

## O uso de antimicrobianos em pacientes sépticos com lesão renal aguda

The use of antimicrobials in septic patients with acute kidney injury

### Autores

Fernanda Moreira de Freitas<sup>1</sup>

Welder Zamoner<sup>1</sup>

Durval Sampaio de Souza Garms<sup>1</sup>

Mariele Gobo de Oliveira<sup>1</sup>

André Luis Balbi<sup>1</sup>

Daniela Ponce<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UNESP.

### RESUMO

A sepse é a principal causa de óbito em pacientes críticos e pode cursar com falência de vários órgãos, entre eles os rins, requerendo, com frequência, suporte renal agudo e elevando a mortalidade. Assim, torna-se imprescindível a administração de antimicrobianos em dose que garanta nível sérico adequado para evitar superdosagem e toxicidade medicamentosa ou ainda subdosagem e risco de resistência microbiana, ambas as situações contribuindo para maior mortalidade. Até o momento, não há diretrizes validadas para auxiliar no ajuste de dose de antibióticos nos pacientes sépticos com lesão renal aguda em suporte renal, sendo as recomendações extrapoladas de estudos realizados em pacientes não críticos e com doença renal em estágio final recebendo terapia renal substitutiva crônica. Esse estudo teve como objetivo revisar e discutir a complexidade desse assunto, levando em consideração os vários fatores relacionados à remoção de drogas: características do paciente crítico, propriedades dos antimicrobianos e método dialítico utilizado.

**Palavras-chave:** lesão renal aguda; unidades de terapia intensiva; antibacterianos.

### ABSTRACT

Sepsis is the most common cause of death in critically ill patients and it may be associated with multiorgan failure, including acute kidney injury (AKI). This situation can require acute renal support and increase mortality. Therefore, it is essential to administer antimicrobials in doses to achieve adequate serum levels, preventing overdosing and drug toxicity or underdosing and risk for resistance to antibiotics and higher mortality. To date, there aren't validated guidelines on antibiotic dosing adjustment in septic patients with AKI and the recommendations are extrapolated from studies conducted in non-critical patients with chronic kidney disease in end stage receiving chronic renal replacement therapy. This study aimed to review and discuss the complexity of that issue, considering the several factors related to the drugs removal: critically ill patient characteristics, antimicrobial properties and dialysis method.

**Keywords:** acute kidney injury; intensive care units; anti-bacterial agents.

### INTRODUÇÃO

Entre pacientes em unidades de terapia intensiva, a principal causa de óbito é a sepse, com taxas de mortalidade que variam de 30 a 60%.<sup>1,2</sup> A sepse pode cursar com falência de vários órgãos, entre eles os rins, podendo a mortalidade chegar em 70% nesses casos.<sup>3</sup>

A sepse é a principal etiologia da lesão renal aguda (LRA) em pacientes críticos, e metade desses pacientes necessita de suporte renal agudo.<sup>2,4,5</sup> Assim, a adoção de medidas que cursem com diminuição de mortalidade e diminuição de custos se faz

primordial. Dentre as ações de maior impacto, destaca-se a administração precoce de antimicrobianos.<sup>6</sup>

No paciente séptico há variações de volume de distribuição e de depuração, o que pode afetar a concentração do antimicrobiano. Naqueles em suporte renal agudo (SRA), a remoção pelas membranas dialisadoras também ocorre, resultando em risco de dose subterapêutica e, conseqüentemente, em resistência ao antibiótico.<sup>6,7</sup> Portanto, a utilização de doses adequadas de antimicrobianos é a chave para evitar o surgimento de resistência

Data de submissão: 20/06/2016.

Data de aprovação: 14/12/2016.

### Correspondência para:

Fernanda Moreira de Freitas.  
Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".  
Rua Vergueiro, 3645, Vila Mariana, São Paulo, SP, Brasil.  
CEP: 04101-901  
E-mail: ferdsmoreira@msn.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20170055

bacteriana, infecção por germes oportunistas, bem como redução de mortalidade.<sup>6</sup>

Até o momento, não há *diretrizes* validadas para auxiliar no ajuste de dose de antibióticos nos pacientes sépticos em SRA, sendo então as recomendações extrapoladas de estudos realizados em pacientes não críticos e com doença renal em estágio final recebendo terapia renal substitutiva crônica.<sup>4,8</sup> Assim, o objetivo dessa revisão é discutir a complexidade desse assunto, levando em consideração os vários fatores relacionados à remoção de drogas: características do paciente crítico, propriedades dos antimicrobianos e método dialítico utilizado.

### FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DOS ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES CRÍTICOS

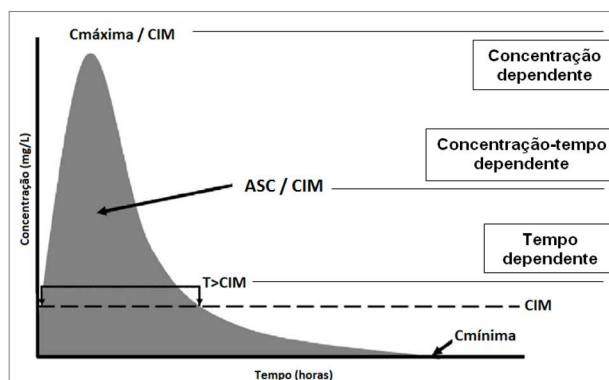
O parâmetro utilizado para medir a atividade microbiana dos antimicrobianos é a concentração inibitória mínima (CIM), uma medida *in vitro* da efetividade do antimicrobiano sobre o patógeno.<sup>9</sup>

Farmacocinética e farmacodinâmica são ferramentas que determinam quanto e com qual frequência a droga deve ser administrada.<sup>9</sup> A farmacocinética descreve a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de uma droga, enquanto a farmacodinâmica descreve o impacto da concentração sérica e a resposta à droga.<sup>6,9</sup>

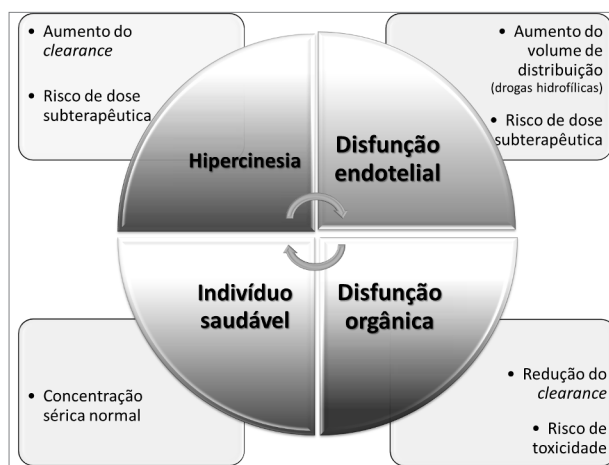
Assim, a farmacodinâmica de um agente pode ser tempo dependente ( $T > CIM$ ), relacionado ao tempo de exposição a uma CIM específica, como por exemplo, os betalactâmicos,<sup>9</sup> concentração dependente ( $C_{max}/CIM$ ), como para os aminoglicosídeos,<sup>9</sup> e concentração/tempo dependente ( $ASC/CIM$ ), como para os glicopeptídeos,<sup>6</sup> conforme mostra a Figura 1.

Vários mecanismos influenciam a farmacocinética antimicrobiana em pacientes críticos<sup>10,11</sup> (Figura 2). A absorção de uma droga, pela via de administração oral, pode ser prejudicada<sup>7</sup> por dismotilidade gástrica, aderência aos circuitos, interação com componentes nutricionais, pH gástrico alterado pelo uso concomitante de inibidores de bomba de prótons,<sup>12</sup> assim como, na via de administração subcutânea, a absorção pode estar diminuída devido à redução da circulação cutânea secundária à redistribuição de fluxo sanguíneo e agravada pelo edema.<sup>7</sup> Considerando esses efeitos na absorção, dá-se preferência por administração endovenosa de antimicrobianos em pacientes críticos.

**Figura 1.** Farmacodinâmica de um antimicrobiano em relação à sua concentração *versus* o tempo.  $T > CIM$ : tempo (T) que a concentração da droga permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM);  $C_{max}/CIM$ : taxa da máxima concentração ( $C_{max}$ ) pela CIM;  $ASC/CIM$ : taxa da área sob a curva (ASC) da concentração *versus* o tempo acima da CIM. Adaptado de Roberts e Lipman.<sup>6</sup>



**Figura 2.** Influência do estado clínico do paciente na farmacocinética antimicrobiana. Adaptado de Roberts e Lipman.<sup>6</sup>



A distribuição do antimicrobiano também sofre profundas alterações nos pacientes críticos: a produção de endotoxinas por um microrganismo durante um quadro séptico pode levar à liberação de diversos mediadores inflamatórios que afetam o endotélio vascular e culminam com má distribuição de fluxo sanguíneo, aumento de permeabilidade capilar, alterações acidobásicas e lesão endotelial.

Assim, ocorre extravasamento de líquido do intravascular para interstício, aumentando o volume de distribuição de drogas hidrofílicas e diminuindo sua concentração sérica, o que ocorre com os betalactâmicos, aminoglicosídeos, glicopeptídeos, linezolida e colistina. Esse volume de distribuição também pode ser aumentado na presença de ventilação mecânica, hipoalbuminemia e circuitos extracorpóreos.<sup>6,7,13</sup>

A eliminação das drogas também se altera em vigência de quadros sépticos: na ausência de disfunção

orgânica, há aumento da perfusão renal e do *clearance* de creatinina, levando ao aumento da eliminação de drogas hidrofílicas,<sup>6</sup> bem como otimização de outras vias de metabolização e eliminação (vias biliares e transintestinal),<sup>7</sup> provocando redução da concentração sérica de alguns antimicrobianos.<sup>6</sup>

Com a deterioração do estado de saúde do paciente, há depressão miocárdica e diminuição da perfusão orgânica, levando à diminuição do *clearance* do antimicrobiano (seja por disfunção renal ou hepática), aumento do tempo de meia vida e potencial toxicidade da elevada concentração sérica da droga e/ou acúmulo de seus metabólitos.<sup>6</sup>

A metabolização hepática do antimicrobiano pode ser afetada na LRA, ainda de maneira não totalmente elucidada, provavelmente por alterações no fluxo sanguíneo hepático e redução da atividade da enzima citocromo P450 e CYP 3A.<sup>7</sup>

Quanto ao ajuste para a função renal, o esquema de administração baseia-se em volume de distribuição e depuração sistêmica (*clearance*).<sup>13</sup> Os métodos indiretos de estimativa da taxa de filtração glomerular não são tão precisos, apesar da facilidade de monitorização.<sup>10,13</sup> Dentre os cálculos disponíveis, atualmente, para a estimativa do *clearance* de creatinina, estão as equações de *Cockcroft-Gault* ou *Modified Diet in Renal Diseases* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease EPI* (CKD EPI),<sup>14,15</sup> todas elas validadas em pacientes com função renal estável, o que não ocorre no contexto da LRA.<sup>10</sup>

Um método alternativo consiste em mensurar o *clearance* diretamente em coleta de urina de 24 horas ou em amostras de 2, 4 ou 8 horas, pela fórmula: Concentração de creatinina urinária x volume urinário x tempo/creatinina sérica, sendo o resultado expresso em mL/min,<sup>10</sup> método este não prático e limitado em pacientes anúricos.

A monitorização terapêutica da droga consegue mensurar a concentração sérica do antimicrobiano e seu *clearance* pode ser calculado para melhorar a precisão dos ajustes posológicos subsequentes.<sup>13</sup> Dentre os métodos bioanalíticos, encontram-se imunoenaios, tais como polarização de fluorescência (FPIA), multiplicado por enzima técnica (EMIT) e imunoenzimático (ELISA), sendo todos eles métodos que utilizam a reação de um anticorpo para o seu antígeno. No entanto, os metabólitos das drogas com estrutura semelhante podem também ser reconhecidos pelo anticorpo, resultando em concentração falsamente elevada.

A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a cromatografia líquida-espectrometria de massa (LC/MS) são métodos mais específicos que podem separar e quantificar drogas com base em suas polaridades moleculares e interações com fase estacionária de uma coluna, porém têm alto custo e requerem profissionais, o que dificulta a utilização na prática médica.<sup>16</sup>

## A INFLUÊNCIA DO SUPORTE RENAL AGUDO (SRA)

Um fator importante para a remoção de drogas é a técnica de diálise, baseada principalmente em dois tipos de transporte: difusão ou convecção, ambos eficientes na remoção de solutos de baixo peso molecular, sendo, porém, a terapia convectiva mais efetiva na eliminação de substâncias de alto peso molecular.

A escolha da membrana dialisadora também altera a remoção, visto que as de alto fluxo, com maior permeabilidade a moléculas médias, apresentam maior capacidade de remoção de drogas de alto peso molecular do que membranas de baixo fluxo.<sup>7,17</sup>

Essa diferença foi demonstrada em uma pequena coorte prospectiva (n = 9) realizada na República Tcheca que comparou a remoção de vancomicina em pacientes críticos com LRA dialisados com membranas de alto *versus* de baixo fluxo. A porcentagem mediana de remoção da vancomicina nas diálises com membrana de baixo fluxo foi de 17%, enquanto que com membranas de alto fluxo foi de 31%. O estudo concluiu que, a despeito dessas diferenças entre as membranas, é necessário monitoramento dos níveis séricos de vancomicina e administração de dose após cada diálise, uma vez que esses pacientes apresentaram níveis subterapêuticos de antibiótico.<sup>18</sup>

Outra característica da membrana dialisadora em discussão é a adsorção. Membranas sintéticas hidrofóbicas têm alta adsorção, enquanto que membranas de acetato de celulose têm menor adsorção.<sup>19</sup> A importância clínica dessa propriedade em relação à interferência no nível sérico dos antimicrobianos ainda carece de estudos, uma vez que algumas evidências sugerem precoce saturação desse processo.<sup>20</sup>

São opções de SRA em pacientes críticos a diálise peritoneal (DP) e a hemodiálise (HD), que pode ser classificada em intermitente convencional (HDI), prolongada (HDP) e contínua (HDC)<sup>21-23</sup> (Tabela 1).

A DP é opção para um grupo selecionado de pacientes e estudos recentes sugerem que, quando indicada, deve ser realizada de maneira contínua, com

**TABELA 1** TIPOS DE DIÁLISE E SUAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS

	HDC	HDP	HDI	DP
Eliminação de toxinas urêmicas	Convecção/Difusão	Difusão	Difusão	Difusão
Membranas	Alto-fluxo	Alto-fluxo/Baixo-fluxo	Alto-fluxo/Baixo-fluxo	Peritônio
Fluxo de dialisato	Baixo (1000-1500 ml/h)	Baixo (200-300 ml/min)	Alto (500 ml/min)	Alto volume de dialisato
Fluxo de sangue	Baixo (100-150 ml/min)	Baixo (100-200 ml/min)	Alto (300-400 ml/min)	50-100 ml/min (Fluxo sanguíneo do peritônio)
Ultrafiltração e Eliminação de solutos	Contínua (24 horas)	Intermitente (6-18 horas)	Intermitente (3-5 horas)	Contínua (24 horas)
Anticoagulação	Contínua	Intermitente	Intermitente	Não é necessário
Estabilidade Hemodinâmica	Excelente	Boa	Ruim	Excelente
Uso de máquina de diálise padrão	Não	Sim	Sim	Sim
Custos	Alto	Baixo	Baixo	Baixo

HDC: hemodiálise contínua; HDP: hemodiálise prolongada, HDI: hemodiálise intermitente; DP: diálise peritoneal

grandes volumes de dialisato e por meio de cateter flexível e cicladora, com resultados de sobrevida semelhantes aos de pacientes tratados com HDI.<sup>24</sup> Na DP a membrana dialisadora é o peritônio e pouco se sabe sobre a remoção de drogas nas terapias de alto volume.

A HDI caracteriza-se por fluxos sanguíneos e de dialisato altos, duração de 4 a 5 horas e custo acessível.<sup>25</sup> A HDI está indicada em pacientes com LRA que se apresentem hemodinamicamente estáveis e pode ser feita em dias alternados ou diariamente, de acordo com as condições clínicas e laboratoriais dos pacientes.<sup>26</sup>

A HDC é definida como um tratamento longo e contínuo, com duração de 24 horas e que utiliza fluxos de sangue e do dialisato menores que o convencional.<sup>27,28</sup> Trata-se de método eficiente por proporcionar adequado controle metabólico e volêmico, sem prejudicar a estabilidade hemodinâmica do paciente.

Um método intermediário que proporciona estabilidade hemodinâmica e controle metabólico adequado do paciente com menor duração do que a HDC é a hemodiálise prolongada (HDP), com duração entre 6 e 18 horas, fluxos de sangue e do dialisato menores que o convencional.<sup>28,29</sup>

HDI e HDP podem ser realizadas com capilares de baixo ou alto fluxo e eficiência, ou seja, com maior ou menor capacidade de remoção de moléculas médias, de acordo com seus coeficientes de ultrafiltração e desempenho (Kuf e KoA, respectivamente) e com

duração da terapia e fluxo sanguíneo adotados variáveis. As HDC são realizadas por meio de hemofiltros, ou seja, capilares com grande capacidade de remoção de moléculas maiores e utilizam fluxos sanguíneos baixos.<sup>30</sup>

Em relação às diferentes modalidades de SRA, há poucos trabalhos de remoção de antibióticos em DP e HP, e os estudos em HDI e HDC nem sempre são em pacientes críticos. Assim, há muitas dúvidas em relação à correção de drogas para pacientes críticos nas diferentes modalidades dialíticas.

Na prática clínica, uma das diretrizes mais utilizadas é o *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*,<sup>31</sup> que contempla as modalidades HDI e HDC, e há recomendações de que a dose de antimicrobianos para HDP seja estimada conforme aquelas de HDC. Porém, *Mushatt et al.*<sup>32</sup> recomendam que para antibióticos administrados a cada 24h deve ser considerada dose suplementar imediatamente após a HDP ou, como alternativa, prescrever a dose diária após a HDP. Para aqueles administrados a cada 12 horas, manter uma dose após a HDP e outra após 12h. Outra sugestão é que drogas como vancomicina e gentamicina, que podem ter seus níveis séricos aferidos, sejam mensuradas imediatamente após a HDP a fim de determinar a necessidade de dose suplementar após a diálise.<sup>32</sup>

A Tabela 2 mostra as particularidades farmacodinâmicas (PD) e farmacocinéticas (PK) dos principais antimicrobianos utilizados em terapia intensiva.

**TABELA 2** ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EM TERAPIA INTENSIVA E SUAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS (BASEADO EM THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY)<sup>31</sup>

	Vancomicina	Meropenem	Cefepime	Piperacilina / Tazobactam	Fluconazol	Micafungina
PD	ASC/CIM	T > CIM	T > CIM	T > CIM	ASC/MIC	ASC/MIC
Peso molecular	1485	384,46	571,5	539,5 322,3	306,99	1292,26
Volume de distribuição* (L/Kg)	0,7	0,23 - 0,35	0,3	0,24 - 0,4	0,7 - 0,8	0,39
% ligação a proteínas*	10-55	2	20	16-48	10	> 99
Eliminação	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal	Hepática/Renal
Dose em função renal normal	15-20 mg/kg a cada 8-12h	1 g a cada 8h	1-2 g a cada 8-12h	3,375 g a cada 6h	100-400 mg a cada 24h	100-150 mg a cada 24h
Dose em HDC	500 mg a cada 24-48h	500mg a cada 24h	2 g a cada 24h	2,25g a cada 6h	200-400 mg a cada 24h	Sem correção
Dose em HDP**	Sem informações	Sem informações	Sem informações	Sem informações	Sem informações	Sem correção
Dose em HDI***	15 mg/kg após HD	500 mg a cada 24h	1g a cada 24h (+ extra 1 g após HD)	2,25 g a cada 12h (+ extra 0,75g após HD)	100-400 mg a cada 24h - após HD	Sem correção
Dose em DP****	7,5 mg/kg a cada 2-3 dias	500 mg a cada 24h	1-2 g a cada 48h	2,25 g a cada 6h	50-200 mg a cada 24h	Sem correção

PD = farmacodinâmica; ASC = área sob a curva; CIM = concentração inibitória mínima; T = tempo; HDC = hemodiálise contínua; HDP = hemodiálise prolongada, HDI = hemodiálise intermitente; DP = diálise peritoneal

\*Em indivíduos saudáveis\*\* Sugere-se que sejam usadas as mesmas doses que em HDC \*\*\*Considerando próxima HDI em 1 dia \*\*\*\*Dose em DPAC (diálise peritoneal ambulatorial contínua)

Embora as doses preconizadas tenham sido extrapoladas de estudos não realizados com a população crítica com LRA e em SRA, são utilizadas na prática clínica.

## CONCLUSÃO

Os tópicos discutidos nessa revisão mostram que os pacientes críticos apresentam diversas alterações na farmacocinética e farmacodinâmica dos antimicrobianos, culminando em variações na sua concentração sérica. Assim, há risco aumentado de superdosagem e toxicidade medicamentosa, ou ainda de dosagem subterapêutica e risco de resistência bacteriana, infecção por germes oportunistas e maior mortalidade.

Ainda, a remoção de antimicrobianos pelas diferentes modalidades de SRA em pacientes críticos é um tema complexo, pois, além de depender de características da membrana dialisadora (área de superfície e tamanho de seus poros) e de particularidades do fármaco (hidrossolubilidade, peso molecular, extensão de ligação às proteínas), depende ainda do fluxo sanguíneo utilizado, do tempo de terapia e do tipo de transporte utilizado, difusão e/ou convecção.

Não há diretrizes validadas para auxiliar no ajuste de dose de antibióticos nos pacientes sépticos em SRA, sendo as recomendações extrapoladas, até o momento, de estudos realizados em pacientes não críticos e com doença renal em estágio final recebendo terapia renal substitutiva crônica. Assim, devido à importância de ser mantido o nível terapêutico dos antimicrobianos, mais estudos sobre essa temática tão complexa são necessários visando à redução de resistência microbiana e de mortalidade.

## REFERÊNCIAS

1. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108-21. PMID: 11907653 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-001-1143-z>
2. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:999-1006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010050484>
3. Schier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351:159-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra032401>
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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;8:R204-12.

5. Davenport A. Dialytic treatment for septic patients with acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:218-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000326898>
6. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181961bff>
7. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: "Enough But Not Too Much". *J Intensive Care Med* 2016;31:164-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0885066614555490>
8. Mueller BA, Smoyer WE. Challenges in developing evidence-based drug dosing guidelines for adults and children receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:479-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2009.150>
9. Finberg RW, Guharoy R. *Clinical Use of Anti-infective Agents: A Guide on How to Prescribe Drugs Used to Treat Infections*. New York: Springer; 2012.
10. Blot S, Lipman J, Roberts DM, Roberts JA. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79:77-84.
11. Scoville BA, Mueller BA. Medication dosing in critically ill patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2013;61:490-500. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.08.042>
12. Fissell WH. Antimicrobial dosing in acute renal replacement. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:85-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2012.10.004>
13. Roberts DM. The relevance of drug clearance to antibiotic dosing in critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:2002-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/138920111798808374>
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12. PMID: 19414839 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
15. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47. PMID: 12859163 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013>
16. Liu X, Kruger PS, Roberts MS. How to measure pharmacokinetics in critically ill patients? *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:2037-43.
17. Eyler RF, Mueller BA; Medscape. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:226-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.12>
18. Petejova N, Martinek A, Zahalkova J, Duricova J, Brozmanova H, Urbanek K, et al. Vancomycin removal during low-flux and high-flux extended daily hemodialysis in critically ill septic patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012;156:342-7. PMID: 22660225 DOI: <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2012.002>
19. Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56:2005-15. PMID: 10594776 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00784.x>
20. Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:645-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3282f0a3d3>
21. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008;299:793-805. PMID: 18285591 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.7.793>
22. Kielstein JT, Schiffer M, Hafer C. Back to the future: extended dialysis for treatment of acute kidney injury in the intensive care unit. *J Nephrol* 2010;23:494-501.
23. Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, Barretti P, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2008;S87-93. PMID: 18379555 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002608>
24. Ponce D, Balbi AL, Amerling R. Advances in peritoneal dialysis in acute kidney injury. *Blood Purif* 2012;34:107-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000341648>
25. Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE, Nisenbaum R, Adhikari NK, Hladunewich MA, et al. The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low-efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol* 2010;11:32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-11-32>
26. Shingarev R, Wille K, Tolwani A. Management of complications in renal replacement therapy. *Semin Dial* 2011;24:164-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2011.00828.x>
27. Yu L, Santos BCF, Burdmann EA, Suassuna JHR, Batista PBP; Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes da AMB. Insuficiência Renal Aguda. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia; 2007. p. 1-24.
28. Marshall MR, Golper TA. Low-efficiency acute renal replacement therapy: role in acute kidney injury. *Semin Dial* 2011;24:142-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2011.00829.x>
29. Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 2000;36:294-300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2000.8973>
30. Blake PG, Daugirdas JT. *Handbook of Dialysis*. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
31. David NG. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*: 2010. Sperryville: Antimicrobial Therapy; 2010.
32. Mushatt DM, Mihm LB, Dreisbach AW, Simon EE. Antibiotic dosing in slow extended daily dialysis. *Clin Infect Dis* 2009;49:433-7. PMID: 19580416 DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/600390>