

FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL DO MEROPENEM ADMINISTRADOS EM PACIENTES COM SEPSE SUBMETIDOS À RESSUSCITAÇÃO VOLÊMICA

Milena Oliveira Brandão Souza (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Gisela Myrian de Lima Leite Dalla Rosa (Co-orientador), Elza Kimura Grimshaw (Orientador), e-mail: ekimura@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá/Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Farmácia - Maringá, PR.

Ciências da Saúde/Farmacologia clínica

Resumo:

Este trabalho teve como objetivo investigar se existe alteração na farmacocinética do meropenem em pacientes com sepse que receberam sobrecarga de fluidos comparado com as informações descritas na literatura. Foram utilizados informações dos parâmetros farmacocinéticos obtidos da literatura e comparados com os calculados obtidos a partir da concentração do meropenem de pacientes sépticos, utilizando o software Monolix®. Foram incluídos 12 pacientes sépticos tratados com 1g de meropenem infundido por 1 hora. A concentração plasmática foi medida 1h após o término da infusão, 4h após o início da infusão e 0,5h antes da próxima dose. O melhor modelo resultou e monocompartimento, com menor tipo de erro no modo proporcional. Os parâmetros farmacocinéticos de volume de distribuição e clearance obtidos na literatura foram de 0,25 L/kg e 14,34 L/h, respectivamente, enquanto no modelo populacional em pacientes sépticos estes valores foram de 0,44 L/Kg e 8,91 L/h, respectivamente, mostrando que a ressuscitação volêmica aumenta a distribuição do meropenem no organismo e reduz a eliminação renal devido à sepse.

Palavras-chave: Meropenem, sepse, farmacocinética populacional

Introdução

A alta mortalidade provocada pela sepse continua sendo o grande desafio de todas as unidades de terapia intensiva (UTI) no mundo, sendo responsável pela morte de 56,3% dos pacientes. A escolha do antibiótico e o tempo de administração são importantes, assim como, a dose a ser realizada tem papel fundamental para a efetividade do tratamento¹.

A otimização da terapia antimicrobiana depende da correlação farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD), sendo que algumas classes apresentam melhores efeitos quando administradas em altas doses, outras quando as doses são distribuídas ao longo do dia e outras necessitam o uso por tempo prolongado de altas doses².

O meropenem é um antimicrobiano pertencente ao grupo dos carbapenêmicos, com amplo espectro de ação antibacteriana utilizada principalmente em infecções com foco pulmonar, abdominal e sistema nervoso central^{3,4}. É um antibiótico com perfil PK/PD dependente do tempo em que a

concentração sérica deve permanecer acima da concentração inibitória mínima (CIM), com meia-vida de aproximadamente 8 horas e altamente eliminado pelos rins^{5,6}. É um antibiótico hidrossolúvel e sua concentração é influenciada pelo volume hídrico do paciente e capacidade de filtração glomerular renal.

Tendo em vista que o tratamento inicial de um paciente séptico recebe uma carga alta de volume para ressuscitação volêmica, a concentração do meropenem pode ser afetada e reduzir o seu espectro de ação. Portanto, este estudo tem por objetivo determinar a farmacocinética populacional do meropenem em pacientes críticos com sepse e verificar se existe alteração nos parâmetros farmacocinéticos.

Materiais e Métodos

O projeto teve aprovação do Comitê de Ética sob o número CAE 56707316.9.1001.0104 parecer no. 2.962.684 COPEP/UEM.

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo envolvendo os pacientes admitidos nas Unidades de internação dos Hospitais Universitário de Maringá durante o período de janeiro de 2018 a dezembro de 2020 que tiveram a concentração do meropenem quantificada nos períodos de 1 h após o término da infusão da primeira dose (amostra de pico), 4 horas após o início da infusão e outra antes pelo menos 0,5 horas antes da próxima dose (amostra de vale) obtidas no estado de equilíbrio após a 3ª a 5ª doses.

Foi realizado uma revisão da literatura para selecionar os valores de velocidade de eliminação, volume de distribuição (Vd), clearance (CL) e tempo de meia-vida de eliminação ($t_{1/2elim}$) disponíveis na literatura de pacientes tratados com meropenem com sepse. A partir destes valores, foram inseridos como valores iniciais e realizado a análise populacional e a determinação dos parâmetros populacionais calculados a partir da curva de concentração *versus* tempo utilizando software Monolix®.

Resultados e Discussão

Foram incluídos 12 pacientes sépticos tratados com meropenem com idade média de 59 anos. As características antropométricas e clínicas estão demonstradas na tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes sépticos tratados com meropenem

Parâmetros	Média (DP)	Mediana (Mín-Max)
Idade (anos)	59 (11,20)	60 (33-80)
Sexo (M)	7	
Creatinina (MG/dL)	0,7 (0,46)	0,58 (0–1,63)
Desfecho (Óbito)	3	
Peso (Kg)	73,2 (19,40)	74 (32,2-110)
Escore de mortalidade APACHE	17,15 (7,45)	16 (0-29)

O perfil farmacocinético do meropenem (mg/L) dos pacientes incluídos no estudo é demonstrado na figura 1-A e o melhor modelo resultou em um compartimento com eliminação linear, com menor tipo de erro no modo proporcional, como demonstrado na Figura 1-B-D.

Comparando os valores de V_d e o CL do meropenem disponíveis na literatura, cujos valores são de 0,25L/Kg de 14,34L/h, respectivamente, no presente modelo populacional calculado a partir dos dados de pacientes sépticos, estes parâmetros foram de 0,44L/Kg e 8,91 L/h, para V_d e CL.

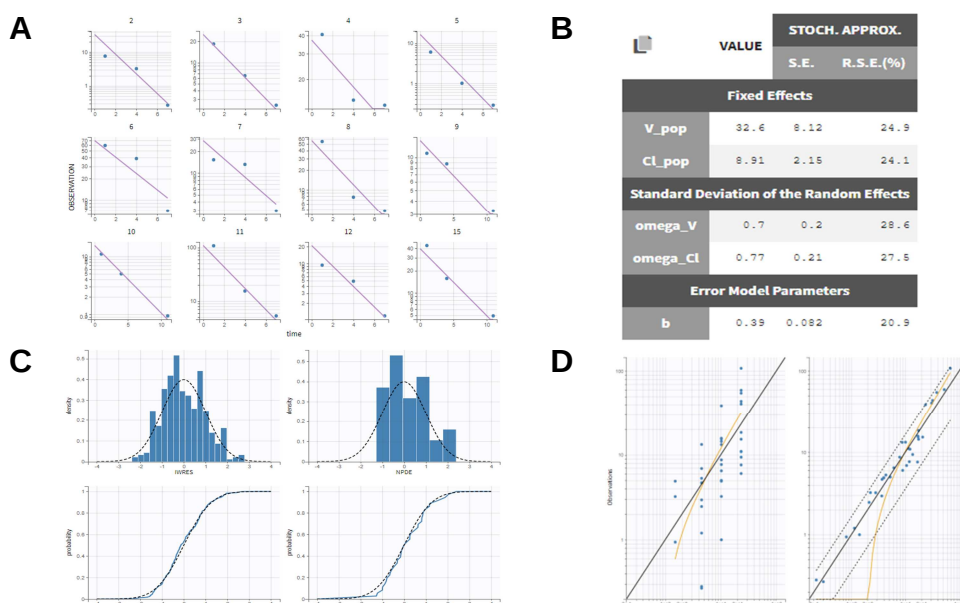


Figura 1. Farmacocinética populacional do meropenem em pacientes sépticos.

Em (A) perfil farmacocinético do meropenem (mg/L) em função do tempo dos pacientes sépticos; (B). análise populacional dos parâmetros farmacocinéticos do meropenem; (C) Densidade de resíduo e (D) Erro populacional observado e predito.

Nos pacientes sépticos, é evidente o efeito da ressuscitação volêmica resultando no aumento do V_d levando ao aumento da distribuição do meropenem no organismo e devido à redução da perfusão plasmática em decorrência da sepse, mostrou redução no clearance plasmático.

Conclusões

Os parâmetros populacionais do meropenem em pacientes sépticos mostraram aumento no volume de distribuição e redução no clearance total em relação aos valores de referência encontrados na literatura para pacientes sem sepse.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro (bolsa PIBIC) e ao Hospital Universitário de Maringá pelo acesso aos dados.

Referências

1. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Hope WW, Roberts JA. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Feb;36(1):136-53.
2. Winter ME. Basic Clinical Pharmacokinetics (Basic Clinical Pharmacokinetics. Fifth. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
3. Garot D, Respaud R, Lanotte P, Simon N, Mercier E, Ehrmann S, Perrotin D, Dequin PF, Le Guellec C. Population pharmacokinetics of ceftriaxone in critically ill septic patients: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Nov;72(5):758-67. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04005.x. PMID: 21545483; PMCID: PMC3243010.
4. Craig WA. Pharmacokinetic/harmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1–12.
5. Brunton, L.L; Chabner BA; Knollmann BC. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2012,2112 p.
6. ANVISA, Ministério da Saúde, Brasil. RE 899/2003 "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos" Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003.