

# INFUSÃO CONTÍNUA VERSUS INTERMITENTE DE MEROPENEM NA PRÁTICA CLÍNICA

Bruna Samways Simonato<sup>1</sup>  
Gabriella Cinthiane Teixeira<sup>2</sup>  
Edirlene Sara Wisniewski Rebecca<sup>3</sup>  
Claudia Ross<sup>4</sup>  
Ligiane de Lourdes da Silva<sup>5</sup>

SIMONATO, B. S.; TEIXEIRA, G. C.; REBECCA, E. S. W.; ROSS, C.; SILVA, L. de L. da. Infusão contínua versus intermitente de meropenem na prática clínica. *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 21, n. 1, p. 59-64, jan./abr. 2017.

**RESUMO:** Analisar as evidências científicas relacionadas ao tempo de administração endovenosa do Meropenem na prática clínica. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, retrospectiva, de natureza descritiva, com abordagem quantitativa com destaque para a produção científica de estudos clínicos randomizados, revisão sistemática e meta-análise. As bases de dados utilizadas foram Cochrane e Pubmed. A seleção da amostra foi realizada por dois pesquisadores independentes, utilizou-se instrumento adaptado para verificar o nível de evidência, grau de recomendação e classificação pela escala de Jadad. Foram selecionados 12 artigos referentes à administração endovenosa de forma contínua e intermitente do Meropenem. Dos quais nove eram ensaio clínico randomizado, dois eram ensaio clínico randomizado controlado e um meta-análise, destes 11 apresentavam nível II de evidência científica. A maioria dos estudos comparou a infusão rápida, em 30 minutos e/ou 3 horas, seguidos de estudos com administração rápida e/ou 30 minutos em infusão contínua. Os resultados dos estudos apontam que na infusão intermitente, com tempo de administração rápida, o pico da concentração plasmática não é suficiente para garantir eficácia do Meropenem. Já, para os estudos que abordaram a infusão intermitente clássica com tempo  $\geq 3$  horas demonstram que a técnica mantém melhor concentração inibitória mínima, devido à infusão ser prolongada.

**PALAVRAS-CHAVE:** Antibacterianos. Ações Farmacológicas. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

## CONTINUOUS VERSUS INTERMITTENT INFUSION OF MEROPENEM IN CLINICAL PRACTICE

**ABSTRACT:** This study aims to analyze the scientific evidence regarding the intravenous administration time of Meropenem in clinical practice. This is an integrative, retrospective, descriptive literature review, with a quantitative approach and emphasis on the scientific work of randomized clinical trials, with systematic review and meta-analysis. The databases used were Cochrane and PubMed. The samples were selected by two independent researchers, and an adapted instrument was used to verify the evidence level, recommendation grade and classification against the Jadad scale. A total of 12 articles related to the intravenous administration of continuous and intermittent Meropenem were selected. Nine of which were randomized studies, two were randomized controlled trials and one was a meta-analysis. From the total studies, 11 presented level II scientific evidence. Most studies compared rapid infusion, 30 minutes and/or 3 hour infusions, followed by rapid administration and/or 30 minute studies in continuous infusion. The results of the studies show that intermittent infusion with rapid time management presented peak plasma concentration that is not sufficient to guarantee the effectiveness of Meropenem. However, studies that addressed the classic intermittent infusion time  $\geq 3$  hours showed that the technology provides a better minimum inhibitory concentration due to the extended infusion time.

**KEYWORDS:** Anti-Bacterial Agents. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Pharmacologic Actions.

## Introdução

O Meropenem, da classe dos carbapenêmicos, é um antimicrobiano de amplo espectro, podendo ser eficaz contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, e também contra bactérias anaeróbicas (JONES et al., 1997; JARURATANASIRIKUL, SRIWIRIJAN, 2003a). Geralmente, é escolhido para tratamentos de infecções graves em pacientes críticos. Sua concentração permanece acima da Concentração Inibitória Mínima (CIM) para o patógeno, mostrando importante eficácia na terapia (KITZES-COHEN et al., 2002; KRUEGER et al., 2005). A sua ação bactericida tem a característica de ser tempo-dependente ( $T > CIM$ ), ou seja, o efeito depende do tempo em que o fármaco ficará em contato

com a bactéria, sendo esse parâmetro um dos mais importantes da farmacocinética/farmacodinâmica na previsão da eficácia clínica. Demonstrando pouca atividade dependente da concentração e tem pouca relação com a magnitude da concentração do fármaco durante a exposição (NOVELLI et al., 2005).

A administração de medicamentos por via intravenosa pode ser realizada por infusão contínua ao longo de 24 horas, ou intermitente fracionada ao longo de 24 horas, por infusão rápida de 3 a 5 minutos, 30 minutos, ou de 1 a 3 horas de administração. A escolha do tempo de infusão pode ser determinada por múltiplos fatores, como: condição do paciente, os tratamentos concomitantes, via de acesso, e também potenciais para complicações (MATSUBA et al., 2011). Vale

DOI: <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v21i1.2017.5389>

<sup>1</sup>Pós-graduanda do Curso de Especialização modalidade Residência Farmacêutica em Farmácia Hospitalar da Universidade Estadual do Oeste do Paraná-Unioeste, Av. Tancredo Neves, 3224 - Santa Cruz, Cascavel - PR, 85806-470, Cascavel, PR, Brasil. Telefone: (45) 3223-5231, nyinha@hotmail.com

<sup>2</sup>Acadêmico colaborador do curso de Farmácia, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná-Unioeste, Av. Tancredo Neves, 3224 - Santa Cruz, Cascavel - PR, 85806-470, Cascavel, PR, Brasil. Telefone: (45) 3222-3210, gabi.teixeira@hotmail.com

<sup>3</sup>Professor colaborador do curso de Farmácia, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná-Unioeste, Av. Tancredo Neves, 3224 - Santa Cruz, Cascavel - PR, 85806-470, Cascavel, PR, Brasil. Telefone: (45) 3222-3210, esara\_wis@yahoo.com.br

<sup>4</sup>Professor colaborador do curso de Enfermagem, Centro de Ciências biológicas e da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná-Unioeste, Av. Tancredo Neves, 3224 - Santa Cruz, Cascavel - PR, 85806-470, Cascavel, PR, Brasil. Telefone: (45) 3220-3147, claudiross@gmail.com

<sup>5</sup>Professor assistente do curso de Farmácia, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná-Unioeste, Av. Tancredo Neves, 3224 - Santa Cruz, Cascavel - PR, 85806-470, Cascavel, PR, Brasil. Telefone: (45) 3223-5231, ligianes@gmail.com

ressaltar que o uso de altas concentrações de antimicrobianos e infusões rápidas podem desencadear reações locais, como inflamação, infecção e necessidade de tratamento adicional, bem como, a suspensão desnecessária (HOEFEL; LAUTERT, 2006).

Muitos medicamentos, após reconstituição, apresentam-se instáveis quando, em temperatura ambiente, se armazenados por longas horas, podendo diminuir o efeito e a concentração desejada (JARURATANASIRIKUL; SRIWIRIYAJANS; PUNYO, 2005). Nesse caso, o ideal seria uma administração intermitente, em que o paciente recebe o medicamento em períodos específicos (JARURATANASIRIKUL, SRIWIRIYAJAN, 2003a). Além disso, uma vantagem da administração intermitente é a liberdade de movimentos do paciente, pela ausência de soros e equipo (BUFFÉ; ARAUJO; DALLA COSTA, 2001).

Ainda, na administração intermitente, pode haver diminuição da concentração do antimicrobiano durante uma administração e outra, chamada de concentração de vale (THALHAMMER et al., 1999; LANGGARTNER et al., 2008).

Em contrapartida, na infusão contínua, a concentração constante do antimicrobiano melhora a terapêutica e diminui o número de administrações ao dia. Em estudo comparativo entre esquema de infusão intermitente e contínua de vários antimicrobianos em pacientes demonstrou-se uma maior taxa de cura em grupos que receberam medicamentos por infusão contínua e ser pelo menos, oito vezes mais ativo que nas administrações intermitentes (BUFFÉ; ARAUJO; DALLA COSTA, 2001).

Patel; Cook (1997) e Jaruratanasirikul; Sriwiriyanjan (2003b) demonstraram que alterações na temperatura reduzem a concentração do Meropenem reconstituído em solução salina 0,9% ou água destilada estéril. Confirmando que a temperatura de refrigeração (4°C) e ambiente (20°C) mantém a concentração do fármaco por até 24 h e 8 h respectivamente, mas em temperaturas mais elevadas como 37°C reduz em mais de 10% a concentração do antimicrobiano e alterando sua ação bactericida.

Para o Meropenem os estudos mostram divergências acerca da farmacocinética e farmacodinâmica relacionada à dose e tempo de infusão endovenosa, que pode ser contínua ou intermitente. Assim, o objetivo deste estudo foi identificar e analisar as evidências disponíveis na literatura científica acerca do tempo de administração do Meropenem na prática clínica.

## Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, retrospectiva, de natureza descritiva, uma abordagem quantitativa com destaque para a produção científica sobre a temática em questão, com o embasamento para o conceito de “Práticas Baseadas em Evidências” (GIL, 2012).

A busca das produções científicas foi dirigida pela seguinte questão norteadora: “Quais as evidências científicas disponíveis sobre a infusão intermitente e contínua do Meropenem quanto à eficácia terapêutica?”

O levantamento das publicações indexadas foi realizado no período de novembro a dezembro de 2013. Para a seleção dos artigos, foram utilizadas bases de dados Cochra-

ne e Pubmed. Os descritores definidos para busca foram não controlados: a) em português: Meropenem, infusão rápida, intermitente, infusão contínua. b) na língua inglesa: Meropenem, bolus infusion, intermitente infusion, continuous infusion.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em inglês, espanhol e português; com níveis de evidência I e II conforme Melnyk e Fineout-Overholte caracterizados por ensaio clínico randomizado e/ou controlado (ECRC), revisão sistemática e ou meta análise. Seguindo a classificação por nível de evidência, divididos em sete níveis hierárquicos: Nível I e II evidencia científica de natureza forte, nível III e IV evidencia científica de natureza moderada e nível V, VI e VII evidencia científica de natureza fraca de acordo com o delineamento e o rigor metodológico empregado nos estudos (MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011).

Foram excluídos os artigos repetidos nas bases de dados que não abordaram de forma direta o tema da revisão e que não apresentaram o nível de evidência pré-estabelecido (MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011). A seleção dos estudos elegíveis foi realizada por dois pesquisadores independentes, ao final da seleção os estudos foram comparados, e dois foram excluídos.

Na sequência, os ECRC foram submetidos à avaliação da qualidade metodológica por meio de Escala de Jadad (JADAD et al., 1996) conforme segue: os artigos receberam pontuação de zero (0) a cinco (5), de acordo com a qualidade e detalhamento metodológico. Foi atribuído um ponto para cada resposta positiva relacionada a três questões: a descrição da randomização, do método de cegamento e das perdas de seguimento. Também foi atribuído um ponto a mais para cada randomização e cegamento apropriado, até totalizar cinco pontos. Pontuação acima de três significa maior rigor metodológico do ECR (Estudos Clínicos Randomizados) e abaixo de três constitui má qualidade metodológica (MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011). Para a coleta de dados dos artigos utilizou-se instrumento de coleta de dados adaptado (URSI, 2005). A síntese e apresentação dos resultados foram realizadas de forma descritiva.

## Resultados

Foram selecionados 12 artigos, nove da base de dados Cochrane e três da Pubmed. A síntese dos resultados apresenta a análise dos estudos de infusão intermitente e dos estudos que comparam os dois tipos de infusão.

Quanto ao ano de publicação, a maioria, nove artigos, foi publicada em 1997 e 1999, em 2005 foram publicados 02 estudos e o mais recente em 2013. O continente com maior quantidade de estudos foi o Europeu com seis artigos.

Com relação ao tipo de delineamento de estudo, nove artigos caracterizaram-se em ensaios clínicos randomizados, dois ensaios clínicos randomizados e controlados, e uma revisão sistemática com meta-análise. Quanto ao nível de evidência todos foram considerados com nível de natureza forte, sendo onze destes de nível II e apenas um de nível I.

Quanto à avaliação da qualidade dos 11 ECRC conforme Escala de Jadad (JADAD et al., 1996) oito apresentaram escore final de 05 pontos e três pontuaram 04 pontos, ou seja, todos com alto rigor metodológico.

Dos ECRC, seis avaliaram a administração do Me-

roopenem por infusão intermitente, nos tempos 2, 3 e 5 minutos (bolus), 30 minutos e 3 horas em diferentes concentrações. Na maioria dos estudos analisados, o tempo de administração de 3 horas foi o que demonstrou valores superiores de  $T > CIM$  e necessidade de menores doses do fármaco, quando comparados aos tempos de infusão rápida e 30 minutos (JARURATANASIRIKUL; SRIWIRIYAJAN, 2003; JARURATANASIRIKUL; SRIWIRIYAJAN; PUNYO, 2005; LI et al., 2006; LEE et al., 2010; JARURATANASIRIKULA et al., 2011)

Já os cinco ECRC que compararam infusão rápida (bolus e 30 minutos) com infusão contínua, três destes, não encontraram diferenças significativas entre os esquemas de administração (THALHAMMER, et al., 1999. KRUEGER, et al., 2005; LANGGARTNER, et al., 2008.). Já nos estudos realizados por Roberts et al. (2009) e Chytra et al. (2012) foi observado que administração por infusão contínua mantém concentrações mais elevadas nos tecidos e no plasma do que quando administrada por infusão rápida (bolus e 30 minutos).

## Discussão

A avaliação da eficácia dos métodos de infusão contínua *versus* infusão intermitente foi variada nos diversos artigos selecionados, variou desde a análise do pico de concentração plasmática do Meropenem, alcance de determinados percentuais da CIM, tempo de concentrações plasmáticas acima do CIM ( $T > CIM$ ), cura e até mesmo a comparação direta dos dois métodos, também fatores como segurança, perfil farmacocinético, perfil farmacodinâmico e mortalidade (JARURATANASIRIKUL; SRIWIRIYAJAN, 2003; CHYTRA et al., 2012).

A utilização de um medicamento depende de vários fatores do que apenas da sua ação, seus alvos microbianos e a forma como será administrado. Fatores farmacocinéticos como o tempo de meia-vida, a estabilidade do medicamento, diluente ideal, temperatura do local onde será infundido e o tempo de infusão são extremamente importantes. No caso do Meropenem, este é um antimicrobiano de amplo espectro da classe dos Carbapenens, uma das diversas famílias de  $\beta$ -lactâmicos, possuindo tempo de meia vida curto e rápido *clearance*, administração tempo-dependente, com frequente administração para otimização do  $T > CIM$  e cuja administração intravenosa com soro fisiológico a 0,9% ou glicose a 5% exibe um perfil de perda significativa do medicamento, também influenciado pela temperatura do ambiente, especialmente em países de clima tropical e após 8 horas de infusão (KITZES-COHEN et al., 2002; JARURATANASIRIKUL; SRIWIRIYAJAN; PUNYO, 2005; LEE et al., 2010).

A concentração do Meropenem no plasma é importante para garantir a sua distribuição satisfatória e, conseqüentemente, a eficácia farmacológica. Jones et al (1997) demonstrou que a administração do Meropenem pela técnica de infusão rápida em tempos de 2, 3 e 5 minutos, não apresentou diferença significativa no pico de concentração plasmática, nem tão pouco ocorrem alterações relevantes do ponto de vista farmacocinético e de tolerabilidade, sendo destacada a ausência de efeitos adversos relacionados à administração rápida do Meropenem (JONES et al., 1997).

Contudo, o perfil farmacocinético não deve ser o único a ser considerado, especialmente quando se constata

que o Meropenem possui perfil farmacodinâmico tempo-dependente, exigindo que a sua concentração seja sempre superior ao CIM do microrganismo que está causando a infecção. Por ter um tempo de meia-vida curto, o Meropenem exige administração periódica para manter a concentração plasmática necessária para isso.

Estudo realizado na Tailândia, comparando a farmacodinâmica do Meropenem em pacientes com pneumonia com infusão de 3 horas a cada 8 horas (1 g de Meropenem), 3 horas de infusão a cada 8 horas (2 g de Meropenem) ou bolus a cada 8 horas (1 g de Meropenem), demonstrou que o método de infusão intermitente de administração a cada 3 horas com uma dose maior (2 g) de Meropenem resultou em um  $T > CIM$  maior do que os outros métodos avaliados, com um CIM de quase 60% e concentrações séricas de 16  $\mu\text{g/ml}$ , permitindo assim uma maior exposição ao antimicrobiano e sem comprometer a estabilidade do mesmo em países tropicais (JARURATANASIRIKUL; SRIWIRIYAJAN; PUNYO, 2005).

Assim, conforme os autores supracitados a infusão de 3 horas resulta em maior  $T > CIM$  do que em Infusão rápida. E que para o tratamento de infecções causadas por microrganismos com resistência intermediária, a infusão de 3 horas de 2 g de Meropenem a cada 8 horas pode proporcionar concentrações plasmáticas acima da CIM de 16  $\mu\text{g/ml}$ .

Outro estudo que avaliou a infusão intermitente por 3 horas, porém, com concentrações de Meropenem inferiores ao estudo anterior (0,5 g e 1 g) também obteve conclusão semelhantes, com concentrações do medicamento superiores a 60% do CIM e garantindo a estabilidade da droga em países tropicais, sem comprometer o  $T > CIM$  (JARURATANASIRIKUL; SRIWIRIYAJAN, 2003a; JARURATANASIRIKUL; SRIWIRIYAJAN; PUNYO, 2005). Ainda, de acordo com Jaruratanasirikul e Sriwiriyan (2003a), a infusão em 3 horas de 500 mg ou 1000 mg de Meropenem mostram valores superiores de  $T > CIM$  do que a infusão de 1000 mg em IR.

A infusão prolongada intermitente de duração de 3 horas, com intervalos de 8 horas, também foi considerada um modelo satisfatório em comparação ao bolus, mas apenas na concentração de 2 g de Meropenem em pesquisa realizada com oito pacientes acometidos de neutropenia febril e bacteremia. O estudo conduzido na Tailândia comparou a probabilidade de realização alvo (PTA) e a fração acumulada de resposta (CFR) com três grupos, sendo grupo com bolus na concentração de 1 g de Meropenem e dois grupos de infusão prolongada de 3 horas, um com bolus na concentração de 1 g de Meropenem e outro com concentração de 2 g. Verificou-se que a infusão de 3 horas de 1 ou 2 g de Meropenem a cada 8 horas demonstrou melhor eficácia do que Infusão rápida. Na análise de Meropenem 2 g verificou-se que a CFR  $\geq 90\%$  para *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp e também nos melhores índices de PTA, sendo considerada a estratégia de tratamento que mais otimiza o perfil farmacodinâmico (JARURATANASIRIKUL et al., 2011).

Já no estudo de Lee et al (2010) avaliou a infusão de Meropenem em indivíduos saudáveis comparando 30 minutos de infusão *versus* 3 horas de infusão contínua e verificou-se que a administração em infusão contínua de 3 horas otimizou o perfil farmacodinâmico do antibiótico. A melhoria do perfil farmacodinâmico garante uma melhor ati-

vidade bactericida e bacteriostática do medicamento (LEE et al., 2010; KASIAKOU et al., 2005).

Ainda, Li et al. (2010) apontam que o uso de 1 g de Meropenem a cada 8 horas por infusão de 30 minutos foi equivalente pela simulação de Monte Carlo ao uso 500 mg em 3 horas de infusão, e que o tempo de infusão de 3 horas otimiza resultados clínicos e reduz resistência dose-dependente, efeitos colaterais e custo.

É preciso considerar a característica do Meropenem em ser tempo-dependente, ou seja, quando administrado em um maior tempo de infusão permite a utilização de doses menores, favorece sua ação bactericida, em consequência reduz os efeitos secundários provocados pela alta dosagem e também os custos do tratamento. Para a maioria dos patógenos, a dose diária de 500 mg três vezes ao dia, em infusões de 3 horas são comparáveis as 1000 mg três vezes ao dia na infusão de 30 minutos. Isso pode reduzir a dose do Meropenem diária total pela metade, mantendo a eficácia e reduzindo significativamente o custo do tratamento (LEE et al., 2010).

Trabalho realizado por Li et al (2006) também avaliou o parâmetro  $T > CIM$ , mas em um país de clima temperado (Estados Unidos da América) com 79 pacientes para a construção de modelo de população farmacocinética do Meropenem em infusão prolongada intermitente de 3 horas a cada 8 horas, melhorando a probabilidade de exposição bacteriostática e bactericida.

A infusão de 1 g de Meropenem em 3 horas a cada 8 horas, quando comparada com infusão em 30 minutos, e pela simulação de Monte Carlo com infusões de 30 minutos, 1, 2 e 3 horas obteve melhor probabilidade de efeito bacteriostático e bactericida independentemente do tipo de infecção estudada (LI et al., 2006).

Os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos podem ser alterados em determinadas condições patológicas como a sepse, que alteram a hemodinâmica, permeabilidade capilar, equilíbrio ácido-base, proteínas séricas, funcionalidade de órgãos, ou seja, componentes diversos que tem importância fundamental para a eficácia do medicamento. Para Novelli et al (2005) a eficácia clínica do Meropenem depende principalmente da sua dosagem correta e que pacientes com sepse podem se beneficiar de doses diárias superiores, que poderia garantir um  $T > MIC$ , devido à baixa perfusão de tecidos periféricos.

Estudo semelhante realizado por Kitzens-Cohen et al (2002), analisou perfil farmacocinético de 14 pacientes com septicemia grave com infusão intermitente, dividindo em dois grupos: um de Meropenem na concentração 1 g, três vezes ao dia e outro de Meropenem 1 g duas vezes ao dia, em ambos os grupos o  $T > CIM$  foi superior a 75%, sendo que nos pacientes onde foram encontradas bactérias patogênicas suscetíveis a ação do Meropenem observou-se ( $CIM < 1$  mg) que os níveis de antibiótico no plasma foram superiores à CIM e naqueles pacientes onde se encontraram bactérias com alta resistência (*Acinetobacter baumannii* ou *Pseudomonas aeruginosa*) os índices de  $T > CIM$  foram inferiores. Os autores ainda salientam que não há estudos suficientes que comprovem que a infusão contínua deste medicamento seja muito superior à prática da infusão intermitente, mas é uma prática a ser considerada futuramente.

Contraopondo-se a este estudo, verifica-se na meta-análise realizada por Falagas et al (2013) é sugerida que a

mortalidade em pacientes que receberam infusão contínua (24 horas) ou estendida ( $\geq 3$  horas) de Carbapenêmicos (como o Meropenem) era menor do que naqueles pacientes que receberam infusão de curta duração (20 a 60 minutos). Verifica-se que o método de bolus rápido ( $\leq 20$  minutos) sequer foi propriamente investigado pelos pesquisadores desse estudo.

Já no trabalho conduzido por Chytra et al (2012), foi realizada avaliação da eficácia clínica e microbiológica da aplicação de Meropenem por infusão contínua (4 g em 24 horas) em comparação com o método de bolus (2 g durante 30 minutos a cada 8 horas). A cura clínica no fim da terapia com o antibiótico foi comparável para ambos os grupos (83% para o grupo da infusão e 75% para o grupo do bolus;  $P = 0,180$ ). O sucesso da eficácia microbiológica foi superior no grupo de infusão (90,6% vs 78,4%;  $P = 0,020$ ). A técnica de infusão foi considerada segura e equitativa ao método com várias dosagens intermitentes, e com superior eficácia bacteriológica, que para os autores, é um resultado bastante encorajador para essa nova técnica de administração de  $\beta$ -lactâmicos como o Meropenem em pacientes criticamente enfermos.

Trabalho realizado por Krueger et al (2005) na Alemanha corrobora com os resultados de Chytra et al (2012) no que tange a concentração superior do método para pacientes em estado bastante grave para a prática empírica, por conseguir manter concentrações satisfatórias de PTA próximas ao CIM (KRUEGER et al., 2005).

Não houve diferenças significativas entre o tratamento intermitente e a IC. Em situação terapêutica empírica a IC foi preferível.

Estudo realizado na Austrália, com pacientes com septicemia e sem disfunção renal, comparou bolus intermitente com infusão contínua de Meropenem, avaliando a distribuição do medicamento no plasma e no tecido subcutâneo. A infusão contínua apresentou resultado de concentração superior ao bolus nas duas amostras: no plasma teve 7 mg/L e no tecido subcutâneo a infusão contínua apresentou concentração 4 mg/L. Os autores concluem que o método de infusão contínua (24 h) ou estendida ( $\geq 3$  h) consegue manter uma concentração maior de medicamento no plasma e no tecido subcutâneo, assim como superior CFR em pacientes sem disfunção renal (ROBERTS et al., 2009).

Para Langgartner et al. (2008), a infusão contínua é uma alternativa promissora a infusão em bolus, justificando estudos mais apurados e prospectivos entre as duas técnicas para antimicrobianos de amplo espectro de uso hospitalar. Kasiakou et al (2005) reforça essa necessidade, pelo fato da infusão contínua parecer ser interessante em casos de bactérias resistentes e que exigem uma maior concentração de fármaco e dessa forma, garantir um perfil farmacodinâmico mais estável e, consequentemente, mais eficaz.

Thalhammer et al. (1999) observaram que a infusão contínua é equiparável à intermitente, pois ambos os regimes de administração mantêm a concentração plasmática acima da CIMs das bactérias patogênicas mais comuns e ainda enfatizam que o regime de infusão contínua pode poupar custos devido à obtenção de níveis séricos bactericidas com apenas 50% da quantidade de Meropenem usada na infusão intermitente.

Em contrapartida, em revisão sistemática de Shiu et al (2013), acerca do uso de antimicrobianos por infusão con-

tínua ou intermitente reportam a necessidade de mais estudos que comparem estes dois tipos de regimes de administração de antimicrobianos de uso hospitalar, uma vez que estes apresentam evidências insuficientes para recomendar a adoção de um regime ou de outro, não apresentam garantias reais dos efeitos benéficos ou ausência de efeitos prejudiciais, não permitem a adoção generalizada da infusão contínua, ainda que não haja diferença significativa na mortalidade, recorrência de infecção, cura clínica, superinfecção pós-cirurgia e segurança (comparada com a infusão intermitente tradicional).

## Conclusão

As evidências científicas analisadas sobre a infusão intermitente e contínua do Meropenem demonstram que o tanto a concentração quanto o tempo de infusão podem influenciar na eficácia terapêutica, bem como as características do microrganismo e do paciente.

Nos estudos analisados que compararam a administração intermitente e diferentes tempos de infusão, a infusão em 3 horas demonstrou superioridade farmacocinética/farmacodinâmica e menores chances de eventos adversos. Já os estudos que compararam a infusão contínua com infusão intermitente em bolus e em 30 minutos, em sua maioria não encontrou diferença significativa entre os esquemas de administração, apesar de observarem concentrações mais elevadas nos tecidos e no plasma do que quando administrada por infusão rápida.

Assim, mais estudos que comparam a infusão contínua com infusão intermitente no tempo de 3 horas, podem auxiliar o raciocínio clínico para o uso de racional do Meropenem na prática clínica.

## Referências

BUFFÉ, C.; ARAUJO, B. V.; DALLA COSTA, T. Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos na otimização de terapias antimicrobianas. **Caderno de Farmácia**, vol. 17, n. 2, p. 97-109, 2001.

CHYTRA, I. et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. **Critical Care**, vol. 16, p. 113, 2012.

FALAGAS, M. E. et al. Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, vol. 56, p. 272-82, 2013.

GIL, A. C. **Como elaborar um trabalho projetos de pesquisa**. São Paulo: Editora Atlas, 2012.

HOEFEL, H. H. K.; LAUTERT, L. Administração endovenosa de antibióticos e resistência bacteriana: responsabilidade da enfermagem. **Rev. Eletr. Enf.**, vol. 8, p. 441-9, 2006.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control**

**Clinical Trials**, vol. 17, p. 1-12, 1996.

JARURATANASIRIKUL, S.; SRIWIRIYAJAN, S. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in healthy volunteers following administration by intermittent infusion or bolus injection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, vol. 52, p. 518-521, 2003a.

JARURATANASIRIKUL, S.; SRIWIRIYAJAN, S. Stability of meropenem in normal saline solution after storage at room temperature. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 34, n. 3, p. 627-629, 2003b.

JARURATANASIRIKUL, S.; SRIWIRIYAJAN, 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 Chemotherapy**, vol. 49, p. 1337-9, 2005.

JARURATANASIRIKUL, S. et al. Pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients with febrile neutropenia and bacteraemia. **International Journal of Antimicrobial Agents**, vol. 38, p. 231-236, 2011.

JONES, H. K. et al. A comparison of the pharmacokinetics of meropenem after intravenous administration by injection over 2, 3 and 5 minutes. **European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics**, vol. 22, p. 193-199, 1997.

KASIAKOU, S. K. et al. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action: a systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamics parameters. **Drugs**, vol. 65, p. 2499-511, 2005.

KITZES-COHEN, R. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, vol. 19, p. 105-10, 2002.

KRUEGER, W.A. 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 Chemotherapy**, v. 49, p. 1881-1889, 2005.

LANGGARTNER, J. et al. Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy. **Intensive Care Medicine**, v. 34, p. 1091-1096, 2008.

LEE, L. S. et al. Comparison of 30-min and 3-h infusion regimens for imipenem/cilastatin and for meropenem evaluated by Monte Carlo simulation. **Diagnostic microbiology and Infectious Disease**, v. 68, p. 251-8, 2010.

LI, C. et al. Population Pharmacokinetic Analysis and dosing regimen optimization of meropenem in adult

patients. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 46, p. 1171-8. 2006.

MATSUBA, C. S. T. et al. Terapia Nutricional: Administração e Monitoramento. In: SOCIEDADE BRASILEIRA NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA.

**Diretrizes Brasileiras para Terapia Nutricional Enteral e Parenteral**. São Paulo: Associação Médica Brasileira, Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2011.

MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. **Evidence-based practice in nursing and healthcare: A guide to best practice**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2011.

NOVELLI, A. et al. Pharmacokinetic Evaluation of Meropenem and Imipenem in Critically Ill Patients with Sepsis. **Clin Pharmacokinet**, v. 44, p. 539-549, 2005.

PATEL, P. COOK, S. Stability of meropenem in intravenous solutions. **Am J Health-Syst Pharm**, v. 54, p. 412-421, 1997.

ROBERTS, J. A. 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. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, p. 142-50, 2009.

SHIU, J. R. et al. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of Severe acute infections. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2013 Mar 28;3:CD008481. DOI: 10.1002/14651858.CD008481.pub2. Review.

THALHAMMER, F. et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 43, p. 523-7, 1999.

URSI, E.S. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura**. 2005. 129 f. Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

Recebido em: 23/11/2015

Aceito em: 06/10/2016