

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FARMACOCINÉTICA DO MEROPENEM INFUNDIDO POR 3 HORAS EM
PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS EM TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA
CONTÍNUA

FABIANE LEUSIN

Porto Alegre

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FARMACOCINÉTICA DO MEROPENEM INFUNDIDO POR 3 HORAS EM
PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS EM TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA
CONTÍNUA

FABIANE LEUSIN

Orientador: Dr. Fernando Saldanha Thomé
Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências
Médicas, UFRGS, como requisito para
obtenção do título de Mestre

Porto Alegre

2012

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos que amo incondicionalmente, meus companheiros e razão do meu viver.

Agradecimentos

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, pela oportunidade de ensino e qualificação profissional.

Ao Prof. Dr. Fernando Saldanha Thomé pela oportunidade, orientação, auxílio e confiança ao longo desta jornada.

Aos meus familiares, que mesmo longe, sempre me incentivaram e me apoiaram.

Ao meu namorado Tobias, pela compreensão, auxílio, dedicação e amor.

A todos meus amigos, em especial do Grupo de Pesquisa Clínica em Nefrologia (Crônicos e Transplantados), pela amizade, atenção e apoio dado.

Em especial as farmacêuticas Carmen Pilla, Vanelize Zortéa, Dayandi da Silva, Dr. Elvino Barros e a enfermeira da UTI Cássia Morsch, que auxiliaram no desenvolvimento deste estudo.

A todos colaboradores da UTI que se demonstraram sempre prestativos.

A todos que me auxiliaram indiretamente: funcionários do HCPA, em especial da UTI e do Serviço de Nefrologia e residentes do Serviço de Nefrologia.

A todos vocês, muito obrigado!

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

Resumo

A terapia renal substitutiva contínua (TRSC) é amplamente utilizada em pacientes criticamente enfermos com insuficiência renal aguda (IRA). O meropenem é um carbapenêmico usado em pacientes críticos que tem uma atividade antibacteriana dependente do tempo. O objetivo do estudo foi avaliar a farmacocinética do meropenem infundido em três horas em pacientes submetidos à TRSC. Estudamos as concentrações plasmáticas e de efluente em cinco pacientes submetidos à TRSC. As amostras foram coletadas em momentos 0, 30 min, e 1, 2, 4, 6 e 8 horas após o início de uma infusão de 3 horas. As determinações de meropenem foram feitas por cromatografia líquida de alta eficiência. Quatro pacientes do sexo masculino e um feminino, idade de $53,0 \pm 19,7$ (23 a 80 anos), $62,1 \pm 10,6$ kg, foram estudados. Parâmetros farmacocinéticos apresentados em mediana (amplitude): concentrações plasmáticas, 34,86mg / L (10,08-139,27); tempo de meia vida ($t_{1/2}$), 1,8 h (1,4-3,0); volume de distribuição (Vd), 8,29 L (5,8-15,3); depuração total (Dep_t) 3,98 L / h (2,51-4,35); concentração máxima (Cmax) 48,5 mg/L (37,0-105,8); concentração mínima (Cmin) 20,1 mg / L (14,0-16,6); constante de eliminação (K_{el}), 0,38 (0,34-0,43); área sob a curva de concentração *versus* tempo (AUC 0 a 8 h), 251,1 mg / Lh (229,7-398,4); (AUC de $0a\infty$), 275,1 mg /Lh (263,8-453,6).A depuração total pela TRSC variou de 8,46 a 18,33 ml/min. No efluente as concentrações máximas foram 24,35 e 74,81 mg /L. A eliminação de meropenem por TRSC é semelhante ao que é relatado pelo rim normal, quando é infundido por 3 horas a cada 8 h. Os níveis plasmáticos foram sempre acima do MIC

necessário. Podemos concluir que não houve necessidade de ajuste de dose do meropenem com a dose de TRSC prescrita.

PALAVRAS-CHAVE

FARMACOCINÉTICA, MEROPENEM, INSUFICÊNCIA RENAL AGUDA, TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL CONTÍNUA, HEMODIÁLISE

Abstract

Continuous renal replacement therapy (CRRT) is widely used in critically ill patients with acute kidney injury (AKI). Meropenem is a carbapenem used in critically ill patients, which has a time dependent antibacterial activity. The aim of the study was to assess the pharmacokinetics of meropenem on a 3-hour infusion in patients undergoing CRRT due to AKI.

We studied the plasmatic and effluent concentrations in five patients undergoing CRRT. The samples were collected at moments 0, 30 minutes, and 1, 2, 4, 6 and 8 hours after the beginning of the 3-hour infusion. The meropenem determinations were made through high performance efficiency liquid chromatography (HPLC).

Four male patients and one female patient, with a mean age of $53,0 \pm 19,7$ (23 to 80 years), weighing $62,1 \pm 10,6$ kgs were studied. Pharmacokinetic parameters presented in medians (range): plasmatic concentrations, 34.86mg / L (10,08-139,27); half-life ($t_{1/2}$), 1,8 h (1,4-3,0); volume of distribution (V_d), 8,29 L (5,8-15,3); total clearance (CLT) 3,98 L / h (2,51-4,35); (C_{max}) (maximum plasma concentration), 48,5 mg / L (37,0-105,8); C_{min} (minimum plasma concentration) 20,1 mg / L (14,0-16,6); elimination constant (K_{el}), 0,38 (0,34-0,43); area under the concentration versus time curve (AUC 0 a 8 h), 251,1 mg / Lh (229,7-398,4); (AUC 0 a ∞) 275,1 mg / Lh (263,8-453,6). In the effluent, the maximum concentrations varied from 24,35 to 74,81 mg/L, and the clearance from the therapy varied from 8,46 to 18,33 ml/min.

The elimination of meropenem through CRRT is similar to that of a normal kidney, given a 3-hour infusion every 8 hours. Plasmatic levels were always above the necessary MICs. We can conclude there was no need for dose adjustment of meropenem with the prescribed CRRT dose.

KEYWORDS

MEROPENEM, ACUTE KIDNEY INJURY, PHARMACOKINETICS-CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY, HEMODYALYSIS

Lista de Tabelas

Tabela 1. Sistema de classificação e estágios da lesão renal aguda.....	26
---	----

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura molecular do meropenem	18
--	----

Lista de Abreviaturas

SIGLA	Significado
TRSC	Terapia renal substitutiva contínua
IRA	Insuficiência renal aguda
CTI	Centro de terapia intensiva
min	minutos
h	horas
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
MIC	Concentração inibitória mínima
IV	Intravenoso
TGF	Taxa de filtração glomerular
DRC	Doença renal crônica
CVVHDF	Hemodiafiltração contínua
TRS	Terapia renal substitutiva
$T_{1/2}$	Tempo de meia vida
Vd	Volume de distribuição
Dep _t	Depuração total
C _{max}	Concentração máxima (pico)
C _{min}	Concentração mínima (vale)
Kel	Constante de eliminação
AUC	Área sob a curva
rpm	Rotações por minuto
%t	Porcentagem de tempo

Sumário

1 Introdução	15
2 Revisão da literatura.....	17
2.1 Meropenem	17
2.1.1 Apresentação	18
2.1.2 Mecanismo de ação	18
2.1.3 Indicações.....	20
2.1.4 Farmacocinética do meropenem.....	24
2.2 Insuficiência renal aguda.....	25
2.1.4 Insuficiência renal aguda na UTI.....	27
2.1.4 Farmacocinética em pacientes com IRA em hemodiálise	29
3 Justificativa.....	33
4 Objetivos	34
4.1 Objetivo principal.....	34
4.2 Objetivos secundários	34
5 Referências bibliográficas da revisão.....	35
6 ARTIGO EM INGLÊS	39
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
8 ANEXOS	62
Anexo I.....	62
Anexo II.....	63

1.Introdução

Terapia renal substitutiva contínua (TRSC) é comumente utilizada como um meio de apoio aos pacientes criticamente enfermos com insuficiência renal aguda severa e hemodinamicamente instáveis. A utilização de antibióticos nestes pacientes deve seguir alguns cuidados. Doses dos antibióticos utilizados em pacientes em hemodiálise, seja contínua ou intermitente, são diferentes daquelas utilizadas em pacientes com função renal normal ¹.

Não existem diretrizes abrangentes recentes que forneçam recomendações de dosagem de antibióticos para pacientes adultos ao receber TRSC ¹.

Dentre os antibióticos amplamente utilizados na Centro de Tratamento Intensivo (CTI) encontra-se o meropenem, um carbapenêmico com amplo espectro, de atividade antimicrobiana contra bactérias gram negativas e gram positivas, utilizado em infecções graves ²⁻⁴.

O meropenem mostra uma boa tolerância a altas doses e uma baixa incidência de efeitos colaterais, sendo muito útil no tratamento de infecções graves, onde altas dosagens de antibiótico são necessárias².

O meropenem, por ser um antibiótico carbapenêmico, tem seu efeito dependente do tempo de concentração da droga acima da concentração inibitória mínima (MIC) para uma bactéria suscetível. Vários microorganismos são suscetíveis a um MIC de 4 mcg/ml ou menos para o meropenem, com exceção do resistentes ⁴.

O conhecimento da farmacocinética e propriedades farmacodinâmicas dos antimicrobianos utilizados no manejo das infecções é essencial para a seleção e escolha dos regimes de dosagem terapêutica ¹.

Sendo assim, a TRSC é particularmente relevante para a terapia antimicrobiana, porque muitos pacientes criticamente doentes com insuficiência renal aguda e infecções graves necessitam de tratamento com um antimicrobiano. No entanto, em comparação com os dados sobre administração de antibióticos em pacientes submetidos à hemodiálise intermitente, há uma relativa escassez de dados publicados sobre dosagem de antibióticos durante TRSC em pacientes criticamente doentes. Além disso, a taxa de depuração do fármaco durante TRSC pode ser altamente variável em pacientes criticamente doentes ¹.

Existem vários estudos sobre a farmacocinética do meropenem seja em pessoas saudáveis, como em pacientes com IRA, com diversas dosagens e tempo de administração que podem variar de infusão em bolus, em 3 horas ou contínua⁵⁻¹².

Para melhor compreender a farmacocinética desta medicação em pacientes em TRSC com infusão de 3 horas, optou-se por realizar este estudo com a dosagem plasmática e do efluente de meropenem visando a adequação da terapia antibacteriana nestes pacientes uma vez que não há estudos sobre este regime de infusão de 3 horas em pacientes em TRSC.

2.REVISÃO DA LITERATURA

2.1 MEROPENEM

O meropenem é um antibiótico carbapenêmico de atividade antimicrobiana potente e de amplo espectro ^{6,13-15}. Atualmente os carbapenêmicos comercializados na maioria dos países: imipenem, meropenem, ertapenem e doripenem.

Antimicrobianos da classe dos carbapenêmico, são agentes antimicrobianos potentes e de amplo espectro de ação, caracterizados pela sua estabilidade frente às β lactamases¹⁶.

Os antibióticos β -lactâmicos, por causa de seu amplo espectro antimicrobiano e baixa toxicidade, estão entre as terapias de primeira linha para pacientes criticamente enfermos, especialmente quando há suspeita de uma infecção por Gram-negativos. No entanto, a eficácia dos antibióticos não é facilmente avaliada, uma vez que a resposta clínica é geralmente imperceptível antes de 48 horas de terapia. Além disso, a indisponibilidade de monitoramento de drogas terapêuticas de rotina para a grande maioria desses medicamentos faz com que seja difícil distinguir falha clínica, devido à subdosagem por falta de susceptibilidade *in vivo* do organismo¹⁷.

O meropenem é um derivado dimetilcarbamil pirrolidinil da tiamicina, que foi o primeiro carbapenêmico isolado em 1979 a partir do microorganismo *Streptomyces cattleya*, o qual apresentava toxicidade renal e instabilidade química mas que permitiu o estudo e desenvolvimento de outros derivados como o meropenem, imipinem, ertapenem, doripenem entre outros ^{5,18-21}.

Sua forma molecular é $C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ representada na figura a seguir e seu peso molecular é 384,46.

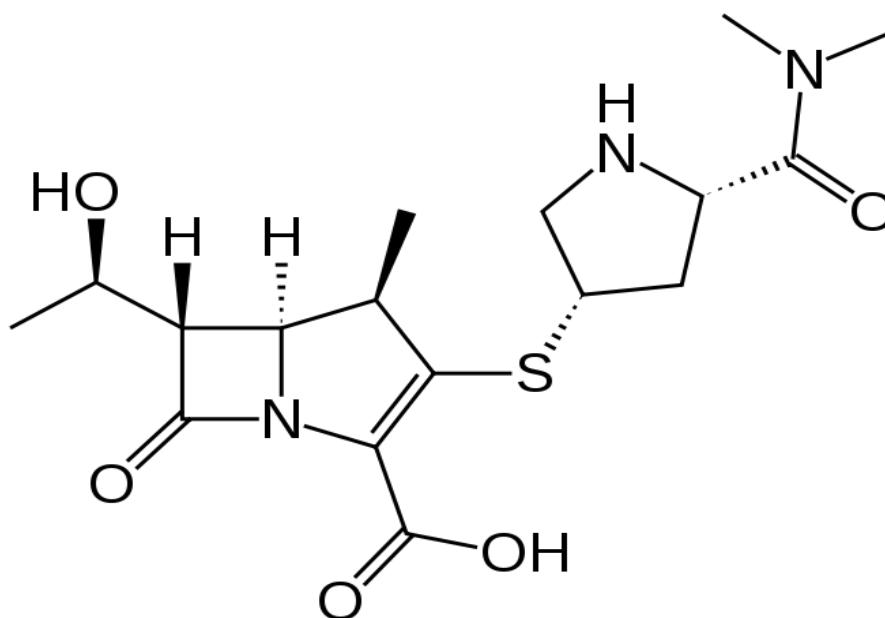


Fig-1: Estrutura molecular do meropenem

2.1.1 Apresentação

A apresentação farmacêutica é sólido, em pó, branco, cristalino e inodoro para diluição, em frascos ampolas de 500mg ou 1000mg para uso intravenoso ¹². A infusão intravenosa pode ser feita em 30min ou prolongada em até 3horas ^{12, 11}.

2.1.2 Mecanismo de ação

Sua ação bactericida é através da interferência com a síntese da parede celular bacteriana. A facilidade com que penetra nas células bacterianas, seu alto nível de estabilidade a todas as serinas beta-lactamases e sua notável afinidade pelas proteínas ligantes de penicilina explicam a potente atividade bactericida de meropenem contra um amplo espectro de bactérias aeróbicas e anaeróbicas ¹².

A atividade antimicrobiana do meropenem é tempo-dependente, ou seja, seu sucesso clínico depende da porcentagem do tempo (%T) em que os níveis do fármaco no local da infecção excedem a MIC (concentração inibitória mínima). Para prolongar a %T > MIC é utilizada a infusão prolongada do fármaco, fornecendo assim um tempo maior acima da MIC, quando comparado com a administração IV (intravenosa) em *bolus*. O prolongamento do efeito antibiótico pode ser extremamente importante em pacientes imunossuprimidos, ou que possuem infecções graves ou sepse ou ainda no tratamento de patógenos com a MIC alta. Ao utilizar o meropenem alcançando 40% do tempo do intervalo de dose ou mais, acima do MIC, resulta no potencial bactericida máximo do fármaco, aumentando a eficácia do produto ^{12,22}.

A infusão de 3 h também mostrou benefícios ao invés da injeção em bolus. Em um estudo comparando uma dose única de meropenem com infusões de 3 h de 1 g ou 500 mg ou infusão em *bolus* em indivíduos saudáveis para MICS de 1-4 mg/L, a infusão em 3 horas (variação 47% -86%) mostrou maior valor % T > MIC do que uma injeção em *bolus* de 1 g de meropenem (variação de 43% -67%). Em uma avaliação de 24 horas de pacientes com pneumonia associada à ventilação, os resultados foram semelhantes, com uma infusão de 3 h de 1 ou 2 g de meropenem cada 8 h proporcionando valores %

T> MIC maiores do que uma injeção em bolus de 1 g de meropenem a cada 8 h ²³.

2.1.3 Indicações

O meropenem mostra uma boa tolerância a altas doses e uma baixa incidência de efeitos colaterais, sendo útil no tratamento de infecções graves, muitas vezes de origem ou causas desconhecidas onde altas dosagens de antibióticos são necessárias ^{24,2}.

Em relação à toxicidade de altas concentrações de meropenem, riscos de efeitos adversos são muito mais baixos. Uma análise publicada sobre a segurança do meropenem, com base em dados de 55 estudos com mais de 6.000 pacientes hospitalizados com infecções bacterianas graves, informou que os eventos adversos mais comuns, possivelmente ou provavelmente relacionados com a administração de meropenem foram diarreia, erupção cutânea e náuseas / vômitos, embora a frequência global de cada um desses eventos adversos foi <3% ^{25,14}.

O meropenem é amplamente utilizado para o tratamento de infecções nosocomiais e sepse em CTI²⁶. De um modo geral, esse antibiótico tem amplo espectro contra bactérias aeróbias Gram-negativas e Gram-positivas e bactérias anaeróbias, é eficaz para o tratamento de infecções respiratórias, infecções intra-abdominais, meningite, infecção urinária, septicemia, febre

neutropênica entre outros tipos de infecção, podendo ser utilizado isolado ou em combinação com outros antimicrobianos ^{18,19}.

A infusão prolongada deste fármaco está indicada para o tratamento de infecções graves ocasionadas por bactérias multiresistentes particularmente, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, como ¹²:

- pneumonia associada ao uso de ventiladores mecânicos
- meningite
- sepse
- fibrose cística

Relação de microorganismos suscetíveis ao meropenem ¹².

Gram-positivos aeróbios:

Bacillus spp.; *Corynebacterium diphtheriae*; *Enterococcus faecalis*,
Enterococcus liquefaciens, *Enterococcus avium*; *Erysipelothrix*
rhusiopathiae; *Listeria monocytogenes*; *Lactobacillus* spp.; *Nocardia*
asteroides; *Staphylococcus aureus* (penicilinase-negativos e positivos),
Staphylococcus (coagulase-negativos), incluindo: *Staphylococcus epidermidis*,
Staphylococcus saprophyticus, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus*
cohnii, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus*
hominis, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus intermedius*,
Staphylococcus sciuri, *Staphylococcus lugdunensis*; *Streptococcus*
pneumoniae (sensível e resistente a penicilina), *Streptococcus agalactiae*,
Streptococcus pyogenes, *Streptococcus equi*, *Streptococcus*

bovis, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus milleri*,
Streptococcus sanguis, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus salivarius*,
Streptococcus morbillorum, *Streptococcus cremoris*, *Streptococcus Grupo G*,
Streptococcus Grupo F; *Rhodococcus equi*.

Gram-negativos aeróbios:

Achromobacter xylosoxidans; *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter haemolyticus*;
Aeromonas hydrophila, *Aeromonas sobria*, *Aeromonas caviae*; *Alcaligenes faecalis*;
Bordetella bronchiseptica; *Brucella melitensis*; *Campylobacter coli*,
Campylobacter jejuni; *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter koseri*,
Citrobacter amalonaticus; *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter (Pantoea) agglomerans*,
Enterobacter cloacae, *Enterobacter sakazakii*;
Escherichia coli, *Escherichia hermannii*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus influenzae*
(incluindo cepas beta-lactamase-positivas e resistentes a ampicilina), *Haemophilus parainfluenzae*,
Haemophilus ducreyi; *Helicobacter pylori*; *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*
(incluindo cepas beta-lactamase-positivas, resistentes a penicilina e a espectinomicina);
Hafnia alvei;
Klebsiella pneumoniae, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca*;
Moraxella (Branhamella) catarrhalis; *Morganella morganii*; *Proteus mirabilis*,
Proteus vulgaris, *Proteus penneri*; *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*,
Providencia alcalifaciens; *Pasteurella multocida*; *Plesiomonas shigelloides*;
Pseudomonas aeruginosa, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas alcaligenes*,
Burkholderia (Pseudomonas) cepacia, *Pseudomonas fluorescens*,

Pseudomonas stutzeri, *Pseudomonas pickettii*, *Pseudomonas pseudomallei*,
Pseudomonas acidovorans; *Salmonella* spp. (incluindo *Salmonella*
enteritidis/typhi); *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia rubidaea*;
Shigella sonnei, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*; *Vibrio*
cholerae, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*; *Yersinia enterocolitica*.

Bactérias anaeróbias:

Actinomyces odontolyticus, *Actinomyces meyeri*, *Actinomyces israelii*;
Bacteroides-Prevotella-Porphyrromonas spp., *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides*
vulgatus, *Bacteroides variabilis*, *Bacteroides pneumosintes*, *Bacteroides*
coagulans, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*,
Bacteroides thetaiotaomicron, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides capsillosis*,
Bacteroides gracilis, *Bacteroides levii*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroides*
ureolyticus; *Prevotella buccalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella*
intermedia, *Prevotella bivia*, *Prevotella corporis*, *Prevotella splanchnicus*,
Prevotella oralis, *Prevotella disiens*, *Prevotella rumenicola*, *Prevotella oris*,
Prevotella buccae, *Prevotella denticola*; *Porphyromonas asaccharolytica*,
Porphyromonas gingivalis; *Bifidobacterium* spp.; *Bilophila wadsworthia*;
Clostridium perfringens, *Clostridium bifermentans*, *Clostridium ramosum*,
Clostridium sporogenes, *Clostridium cadaveris*, *Clostridium difficile*, *Clostridium*
sordellii, *Clostridium butyricum*, *Clostridium clostridiiformis*, *Clostridium*
innocuum, *Clostridium subterminale*, *Clostridium tertium*; *Eubacterium lentum*,
Eubacterium aerofaciens; *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium*
necrophorum, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium varium*; *Mobiluncus*

curtisii, *Mobiluncus mulieris*; *Peptostreptococcus anaerobius*,
Peptostreptococcus micros, *Peptostreptococcus saccharolyticus*,
Peptostreptococcus asaccharolyticus, *Peptostreptococcus magnus*,
Peptostreptococcus prevotii; *Peptococcus saccharolyticus*; *Propionibacterium*
acnes, *Propionibacterium avidum*, *Propionibacterium granulosum*; *Veillonella*
parvula; *Wolinella recta*.

2.1.4 Farmacocinética do meropenem

A farmacocinética do meropenem é semelhante aos outros carbapenêmicos com baixa ligação proteica e excreção quase que exclusivamente renal^{2,5,24,27}. Portanto, o ajuste de dosagem é necessário para pacientes com insuficiência renal. Comparações das propriedades farmacocinéticas após uma infusão de 30 min única de 500 mg em indivíduos saudáveis versus doentes com insuficiência renal mostraram que a meia-vida terminal de meropenem aumentou em relação ao grau de comprometimento renal²³.

Para pacientes com função renal normal, a probabilidade de meropenem 1 g cada 8h (0,5 h de infusão) atingir a meta de 40%T de droga livre acima do MIC contra isolados com MIC de 2 ou 4 lg / mL é de apenas 85 e 65%. As inadequações para doses padrão de meropenem pode ser agravado na centro de terapia intensiva (CTI) porque os patógenos desta população são mais resistentes²⁸.

A eficácia de um antibiótico depende de suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Concentrações séricas de um agente antimicrobiano são reflexo de como é sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção, bem como a magnitude do regime de dosagem. O perfil farmacodinâmico é descrito como uma função da concentração alcançada nos tecidos, fluidos corporais, e no local da infecção em relação à atividade microbiológica *in vitro* de um determinado agente. Como os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos diferem entre antibióticos, um entendimento dessas características para cada agente é importante na determinação dos regimes de dosagem ²⁷.

2.2 Insuficiência Renal Aguda

É uma síndrome complexa, definida pela perda da função renal durante um período que varia entre algumas horas e várias semanas. A diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG) e o aumento da creatinina sérica e níveis de uréia são os fatores comum desta síndrome^{23,29,30}. O grupo Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) trabalhou com a prevalência mundial da IRA e estimou em cerca 2100 pessoas por milhão de habitantes ³¹. A detecção precoce é fundamental para evitar esse evento catastrófico e iniciar o tratamento que pode reduzir lesão renal ²³.

Mortalidade na insuficiência renal aguda permanece elevada (quase 60%) embora os consideráveis progressos em nossa compreensão

(principalmente no nível molecular) dos mecanismos que induzem e mantem a IRA e as inovações em seu manejo terapêutico ²⁹. As causas mais comuns da IRA em CTI são sepse, medicamentos nefrotóxicos, e isquemia, cada um levando à necrose tubular aguda ³².

Existem na literatura mais de 50 definições para IRA, mas nos últimos 10 anos, esforços têm sido feitos para padronizar sua definição ³¹. Atualmente existem 2 critérios que servem de guia para definição da IRA, o RIFLE e o AKIN ³³. (Tabela 1).

Tabela1- Sistema de classificação e estágios da insuficiência renal aguda

	Critério de TFG	Critério de débito urinário (DU)
CRITÉRIO RIFLE		
Risco de disfunção renal - Risk	Aumento da creatinina sérica x 1,5 ou decréscimo do TFG > 25%	DU < 0,5 ml/kg/h x 6h
Lesão renal- Injury	Aumento da creatinina sérica x 2 ou decréscimo do TFG > 50%	DU < 0,5 ml/kg/h x 12h
Falência da função renal- Failure	Aumento da creatinina sérica x 3 ou decréscimo do TFG 75% ou	DU < 0,3 ml/kg/h x 24h ou anúria x 12h oligúria
Perda da função renal- Loss	IRA persistente = perda completa da função renal > 4 semanas	
Doença renal de estágio final- End stage	Doença renal de estágio final/terminal (> 3 meses)	
CRITÉRIO AKIN		
Estágio 1	Aumento da creatinina sérica 1,5 a 2X do valor basal	DU < 0,5 ml/kg/h em > 6h
Estágio 2	Aumento da creatinina sérica 2x a 3x do valor basal	DU < 0,5 ml/kg/h em > 12h
Estágio 3	Aumento da creatinina sérica 3x ou mais do valor basal, ou creatinina sérica ≥ 4,0 mg/dl	DU < 0,3 ml/kg/h em 24h, ou anúria por 12h

A incidência de IRA varia de acordo com o local de hospitalização dos doentes, tanto no cuidado crítico ou de cuidados não-críticos. As tendências gerais de observação de ambientes de UTI e não UTI também sugerem a aumentada incidência de injúria renal aguda tem aumentado ao longo do tempo, provavelmente como um reflexo do envelhecimento da população com múltiplas comorbidades (incluindo doença renal crônica), o aumento da infecção relacionada com a hospitalização e a utilização crescente de agentes nefrotóxicos, tais como contraste intravenoso, aminoglicosídeos, antiinflamatórios não-esteróides e agentes quimioterapêuticos, DRC e sepse em particular parecem ser os principais contribuintes para este processo ³³.

2.2.1 Insuficiência renal aguda na UTI

IRA em pacientes criticamente doentes é uma síndrome que não é bem compreendida, apesar de vários estudos epidemiológicos ³⁴. A insuficiência renal aguda é uma das disfunções orgânicas que aumenta a mortalidade na UTI, e a sepse grave e o choque séptico são as principais causas ^{7,35}.

O desenvolvimento da IRA na UTI aumenta substancialmente a mortalidade mesmo com progresso considerável que foi feito nos últimos anos tanto em termos de compreensão da sua fisiopatologia e seu tratamento ^{26,20}. A maioria dos pacientes morre, não como um resultado de uremia, mas devido a complicações de doenças concomitantes ²³.

Nas unidades de tratamento intensivo há incidência elevada de IRA, podendo, em alguns casos, chegar a 23%. A mortalidade é alta, especialmente nos casos em que há necessidade de diálise, com índices que variam de 37% a 88%³⁶. No Centro de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre a incidência de IRA grave, necessitando de diálise é de 11% com letalidade de 69%³⁷.

Em um estudo realizado durante um período de 31 meses, onde foram avaliados 1.243 pacientes em 5 unidades de terapia intensiva de diferentes hospitais, 618 foram incluídos com diagnóstico do IRA, a mortalidade ficou entre 37% a 64% dos pacientes que necessitaram de terapia renal substitutiva. Quando a doença renal crônica (DRC) esteve presente, a mortalidade foi menor (31% versus 41%, $P = 0,03$, em pacientes sem doença renal crônica), um resultado que possivelmente reflete a implementação de estratégias profiláticas (por exemplo, aumento da hidratação, evitar medicamentos nefrotóxicos) visando minimizar o risco de agravamento da função renal em pacientes com DRC²³.

A terapia de substituição renal é o método de tratamento oferecido ao paciente criticamente enfermo em várias formas diferentes, entre os quais as modalidades mais populares incluem a hemodiálise intermitente, hemodiálise contínua ou um híbrido de diálise lenta e contínua dada de forma intermitente com uma máquina de hemodiálise convencional, denominado diálise sustentada de baixa eficiência. O método contínuo geralmente pode ser fornecido como hemofiltração veno-venosa contínua ou como diálise sozinho ou em combinação de ambos hemofiltração e diálise (CVVHDF). A utilidade

destas modalidades e a dose de tratamento são muitas vezes baseadas na necessidade do paciente, estado hemodinâmico em que se encontra, e disponibilidade da modalidade. No entanto, ambas, modalidade e dose, são fatores que podem afetar o resultado no paciente crítico ^{23,29}.

Atualmente há uma tendência para o uso de terapias de substituição renal contínuas, baseada unicamente em filtração (hemofiltração) ou em uma combinação de filtração e diálise (hemodiafiltração) ao invés de hemodiálise intermitente ⁸.

No entanto, TRSC aumenta não só a depuração de substâncias endógenas mas também remove excessivamente nutrientes e fármacos. Conhecimento sobre o efeito da farmacocinética da droga sobre TRSC é essencial para garantir a dosagem correta de drogas e para evitar tanto o excesso como subdosagem ²³.

2.2.2 Farmacocinética em pacientes com IRA em hemodiálise

Insuficiência renal aguda (IRA) e estágio final de insuficiência renal crônica são complicadores de manejo terapêutico no uso dos antimicrobianos ³⁸.

As terapias de substituição renal contínua afetam menos a hemodinâmica de pacientes criticamente doentes com lesão renal aguda do que a técnica intermitente. Assim, TRSCs são comumente usados em

pacientes criticamente doentes, especialmente em pacientes com choque séptico. Na IRA, a depuração de muitas drogas é severamente diminuída. No entanto, TRSC aumenta não só a depuração de substâncias endógenas mas também de muitas drogas. Conhecimento sobre o efeito da TRSC na farmacocinética é essencial para garantir a dosagem correta de drogas e para evitar tanto o excesso como subdosagem. A sepse é a principal razão para IRA em metade dos pacientes em unidades de terapia intensiva tratados com a terapia renal substitutiva (TRS), nesse sentido, a concentração adequada de antibióticos é de extrema importância. Em muitos casos, a medição da concentração da droga não é possível e, portanto, o tratamento é baseado em estudos de farmacocinética previamente publicados ³⁹.

Para os pacientes com insuficiência renal e em uso de TRSC é necessário o ajuste da dosagem do antibiótico ^{40,24}. Nestes pacientes pode ocorrer a subdosagem da medicação causando a ineficácia terapêutica antimicrobiana, que é um problema mais freqüente do que o risco da toxicidade devido uma alta dose de antibióticos ¹⁶.

Sabe-se que as drogas podem ser removidas pela diálise, mas outro fator que pode influenciar a farmacocinética nestes pacientes é o fato de encontrarem-se criticamente doentes fazendo com que a farmacocinética das drogas possa ser complexa e muitas vezes imprevisível. Muitas vezes a função de outros órgãos pode estar comprometida e em tais condições é difícil avaliar outras formas de eliminação do fármaco ^{41,42,38}.

A TRSC tem profundo efeito sobre a farmacocinética do antimicrobiano devido a múltiplas variáveis que afetam a depuração da droga . Os fatores que

regulam a extensão da remoção da droga do sistema extracorpóreo podem ser classificados em duas categorias: fatores farmacológicos do agente antimicrobiano e fatores técnicos da terapia de purificação sanguínea extracorpórea ³⁵.

Essas mudanças dependem de diversas variáveis, tais como o ultrafiltrado e as taxas de dialisato, concentração de dialisato e do tipo de membrana utilizado - cada uma dessas variáveis introduzindo variabilidade adicional nas concentrações de drogas esperado ⁴³.

Ajustes de dosagem durante TRSC podem ser guiados por meio de tabelas de ajuste de drogas disponíveis na literatura. No entanto, essas recomendações possuem deficiências inerentes que influenciam sua viabilidade clínica. Em primeiro lugar, todas estas recomendações de dose são baseadas em terapias não padronizadas. Em segundo lugar, dados farmacocinéticos são baseadas em dados obtidos principalmente em pessoas saudáveis ou pacientes com doença renal crônica. Em terceiro lugar, algumas recomendações foram derivadas de TRSC realizada na modalidade arteriovenosa. ^{25,42}.

O conhecimento da farmacocinética e propriedades farmacodinâmicas dos antimicrobianos utilizados no manejo da sepse nestes indivíduos é essencial para a seleção e escolha dos regimes de dosagem terapêutica ⁴².

Os antibióticos β -lactâmicos, por causa de seu amplo espectro antimicrobiano e baixa toxicidade, estão entre as terapias de primeira linha para pacientes criticamente enfermos, especialmente quando uma infecção

Gram-negativa é suspeita. No entanto, a eficácia dos antibióticos não é facilmente avaliada, uma vez que a resposta clínica é geralmente imperceptível antes de 48 horas de terapia⁴³.

Além disso, a indisponibilidade de monitoramento de drogas terapêuticas de rotina para a grande maioria desses medicamentos faz com que seja difícil distinguir falha clínica, devido à subdosagem por falta de susceptibilidade *in vivo* do organismo^{42,43}.

3. JUSTIFICATIVA

Existem poucos dados disponíveis para importantes decisões racionais de doses de meropenem para pacientes criticamente doentes submetidos a TRSC. Além disso, a taxa de depuração do fármaco durante TRSC pode ser altamente variável em pacientes criticamente enfermos.

Os dados da farmacocinética dos metabólitos durante a terapia de substituição renal são muito escassos ^{2, 3} e não há dados sobre a infusão do meropenem infundido em 3 horas nos pacientes em TRSC.

Na tentativa de melhorar o nosso conhecimento e propor um regime de dosagem racionalmente concebido, temos desenvolvido um método de HPLC para determinar a concentração de meropenem após a administração endovenosa no plasma sanguíneo e no efluente obtidos de pacientes em TRSC.

A partir dos resultados da farmacocinética do meropenem em pacientes em uso de TRSC será possível verificar se a concentração da droga esperada está sendo disponibilizada ao paciente ou se sofre algum tipo de perda durante a diálise.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

Avaliar a farmacocinética do Meropenem infundido por 3 horas em pacientes com injúria renal aguda em TRSC no Centro de Tratamento Intensivo.

4.2 Objetivos secundários

4.2.1 Executar o método de dosagem de meropenem por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) no laboratório do HCPA.

4.2.2 Avaliar a curva de concentrações, seus níveis de pico (concentração máxima) e vale (concentração mínima) de meropenem no plasma sanguíneo.

4.2.3 Avaliar a concentração do meropenem no efluente de pacientes com insuficiência renal aguda em terapia contínua de substituição renal.

5. Referências bibliográficas

1. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 15;41(8):1159-66.
2. Robatel C, Buclin T, Eckert P, Schaller MD, Biollaz J, Decosterd LA. Determination of meropenem in plasma and filtrate-dialysate from patients under continuous veno-venous haemodiafiltration by SPE-LC. *J Pharm Biomed Anal*. 2002 Jun 20;29(1-2):17-33.
3. Goldstein SL, Murry DJ, May S, Aleksic A, Sowinski KM, Blaney S. Meropenem pharmacokinetics in children and adolescents receiving hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2001 Dec;16(12):1015-8.
4. Isla A, Maynar J, Sanchez-Izquierdo JA, 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 Nov;45(11):1294-304.
5. Bilgrami I, Roberts JA, Wallis SC, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. Jul;54(7):2974-8.
6. Chimata M, Nagase M, Suzuki Y, Shimomura M, Kakuta S. Pharmacokinetics of meropenem in patients with various degrees of renal function, including patients with end-stage renal disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 Feb;37(2):229-33.
7. Thalhammer F, Schenk P, Burgmann H, et al. Single-dose pharmacokinetics of meropenem during continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Sep;42(9):2417-20.
8. 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 May;45(5):701-4.
9. Ververs TF, van Dijk A, Vinks SA, et al. Pharmacokinetics and dosing regimen of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med*. 2000 Oct;28(10):3412-6.
10. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in healthy volunteers following

administration by intermittent infusion or bolus injection. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Sep;52(3):518-21.

11. Dandekar PK, Maglio D, Sutherland CA, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion. *Pharmacotherapy.* 2003 Aug;23(8):988-91.

12. Kuti JL, Horowitz S, Nightingale CH, Nicolau DP. Comparison of pharmacodynamic target attainment between healthy subjects and patients for ceftazidime and meropenem. *Pharmacotherapy.* 2005 Jul;25(7):935-41.

13. Kurihara Y, Kizu J, Hori S. Simple and rapid determination of serum carbapenem concentrations by high-performance liquid chromatography. *J Infect Chemother.* 2008 Feb;14(1):30-4.

14. Karjagin J, Lefevre S, Oselin K, et al. Pharmacokinetics of meropenem determined by microdialysis in the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis associated with septic shock. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Mar;83(3):452-9.

15. Bompadre S, Ferrante L, De Martinis M, Leone L. Determination of meropenem in serum by high-performance liquid chromatography with column switching. *J Chromatogr A.* 1998 Jul 3;812(1-2):249-53.

16. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):840-51; quiz 59.

17. Goncalves-Pereira J, Pova P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care.* Sep 13;15(5):R206.

18. Mendez A. Estudo da estabilidade do antibiótico Meropenem. Porto Alegre: UFRGS, 2007. 207 p.

19. ANVISA. . Bulário Eletrônico. Ministério da Saúde- Brasil: 2009, http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/default.asp?txtPrincipioAtivo=&txtMedicamento=&txtEmpresa=&HidLetra=M&HidTipo=&vOrdem=&tp_bula=&vclass=&pagina=3.

20. Mohr JF, 3rd. Update on the efficacy and tolerability of meropenem in the treatment of serious bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2008 Sep 15;47 Suppl 1:S41-51.

21. Craig WA. The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Clin Infect Dis.* 1997 Feb;24 Suppl 2:S266-75.

22. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7):2268-82.
23. Tsagalis G. Update of acute kidney injury: intensive care nephrology. *Hippokratia*. Jan;15(Suppl 1):53-68.
24. Langgartner J, Vasold A, Gluck T, Reng M, Kees F. Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med*. 2008 Jun;34(6):1091-6.
25. Kuang D, Verbine A, Ronco C. Pharmacokinetics and antimicrobial dosing adjustment in critically ill patients during continuous renal replacement therapy. *Clin Nephrol*. 2007 May;67(5):267-84.
26. Farin D CK, Piva G, Gozlan I. High Performance Liquid Chromatography Method for the Determination of Meropenem in Human Plasma. *Chromatographia*. 1999;49.
27. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep 15;47 Suppl 1:S32-40.
28. Crandon JL, Ariano RE, Zelenitsky SA, Nicasio AM, Kuti JL, Nicolau DP. Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function. *Intensive Care Med*. Apr;37(4):632-8.
29. Couchoud C, Pozet N, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. Screening early renal failure: cut-off values for serum creatinine as an indicator of renal impairment. *Kidney Int*. 1999 May;55(5):1878-84.
30. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 May;3(3):844-61.
31. Joslin J, Ostermann M. Care of the critically ill emergency department patient with acute kidney injury. *Emerg Med Int*.2012;760623.
32. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2008 Sep;28(5):436-46.
33. Yong K, Dogra G, Boudville N, Pinder M, Lim W. Acute kidney injury: controversies revisited. *Int J Nephrol*.2011;762634.

34. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005 Aug 17;294(7):813-8.
35. Kuang D. RC. Adjustment of Antimicrobial Regimen in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Intensive Care Medicine annual Update*. 2007.
36. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R204-12.
37. Thomé FS; Balbinotto A; Guimarães J; Heck R; Morsch H BE. Late survival and renal function recovery in critically ill patients submitted to dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19:798-.
38. Martins B. Técnicas contínuas de substituição de fármacos. *Revista de La Organizacion de Farmaceuticos Ibero-Latinoamericanos*. 2008;18(4).
39. Vaara S, Pettila V, Kaukonen KM. Quality of pharmacokinetic studies in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*. Feb;56(2):147-57.
40. Leroy A, Fillastre JP, Etienne I, Borsa-Lebas F, Humbert G. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(5):535-8.
41. Krueger WA, Neeser G, Schuster H, et al. Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. *Chemotherapy*. 2003 Dec;49(6):280-6.
42. Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, et al. Evaluation by monte carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 May;49(5):1881-9.
43. Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. Apr;7(4):226-35.

7. Artigo em inglês

Submissão para revista : Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics

Pharmacokinetic of meropenem infused over 3 hours in critically ill patients on continuous renal replacement therapy.

Fabiane Leusin¹

Carmen Pilla²

Cássia Morsch³

Antônio Balbinotto⁵

Elvino Barros^{5,2}

Dayandi da Silva⁶

Vanelise Zortéa⁷

Fernando Saldanha Thomé^{5,2,8}

¹Medical Science Masters Degree Student- FAMED/UFRGS

²Pharmacist at the Clinical Pathology Service HCPA/UFRGS

³Nurse nephrologist intensive Care Service HCPA

⁵ Physician at the Nephrology Service HCPA

⁶Pharmacist at the Clinical Pharmaceutical Service HCPA

⁷Pharmacist resident of the emergency service HCPA

⁸Assistent Professor of Internal Medicine Nephrology FAMED/UFRGS

Correspondence

Fabiane Leusin

Rua Silva Só nº116, ap. 201

CEP:900610-270 Porto Alegre/RS- Brazil

e-mail:fabileusin@yahoo.com.br

Abstract

Purpose

Continuous renal replacement therapy (CRRT) is widely used in critically ill patients with acute kidney injury (AKI). Meropenem is a carbapenem used in critically ill patients, which has a time dependent antibacterial activity. The aim of the study was to assess the pharmacokinetics of meropenem on a 3-hour infusion in patients undergoing (CRRT) due to AKI.

Methods

We studied the plasmatic and effluent concentrations in five patients undergoing CRRT. The samples were collected at moments 0, 30 minutes, and 1, 2, 4, 6 and 8 hours after the beginning of the 3-hour infusion at least 24 hours after the start of infusion. The meropenem determinations were made through high efficiency liquid chromatography

Results

Four male patients and one female patient, with a mean age of $53,0 \pm 19,7$ (23 to 80 years), weighing $62,1 \pm 10,6$ kgs were studied. Pharmacokinetic parameters presented in medians (range): plasmatic concentrations, 34.86mg / L (10,08-139,27); half-life ($t_{1/2}$), 1,8 h (1,4-3,0); volume of distribution (Vd), 8,29 L (5,8-15,3); total clearance (CLT) 3,98 L / h (2,51-4,35); (Cmax) (maximum plasma concentration), 48,5 mg / L (37,0-105,8); Cmin (minimum plasma concentration) 20,1 mg / L (14,0-16,6); elimination

constant (K_{el}), 0,38 h⁻¹ (0,34-0,43); area under the concentration versus time curve (AUC) (0 a 8 h), 251,1 mg / Lh (229,7-398,4); AUC (∞), 275,1 mg / Lh (263,8-453,6). All plasma samples were above an 8mg/L MIC. In the effluent, the maximum concentrations varied from 24,35 to 74,81 mg/L, and the clearance from the therapy varied from 8,46 to 18,33 ml/min.

Conclusions

The elimination of meropenem through CRRT is similar to that of a normal kidney, given a 3-hour infusion every 8 hours. Plasmatic levels were always above the necessary MICs, and with no drug accumulation. We can conclude there was no need for dose adjustment of meropenem with the prescribed CRRT dose.

Key words: Meropenem – Acute kidney injury – Pharmacokinetics-Continuous Renal Replacement Therapy

1.Introduction:

Mortality in acute kidney injury (AKI), in critically ill patients remains high, especially in the most severe cases that require renal replacement therapy (RRT)¹.

During the last 30 years, continuous renal replacement therapy (CRRT) has made support possible for critically ill patients who are not able to tolerate intermittent dialysis. Continuous hemodialysis or hemofiltration procedures allow high clearance, even of molecules with a higher molecular weight. Due to these issues, new challenges have appeared in relation to the removal of useful substances such as nutrients and antibiotics².

CRRT can interfere in the pharmacokinetic proprieties of numerous drugs. Knowledge regarding the effect of CRRT on the pharmacokinetics of drugs is essential to ensure the correct dosage and to avoid both excess, as well as, under dosing of medication³.

Carbapenem antibiotics are among the most used drugs in critical patients due to the necessity of the most efficient therapeutical design in view of the growing bacterial resistance to diverse antibiotics. Besides, they have a low toxicity. Meropenem is a carbapenem with a broad spectrum antimicrobial activity for gram negative and gram positive bacteria, widely used in serious infections^{4,5,6}.

This family of antibiotics is classified as time-dependent (or independent from concentration), which are more effective when their concentration is maintained above the minimal inhibitory concentration (MIC) of the pathogen over longer periods^{6,7,8}.

The increase of gram negative bacteria resistance to antibiotics has been noticed, demanding higher pharmacodynamic targets. Because of this, in recent years, infusions prolonged for 3 hours are being used with the aim of prolonging the period of time in which the concentration is maintained above the MIC^{9,7}.

Studies have shown the pharmacokinetics of meropenem in patients with AKI, on CRRT, with continuous or bolus infusion. However, pharmacokinetic studies with a 3-hour infusion regime in patients with AKI undergoing CRRT, do not exist.

Due to the effects CRRT can cause in the pharmacokinetic properties of antibiotics in critically ill patients, the aim of this study was to assess the pharmacokinetics of meropenem on a 3-hour prolonged infusion in patients on continuous hemodialysis, hospitalized in the ICU.

2. Material and Methods

2.1 Population study

This is a prospective, observational study, with the purpose of assessing the concentrations of meropenem in plasma and in the effluent (dialysate plus ultrafiltrate) as well as the pharmacokinetics in the patients with AKI, undergoing CRRT, performed in the Intensive Care Unit of a tertiary university teaching hospital, in the city of Porto Alegre, Brazil during the year of 2011.

The study was approved by the Ethics in Research Committee of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre and a term of informed consent was obtained from all the participants or legal guardians.

The inclusion criteria were: age >18, hospitalized in the ICU, with a diagnosis of stage 3 AKI¹, on CRRT, with use of meropenem for at least 24 hours and diuresis <500ml/24hours.

2.2 Treatment with antibiotics and renal substitution therapy

The patients on the study received meropenem as a part of their medical care. The dosing schedules were determined by the assistant physicians and the selection based upon the clinical and institutional indications of dosing guidelines, as well as the renal replacement therapy, without any influence of the research team, at any point of the treatment.

The patients received 1 or 2 grams of meropenem diluted in 100 ml of distilled water and infused through an infusion pump during 3 hours and were on CRRT, whether undergoing continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) or continuous venovenous hemodialysis (CVVHD).

We used Prismaflex (Gambro ®) and Diapact (BBraun®) equipment to perform the CRRT, with blood flow of 150ml/min, minimal effluent dose of 30ml/kg/h, regional anticoagulation with trisodium citrate 4% and dialysis/reposition with bicarbonate. We performed a CVVHDF with Prismaflex and AN69® membrane and four CVVHDs with Diapact and polisulfone membrane (Diacap acute M- Bbraun®). The vascular access used was the femoral vein with a 30cm (J- line®) double lumen catheter.

2.3 Collection of material

Sample collections were performed after at least 24h of commencement of treatment and until 6 days after starting the use of meropenem and the doses were stable during the period of treatment.

Three ml (3ml) blood samples were collected from the arterial line, to measure the concentration of meropenem, in collecting vials/test tubes with EDTA, at the following times: before infusing the medication, at 30 minutes, 1 h, 2 hs, 4 hs, 6 hs and 8 hours after the infusion of meropenem, simultaneously collected with samples of the effluent.

The blood samples were centrifuged for 10 minutes in a refrigerated centrifuge at 3500 rpm, the supernatant plasma was removed and stored in Ependorf vials/test tubes, properly labeled and stored at -70°C until the analysis of the samples. The samples of dialysate-ultrafiltrate were stored in Ependorf vials/test tubes, properly labeled and stored at -70°C until the analysis of the samples.

2.4 Analysis of the samples

The analysis of the samples was performed in the Biomedical Studies Laboratory of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, through the concentration of meropenem in plasma and in the effluent using liquid chromatography with UV detection (HPLC), according to previously published methods^{10, 11}, with minor adjustments¹².

The chromatographic system constitutes the Shimadzu equipment with the isocratic pump LC10A, SCL 10 controller and UV/VIS SPD 10 A detector,

with a 50µl loop to inject samples. In order to verify the serum concentration of Meropenem in plasma and in the dialysate-ultrafiltrate, a Lichrospher RP 18 column of 100A (250 mm x 4,6mm x 5µ) was used. This phase constitutes a mixture of ammonium phosphate buffer 30mM and acetonitrile (90:10), with a pH of 4, injected at 1,0L7min with a pressure of 119/110 Kgf/cm². The equipment was adjusted to a range of 0,0025 AUFS (Absorbance unit full scale) and the reading was made with a wavelength of 298nm.

The samples of plasma and dialysis liquid were thawed at room temperature, and then 0,5ml aliquots were removed and transferred to previously labeled and numbered Ependorf vials/test tubes, and centrifuged at 4000rpm during 10 min. The samples of effluent were then injected in the analytical column in order to obtain meropenem concentration peaks.

In the plasma samples, 0,5 ml of acetonitrile were stirred by vortex for 1 min at 20 rpm. The resulting mixture was centrifuged for 10 min at 4000 rpm. The supernatant was transferred to a glass tube and 3.2 ml of methylene chloride were added, shaken for 1 minute at 20rpm in the vortex and centrifuged for 5 min at 4000rpm. The supernatant aqueous part was then aspirated with a Hamilton needled and injected in the HPLC apparatus in order to obtain the concentration peaks of the drug.

The quantification of meropenem was based on peak areas measured by the integrator. The standard curve was prepared with normal serum/saline with the addition of meropenem in the following concentrations: 1, 5, 10, 25, 50 and 100mg/L and in concentrations of pure meropenem in the same dosages.

Linearity was measured from 1 to 100mg/L concentration, measured 3 times; the accuracy was evaluated by calculating the average of the measured values.

2.5 Pharmacokinetic analysis

The assessment of pharmacokinetics was determined by the non-compartmental method. The area under the curve (AUC_t) was calculated by the linear trapezoidal rule. The total clearance Cl_t was then derived as $Cl_t = D/AUC_t(L/h)$ where D is the dose of meropenem administered. The elimination constant kel was determined by linear regression of the seric concentrations. The half-life was calculated as $t_{1/2} = \ln(2) / kel(h)$, and the distribution volume as $V_d = Cl_t / Kel$.

For CVVHDF, the sieving coefficient Sc was calculated as $Sc = AUC_{cef}/AUC_p$, where AUC_{cef} is the area under the concentration curve versus Meropenem time in the dialysate-ultrafiltrate and AUC_p is the area under the curve of plasma concentrations. For patients in CVVHD, the saturation coefficient (Sa) was calculated as $Sa = AUC_{cef} / d / AUC_p$, where AUC_{cef} / d is the area under the hemofiltration curve combined with dialysate

Clearance through CRRT was obtained using the following equations: $CICRRT = Sc \cdot QTRSC$ in HDVVC procedures and $CITRSC = Sa \cdot QCTRSC$ in CVVHDF = $Sc \cdot QCTRSC$ in CVVHDF, where QCRRT is the ultrafiltration plus the dialysate flow rates (Q_d + Q_{uf}). The contribution percentage of CICRRT in CLT (CICRRT%) was calculated as $100 \cdot CICRRT / CLT$.

2.6 Statistical analysis

Descriptive statistical analysis with the software SPSS16, through the representation of means and medians.

3.Results

3.1 Demographic data of the patients

Ten patients were included in the study but five of them were excluded for different reasons: 1 due to death, 2 discontinued renal replacement therapy because of improvement of their renal function and another 2 were taken off the medication.

Of the 5 patients who participated in the study, 3 died and 2 were discharged from the ICU.

Of the patients who participated in the study, 1 of them was being treated for CVVHDF provided by Prismaflex and 4 patients were receiving treatment for CVVHD from Diapact. (Table 1)

3.2 Pharmacokinetic parameters

The plasmatic concentration curves and those of the meropenem effluent of the 5 patients in the study, are represented below. (Fig. 1 and Fig.2)

The median concentration of meropenem in plasma was 34,86mg/L, ranging from 10,08 mg/L to 139,27 mg/L. The half-life time ranged remained between 1,4h and 3h, with a median of 1,8h. The distribution volume presented

a median of 8,29L (varying from 5,83 -15,26L). The total clearance showed the median of 3,98 mg/L (varying from 1,77-5,80).

The median of the sieving coefficient was 0,69 (range of 0,47-0,78). In the effluent , the C_{max} concentration was 74,81 mg/L and the C_{min} 24,35mg/L. The CRRT clearance presented a median of 14,28mL/min, ranging from 8,46mL/min to 18,33mL/min. (Table 2)

4.Discussion

Continuous renal replacement therapy (CRRT) allows for the treatment of unstable patients and worldwide surveys suggest its use in around 80% of patients with AKI in ICUs ¹³.

The recommended doses of dialysis for these procedures have increased and important studies have determined the currently accepted value, although there are still many arguments regarding the subject. The high degree of clearance used in these methods has brought new challenges regarding the removal of nutrients and drugs ¹⁴.

Besides, the pharmacokinetics of the critically ill patient, present important particularities, which do not allow the use of the pharmacokinetic parameters obtained in studies with normal patients. Those alterations can be identified in several β lactam antibiotics^{15, 9}

Several studies have assessed the pharmacokinetics of meropenem, both in healthy volunteers, as well as in patients with AKI on CRRT, with therapeutic regimes which varied, from dosages of 0,5 mg, 1 mg and 2 mgs, that can be infused normally, as a bolus dose, or at 30 minute infusion

intervals^{3-6,16-21}. However, there are limited studies about the infusion of meropenem at 3-hour intervals¹⁹ and none in patients with acute renal failure on CRRT. This is the first study that assesses the pharmacokinetics of patients with AKI, on CRRT, with use of infused meropenem, at 3-hour intervals through means of an infusion pump, with a therapeutical regime of 1 or 2 grams every 8 or 12 hours.

Meropenem volume distribution presented a median of 8.29 L (5.8-15.3L), similar to data from other studies that presented values from 7,7 to 15,4L both in healthy adults as in patients with AKI^{16, 17,18}.

The Cmax varied from 33, 54 – 139,27 mg/l, being that the patient with the lowest Cmax was– one who received 1 g every 8 hours and the highest Cmax was that of the patient who received 2 g every 8 hours.

The half-life observed in our study presented a median of 1,8 h (1,4 – 3 h) but, in the literature, we have found variable data where the minimum half-life was 0,51h⁴ and the maximum 9,8h²¹ but in different dosage regimes and CRRT modalities. Considering the significant variability in the data, due to different types of equipment, flow rates and treatment goals, regarding patients on CRRT, it is difficult to establish a comparison of the data among studies²².

The results in the literature show evidence that prolonging the infusion time from 30 minutes to 3 hours of 1 g of Meropenem, in patients who were not on CRRT, increased the likelihood of achieving the bactericidal target (40 % T>MIC of 4 mcg/mL, susceptibility critical point for Enterobacteriaceae, Acinetobacter and Pseudomonas aeruginosa), from 64% to 90%. For those pathogens with higher target rates to achieve, the aims were obtained with a 2 g infusion of Meropenem in 3 hours every 8 hours²³. The 8mcg/ml MIC is

considered an intermediate sensibility; minimum MIC is 4mcg/ml and a 16mcg/ml is considered a sensibility for resistant micro-organisms⁵. In our study, all samples analyzed, obtained a MIC above 8mcg/ml, evincing a high bactericidal activity over time.

Results of an assessment using pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling techniques, also suggest that a 1g dose every 8 hours is the adequate empirical therapy for patients undergoing CRRT²⁴. In our study we verified that even the patient who received 1g every 12 hours, obtained the necessary concentration of meropenem to reach the 4mcg/ml MIC. New studies should evaluate this therapeutical regime in order to verify this result.

The elimination of meropenem in patients with AKI in CRRT is similar to patients without AKI, being that there is no need of reducing the dosage or of an additional dosage with the infusion of meropenem for 3 hours, since the prolonged infusion maintains more constant concentration levels when compared to a bolus infusion, maintaining, in this way, a MIC above 4mcg/ml

The infusion of 1 g of meropenem for 3 hours in critically ill patients, every 8 or 12 hours, during a CRRT, resulted in sufficiently adequate plasmatic antibiotic levels for the treatment of the great majority of pathogens, since it ensures adequate levels of coverage with intermediate MIC >8mcg/ml.

5. References

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. 2004;4:204–212.

2-Tsagalidis G. Update of acute kidney injury: intensive care nephrology. *Hippokratia* 2011, 15: 53-68.

3-Kuang D., Ronco C. Adjustment of Antimicrobial Regimen in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Intensive Care Medicine annual Update*, 2007.

4-Isla A, Maynar J, Izquierdo JAS, 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;45:1294-1304.

5-Thalhammer F., Schenk P., Burgmann H, et al. Single-Dose Pharmacokinetics of Meropenem during Continuous Venovenous Hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemotherapy*. 1998, 2417–2420

6-Bilgrami I, Roberts JA, Wallis SC, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemotherapy*. 2010; 54:2974-2978

7 -MacGowan A. Revisiting Beta-lactams - PK/PD improves dosing of old antibiotics. *Curr Opin Pharmacol*. 2011; 5:470-476.

8-Roberts JA.; Paratz J; Paratz E. et al. Continuous infusion of β -lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2007; 30: 11-18.

9-Crandon JL, Kuti JL, Nicolau DP; et al. Optimization of meropenem dosage in the critically ill population based on renal function .*Intensive Care Med* 2011;37:632–638

10- Kurihara Y., Kizu J., Hori S. Simple and rapid determination of serum carbapenem concentrations by high-performance liquid chromatography. *J Infect Chemother* 2008; 14:30–34

11- Bompadrea S., Ferrantea L., Martins B M. et al Determination of meropenem in serum by high-performance liquid chromatography with column switching. *Journal of Chromatography A*, 1998; 18: 249–253.

12-Elkhaili H, Niedergang S, Pompei D, et al. High-performance liquid chromatographic assay for meropenem in serum. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 686:19–26

13- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the kidney (BEST Kidney) Investigators: acute renal failure in critically ill patients: a multinational multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813–818.

14- Prowle JR, Schneider A, Bellomo R. Clinical review: Optimal dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. *Crit Care*. 2011;15(2):207.

15-Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37:840 - 851.

16-Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:142–150.

17-Krueger WA, Bulitta J, Kinzig- Schippers M, et al. Evaluation by Monte Carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1881–1889

18- Thalhammer F, Traunmuller F, El Menyawi I, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* , 1999; 43:523–527.

19-Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49:1337-1339

20-Eyler RF, Mueller BA, Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*, 2011; 7: 226–235

21- Valtonen M, Tiula E, Backman JT, Neuvonen PJ. Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and in patients with acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:701–704

22- Trotman RB, Williamson JC, Shoemaker MD, et al. Antibiotic Dosing in Critically Ill Adult Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:1159–66

23- Mohr JF. Update on the efficacy and tolerability of meropenem in the treatment of serious bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2008;47 Suppl. 1:S41-S51

24-Nicolau, DP. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem. *Clinical Infectious Diseases*, 2008; 47:32-40.

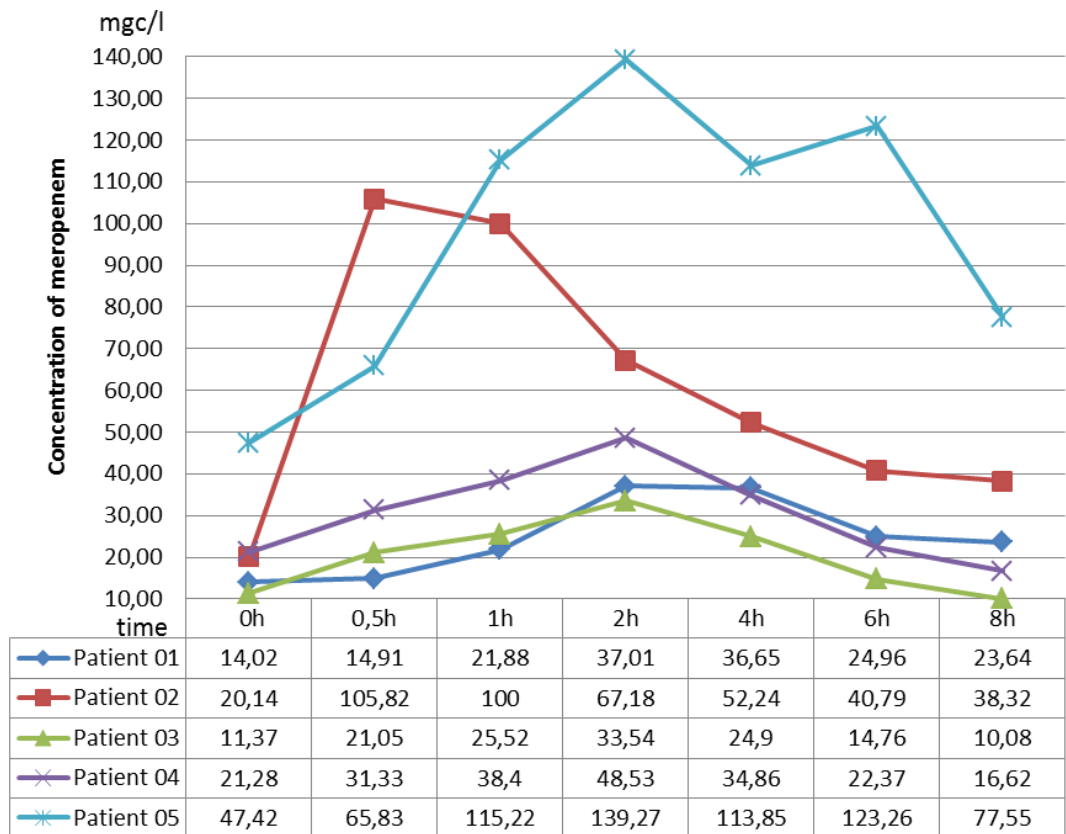


Figure1- Meropenem concentration in plasma of patients

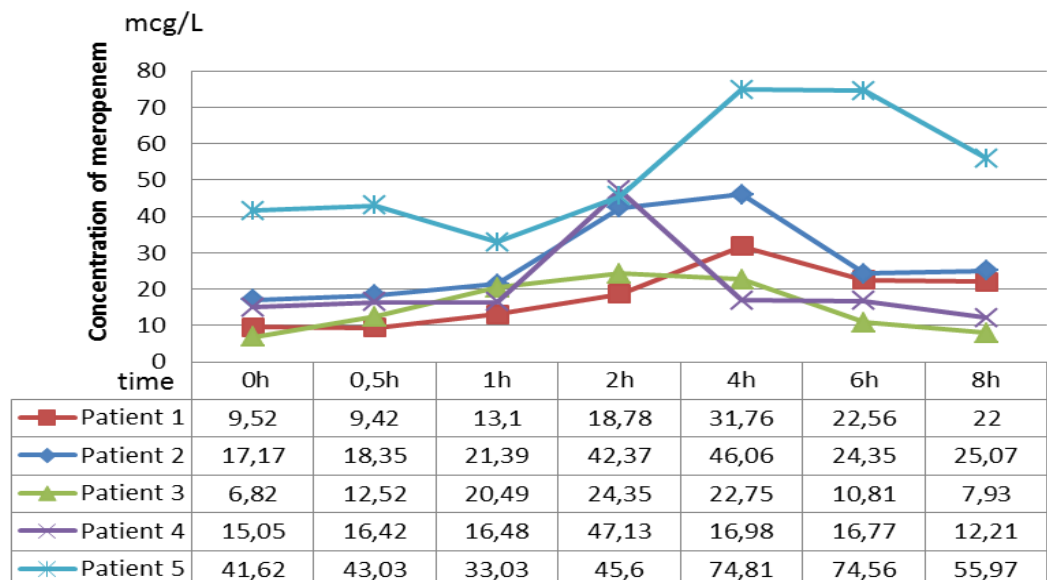


Figure2- Meropenem concentration in dialysate of patients

Table1- Patient Characteristics

Patient	01	02	03	04	05
Cause of hospitalization	Invasive pulmonary aspergillosis	Pulmonary tuberculosis / HIV	Acute infective endocarditis	infectious myositis	Otitis media unspecified
Weight (kg)	76,00	67,70	67,00	51,80	47,80
Gender	M	M	M	M	F
Age	59	40	80	63	23
Dose of meropenem	1g 12/12h	1g 8/8h	1g 8//8h	1g 8/8h	2g 8/8h
Outcome	death	death	discharged	death	discharged
CRRT*	CVVHDF	CVVHD	CVVHD	CVVHD	CVVHD
Dialysis dose (ml/Kg/h)	30,90	36,00	35,10	39,80	37,50
Blood flow (ml/Kg/h)	150	150	150	150	150
Replacement flow(ml/h)	700	N/A	N/A	N/A	N/A
Flow citrate (ml/h)	170	170	170	170	180
Dialysate flow (ml/h)	1400	2100	2100	1800	1500
Flow filtration (ml/h)	180	350	250	270	300
Diuresis in 24 hours (ml)	356	450	470	223	350

M=male; F= female, CRRT= Continuous Renal Replacement Therapy CVVHDF = continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHD= continuous venovenous hemodialysis, N/A= not applicable

Table 2 -Pharmacokinetic characteristics

Patient	01	02	03	04	05
Meropenem in plasma					
C_{max} (mg/L)	37,01	105,82	33,54	48,53	139,27
C_{min} mg/L	14,02	20,14	10,08	16,62	47,42
AUC_{0-8} (mg/l.h)	229,73	398,35	172,21	251,07	1018,7
$AUC_{0-\infty}$ (mg/l.h)	263,84	453,64	186,75	275,05	1129,7
$t_{1/2}$ (h)	2,00	1,60	1,80	1,40	3,00
Kel (h^{-1})	0,34	0,43	0,38	0,48	0,23
Cl_t (L/h)	4,35	2,51	5,80	3,98	1,77
Vd (L)	12,91	5,83	15,26	8,29	7,69
Meropenem in effluent					
C_{max} (mg/L)	31,76	46,06	24,35	47,13	74,81
C_{min} (mg/L)	9,42	17,17	6,82	12,21	33,03
AUC (mg/L.h)	150,89	290,01	135,65	174,72	479,86
Kel (h^{-1})	0,22	0,22	0,22	0,22	0,69
Sc/ Sa	0,65	0,72	0,78	0,69	0,47
CICRRT (mL/min)	10,27	17,64	18,33	14,28	8,46
CRRT% Cl_t	23,60	70,02	31,60	35,87	47,79

C_{max} = maximum concentration, C_{min} = minimum concentration, AUC_{0-8} = area under the concentration vs. time curve from time 0 to 8 hours, $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration vs. time curve extrapolated to infinity, $t_{1/2}$ = tempo de meia vida, Cl_t = total clearance, Kel = elimination rate constant, Vd = volume of distribution, CICRRT= clearance of TRSC, CRRT% Cl_t =the percentage of Cl_t contributed by CICRRT

7.Considerações finais

O meropenem é um antibiótico amplamente utilizado em pacientes criticamente enfermos, inclusive aqueles pacientes com IRA e que necessitam de TRS, seja contínua ou intermitente. Nos últimos anos as doses de diálise propostas aumentaram e não há um consenso sobre a dosagem ideal de diálise para estes pacientes.

Com estas alterações as tabelas de ajuste de dosagens de antibióticos não condizem com a realidade encontrada nos pacientes em uso de meropenem em tratamento dialítico.

Através deste estudo podemos avaliar a farmacocinética do meropenem em pacientes em TRSC com infusão de 3horas, dado ainda não disponível na literatura, uma vez que as infusões de meropenem normalmente são em bolus.

Observamos que a infusão do meropenem em 3 horas possibilitou que a concentração inibitória mínima do antibiótico fosse alcançada em todos os pacientes, demonstrando que os níveis de concentração permanecem mais constantes do que quando infundido em bolus, garantindo mais tempo com maior concentração, principal característica necessária para alcançar a eficácia bactericida do meropenem.

Observamos que a infusão de 1g de meropenem por 3horas nos pacientes criticamente enfermos, de 8 em 8h ou 12 em 12h durante a TRSC resultou em níveis plasmáticos de antibiótico suficientemente adequado para o tratamento da grande maioria de patógenos, pois assegura níveis de cobertura com MIC intermediário >8mcg/ml, porém novos estudos com avaliação da dosagem de 1g a cada 12 horas são necessários para melhor avaliar esta

posologia e otimizar o uso do antibiótico e o sucesso terapêutico bem como a possibilidade de diminuir os custos com esta medicação.

8.ANEXOS

Anexo I -TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar a concentração e a forma como o medicamento Meropenem se distribui no organismo em pacientes em uso de hemodiálise veno-venosa contínua. Esta pesquisa tem como finalidade verificar a dosagem da medicação no sangue e no líquido que sai da máquina de hemodiálise dos pacientes em terapia renal substitutiva, para que possamos utilizá-lo em pesquisas para melhorar o tratamento dos pacientes em uso da medicação e que necessitam de hemodiálise. Assim poderemos comparar e através de cálculos comprovar se a hemodiálise interfere ou não, na quantidade da medicação que o paciente está recebendo.

Se concordar em participar desta pesquisa, o(a) Senhor(a) terá que realizar coletas de plasma sanguíneo no momento antes da infusão da medicação, 30min, 1, 2, 4, 6 e 8 horas após o término da infusão do medicamento e uma amostra antes da administração da dose seguinte (n 8 ou 12 após a última dose, dependendo do intervalo de dosagem específica ordenada) diretamente do cateter utilizado para hemodiálise e no mesmo tempo será coletado uma amostra do líquido que sai da máquina de hemodiálise. A participação neste estudo é voluntária e se você decidir não participar ou quiser desistir de continuar em qualquer momento, tem total liberdade de fazê-lo sem que isto lhe cause qualquer prejuízo ou interfira no seu acompanhamento e tratamento. Os dados serão expressos através de resultados numéricos, sem qualquer referência a elementos que possam identificar os participantes do estudo.

O consentimento para participar da pesquisa será documentado através da assinatura deste termo de consentimento livre e esclarecido, em 2 vias, sendo uma de posse do participante e outra do pesquisador.

O paciente participante da pesquisa tem o potencial risco para contaminação e infecção devido a coleta de sangue que será realizada, todas as coletas serão realizadas com técnicas de assepsia, diretamente do equipamento de hemodiálise, visando minimizar o risco de infecção ou outro dano decorrente da coleta. Os benefícios previstos nesta pesquisa é a possibilidade de utilizar este método de dosagem da medicação em uso, promovendo a utilização mais eficaz e correta da medicação, este benefício não irá se aplicar ao participante da pesquisa neste momento, mas o mesmo poderá auxiliar pacientes que farão uso da medicação no futuro.

Em caso de dúvidas ou esclarecimentos você pode entrar em contato com os pesquisadores em qualquer momento através dos seguintes contatos: Fabiane pelo telefone: (55) 91591452, Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas, localizado no 2º andar, diretamente com o pesquisador responsável Fernando Saldanha Thomé ou no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas localizado no 2º andar, telefone (51)33598304.

Eu, _____, recebi copia deste Termo de Consentimento, concordo em participar e autorizar a utilização dos meus dados para a realização desta pesquisa.

Assinatura do(a) Paciente

Assinatura do(a) Pesquisador(a)
Fabiane Laurent

Dr. Fernando Saldanha Thomé
Pesquisador responsável

Porto Alegre, de de 20

COPIA DESTA
DECLARAÇÃO DE
CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO
EM FAVOR DO(A) PACIENTE

Anexo II - Ficha com dados dos pacientes

Dados dos pacientes

Paciente Número: _____

Iniciais: _____ Prontuário: _____ Data: _____

Sexo: _____ Idade: _____

Motivo internação: _____

Tratamento medicamentoso:

Início do Meropenem: _____

Início da hemodiálise: _____

Dose do Meropenem: _____

Horário de infusão do Meropenem: _____

Horário das coletas de sangue: T:0 _____ T :30min _____

T 1h: _____ T 2h _____ T4h: _____ T 6h: _____

T 8h: _____ T antes da próxima infusão: _____

Horário da coleta do dialisato: _____

Exames Laboratoriais na data da coleta:

Creatinina:_____

Albumina:_____

pH sangue:_____

Hemoglobina:_____

Bilirrubina:_____

Exames Laboratoriais na data da internação:

Creatinina:_____

Albumina:_____

pH sangue:_____

Hemoglobina:_____

Bilirrubina:_____

Exames Laboratoriais na data do início da TRSC:

Creatinina:_____

Albumina:_____

pH sangue:_____

Hemoglobina:_____

Bilirrubina:_____

Glicose:_____

ALT:_____

AST:_____

Volume de diurese em 24 horas na data do início da TRSC:_____

Paciente possui alguma patologia renal prévia? () sim () não

Se sim, qual patologia:_____

Creatinina prévia:_____