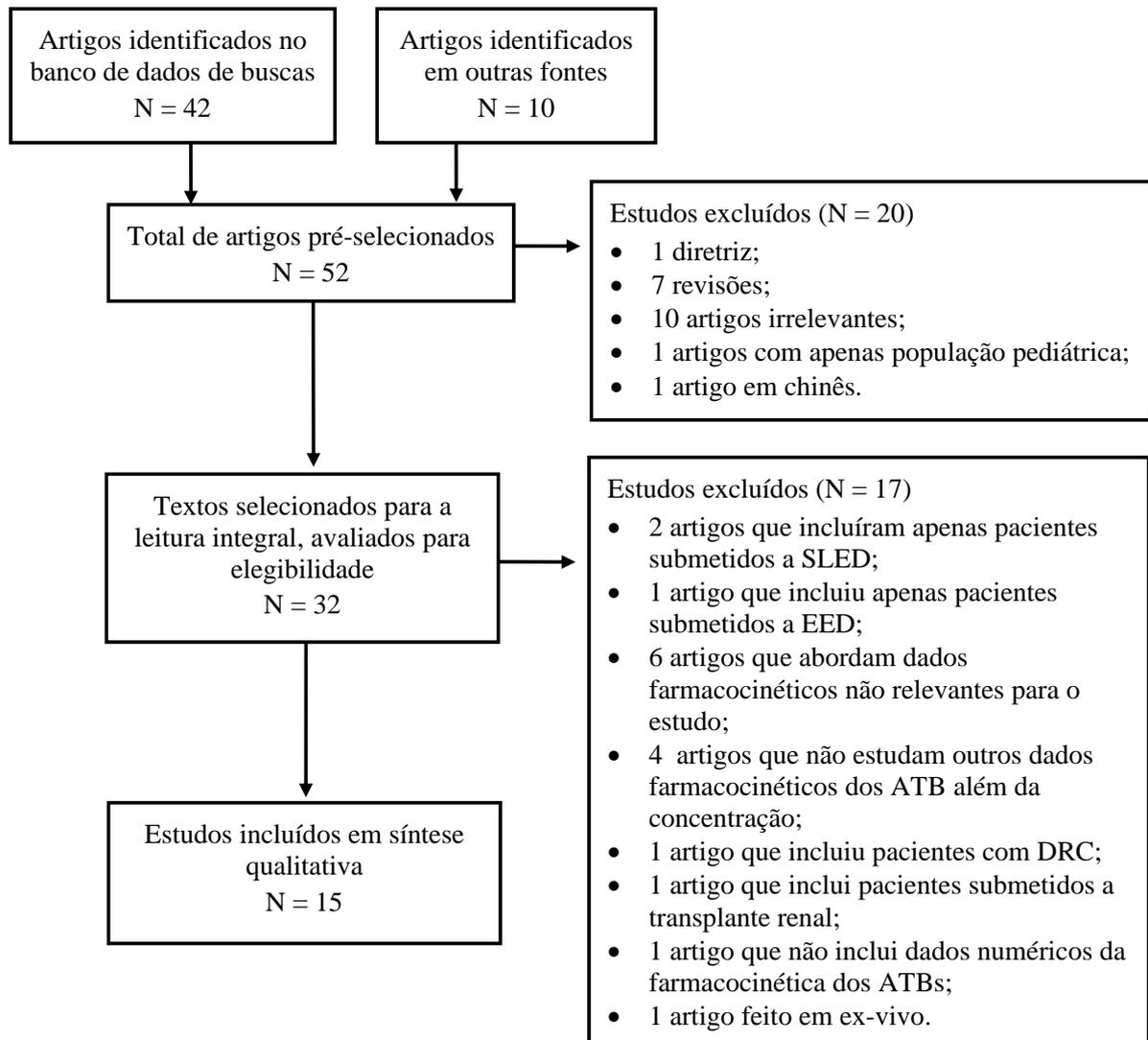
As amostras variam de 1 a 42 participantes (n° total de participantes = 180), com uma média de idade de $59,72 \pm 6,33$ anos e um predomínio da população masculina sobre a feminina numa proporção 29:16 (homens: mulheres). A média do peso ponderal, em kg, variou de 46,6 (28-61) à 70 ± 16 . Sete dos 15 estudos não incluíram a média do APACHE II - sistema de pontuação de mortalidade estimada (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II), sendo a média final dos 8 restantes igual a $21,33 \pm 9,55$ (18,40–53).

As modalidades de CRRT mais usadas como terapia de substituição renal na amostra foram: CVVH ($n = 8$); CVVHDF ($n = 7$); e CVVHD ($n = 3$). Poliacrilonitrila foi o material do filtro da CRRT mais usado dentre os outros, com valores da área da superfície dentre 0,43 e $2,15 \text{ m}^2$ (18,40–53).

Farmacocinética da piperacilina-tazobactam:

Dos 15 estudos selecionados, 33,3% analisaram os parâmetros farmacocinéticos da

Figura 1: Fluxograma dos artigos selecionados para o estudo



piperacilina e do tazobactam em pacientes com LRA submetidos a alguma forma de CRRT ($n = 5$). 26,7% dos 15 artigos avaliaram a farmacocinética da piperacilina e do tazobactam ($n = 4$) e 6,7% avaliaram somente a da piperacilina ($n = 1$) (40–44). As informações referentes aos parâmetros farmacocinéticos desses antibióticos se encontram na Tabela 2.

A posologia foi aplicada de forma multivariada a depender do estudo. A dose mais usada de piperacilina e tazobactam usadas, respectivamente, foram de 4 g ($n = 3$) e 500 mg ($n = 2$). A infusão dessas doses foi feita em 15 ($n = 1$), 20 ($n = 2$), 30 minutos ($n = 1$) num intervalo a cada 6, 8, 12 ou 24 horas, a depender do paciente das amostras.

Tabela 1: Características dos Estudos Seleccionados (n = 15)

Antibiótico/Autor	Dados do paciente					Configurações da CRRT				
	País	Nº de pacientes [M/F]	Idade	Peso, kg	APACHE II	Tipo de CRRT	Material do filtro	Área da superfície, m ²	Fluxo sanguíneo na CRRT, mL/min	Efluxo da CRRT, L/h ou mL/Kg/h
Piperacilina-tazobactam										
<i>Bauer et al [2012]</i> (40)	Estados Unidos	42 [25/17]	56,8 ± 15,5	95,1 ± 26,8	N/A	CVVHD e CVVHDF	Poliacrilonitrila e polietersulfona	0,6–0,9 e 1,5	N/A	25,7 (15,8)
<i>Mueller et al [2002]</i> (41)	Alemanha	8 [6/2]	66 ± 9	67 ± 21	N/A	CVVHD	Poliacrilonitrila	N/A	150	1,58 a 1,7
<i>Varghese et al [2014]</i> (42)	Austrália	10 [6/4]	54 (46-61)	83 (71-90)	33 (31-36)	CVVHDF	Poliacrilonitrila	1,05	200 e 250	3,0 a 3,9
<i>Arzuaga et al [2005]</i> (43)	Espanha	14 [11/3]	56,6 ± 6,9	75,6 ± 3,5	22 ± 2,8	CCVH	Poliacrilonitrila	0,9	150 a 220	1,62 ± 0,46 ^a 1,82 ± 0,26 ^b 1,2 ± 0,45 ^c
<i>Roger et al [2017]</i> (44)	Austrália	12 [10/2]	70 ± 16	77 ± 18	N/A	CVVHDF e CVVH	Polisulfona	1,9	203 (31) ^d 233 (42) ^e	31,5 (5,5) ^d 31,1 (9,2) ^e
Meropenem										
<i>Krueger et al [2003]</i> (45)	Alemanha	8 [5/3]	66,5 ± 9,4	79,6 ± 14,5	22,3 ± 3,2	CVVH	Poliacrilonitrila	0,9	10	1,6
<i>Giles et al [2000]</i> (18)	Reino Unido	10 [7/3]	64,9 ± 8,0	79,8 ± 18,5	26,7 ± 6,3	CVVH e CVVHDF	Poliacrilonitrila	0,9	150	2,0 a 3,0 ^d 1 a 1,2 ^e
<i>Tegeder et al [1999]</i> (46)	Alemanha	9 [4/5]	65,7 ± 13,2	N/A	N/A	CVVH	Poliacrilonitrila	N/A	150 a 170	1,1 a 1,15
<i>Ververs et al [2000]</i> (47)	Holanda	5 [1/4]	46,6 (28-61)	85,8 ± 11,8	N/A	CVVH	Poliacrilonitrila	0,43	200	1,61 ± 0,12
<i>Robatel et al [2003]</i> (48)	Suíça	13 [8/5]	60,5 ± 8,3	71,0 ± 16,3	N/A	CVVHDF	Poliacrilonitrila	0,9	119 ± 15	1,8 ± 0,5
<i>Thalhammer et al [1998]</i> (49)	Áustria	9 [6/3]	57,9 ± 5,7	86,7 ± 23,1	N/A	CVVH	Polisulfona	0,43	150	2,74 ± 0,37
<i>Krueger et al [1998]</i> (50)	Alemanha	9 [5/4]	54,2 ± 19,7	69,4 ± 9,7	22,3 ± 5,3	CVVHDF	Poliacrilonitrila	0,9	100	1,6
<i>Bilgrami et al [2010]</i> (51)	Austrália	10 [6/4]	57 (49-61)	70 (66-103)	25 (22-28)	CVVH	Poliacrilonitrila	2,15	250	4,0 e 6,0
<i>Isla et al [2005]</i> (52)	Espanha	20 [15/5]	56,2 ± 20,5	73,1 ± 16,7	19,4 ± 6,8	CVVH e CVVHDF	Poliacrilonitrila e polietersulfona	0,9 e 1,4	100 a 220	0,5 e 1,0 ^f 0,8 a 2,5 ^g
Meropenem-vaborbactam										
<i>Kufel et al [2019]</i> (53)	Estados Unidos	1 [1/0]	60	76	N/A	CVVHD	Polietersulfona	1,6	250	3

CRRT: Terapia de substituição renal contínua (Continuous Renal Replacement Therapy); CVVHD: Hemodiálise venovenosa contínua; CVVH: Hemofiltração venovenosa contínua; CVVHDF: Hemodiafiltração venovenosa contínua; APACHE II: Sistema de classificação II de fisiologia aguda e doenças crônicas (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II).

a: Pacientes com $CL_{CR} < 10$ mL/min; b: Pacientes com CL_{CR} de 10-50 mL/min; c: Pacientes com $CL_{CR} > 50$ mL/min;

d: Pacientes submetidos a CVVHDF; e: Pacientes submetidos a CVVH;

f: Fluxo dialisado na CVVH; g: Fluxo ultrafiltrado na CVVH ou na CVVHDF;

* A nomenclatura do efluxo da CRRT depende da modalidade da terapia: na CVVHD, é apenas o fluxo dialisado; na CCVH, é apenas o fluxo ultrafiltrado; na CVVHDF, é a soma de ambos

Um dos estudos optou por uma infusão de ataque com 4,5 g de piperacilina-tazobactam, seguida por infusão contínua de 500 mg/h durante 24 horas (40–44).

Dentre os estudos avaliados, 26,7% avaliaram a concentração máxima ($n = 4$) e 13,3% avaliaram a concentração mínima de piperacilina e tazobactam no plasma. 20% analisaram o volume de distribuição desses antibióticos em níveis séricos e o coeficiente de *sieving*/peneiração ($n = 3$, para os dois parâmetros) e 26,7% observaram a meia-vida de eliminação ($n = 4$). Desses 5 estudos, todos observaram os níveis do *clearance* total e da CRRT de piperacilina e tazobactam (40–44).

É importante destacarmos que, em 2 artigos desses 5 que analisaram a farmacocinética da piperacilina-tazobactam, houve uma múltipla análise de alguns parâmetros farmacocinéticos. *Roger et al.* observou C_{max} , CL_{total} e CL_{CRRT} da piperacilina plasmática em 2 grupos amostrais: pacientes submetidos a CVVHDF; e a CVVH. Já *Arzuaga et al.* avaliou C_{max} , Sc , $t_{1/2}$, CL_{total} e CL_{CRRT} da piperacilina e do tazobactam plasmáticos em 3 grupos amostrais: pacientes com $CL_{CR} < 10$ mL/min; CL_{CR} de 10 a 50 mL/min; e $CL_{CR} > 50$ mL/min (40–44).

Farmacocinética do meropenem-vaborbactam:

Diferente da piperacilina-tazobactam, a associação do meropenem-vaborbactam se configura como uma terapêutica recente ao cenário médico. Assim, apenas 6,7% dos artigos selecionados analisaram os parâmetros dessa associação *in vivo* em pacientes com LRA submetidos a CRRT ($n = 1$) (53). 60% restante dos estudos avaliaram somente a farmacocinética da meropenem, que o uso, fora a associação meropenem-vaborbactam, já é bem conhecida e preconizada ($n = 9$) (18,45–52).

As informações referentes aos parâmetros farmacocinéticos desses antibióticos se encontram na Tabela 3.

A posologia do meropenem e do vaborbactam foi um pouco mais padronizada quando comparada com a dos fármacos anteriores. A dose de meropenem variou entre 500 mg ($n = 5$), 1 g ($n = 7$) e 2 g ($n = 1$). Já a de vaborbactam foi somente 1 g ($n = 1$). A infusão dessas doses foi feita em 5 ($n = 1$), 15 ($n = 1$), 20 ($n = 1$), 25 ($n = 1$), 30 minutos ($n = 4$), num intervalo a cada 6, 8, 12 horas, a depender do paciente das amostras (18,45–53).

Tabela 2: Média dos Parâmetros Farmacocinéticos da Piperacilina e do Tazobactam em Pacientes Submetidos a CRRT (n = 5)

Antibiótico/Autor	Dose	Intervalo	C _{max}	C _{min}	V _d	Sc	t _½	CL _{total}	CL _{CRRT}
Piperacilina									
<i>Bauer et al</i> (40)	3 g ou 2 g	30 min, a cada 6/8/12 h	115 (62,1)	54,8 (35,2)	0,43 (0,26)	N/A	5,8 (3,6)	4,71 (3,73)	1,99 (0,89)
<i>Mueller et al</i> (41)	4 ou 2 g	15 min, a cada 8/12/24 h	N/A	N/A	0,31 ± 0,07	0,34 ± 0,25	4,3 ± 1,2	2,8 (1,6–13,2)	1,32 ± 0,3
<i>Varghese et al</i> (42)	4 g	20 min, a cada 8 h	210,5 (161,5-229)	64,3 (49-68,9)	0,42 (0,29-0,49)	1,08 (0,91-1,1)	6,4 (4,6-8,7)	5,1 (4,2-6)	2,5 (2,3-3,1)
<i>Arzuaga et al</i> ^{a,b,c} (43)	4 g	20 min, a cada 6/8 h	365,6 ± 232,3 ^a 244,5 ± 122,1 ^b 160,6 ± 93,2 ^c	N/A	N/A	0,34 ± 0,25	7,8 ± 4,2 ^a 4,2 ± 2,3 ^b 2,6 ± 0,8 ^c	3 ± 3,18 ^a 5,43 ± 1,79 ^b 15,9 ± 9,13 ^c	0,68 ± 0,39 ^a 0,73 ± 0,79 ^b 0,28 ± 0,19 ^c
<i>Roger et al</i> ^{d,e} (44)	4,5 g* + CI de 500 mg/h	Por 24 h	80,5 ± 27,4 ^d 104,8 ± 39,2 ^e	N/A	N/A	N/A	N/A	7,5 (5,9-11,2) ^d 4,7 (4,5–9,6) ^e	3,0 (2,7–3,2) ^d 2,6 (1,9–3,0) ^e
Tazobactam									
<i>Bauer et al</i> (40)	375 mg ou 250 mg	30 min, a cada 6/8/12 h	16,3 (16,4)	9 (12,6)	0,5 (0,56)	N/A	7,8 (6,3)	5,01 (5,19)	2,14 (1,06)
<i>Mueller et al</i> (41)	500 mg ou 250 mg	15 min, a cada 8/12/24 h	N/A	N/A	0,24 ± 0,09	0,64 ± 0,19	5,6 ± 1,3	1,77 (1,32-3,54)	17,0 ± 5,0
<i>Varghese et al</i> (42)	500 mg	20 min, a cada 8 h	29,5 (27,9-32)	12,3 (7,7-13,7)	0,32 (0,24-0,36)	1,13 (1,01-1,22)	7,3 (4,6-11,8)	3,8 (3,3-4,2)	2,5 (2,3-3,2)
<i>Arzuaga et al</i> ^{c,d,e} (43)	500 mg	20 min, a cada 6/8 h	38,4 ± 13,4 ^a 31,5 ± 5,1 ^b 15,7 ± 6,6 ^c	N/A	N/A	0,78 ± 0,28	7,9 ± 3,0 ^a 4,1 ± 0,9 ^b 5,0 ± 3,8 ^c	3,02 ± 2,29 ^a 4,09 ± 1,57 ^b 10,8 ± 4,43 ^c	1,25 ± 0,75 ^a 1,31 ± 0,57 ^b 1,17 ± 0,91 ^c

a: Pacientes com CL_{CR} < 10 mL/min ; b: Pacientes com CL_{CR} de 10-50 mL/min; c: Pacientes com CL_{CR} > 50 mL/min;

d: Pacientes submetidos a CVVHDF; e: Pacientes submetidos a CVVH; *: 4,5 g é a dose da combinação piperacilina-tazobactam;

C_{max}: Concentração máxima (mg/L); C_{min}: Concentração mínima (mg/L); V_d: Volume de distribuição (L/kg); Sc: Coeficiente de *sieving*/peneiração; t_½ = meia vida de eliminação (h); CL_{total}: Clearance total (L/h); CL_{CRRT}: Clearance da terapia de substituição renal contínua (L/h); CI: Infusão contínua.

Tabela 3: Média dos Parâmetros Farmacocinéticos do Meropenem e do Vaborbactam em Pacientes Submetidos a CRRT (n = 10)

Antibiótico/Autor	Dose	Intervalo	C _{max}	C _{min}	V _d	Sc	t ½	CL _{total}	CL _{CRRT}
Meropenem									
<i>Krueger et al [2003] (45)</i>	500 mg	30 min, a cada 12 h	39,49 ± 10,52	2,4 ± 1,5	0,28 ± 0,07	0,91 ± 0,10	3,63 ± 0,77	4,97 ± 1,29	1,46 ± 0,48
<i>Giles et al (18)</i>	1 g	Bolus 5 min, a cada 12 h	N/A	N/A	0,35 ± 0,10	0,93 ± 0,06	5,16 ± 1,83	4,30 ± 1,38	4,24 ± 1,45
<i>Tegeuder et al (46)</i>	500 mg	30 min, a cada 8 ^a /12 ^b h	44,7 ± 10,4 ^a 38,9 ± 9,7 ^b	7,3 ± 1,3 ^a 11,9 ± 0,7 ^b	N/A	1,17 ± 0,11	8,7 ± 3,5	3,12 ± 0,50	1,32 ± 0,28
<i>Ververs et al (47)</i>	500 mg	30 min, a cada 12 h	24,5 ± 7,2	3,0 ± 0,9	0,37 ± 0,15	0,63 ± 0,25	6,37 ± 1,96	4,57 ± 0,89	1,03 ± 0,42
<i>Robatel et al (48)</i>	500 mg ou 1 g	25 min, a cada 8/12 h	34,7 (23 %) ^c 59,4 (16 %) ^d	4,1 (141 %) ^c 7,6 (86 %) ^d	N/A	0,65 (29 %)	5,13 (35 %)	4,48 (41 %)	1,62 (29 %)
<i>Thalhammer et al (49)</i>	1 g	15 min, a cada 8 h	28,1 ± 2,5	6,6 ± 1,5	N/A	1,09 ± 0,10	2,33 ± 0,38	8,62 ± 1,11	2,98 ± 0,49
<i>Krueger et al [1998] (50)</i>	1 g	30 min, a cada 12 h	103,2 ± 45,9	9,6 ± 3,8	0,26 ± 0,09	N/A	4,53 ± 1,35	3,18 ± 1,01	1,82 ± 0,12
<i>Bilgrami et al (51)</i>	1 g	A cada 8 h	56,6 (49,7-65,7)	7,6 (6,2-12,9)	0,37 (0,32-0,46)	0,93	4,32 (2,9-6,02)	6,0 (5,2-6,2)	3,5 (3,4-3,9)
<i>Isla et al (52)</i>	500 mg, 1 g ou 2 g	20 min, a cada 6/8 h	30,39 ± 10,30 ^e 43,29 ± 20,10 ^f 34,71 ± 18,55 ^g	7,74 ± 5,44 ^e 4,43 ± 2,33 ^f 0,98 ± 1,56 ^g	0,57 ± 0,29 ^e 0,37 ± 0,10 ^f 1,31 ± 0,90 ^g	N/A	3,72 ± 0,82 ^e 2,73 ± 0,68 ^f 1,51 ± 0,52 ^g	9,01 ± 4,55 ^e 8,06 ± 3,43 ^f 63,88 ± 39,73 ^g	1,62 ± 0,41 ^e 1,93 ± 0,43 ^f 0,21 ± 0,34 ^g
<i>Kufel et al (53)</i>	1 g	A cada 8 h	35,0	15,8	N/A	N/A	6,38	N/A	N/A
Vaborbactam									
<i>Kufel et al (53)</i>	1 g	A cada 8 h	44,1	31,8	N/A	N/A	16,81	N/A	N/A

a: Dosagem em intervalos de 8 horas; b: Dosagem em intervalos de 12 horas;

c: Pacientes que receberam 500 mg de meropenem IV; d: Pacientes que receberam 1 g de meropenem IV;

e: Pacientes com CL_{CR} < 10 mL/min; f: Pacientes com CL_{CR} de 10-50 mL/min; g: Pacientes com CL_{CR} > 50 mL/min;

C_{max}: Concentração máxima (mg/L); C_{min}: Concentração mínima (mg/L); V_d: Volume de distribuição (L/kg); Sc: Coeficiente de *sieving*/peneiração; t ½ = meia vida de eliminação (h); CL_{total}: Clearance total (L/h); CL_{CRRT}: Clearance da terapia de substituição renal contínua (L/h); CI: Infusão contínua.

Cerca de 60% dos estudos avaliaram a concentração máxima e mínima de meropenem no plasma ($n = 9$). Ainda em relação aos estudos que avaliaram os parâmetros do meropenem, 40% analisaram o volume de distribuição sérica ($n = 6$) e 46,7% analisaram o coeficiente de *sieving* ($n = 7$). 60% quantificaram o *clearance* de meropenem total e da CRRT. Todos os 10 estudos observaram a meia-vida de eliminação do meropenem (18,45–53).

Desses 10 estudos, 3 realizaram uma análise múltipla dos parâmetros farmacocinéticos do meropenem. *Tegeder et al.* examinou C_{max} e C_{min} em 2 grupos de amostra: pacientes que receberam 500 mg de meropenem IV a cada 8 horas; e a cada 12 horas. *Robatel et al.* avaliou também C_{max} e C_{min} em 2 grupos amostrais: pacientes que receberam meropenem IV 500 mg; e meropenem IV 1 g. Por fim, *Isla et al.* analisou C_{max} , C_{min} , V_d , $t_{1/2}$, CL_{total} e CL_{CRRT} em 3 grupos populacionais: : pacientes com $CL_{CR} < 10$ mL/min; CL_{CR} de 10 a 50 mL/min; e $CL_{CR} > 50$ mL/min (18,45–53).

Qualidade dos estudos observacionais:

Em relação a qualidade dos estudos observacionais selecionados, encontramos sua avaliação a seguir na Tabela 4. A descrição detalhada dos critérios utilizados para a distribuição das estrelas é apresentada na legenda.

Tabela 4: Avaliação da qualidade dos artigos conforme o questionário da Newcastle-Ottawa Scale – NOS (n = 15)

Autor do estudo	Seleção			Comparabilidade		Desfecho / exposição			Pontuação
	1	2	3	4	5	6	7	8	
<i>Bauer et al</i> (40)	★	-	★	★	-	-	★	★	5/9
<i>Mueller et al</i> (41)	★	-	★	★	-	★	★	★	6/9
<i>Varghese et al</i> (42)	★	-	★	★	-	-	★	★	5/9
<i>Arzuaga et al</i> (43)	★	-	★	★	★★	-	★	★	7/9
<i>Roger et al</i> (44)	★	-	★	★	★	-	★	★	6/9
<i>Krueger et al</i> [2003] (45)	★	-	★	★	-	★	★	★	6/9
<i>Giles et al</i> (18)	★	-	★	★	★	★	★	★	7/9
<i>Tegeder et al</i> (46)	★	-	★	★	★	-	★	★	6/9
<i>Ververs et al</i> (47)	★	★	★	★	-	★	★	-	6/9
<i>Robatel et al</i> (48)	★	-	★	★	★	★	★	★	7/9
<i>Thalhammer et al</i> (49)	★	-	★	★	-	★	★	★	6/9
<i>Krueger et al</i> [1998] (50)	★	-	★	★	-	★	★	★	6/9

Autor do estudo	Seleção			Comparabilidade		Desfecho / exposição			Pontuação
	1	2	3	4	5	6	7	8	
<i>Bilgrami et al (51)</i>	★	-	★	★	-	★	★	★	6/9
<i>Isla et al (52)</i>	★	★	★	★	★★	★	★	★	9/9
<i>Kufel et al (53)</i>	-	-	★	★	-	-	★	-	3/9

Recebem estrelas, por cada critério, a **coorte** que apresentar as seguintes descrições: 1) A coorte exposta foi verdadeira mente ou pouco representativa da média na comunidade; 2) Seleção da coorte não exposta da mesma comunidade; 3) Informações sobre a dose de ATB, o método de CRRT e a coleta dos parâmetros farmacocinéticos; 4) Desfechos farmacocinéticos analisados não devem estar presentes no início do estudo; 5) Presença de análises multivariadas que inclua grupos amostrais diferentes – caso a diferença esteja na função renal, ganha 2 estrelas; 6) Avaliação do desfecho de modo independente; 7) Estudos que acompanharam paciente num período de até 24 h – final definido pela revisão; 8) Pelo menos 80% dos pacientes foram acompanhados até o final ou se foi comentando a ausência de perda significativa.

Recebem estrelas, por cada critério, o **caso-controle** que apresentar as seguintes descrições: 1) Casos definidos com validação independente; 2) Série de casos obviamente repetitivos ou consecutivos; 3) Seleção do controle na comunidade; 4) Desfechos não devem estar presente no controle previamente; 5) Presença de análises multivariadas que inclua grupos amostrais diferentes – caso a diferença esteja na função renal, ganha 2 estrelas; 6) Exposição confiável por meio de registros seguros ou cegamento do caso/controle; 7) Mesmo parâmetros avaliados em dos casos e controle; 8) Mesma taxa de “não-resposta” para os casos e controle.

7. DISCUSSÃO

O presente estudo consiste na primeira revisão sistemática brasileira que descreve a farmacocinética de antibióticos em pacientes com lesão renal aguda, enquanto estão submetidos a terapia de substituição renal contínua, além de se consagrar também o primeiro estudo a avaliar e comparar os desempenhos farmacocinéticos no uso de piperacilina-tazobactam, meropenem e meropenem-vaborbactam nesse grupo alvo.

Embora o levantamento de dados acerca da farmacocinética dos antibióticos em pacientes críticos com LRA seja um dos pilares da monitorização do tratamento intensivo, principalmente naqueles submetidos a CRRT, há uma falta numa padronização dos parâmetros comparados (54). Além disso, existem poucas evidências do uso de varbobactam nesse perfil de paciente crítico.

É importante ressaltarmos que cada componente farmacológico do antibiótico assume biodisponibilidade, mecanismos de ação, metabolização e eliminação distintas. Assim, a análise de cada substância do antibiótico foi descrita separadamente, respeitando suas singularidades. Tal fenômeno facilitou a seleção de estudos que o paciente somente foi medicado com meropenem, pois o uso de meropenem associado ao vaborbactam se configura como uma escolha de antibioticoterapia recente no cenário médico atual (36).

Conforme o esperado, nos estudos, foram observados, no mínimo, 3 dos 7 parâmetros farmacocinéticos – C_{max} , C_{min} , V_d , $t_{1/2}$, Sc , CL_{total} , CL_{CRRT} – dos respectivos fármacos (piperacilina, tazobactam, meropenem e varbobactam) (18,45–53). Ademais, dos 7 parâmetros avaliados por essa revisão, CL_{total} e CL_{CRRT} foram os mais prevalentes, não aparecendo apenas em 1 dos estudos selecionados (53).

Ao analisar os dados observados em cada estudo é possível estabelecer uma correlação entre a dose administrada no paciente, a CRRT de escolha e a farmacocinética de cada composto. Essa correlação independe do antibiótico de escolha, sendo presente tanto em pacientes que receberam piperacilina-tazobactam, meropenem ou meropenem-vaborbactam.

Em pacientes submetidos a mesma modalidade de CRRT, na qual é usado o mesmo material de filtro, o tamanho da área de superfície da membrana filtradora influencia no CL_{CRRT} : quanto maior a área, maior o *clearance*. Por conseguinte, também

aumenta o CL_{total} e o Sc . Por exemplo, pacientes submetidos a CVVH com uma membrana de área de superfície igual a $2,15\text{ m}^2$ apresentaram um CL_{CRRT} de $3,5\text{ L/h}$, CL_{total} de $6,0\text{ L/h}$ e Sc de $0,93$; já aqueles que a CVVH possuía membrana com $0,9\text{ m}^2$ e $0,43\text{ m}^2$ apresentaram, respectivamente, CL_{CRRT} de $1,46\text{ L/h}$ e de $1,03\text{ L/h}$, CL_{total} de $4,97\text{ L/h}$ e de $4,57\text{ L/h}$ e Sc de $0,91$ e de $0,63$ (45,47,51).

É possível observar tal relação nos gráficos presentes no Apêndice A.

Outrossim, é observado em apenas um dos estudos a relação proporcional entre a intensidade do CRRT, representada pela sua taxa do efluxo, e a eliminação do fármaco pela urina, representada pelo *clearance* do CRRT (18). Assim, quanto maior o fluxo de efluente do CRRT, maior o CL_{CRRT} (18,55,56).

Dessa forma, pode-se concluir a necessidade de ajuste na dose caso haja um mudança na área da membrana ou na taxa do efluxo da CRRT. Manter a dose usual, nessas situações, implicaria num uso ineficaz da potência microbica do antibiótico, em que uma aumento na área ou no efluxo do CRRT aumentaria a chance de tornar a concentração do fármaco, no organismo, subterapêutica (57).

Quanto a posologia dos antibióticos usados nos estudos, caso haja um aumento na dose administra no paciente, haverá também um aumento na C_{max} e C_{min} , na duração da $t_{1/2}$ e no CL_{total} , enquanto a V_d se mantém relativamente constante (45,48,50). Em *Robatel et al*, pacientes que receberam 500 mg e 1 g de meropenem possuem, em média, respectivamente, C_{max} de $34,7\text{ mg/L}$ e $59,4\text{ mg/L}$, C_{min} de $4,1\text{ mg/L}$ e $7,6\text{ mg/L}$ (48). Já ao compararmos *Krueger et al (2003)* com *Krueger et al (1998)*, em que foram administradas, respectivamente, 500 mg e 1 g de meropenem, encontramos como parâmetros respectivos de cada artigo: C_{max} de $39,49\text{ mg/L}$ e $103,2\text{ mg/L}$; C_{min} de $2,4\text{ mg/L}$ e $9,6\text{ mg/L}$; $t_{1/2}$ de $3,63\text{ h}$ e $4,53\text{ h}$; por fim, V_d de $0,28\text{ L/kg}$ e $0,26\text{ L/kg}$ (45,50). Dessa forma, um aumento na dose do antibiótico nesses pacientes não implicaria em alterações significativas no V_d ao ponto de acelerar a eficácia do medicamento.

Com a mesma posologia na administração de piperacilina-tazobactam, foi observado que os pacientes submetidos a uma modalidade específica da CRRT – CVVHDF, possuíam, em média, menor C_{max} e maior CL_{total} e CL_{renal} quando comparado aos submetidos a uma outra modalidade – CVVH. Todavia, não há evidências literárias e clínicas que afirmem um melhor desfecho terapêutico farmacológico dos antibióticos quando comparado as modalidades de CRRT (44).

Ainda referente a posologia, caso seja administrado a mesma dosagem de um fármaco no paciente com LRA em CRRT em intervalos de tempo diferentes, teremos flutuações nas concentrações da droga no organismo. Dito isso, quanto menor o intervalo de tempo para uma mesma dose, maior será a C_{max} e menor a C_{min} . Demais diferenças em outros parâmetros não foram observados. Por exemplo, pacientes submetidos a 500 mg de meropenem, em intervalos de 8 h e 12 h, respectivamente, apresentaram como média C_{max} de 44,7 mg/L e 38,9 mg/L, e C_{min} de 7,3 mg/L e 11,9 mg/L (46).

Dessa maneira, a escolha da posologia dos antibióticos (dosagem e intervalo entre as doses) em questão deve ser feita com base na disfunção renal do paciente e se ele está ou não sob TSR. No paciente com disfunção renal, por conta das novas alterações farmacocinéticas, deve-se, preferencialmente, aumentar o intervalo entre as administrações do fármaco. Além disso, é possível também reduzir a dose administrada (35,58–63).

Nos casos em que o paciente esteja sob CRRT, é preferível administrar a dose apropriada, a depender da sua demanda renal, após tal procedimento terapêutico (35). Devido a boa eliminação via renal desses fármacos e seus metabólicos, o *clearance* da droga (CL_{droga}) é o principal parâmetro a ser investigado para sabermos se a dose administrada foi a apropriada para estabelecer a concentração de fármaco ideal para eficácia terapêutica (33,42). Assim, nesses pacientes, CL_{droga} é influenciado pelas variáveis do CRRT, como taxa de efluxo – o ideal fica entre 1,5 e 3 L/h –, tipo de filtro e a modalidade da substituição renal (64).

Podemos observar os esquemas da posologia da piperacilina-tazobactam, meropenem e meropenem-vaborbactam na Tabela 5, encontrada no Apêndice B.

Outro achado observado nos estudos foi o aumento das C_{max} (43) e C_{min} (52) dos antibióticos em pacientes com maior grau da disfunção renal secundária a LRA, enquanto estão submetidos a CRRT. Do mesmo modo, também houve aumento na $t_{1/2}$ e redução no V_d , e no CL_{total} . Isso é esperado nessa situação pois, nesses pacientes, em que há um maior grau de LRA, ocorre uma redução na capacidade filtradora e excretora dos rins (43,52). Diante disso, há: uma maior retenção na curva de concentração do fármaco no organismo, refletindo o aumento em C_{max} e C_{min} ; uma distribuição mais plena da mesma dose do fármaco no sangue, reduzindo o V_d ; retardo

na eliminação da droga pelos rins, elevando a $t_{1/2}$ e reduzindo o CL_{total} . O CL_{CRRT} tende a ser menor em pacientes com melhor função renal, embora ele não seja maior em pacientes com pior grau de LRA (3,8,28,29).

Sobre os antibióticos de uso, o meropenem em monoterapia apresentou maior número de evidências relatadas quando administrados em pacientes com LRA submetidos a CRRT (18,45–52). No entanto, as evidências mais atuais são aquelas referentes ao uso de piperacilina-tazobactam nesse perfil de pacientes (40–44). A associação de meropenem com vaborbactam se configura como a opção terapêutica mais recente, sendo aprovada seu uso em 2017 (35). Assim, ainda há poucas evidências quanto ao seu uso, principalmente quando administradas na população estudada pelos artigos da revisão (53).

No que se refere aos parâmetros farmacocinético, o V_d^{TZ} nos pacientes com CRRT foi, na maioria dos estudos, o menor, quando comparado às demais substâncias (18,40–42,45,47,50–52). No entanto, estudos em voluntários saudáveis, em pacientes com diversos graus de disfunção renal e em pacientes submetidos a TSR intermitente (*Intermittent Renal Replacement Therapy* ou IRRT), o V_d^{TZ} , em média, foi o maior, enquanto o V_d^{PI} e o V_d^{MN} são relativamente iguais (65–68).

Já em relação ao coeficiente de sieving, o Sc^{TZ} possui, discretamente, o maior valor (18,41–43,45–49,51). Em estudos feitos em pacientes em uso de IRRT, a mesma observação foi evidenciada, além de valores relativamente equivalente no Sc^{PI} e Sc^{MN} (65,66).

Da mesma forma, a $t_{1/2}^{TZ}$ é relativamente a maior, quando comparada com as demais, tanto nos estudos selecionados como em pacientes que não estão submetidos a TSR (18,40–43,45–53).

Por fim, em relação aos *clearance* medidos em cada estudo, em geral, foi observado uma relação inversa entre o CL_{total} e o CL_{CRRT} . Em relação ao total, em média, o CL_{total}^{MN} foi o maior e o CL_{total}^{TZ} o menor. Já no da CRRT, o maior foi o CL_{CRRT}^{TZ} e o menor o CL_{CRRT}^{MN} (18,40–52). Esse mesmo achado sobre o *clearance* foi relatada em voluntários saudáveis, em pacientes com disfunção renal sem TSR e em IRRT (65–68).

Como apenas 1 artigo que observa a farmacocinética do meropenem-vaborbactam no paciente crítico em CRRT foi selecionado para a revisão, não foi possível realizar uma comparação dinâmica dos parâmetros. Contudo, é possível inferir que, numa mesma dose de 1 g, o vaborbactam apresentou maiores C_{max} , C_{min} e $t_{1/2}$ (53). Embora ainda escassa as evidências sobre o uso desse medicamento em paciente com LRA em CRRT, há evidências que compara os parâmetros farmacocinéticos dessa droga em pacientes com DRCT e em modelos *ex-vivo* em CRRT (69,70). Em voluntários saudáveis e em pacientes com disfunção renal leve, moderada, grave e com DRCT: $CL_{total}^{MN} > CL_{CRRT}^{VB}$; $CL_{renal}^{MN} > CL_{renal}^{VB}$ (paciente com DRCT não possui CL_{renal}); $C_{max}^{MN} < C_{max}^{VB}$; e $V_d^{MN} < V_d^{VB}$ (69). Em modelos *ex-vivo*, foi observado que o $Sc^{MN} > Sc^{VB}$, independente da taxa de efluxo do CRRT, caso seja escolhido a mesma modalidade de CRRT com a mesma membrana de filtração (70).

Não foi evidenciado relevância terapêutica entre a correlação do grau da escala de APACHE II com os parâmetros farmacocinéticos dos antibiótico (18,42,43,45,50–52).

Limitação

O presente estudo apresentou como limitações: 1) não foram incluídos estudos presentes em demais plataformas de buscas, em outros idiomas além do português, inglês e espanhol; 2) durante a busca de artigos, não foram encontrados estudos em países em desenvolvimento, selecionando apenas os referentes a pacientes na Europa Central, EUA e Austrália; 3) a falta de uma padronização nos parâmetros farmacológicos analisados em cada artigo, para que seja facilitado uma avaliação comparativa; 4) foi feito uma conversão dos valores de *clearance* – para mL/min –, e da taxa de efluxo do CRRT – para L/h – que pôde ter influenciado na avaliação comparativa dos dados, porque não existiu um consenso entre as medidas de grandeza nos artigos; 5) alguns estudos trouxeram em seus dados a médio dos parâmetros com seu desvio padrão, enquanto outros preferiram usar como dados a mediana com o intervalo interquartil; 6) os dados coletados incluíam diversas modalidades de CRRT e posologias diferentes, o que pode ter reduzido a precisão na comparação dos parâmetros farmacocinéticos dos antibióticos; 7) em grande maioria dos artigos, o grupo-alvo incluso foi significativamente pequeno (em média $12 \pm 9,29$);

e 8) há uma escassez relacionada as evidência do uso de meropenem-vaborbactam em pacientes críticos enquanto estão submetidos CRRT.

8. CONCLUSÃO

Em síntese, essa revisão sistemática apresenta uma comparação analítica entre os parâmetros farmacocinéticos de piperacilina, tazobactam, meropenem e vaborbactam no organismo de pacientes com LRA enquanto eles estão submetidos a CRRT. Apesar das limitações apresentadas, principalmente referente as limitadas evidências acerca do meropenem-vaborbactam nos pacientes durante sua CRRT, conclui-se que o CL_{total} da droga se comporta de forma relativamente proporcional à C_{max} , C_{min} e V_d e inversa ao $t_{1/2}$. Além disso, foi observado na maioria dos estudos o reajuste na dose dos antibióticos secundário ao grau de disfunção renal, sendo preferível reduzir a dosagem do antibiótico e/ou aumentar o intervalo de tempo das administrações da dose.

Embora exista diversos estudos que observam os desfechos farmacocinéticos de antibióticos em pacientes com disfunção renal, ainda é desafiador estabelecer uma única padronização acerca dos dados coletados, assim como sua medida de grandeza para análise farmacocinética.

Diante do esperado, esse estudo também serve como incentivo para a comunidade de pesquisadores, clínicos e farmacêuticos continuarem a descrever e avaliar os dados farmacocinéticos dos antibióticos – sobretudo naqueles mais recentes no cenário médico –. Ademais, é necessário fomentar a pesquisa sobre análise farmacocinética de antibióticos em pacientes com LRA ou DRC no Brasil e na América Latina, visto que vivemos em região endêmica susceptível a uso mais frequente de antibióticos, visto que países em desenvolvimentos possuem uma maior prevalência de quadro infecciosos quando comparado com os desenvolvidos (71).

Tal informação pode otimizar o processo terapêutico farmacológico e de substituição renal do paciente, além melhorar o prognóstico quanto a LRA.

REFERÊNCIAS:

1. Barbieri S, Feltracco P, Michieletto E, Basso I, Spagna A, Giron G. Demand and availability of Intensive Care beds from October 1996 to December 2001. *2003;69(December 2001)*.
2. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, Connolly B, Diaz J V, Dorman T, et al. What is an intensive care unit ? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care [Internet]. 2017;37:270–6*. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.07.015>
3. Yu L, Santos BFC dos, Burdmann E de A, Suassuna JHR, Batista PBP. Diretrizes da AMB - Sociedade Brasileira de Nefrologia - Insuficiência Renal Aguda. *Soc Bras Nefrol [Internet]. 2007;(11):24*. Available from: https://arquivos.sbn.org.br/uploads/Diretrizes_Insuficiencia_Renal_Aguda.pdf
4. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI Commentary KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis [Internet]. 2014;63(5):713–35*. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>
5. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis [Internet]. 2018;72(1):136–48*. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.021>
6. Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 20th editi. J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo JL, editor. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
7. Kes P, Jukić NB. Acute kidney injury in the intensive care unit. *Bosn J Basic Med Sci. 2010;10(SUPPL. 1):8–12*.
8. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1–138*.

9. Selli JM, Médicale R, Ayzac L. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units : results from a multicenter prospective epidemiological survey. 2002;1411–8.
10. Report S. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. Annu Epidemiol Rep Commun Dis Eur. 2019;(October).
11. Padoveze MC, Magno C, Branco C. Infecções relacionadas à assistência à saúde : desafios para a saúde pública no Brasil Healthcare-associated infections : challenges to public health in Brazil. Rev Saúde Pública. 2014;48(6):995–1001.
12. Giacomini Matheus Gomes, Lopes Márcia Valéria Caldeira Angelucci, Gandolfi Joelma Villafanha LSMA. Choque séptico : importante causa de morte hospitalar após alta da unidade de terapia intensiva. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2015;27(1):51–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2015000100051&lng=en
13. Cruz MG, Athayde De Oliveira Dantas JG, Levi TM, De Rocha MS, De Souza SP, Boa-Sorte N, et al. Septic versus non-septic acute kidney injury in critically ill patients: Characteristics and clinical outcomes. Rev Bras Ter Intensiva. 2014;26(4):384–91.
14. Lewis SJ, Mueller BA, Wheatley MJ. Antibiotic Dosing in Critically Ill Patients Receiving CRRT: Underdosing is Overprevalent. Semin Dial. 2014;27(5):441 a 445.
15. Dellinger RP, Editor S. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Crit Care Med. 2009;37(3):840–51.
16. Fissell WH. Antimicrobial Dosing in Acute Renal Replacement. Adv Chronic Kidney Dis [Internet]. 2013;20(1):85–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2012.10.004>
17. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections A Risk Factor for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. Chest [Internet]. 1999;115(2):462–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.2.462>

18. Giles LJ, Jennings AC, Thomson AH, Creed G, Beale RJ, Mcluckie A. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med.* 2000;28(3):632–7.
19. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 43, *Intensive Care Medicine.* Springer Berlin Heidelberg; 2017. 304–377 p.
20. MARTINS, M. A. et al. *Clínica Médica: Doenças hematológicas, oncologia, doenças renais e geniturinárias (vol.3).* 2ª edição. Barueri, SP: Manole Ltda.; 2016.
21. GOLDMAN, Lee; SCHAFER A. *Goldman-Cecil Medicina.* 25ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018. 3.332 p.
22. Alan S.L. Yu, Glenn M. Chertow, Valérie A. Luyckx, Philip A. Marsden, Karl Skorecki and MWT. *Brenner and Rector's The Kidney.* 11th editi. Elsevier; 2020.
23. Tolwani A. Continuous Renal-Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2012;
24. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy. *Chest.* 2019;155(3):626–38.
25. Organization WH. Health care without avoidable infections: The critical role of infection prevention and control. 2016.
26. Hanretty AM, Ishminder K, Evangelista AT, Morre II WS, Enache A, Cies JJ. Pharmacokinetics of the Meropenem Component of Meropenem-Vaborbactam in the Treatment of KPC -Producing *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection in a Pediatric Patient. *Am Coll Clin Pharm J.* 2018;38(12):87–91.
27. WHALEN K. *Farmacologia Ilustrada.* 6ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2016.
28. Brunton LL. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica.* Goodman & Gilman. 12ª edição. Porto Alegre: Mc Graw Hill/Artmed; 2012.

29. Rang, H.P; Dale M. Farmacologia. 8ª edição. Elsevier Ltd; 2016.
30. Sellarés VL, Gómez JML. Principios Físicos en Hemodiálisis [Internet]. Nefrología al día. Principios Físicos en Hemodiálisis. 2019. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/188>.
31. Gomersall C. Haemofiltration [Internet]. The Dept of Anaesthesia & Intensive Care, The Chinese University of Hong Kong (CUHK). 2014. Available from: [http://www.aic.cuhk.edu.hk/web8/Renal replacement therapy - CVVH.htm](http://www.aic.cuhk.edu.hk/web8/Renal_replacement_therapy_-_CVVH.htm)
32. Letourneau AR. Penicillin, antistaphylococcal penicillins, and broad-spectrum penicillins. Up To Date. 2020.
33. Piperacilina sódica + Tazobactam sódico [Internet]. São Paulo: Eurofarma. 2017 [cited 2021 Apr 20]. Available from: https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2017/05/Tazobactam_Piperacilina.pdf
34. Letourneau AR. Combination beta-lactamase inhibitors, carbapenems, and monobactams. Up To Date. 2020.
35. VABOMERE (meropenem and vaborbactam) [Internet]. Teramo: Facta Farmaceutici, S.p.A. 2017 [cited 2021 Apr 20]. p. 1–24. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209776lbl.pdf
36. Patel TS, Pogue JM, Mills JP, Kaye KS. Meropenem-vaborbactam: A new weapon in the war against infections due to resistant Gram-negative bacteria. *Future Microbiol.* 2018;13(9):971–83.
37. Galvão, Taís Freire; Pansani, Thais de Souza Andrade; & Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises : A recomendação PRISMA *. *Rev Epidemiol e Serviços Saúde.* 2015;24(2):335–42.
38. Pedrosa A, Carvalho V De, li VS, José A, lii G. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Rev Diagnóstico Trat.* 2013;18(1):38–44.
39. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M TP. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2019.

40. Bauer SR, Salem C, Connor MJ, Groszek J, Taylor ME, Wei P, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Piperacillin-Tazobactam in 42 patients treated with Concomitant CRRT. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):452–7.
41. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Hickstein H, Francke A, Pertschy A, Schulz M, et al. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in anuric intensive care patients during continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(5):1557–60.
42. Varghese JM, Jarrett P, Boots RJ, Kirkpatrick CMJ, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in plasma and subcutaneous interstitial fluid in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014;43(4):343–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.01.009>
43. Arzuaga A, Maynar J, Gascón AR, Isla A, Corral E, Fonseca F, et al. Influence of renal function on the pharmacokinetics of piperacillin/ tazobactam in intensive care unit patients during continuous venovenous hemofiltration. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(2):168–76.
44. Roger C, Cotta MO, Muller L, Wallis SC, Lipman J, Lefrant JY, et al. Impact of renal replacement modalities on the clearance of piperacillin-tazobactam administered via continuous infusion in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017;50(2):227–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.018>
45. Krueger WA, Neeser G, Schuster H, Schroeder TH, Hoffmann E, Heining A, et al. Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Chemotherapy.* 2003;49(6):280–6.
46. Tegeder I, Neumann F, Bremer F, Brune K. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration. 1999;50–7.
47. Ververs TFT, Van Dijk A, Vinks SATMM, Blankestijn PJ, Savelkoul TJF, Meulenbelt J, et al. Pharmacokinetics and dosing regimen of meropenem in

- critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med.* 2000;28(10):3412–6.
48. Robatel C, Decosterd LA, Biollaz J, Eckert P, Schaller MD, Buclin T. Pharmacokinetics and Dosage Adaptation of Meropenem during Continuous Venovenous Hemodiafiltration in Critically Ill Patients. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(12):1329–40.
 49. Thalhammer F, Schenk P, Burgmann H, El Menyawi I, Hollenstein UM, Rosenkranz AR, et al. Single-dose pharmacokinetics of meropenem during continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(9):2417–20.
 50. Krüger W, Schröder TH, Hutchinson M, Hoffmann E, Dietrich HJ, Heining A, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure treated by continuous hemodiafiltration. *Pneumologie.* 1999;53(4):247.
 51. Bilgrami I, Roberts JA, Wallis SC, Thomas J, Davis J, Fowler S, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(7):2974–8.
 52. Isla A, Maynar J, Sánchez-Izquierdo JÁ, Gascón AR, Arzuaga A, Corral E, et al. Meropenem and continuous renal replacement therapy: In vitro permeability of 2 continuous renal replacement therapy membranes and influence of patient renal function on the pharmacokinetics in critically ill patients. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(11):1294–304.
 53. Kufel WD, Eranki AP, Paolino KM, Call A, Miller CD, Mogle BT. In vivo pharmacokinetic analysis of meropenem/vaborbactam during continuous venovenous haemodialysis. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(7):2117–8.
 54. Blanco V, Hernandorena C, Scibona P, Belloso W, Musso C. Acute Kidney Injury Pharmacokinetic Changes and Its Impact on Drug Prescription. *Healthcare.* 2019;7(1):10.
 55. Valtonen M, Tiula E, Takkunen O, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of the piperacillin/tazobactam combination during continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J*

- Antimicrob Chemother. 2001;48(6):881–5.
56. Valtonen M, Tiula E, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(5):701–4.
 57. Shaw AR, Mueller BA. Antibiotic Dosing in Continuous Renal Replacement Therapy. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2017;24(4):219–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2017.05.004>
 58. Patel N, Scheetz MH, Drusano GL, Lodise TP. Identification of optimal renal dosage adjustments for traditional and extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing regimens in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):460–5.
 59. Thabit AK, Grupper M, Nicolau DP, Kuti JL. Simplifying Piperacillin/Tazobactam Dosing: Pharmacodynamics of Utilizing Only 4.5 or 3.375 g Doses for Patients With Normal and Impaired Renal Function. *J Pharm Pract.* 2017;30(6):593–9.
 60. Burger R, Guidi M, Calpini V, Lamoth F, Decosterd L, Robatel C, et al. Effect of renal clearance and continuous renal replacement therapy on appropriateness of recommended meropenem dosing regimens in critically ill patients with susceptible life-threatening infections. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3413–22.
 61. Golightly LK, Teitelbaum I, Kiser TH, Levin DA, Barber GR, Jones MA, et al. *Renal Pharmacotherapy.* 2013.
 62. Ahmed N, Jen SP, Altshuler D, Papadopoulos J, Pham VP, Dubrovskaya Y. Evaluation of Meropenem Extended Versus Intermittent Infusion Dosing Protocol in Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med.* 2020;35(8):763–71.
 63. Yu Z, Pang X, Wu X, Shan C, Jiang S. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(7):1–11.
 64. Jamal JA, Roberts DM, Udy AA, Mat-Nor MB, Mohamad-Nor FS, Wallis SC, et al. Pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients receiving continuous

- venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015;46(1):39–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.02.014>
65. Lewis SJ, Kays MB, Mueller BA. Use of Monte Carlo Simulations to Determine Optimal Carbapenem Dosing in Critically Ill Patients Receiving Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy. *J Clin Pharmacol*. 2016;(February):1277–87.
 66. Jang SM, Gharibian KN, Lewis SJ, Fissell WH, Tolwani AJ, Mueller BA. A Monte Carlo Simulation Approach for Beta-Lactam Dosing in Critically Ill Patients Receiving Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(10):1254–65.
 67. Johnson CA, Halstenson CE, Kelloway JS, Shapiro BE, Zimmerman SW, Tonelli A, et al. Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in patients with renal disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;51(1):32–41.
 68. Sörgel F, Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother*. 1993;31:39–60.
 69. Rubino CM, Bhavnani SM, Loutit JS, Lohse B, Dudley MN, Griffith DC. Single-dose pharmacokinetics and safety of meropenem-vaborbactam in subjects with chronic renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(3):1–10.
 70. Sime FB, Pandey S, Karamujic N, Parker S, Alexander E, Loutit J, et al. Ex vivo characterization of effects of renal replacement therapy modalities and settings on pharmacokinetics of meropenem and vaborbactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(10):1–10.
 71. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2011 Jan;377(9761):228–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673610614584>
 72. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Trocóniz IF, Soraluze A, Maynar J, Sánchez-Izquierdo JÁ, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin and

- tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: Application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(1):180–9.
73. Shotwell MS, Nesbitt R, Madonia PN, Gould ER, Connor MJ, Salem C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of extended infusion versus short infusion piperacillin-tazobactam in critically ill patients undergoing CRRT. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(8):1377–83.
74. Merrem IV ®. Cheshire: AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 2016.
75. Beumier M, Casu GS, Hites M, Seyler L, Cotton F, Vincent JL, et al. B-Lactam Antibiotic Concentrations During Continuous Renal Replacement Therapy. *Crit Care.* 2014;18(3).
76. Jamal JA, Mat-Nor MB, Mohamad-Nor FS, Udy AA, Wallis SC, Lipman J, et al. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015;45(1):41–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.09.009>

APÊNDICE A:

Gráfico 01: Relação proporcional entre a área da superfície da membrana filtradora da CRRT e o CL_{Total} em pacientes submetidos a CVVH com filtro de poliácilonitrila nos pacientes com LRA em uso de meropenem.

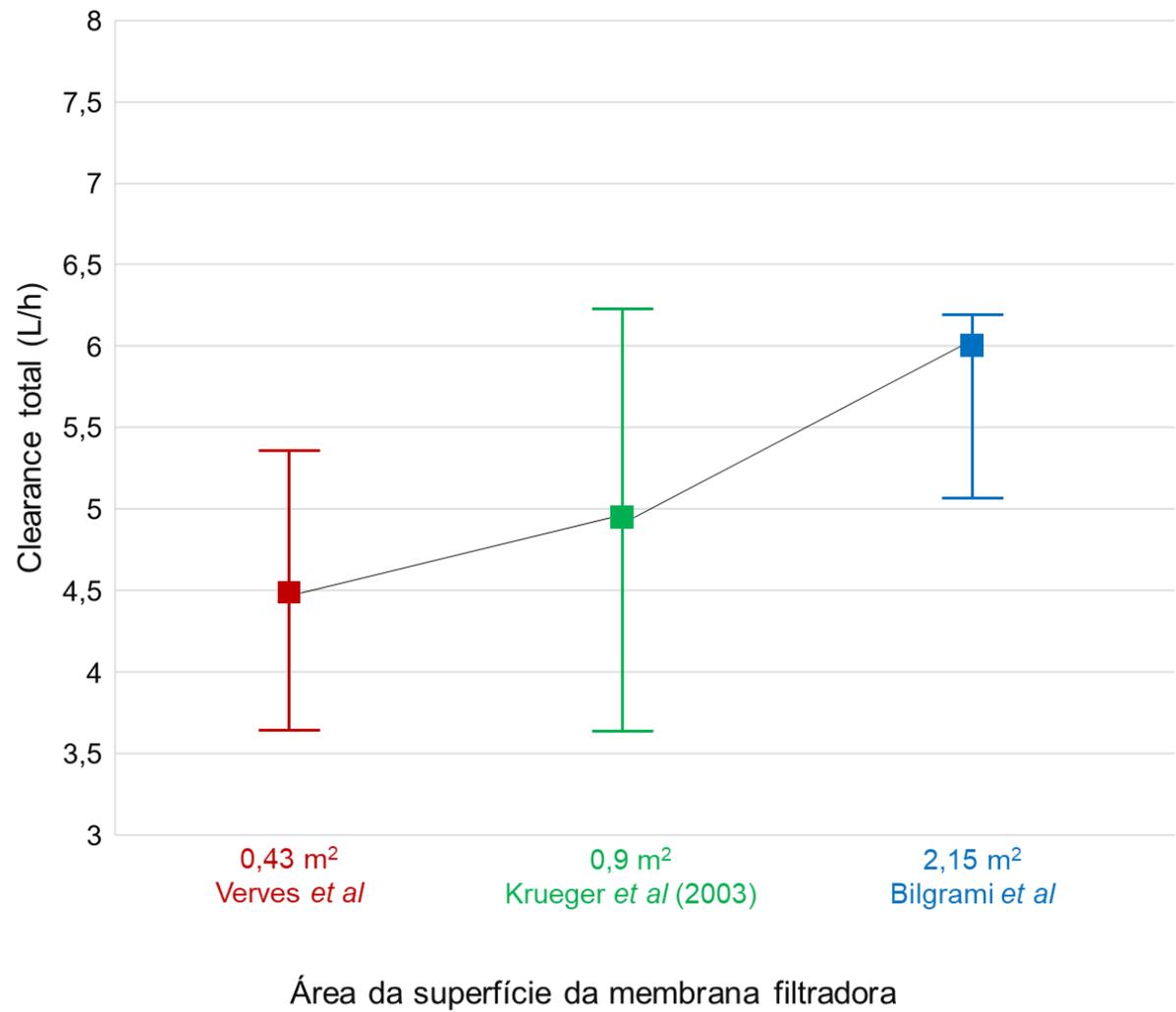


Gráfico 02: Relação proporcional entre a área da superfície da membrana filtradora da CRRT e o CL_{CRRT} em pacientes submetidos a CVVH com filtro de poliacrilonitrila nos pacientes com LRA em uso de meropenem.

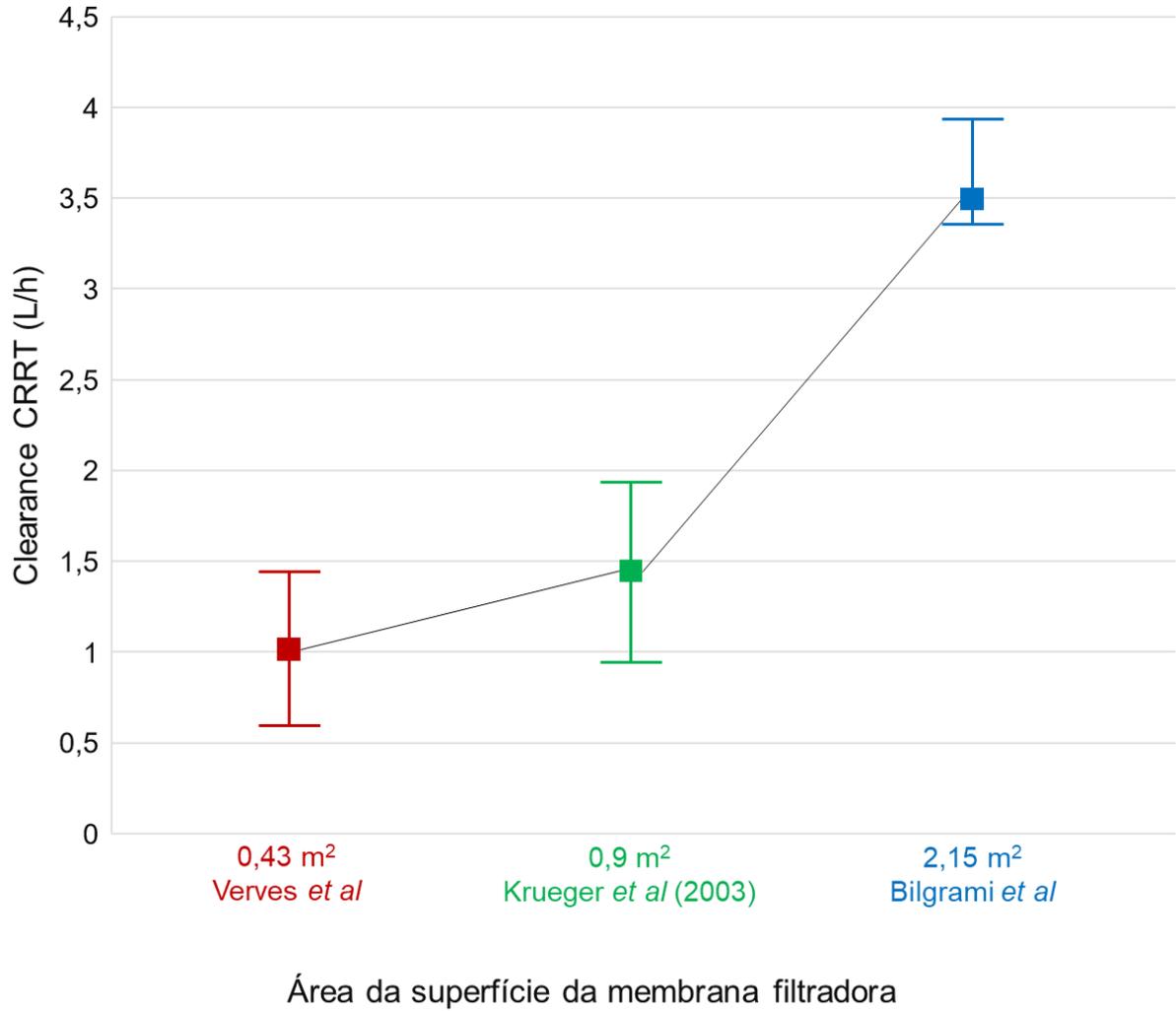
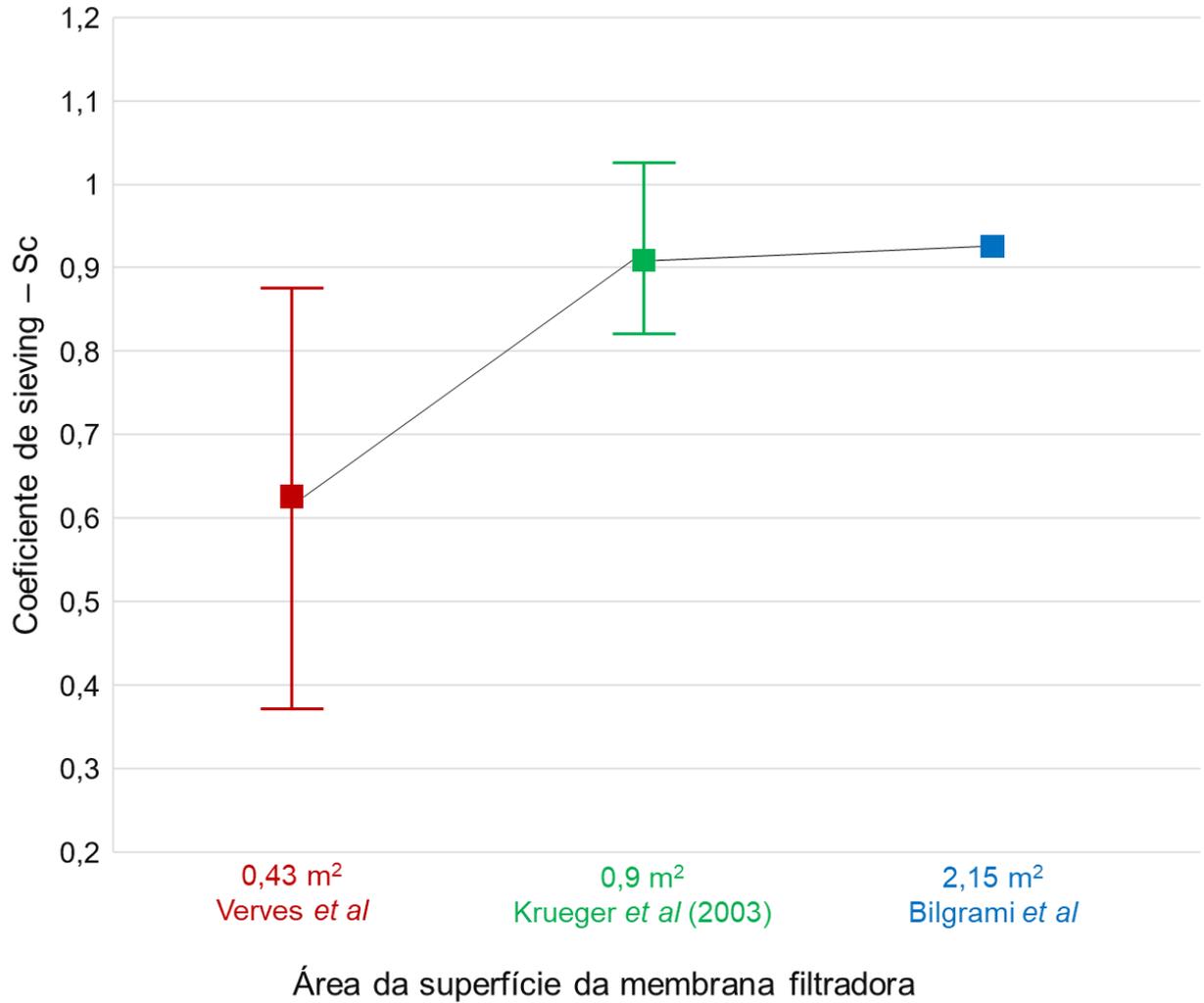


Gráfico 03: Relação proporcional entre a área da superfície da membrana filtradora da CRRT e o Sc em pacientes submetidos a CVVH com filtro de poliacrilonitrila nos pacientes com LRA em uso de meropenem.



APÊNDICE B:

Tabela 5: Posologia dos antibióticos presentes nos estudos em relação a disfunção renal e ao uso de CRRT

Função renal [CL_{Cr} TFG]	Opção A	Opção B	Em CRRT
Piperacilina-tazobactam (33,42,43,58,59,64,72,73)			
> 40 mL/min	3,375 g a cada 6 h	4,5 g a cada 6 h	4,5 g a cada 8 h
20 a 40 mL/min	2,25 g a cada 6h	4,5 g a cada 8 h OU 3,375g a cada 6 h	OU 4,5 g de dose de ataque + 2,25 g a cada 6 h
< 20 mL/min	2,25 g a cada 8 h	4,5 a cada 12 h OU 3,375 a cada 8 h	OU 4,5 g de dose de ataque + 9 g por dia
Meropenem (46,49,61–63,74–76)			
> 50 mL/min	1 g a cada 8 h	2 g a cada 8 h	1 g de dose de ataque +
> 25 a 50 mL/min	1 g a cada 12 h	2 g a cada 12 h	0,5 a 1g a cada 8 h
10 a 25 mL/min	0,5 g a cada 12 h	1 g a cada 12 h	OU
< 10 mL/min	0,5 g por dia	1 g por dia	1 g a cada 12 h
Meropenem-vaborbactam (35)			
> 40 mL/min OU ≥ 50	4 g a cada 8 h	N/A	O reajuste da dose deve ser administrado após a CRRT
20 a 39 mL/min 30 a 49 mL/min/1,73 m ³	2 g a cada 8 h	N/A	
10 a 19 mL/min 15 a 29 mL/min/1,73 m ³	2 g a cada 12 h	N/A	
< 10 mL/min < 15 mL/min/1,73 m ³	1 g a cada 12 h	N/A	

Fonte: Elaboração a partir de achados dos seguintes trabalhos presentes na referência (33,35,42,43,46,49,58,59,61–64,72–76)