

FARMACOCINÉTICA/ FARMACODINÂMICA DOS ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES CRÍTICOS

JAMES ALBIERO
GABRIEL DALTOSE ESTEVES
JAQUELINE PILON DE MENESES
MICHELLE SILVA NUNES

■ INTRODUÇÃO

A sepse é uma doença grave causada pela resposta inflamatória sistêmica desencadeada por infecção, responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo.¹ Apesar dos inúmeros estudos realizados e dos avanços conseguidos a respeito da sepse, seu tratamento ainda é um grande desafio.² A única classe de medicamento efetivo contra sepse são os **antimicrobianos**, desde que apropriados e administrados logo após os primeiros sinais e sintomas da doença. Outros medicamentos, como **crystaloides** e **vasopressores**, são considerados de suporte clínico.³

A recomendação do antimicrobiano apropriado vai muito além da seleção de um agente correto. Nesse contexto, devem ser considerados também a posologia e os fatores que interferem na concentração, como:^{4,5}

- dose inicial (de ataque) e de manutenção;
- forma de administração (bolo, infusão estendida ou infusão contínua);
- alterações farmacocinéticas causadas pela doença e por seu manejo;
- maior débito cardíaco;
- alterações na depuração de órgãos;
- expansão do volume plasmático e terceiro espaço (compartimentos adicionais por onde fluidos e antimicrobianos podem se distribuir);
- hipoproteinemia;
- características do patógeno;
- sítio primário da infecção.

O uso dos antimicrobianos otimizados pela abordagem farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) possibilita planejar a posologia contemplando a maioria desses fatores a fim de aumentar a probabilidade de eficácia e segurança terapêutica. A PK/PD demonstrou reduzir os riscos das toxicidades por doses excessivas, como também o insucesso terapêutico e a seleção de isolados menos suscetíveis causados por doses insuficientes.^{4,5}



O uso excessivo de antimicrobianos com amplo espectro na unidade de terapia intensiva (UTI), muitas vezes, por longos períodos e, ainda, combinados, infelizmente acaba levando à seleção de patógenos multirresistentes.⁶

Infecções iniciadas na UTI comumente são associadas a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, que portam muitos mecanismos de resistência e de concentração inibitória mínima (CIM) elevada, exigindo maiores posologias quando sensíveis, o que dificulta o manejo e reduz muito as opções terapêuticas.⁶

O método de PK/PD normalmente estima regimes posológicos por meio do uso de modelos matemáticos e dados do paciente, como creatinina sérica (CrS), albumina, altura, peso, proporção de massa magra e gorda, sendo alguns desses difíceis de avaliar. Assim, ao utilizá-los pareado com o serviço de monitoramento terapêutico de medicamentos (MTM), consegue-se definir um regime posológico mais preciso. Além disso, o MTM pode auxiliar na investigação dos insucessos terapêuticos dos antimicrobianos e nas toxicidades por possíveis sobredoses.⁷



A importância dos antimicrobianos no arsenal terapêutico é de destaque inquestionável, sendo tais fármacos classificados como salvadores de vidas; entretanto, são medicamentos de custo elevado, causam toxicidades e selecionam isolados resistentes, principalmente quando usados em excesso.⁸

Para orientar, monitorar e controlar o uso de antimicrobianos, bem como maximizar seu efeito e minimizar os problemas, foram implantados nos hospitais os **Programas de Gerenciamento do Uso dos Antimicrobianos** — Antimicrobial Stewardship Programs (ASP), que atuam por meio de uma equipe multiprofissional e orientam clínicos à beira do leito sobre o uso racional de antimicrobianos.⁸

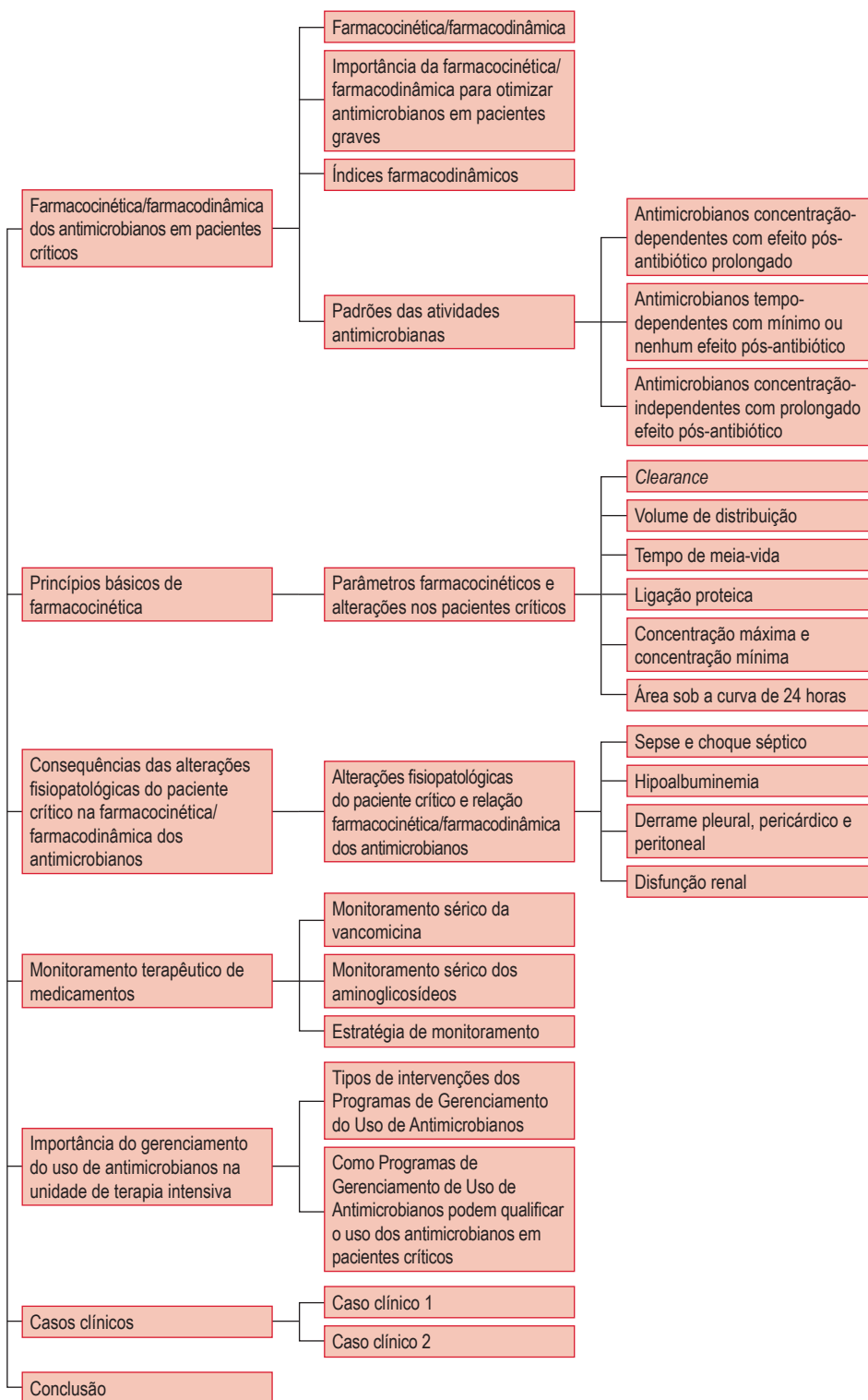
Este capítulo discute as alterações dos parâmetros farmacocinéticos que interferem na concentração dos antimicrobianos nos pacientes críticos com infecção e propõe o uso do método de PK/PD e MTM para planejar e acompanhar o regime posológico individualizado.

■ OBJETIVOS

Ao final da leitura deste capítulo, o leitor será capaz de

- escolher a terapia antimicrobiana apropriada para pacientes com sepse e definir uma estratégia adequada de doses;
- organizar o regime antimicrobiano para pacientes com sepse;
- definir doses de medicamentos antimicrobianos que atinjam, no paciente, a magnitude do índice farmacodinâmico que resulte em maior eficácia;
- reconhecer o potencial do MTM para guiar as escolhas de posologias antimicrobianas adequadas e justificar falhas terapêuticas ou toxicidades;
- analisar a importância de um ASP praticado por uma equipe multiprofissional.

ESQUEMA CONCEITUAL



■ FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA DOS ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES CRÍTICOS

Os antimicrobianos são uma das classes de medicamentos mais utilizadas em pacientes graves e que apresentam grande capacidade de melhorar os resultados do paciente. Portanto, maximizar sua probabilidade de eliminar a infecção e reduzir os riscos dos efeitos indesejados, como toxicidade e resistência microbiana, deve ser o objetivo geral de todo o antimicrobiano prescrito na UTI.

Na terapia antimicrobiana adequada para pacientes com sepse, três requisitos precisam ser cumpridos:⁹

- o agente antimicrobiano deve ser iniciado logo que possível, após os primeiros sinais e sintomas da doença, geralmente antes de se conhecer o patógeno causador;
- a terapia iniciada deve ter espectro suficiente para combater os possíveis patógenos causadores da sepse;
- um regime de doses do antimicrobiano apropriado capaz de maximizar a morte do patógeno e minimizar os riscos de subconcentrações, seleção de isolados resistentes e toxicidade por altas concentrações deve ser planejado por PK/PD.

FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA

O termo “farmacocinética/farmacodinâmica” (PK/PD) em antimicrobianos amplia o significado individual da farmacocinética e da farmacodinâmica, que são pilares da farmacologia. Além disso, PK/PD integra esses pilares com o perfil do paciente e do patógeno, possibilitando que pesquisadores e clínicos selecionem regimes antimicrobianos mais efetivos.¹⁰



Na farmacologia clássica, a **farmacocinética** está definida coloquialmente como “o que o corpo faz com o fármaco” e prediz a concentração no tempo, e a **farmacodinâmica** significa “o que o fármaco faz no corpo”, predizendo sua ação terapêutica ou tóxica.¹¹

Como, no caso dos antimicrobianos, o efeito acontece no patógeno e não no paciente, são incluídas, nas análises, as CIM, que possibilitam estimar o efeito das posologias contra o microrganismo no tempo. Assim, o binômio PK/PD se propõe a avaliar a CIM com fatores que alteram a concentração, predizendo o efeito farmacológico do agente.¹²

Historicamente, o conceito e a importância de PK/PD foram apresentados por Egle e colaboradores na década de 1950, em estudo que demonstrou a ação tempo-dependente da penicilina e sua melhor eficácia quando administrada por infusão contínua, diferentemente da estreptomomicina, que apresenta ação concentração-dependente e responde melhor por administração em *bolus*.¹²

Os conceitos associados a PK/PD acabaram ficando, por décadas, apenas em laboratórios, empregados em estudos *in vitro* e em animais, até que Ambrose e colaboradores, em 2007, publicaram o artigo *Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore*, mostrando que a aplicação de PK/PD na terapia antimicrobiana individualizada em humanos tinha melhores resultados.¹³

IMPORTÂNCIA DA FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA PARA OTIMIZAR ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES GRAVES

Durante o desenvolvimento dos antimicrobianos, desde os estudos pré-clínicos até os de fase III, as avaliações de PK/PD tornaram-se essenciais para maximizar os efeitos terapêuticos e minimizar a toxicidade. No entanto, pacientes críticos raramente são incluídos nesses estudos.¹⁰



A farmacocinética dos pacientes graves em UTI é diferente daquela descrita nas monografias dos fabricantes, e a disposição de muitos fármacos muda em razão da gravidade da doença, resultando em grande variabilidade das concentrações nas diferentes fases da doença, o que pode causar efeitos farmacológicos e tóxicos imprevisíveis.¹⁰

Quando doses padrões dos antimicrobianos são usadas em paciente grave com hemodinâmica instável, supondo-se que sejam apropriadas, podem acontecer subconcentrações e falhas terapêuticas, como também efeitos tóxicos por altas concentrações. Essa variabilidade da concentração em paciente crítico pode interferir na ação de muitos fármacos comumente utilizados na UTI. Entretanto, existem fármacos em que essa variabilidade pode ser identificada rapidamente à beira do leito por meio dos efeitos farmacológicos (esperado, insuficiente ou intenso), o que possibilita imediata titulação da dose intravenosa (IV) e correção, a exemplo de noradrenalina, dobutamina e antiarrítmicos.¹⁰

Em outros fármacos, como os antimicrobianos, o monitoramento clínico à beira do leito é incapaz de corrigir, em tempo, a posologia porque os marcadores de resposta terapêutica são mais tardios e pouco dinâmicos. Então, para contornar os problemas de dose dos antimicrobianos nesses pacientes, utiliza-se o método de PK/PD, que assegura uma seleção preditiva do regime posológico, individualizado e com maior probabilidade de eficácia terapêutica.¹⁰

Atualmente, análises de PK/PD tornaram-se importantes no desenvolvimento dos novos agentes, na definição de *breakpoints* de sensibilidade microbiana e no direcionamento da escolha das posologias antimicrobianas à beira do leito, sobretudo em pacientes graves. Nessas análises de PK/PD, também chamadas de farmacodinâmicas, são considerados os parâmetros dos três elementos mais importantes envolvidos no tratamento da infecção (Quadro 1).

Quadro 1

PARÂMETROS DOS ELEMENTOS A SEREM CONSIDERADOS NAS ANÁLISES DE FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA	
Elementos	Parâmetros
Antimicrobiano	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dose ■ Aprazamento ■ Lipossolubilidade ■ Hidrossolubilidade ■ Ação concentração-dependente ou tempo-dependente ■ Permeabilidade no sítio de infecção ■ Ligação proteica ■ Ação bacteriostática ■ Ação bactericida ■ Toxicidade ■ Efeito pós-antibiótico

(Continua)

Elementos	Parâmetros
Paciente (hospedeiro)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Peso ■ Relação massa magra/gorda ■ Altura ■ Gênero ■ Idade ■ Capacidade de excreção ■ Sítio de infecção ■ Gravidade ■ Sistema imune
Patógeno (causador da infecção)	<ul style="list-style-type: none"> ■ CIM ■ Mecanismo de resistência ■ Efeito inóculo ■ Origem comunitária ou hospitalar

CIM: concentração inibitória mínima.

Fonte: Adaptado de Asin-Prieto e Rodríguez-Gascón (2015);¹¹ Sy e colaboradores (2016).¹²

ÍNDICES FARMACODINÂMICOS

A relação quantitativa entre os parâmetros farmacocinéticos e microbiológicos (CIM) são descritas pelos índices farmacodinâmicos, que possibilitam prever, matematicamente, qual dos regimes posológicos avaliados fornece ao paciente maior exposição contra o patógeno, gerando, potencialmente, melhor eficácia.¹¹

Os índices farmacodinâmicos são divididos em três tipos:¹¹

- $C_{\text{máx}}/\text{CIM}$ — razão da concentração máxima do antimicrobiano (pico) pela CIM do patógeno;
- $\text{ASC}_{0-24\text{h}}/\text{CIM}$ — razão da área sob a curva de 24 horas do antimicrobiano pela CIM do patógeno;
- $\%T > \text{CIM}$ — porcentagem de tempo entre as doses em que a concentração do antimicrobiano permanece sobre a CIM do patógeno. Pacientes críticos devem receber regimes posológicos com $\%T > \text{CIM}$ igual a 100% ou próxima desse valor.

Os três índices farmacodinâmicos associados à eficácia antimicrobiana estão representados no gráfico de concentração por tempo, demonstrado na Figura 1.

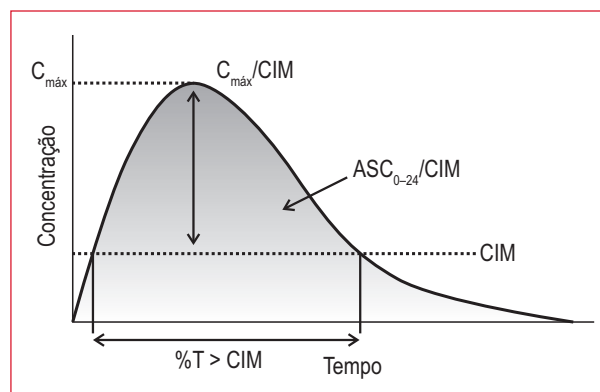


Figura 1 — Os três índices farmacodinâmicos ($C_{\text{máx}}/\text{CIM}$, $\text{ASC}_{0-24\text{h}}/\text{CIM}$ e $\%T > \text{CIM}$) no gráfico de concentração versus tempo.

Fonte: Asin-Prieto e Rodríguez-Gascón (2015).¹¹

Muitos antimicrobianos apresentam uma fração da concentração ligada às proteínas, em que apenas a parte livre (desligada) atua contra o patógeno. Assim, nos índices dos antimicrobianos ligados às proteínas é incluído o símbolo “f” ($\%fT > CIM$, $fASC_{0-24h}/CIM$ e fC_{max}/CIM), desde que a porcentagem do fármaco livre tenha sido considerada nos estudos de PK/PD que definiram o valor da magnitude.¹²

Cada antimicrobiano tem seu valor mínimo da magnitude do índice farmacodinâmico definido em estudos prévios (pré-clínicos e clínicos) de PK/PD, e que deve ser alcançado pela posologia para um regime antimicrobiano ser considerado otimizado. Uma relação de antimicrobianos e índices farmacodinâmicos com os respectivos valores alvos (magnitude) que devem ser atingidos pela posologia no paciente se encontra na Tabela 1.

Tabela 1

ANTIMICROBIANOS E SEUS RESPECTIVOS ÍNDICES DE FARACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA E MAGNITUDE ALVO		
Antimicrobianos	Índice	Alvo no paciente (magnitude)
Penicilinas	$\%fT > CIM$	50–60%
Cefalosporinas	$\%fT > CIM$	60–70%
Ceftadizima+avibactam	$\%fT > CIM$	50%
Ceftolozane+tazobactam	$\%fT > CIM$	32,2%
Carbapenems	$\%fT > CIM$	40–50%
Aminoglicosídeos	C_{max}/CIM	≥ 10
Ciprofloxacina	ASC_{0-24h}/CIM	125mg.h/L
Levofloxacina	ASC_{0-24h}/CIM	33mg.h/L (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)
Vancomicina	ASC_{0-24h}/CIM	400–600mg.h/L
Teicoplanina	ASC_{0-24h}/CIM	900mg.h/L
Clarithromicina	$fASC_{0-24h}/CIM$	25mg.h/L
Azitromicina	$fASC_{0-24h}/CIM$	25mg.h/L
Daptomicina	ASC_{0-24h}/CIM	666mg.h/L
Tigeciclina	ASC_{0-24h}/CIM	17,9mg.h/L
Linezolida	ASC_{0-24h}/CIM	100mg.h/L
Colistina	$fASC_{0-24h}/CIM$	27,6–45,9mg.h/L

$\%fT > CIM$: porcentagem do intervalo de tempo entre doses em que o fármaco livre esteve sobre a CIM; C_{max}/CIM : razão da concentração máxima pela concentração inibitória mínima; ASC_{0-24h}/CIM : razão da área sob a curva de 24 horas do antimicrobiano pela CIM; $fASC_{0-24h}/CIM$: razão da área sob a curva de 24 horas do fármaco livre pela CIM.

Fonte: Adaptada de Asin-Prieto e Rodríguez-Gascón (2015).¹¹

PADRÕES DAS ATIVIDADES ANTIMICROBIANAS

Cada antimicrobiano expressa seu efeito dentro dos padrões de comportamento que justificam seus índices farmacodinâmicos.

Antimicrobianos concentração-dependentes com efeito pós-antibiótico prolongado

Os índices de PK/PD dos antimicrobianos concentração-dependentes são $C_{m\acute{a}x}/CIM$ e ASC_{0-24h}/CIM porque as suas concentrações aumentam progressivamente a taxa de morte microbiana, além de apresentarem efeito pós-antibiótico prolongado, que protege do recrescimento microbiano após as concentrações caírem para valores abaixo da CIM.^{11,12}

Administrar **altas doses diárias com pouca frequência**, dentro dos limites terapêuticos, gera pico elevado e maximiza o efeito dos antimicrobianos concentração-dependentes. Estão entre esses antimicrobianos:^{11,12}

- aminoglicosídeos;
- daptomicina;
- fluoroquinolonas;
- metronidazol.

Antimicrobianos tempo-dependentes com mínimo ou nenhum efeito pós-antibiótico

Como os antimicrobianos tempo-dependentes apresentam mínimo ou nenhum efeito pós-antibiótico que favorece o recrescimento microbiano, se a concentração cair abaixo da CIM, o melhor índice que descreve seus efeitos é $\%fT > CIM$. Manter concentrações acima da CIM por maior tempo possível entre doses preserva o agente do possível recrescimento microbiano e da falha terapêutica. Assim, para maximizar seus efeitos, deve-se aumentar o tempo de exposição usando **doses diárias mais fracionadas**, infusão estendida ou infusão contínua, desde que permitidas e viáveis. Esse padrão de feito antimicrobiano é demonstrado principalmente pelos β -lactâmicos, como:^{11,12}

- penicilinas;
- cefalosporinas;
- carbapenems;
- monobactâmicos.

Antimicrobianos concentração-independentes com prolongado efeito pós-antibiótico

Os antimicrobianos concentração-independentes apresentam ação mista, composta pelos dois tipos anteriores, expressando ação tempo-dependente com efeito pós-antibiótico prolongado. Como o efeito pós-antibiótico acaba diminuindo a importância da ação tempo-dependente, o índice ASC_{0-24h}/CIM é o que melhor caracteriza sua eficácia. A administração de **doses diárias elevadas** nos limites posológicos maximiza seus resultados terapêuticos. Vários são os antimicrobianos que pertencem a esse grupo, como:^{11,12}

- glicopeptídeos;
- linezolida;
- tigeciclina;
- macrolídeos;
- clindamicina;
- sulfonamidas;
- trimetoprima.

■ PRINCÍPIOS BÁSICOS DE FARMACOCINÉTICA



A farmacocinética estuda a exposição dos fármacos nos diferentes compartimentos orgânicos durante o tempo, sendo considerada um dos alicerces da farmacologia. Suas avaliações mensuram as reações do organismo nos processos de liberação, absorção, distribuição, metabolização e excreção.¹²

Como os parâmetros farmacocinéticos e os regimes de doses são definidos nos estudos clínicos iniciais dos fármacos, que raramente incluem pacientes críticos, posologias regulares dos medicamentos não tituláveis à beira do leito, como antimicrobianos, podem fornecer concentrações indesejadas se não forem ajustadas para as alterações fisiopatológicas comuns desses pacientes.^{10,14}

Parâmetros farmacocinéticos e alterações nos pacientes críticos

Conhecer os parâmetros farmacocinéticos mais importantes no uso dos antimicrobianos e as interferências que podem sofrer no paciente crítico possibilita definir posologias individualizadas e apropriadas, superando esses limites.^{10,14}

Clearance



O *clearance* (CL) é a capacidade de o organismo eliminar o fármaco do volume de plasma por unidade de tempo (mL/min; L/h), demonstrando “o quanto de volume é depurado (limpo)” no período.¹⁵

O CL pode ocorrer por uma ou mais vias, sendo a renal e/ou a biliar as mais comuns, e a soma dos CL individuais (por exemplo, $CL_{\text{renal}} + CL_{\text{biliar}} + CL_{\text{metabólico}} + CL_{\text{outros}}$) denomina-se *clearance* total (CL_{total}).¹⁵



Entre os parâmetros farmacocinéticos, o CL destaca-se no uso dos antimicrobianos. Sua ação direta na concentração sérica e nas oscilações em pacientes críticos com infecção pode causar falhas terapêuticas, seleção de isolados resistentes ou toxicidade.¹⁵

Na fase hiperdinâmica da sepse, pacientes com boa função renal recebendo ressuscitação volêmica e fármacos vasoativos apresentam aumento do débito cardíaco e da perfusão renal com consequente ampliação do CL dos antimicrobianos hidrofílicos, o que pode causar concentrações subterapêuticas e falha no tratamento.³

Carrié e colaboradores estudaram a farmacocinética de vários β -lactâmicos utilizados em 79 pacientes críticos com CL aumentado e o impacto clínico desse efeito. Os autores demonstram que 12% dos pacientes tiveram valores do índice farmacodinâmico inferiores ao desejado; pacientes com *clearance* de creatinina (CLCr) igual ou superior a 170mL/min foram associados à subexposição com altas taxas de falha terapêutica ($p = 0,03$).¹⁶



O CL aumentado também pode acontecer em pacientes no período pós-operatório de grandes cirurgias, com traumatismo cranioencefálico, com politraumatismo, com grandes queimaduras e em ventilação mecânica. As doses dos antimicrobianos para esses pacientes devem ser máximas e acompanhadas de monitoramento sérico.³

Volume de distribuição

O volume de distribuição (VD) é denominado também “volume aparente de distribuição”, é mensurado na unidade L/kg e representa o volume necessário do corpo como um único compartimento, capaz de diluir a quantidade do fármaco na concentração encontrada no plasma. Características de solubilidade do fármaco em água ou lipídeos e ligação proteica são fatores importantes que interferem no VD.^{15,17}

Antimicrobianos mais hidrofílicos, como gentamicina com baixo VD ($\approx 0,25\text{L/kg}$), refletem uma distribuição desigual no organismo, com proeminência no compartimento central (plasmático) e no sítio urinário, e mínimo alcance em outros sítios, como intracelular, adiposo e sistema nervoso central. Por outro lado, a azitromicina, com característica lipofílica e alto valor de VD (31L/kg), distribui-se amplamente no organismo e atinge, no estado de equilíbrio (*steady state*), concentrações maiores nos compartimentos periféricos (pulmão, fluido epitelial pulmonar, compartimento intracelular e outros) do que no central.^{15,17}



A patogênese da sepse e seu manejo terapêutico podem contribuir para o aumento dos valores de VD, resultando em menores concentrações do antimicrobiano no sítio de infecção.¹⁸

Mediadores inflamatórios liberados durante a sepse danificam e enfraquecem o endotélio vascular e aumentam a permeabilidade capilar, levando a transferência dos fluidos para o terceiro espaço e consequente aumento do VD, principalmente dos antimicrobianos hidrofílicos frequentemente utilizados na UTI, como os β -lactâmicos (meropenem, imipenem, cefepima, piperacilina e ceftazidima).¹⁸

A maior oferta de fluidos para a manutenção da pressão arterial combinada com maior permeabilidade capilar pode expandir a volemia no espaço intersticial e ampliar o VD. Essa importante alteração farmacocinética pode ser demonstrada com meropenem e ceftazidima, em que o VD nas monografias dos fabricantes têm valores médios de 0,30 e 0,23L/kg respectivamente; entretanto, esses valores em pacientes com sepse são ampliados para 0,43 e 0,48L/kg respectivamente.¹⁹

A ampliação do VD dificulta o alcance rápido da concentração efetiva do antimicrobiano, principalmente no início do regime terapêutico, no paciente séptico, em que acertar o agente e a posologia é tão importante no desfecho clínico. Pode ser contornada utilizando doses iniciais de ataque. Essa estratégia se refere ao uso de dose inicial superior às posologias regulares recomendadas, podendo ser apenas na primeira dose, como recomendado para a vancomicina, ou em períodos mais prolongados, como recomendado nos regimes de teicoplanina.³

A dose de ataque pode também ser utilizada em posologias de outros antimicrobianos hidrofílicos, a exemplo de meropenem, ceftazidima, ceftriaxona e cefepima, sempre respeitando os limites máximos recomendados nas monografias dos fabricantes.³

Tempo de meia-vida



O tempo de meia-vida ($T_{1/2}$) é o período necessário para reduzir pela metade a concentração plasmática do fármaco.¹⁵

O $T_{1/2}$ sofre interferência das proteínas e apresenta relação proporcional direta com o VD e inversa com o CL, conforme demonstrado na equação a seguir.¹⁵



$$T_{1/2} V = 0,693 \times VD/CL$$

O $T_{1/2}$ influencia diretamente o intervalo entre doses, como pode ser evidenciado nas doses regulares dos seguintes carbapenems em pacientes adultos com função renal normal:

- meropenem — $T_{1/2}$ V de 1 hora e posologia regular de 1 a 2g q8h;
- ertapenem — $T_{1/2}$ V de 4 horas e posologia regular de 1g q24h.

Várias são as condições dos pacientes graves que podem alterar o $T_{1/2}$ V e que devem ser consideradas na posologia. A redução das proteínas plasmáticas, o CL elevado e a retomada da função renal podem reduzir o $T_{1/2}$ V e exigir doses maiores e/ou mais frequentes. Por outro lado, a ampliação do VD combinado com CL diminuído pode ampliar o $T_{1/2}$ V e exigir redução das doses e/ou frequências.¹⁵

Ligação proteica

Muitos fármacos ligam-se reversivelmente às proteínas, principalmente à albumina ou à α_1 -glicoproteína ácida, e o equilíbrio dessa ligação é facilmente quebrado com a redução dessas proteínas. A albumina destaca-se pela comum oscilação da concentração em pacientes críticos e porque se liga a muitos antimicrobianos.¹⁷

A magnitude da ligação é dada em porcentagem que depende da oferta da proteína e/ou do fármaco e que tem as seguintes implicações farmacológicas:^{17,20}

- apenas a fração livre (desligada) tem ação farmacodinâmica contra patógenos e nos tecidos;
- a distribuição pelas barreiras orgânicas ocorre na forma livre;
- a fração ligada é reservatório do fármaco, que é liberado conforme a distribuição e a metabolização/excreção;
- os processos de metabolização e excreção ocorrem na fração livre.

Reduções importantes na concentração sérica de albumina (inferiores a 2,5g/dL), que são evidenciadas em até 50% dos pacientes graves na UTI, podem interferir significativamente no CL e no VD dos antimicrobianos altamente ligados (acima de 70%) nessa proteína.^{17,20}



Pacientes hipoalbuminêmicos (concentração inferior a 2,5g/dL) com função renal normal, utilizando antimicrobianos de alta afinidade com a albumina, como ertapenem ou ceftriaxona (ligação: 85 a 95%), apresentam risco aumentado de subconcentrações no sítio de infecção pela maior distribuição e excreção ou maior risco de toxicidade sobretudo na insuficiência renal.^{17,20}

Concentração máxima e concentração mínima

$C_{\text{máx}}$ (pico) e concentração mínima ($C_{\text{mín}}$ — vale) referem-se às concentrações plasmáticas máximas e mínimas, respectivamente, dentro do intervalo entre doses no estado de equilíbrio. No monitoramento sérico dos regimes IV, as coletas de sangue para avaliar $C_{\text{máx}}$ devem ocorrer 30 a 60 minutos após o término da dose. Na avaliação de $C_{\text{mín}}$, devem ocorrer imediatamente antes da próxima dose.⁵



Monitorar a $C_{\text{máx}}$ é importante para reduzir o risco de toxicidade por sobredose no caso dos antimicrobianos de janela terapêutica estreita (por exemplo, aminoglicosídeos) e dos pacientes com farmacocinética instável, como também possibilitar o uso apropriado dos agentes com índice farmacodinâmico ($C_{\text{máx}}/CIM$). Por sua vez, monitorar a $C_{\text{mín}}$ importa nos aspectos de segurança e efetividade do tratamento, além de evitar a seleção de isolados menos suscetíveis, a exemplo da redução da nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos e da menor resistência do *Staphylococcus aureus* à vancomicina.⁵

Nos aminoglicosídeos, como a toxicidade é causada pela entrada facilitada desses agentes na célula renal, em baixas concentrações (vales prolongados), dosagens de $C_{\text{mín}}$ desejáveis devem apresentar, se possível, o resultado “indetectável”, que é mais factível por meio de regimes com dose única diária.⁵



LEMBRAR

Os parâmetros CL e VD interferem sensivelmente nos valores de $C_{\text{máx}}$ e $C_{\text{mín}}$ de forma inversamente proporcional, o que exige monitoramento sérico do antimicrobiano principalmente em pacientes graves com alterações farmacocinéticas e com infecções por bactérias menos suscetíveis.⁵

Área sob a curva de 24 horas

$AASC_{0-24\text{hh}}$ indica a curva de concentração do fármaco pelo tempo no estado de equilíbrio ao longo de 24 horas, representada na unidade (mg.h/L).⁷



Matematicamente, a $ASC_{0-24\text{hh}}$ é a razão da quantidade biodisponível do antimicrobiano pelo CL fornecida pela dose total de 24 horas.⁷

O CL e o VD também interferem na ASC_{0-24h} do regime antimicrobiano de forma inversamente proporcional. Na prática clínica, por meio da ASC_{0-24h} , consegue-se mensurar a exposição dos antimicrobianos no organismo e otimizar suas posologias, a exemplo de glicopeptídeos, quinolonas e daptomicina, entre outros que respondam pelo índice ASC_{0-24h}/CIM , como também avaliar o risco de toxicidade para aminoglicosídeos.⁷

■ CONSEQUÊNCIAS DAS ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS DO PACIENTE CRÍTICO NA FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA DOS ANTIMICROBIANOS

Conforme já exposto, o uso dos antimicrobianos pode ser otimizado por um dos índices farmacodinâmicos ($C_{máx}/CIM$, ASC_{0-24h}/CIM ou $\%fT > CIM$), que são dependentes diretos dos parâmetros farmacocinéticos e da CIM. Assim, alterações farmacocinéticas da sepse ou do seu manejo terapêutico e modificações na sensibilidade do patógeno que alteram a CIM podem dificultar o alcance desses índices tão necessários para o sucesso terapêutico, conforme demonstrado na Figura 2A–D.¹⁰

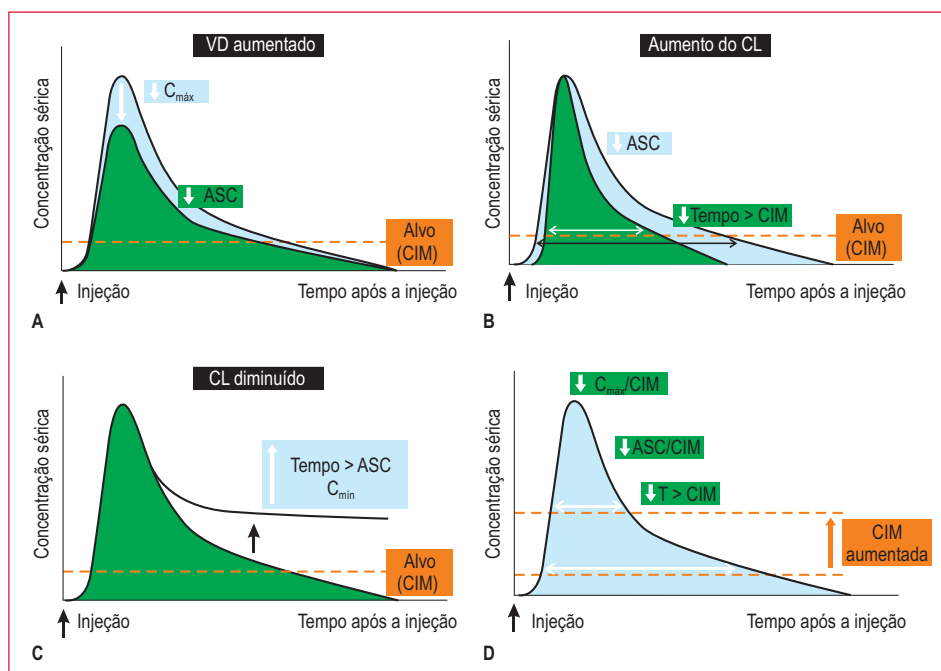


Figura 2 — A–D) Interferência dos parâmetros farmacocinéticos e da CIM nos índices farmacodinâmicos. VD: volume de distribuição; $C_{máx}$: concentração máxima; ASC: área sob a curva; CIM: concentração inibitória mínima; CL: clearance; $T > CIM$: tempo entre as doses em que a concentração do antimicrobiano permanece sobre a CIM do patógeno.

Fonte: Roberts e colaboradores (2016).¹⁰



O desequilíbrio hídrico no organismo causado pela oferta agressiva de fluidos de ressuscitação e sua transferência ao terceiro espaço ampliam o VD dos antimicrobianos hidrofílicos, como meropenem, ceftazidima, ampicacina e vancomicina, e daqueles extensivamente ligados às proteínas (acima de 70%), como ertapenem e ceftriaxona, favorecendo maior distribuição e excreção. Esse aumento do VD reduz a concentração dos antimicrobianos no sítio de infecção e os respectivos índices farmacodinâmicos, bem como a probabilidade de eficácia terapêutica.^{3,21,22}

O aumento no CL, que é responsável pela eliminação do antimicrobiano, também causa diminuição no índice farmacodinâmico. Assim, pacientes com CL aumentado (por exemplo, na fase hiperdinâmica da sepse) tendem a apresentar valores menores nos índices farmacodinâmicos e devem receber doses maiores de manutenção. Por outro lado, pacientes com CL diminuído (por exemplo, com insuficiência renal crônica) tendem a apresentar tanto maiores concentrações séricas como índices farmacodinâmicos, o que demanda avaliação de uma redução posológica e atenção quanto à toxicidade. Como o valor da CIM (parâmetro microbiológico), na relação matemática, divide os parâmetros farmacocinéticos, seu comportamento é inversamente proporcional aos índices farmacodinâmicos.^{3,21,22}



Considerando-se que infecções adquiridas na UTI são mais associadas aos patógenos multirresistentes — por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC), *Enterobacteriaceae*, betalactamase de espectro estendido (ESBL), *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina — e que apresentam normalmente CIM mais elevadas, devem ser combatidas com regimes de doses máximas e otimizados para alcançar o valor do índice farmacodinâmico desejado.^{3,21,22}

No estudo MYSTIC, que avaliou o perfil de sensibilidade de várias bactérias Gram-negativas para o meropenem, foram encontrados valores de CIM₉₀ (alcance de 90% dos isolados) de 0,06mg/mL para *Escherichia coli* e 32mg/mL para *Pseudomonas aeruginosa*. Assim, dependendo do sítio de infecção e da gravidade do paciente, sugere-se que regimes com doses regulares e guiados com antibiograma possam atingir índice farmacodinâmico e combater certas espécies como *Escherichia coli*; entretanto, somente regimes com doses elevadas e otimizados conseguem combater patógenos multirresistentes como a *Pseudomonas aeruginosa*, que apresenta *breakpoint* sensível de até 2mg/L.²³

ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS DO PACIENTE CRÍTICO E RELAÇÃO FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA DOS ANTIMICROBIANOS

A complexidade e o dinamismo das alterações fisiológicas que acontecem no paciente crítico com infecção causadas pela doença e por seu manejo podem alterar muito a farmacocinética dos antimicrobianos, sobretudo os parâmetros de VD e CL, sendo capazes de causar subexposição ou sobre-exposição se as doses convencionais não forem ajustadas.^{3,10}

Sepse e choque séptico

A sepsé é uma doença gravíssima associada a altas taxas de mortalidade, e seu tratamento é sempre desafiador para os profissionais clínicos da UTI.^{2,3}



A reação inflamatória sistêmica desencadeada na sepsé causa fragilização dos capilares, extravasamento do volume central com albumina para o terceiro espaço, hipotensão repentina e expansão do meio extracelular, aumentando os valores de VD, principalmente para antimicrobianos hidrofílicos (β -lactâmicos, glicopeptídeos, aminoglicosídeos, entre outros).^{2,3}

Como o VD influencia negativamente a concentração fornecida pelas primeiras doses, a sepsé deve ser combatida com regime antimicrobiano em doses máximas diárias, imediatamente após os primeiros sinais e sintomas da síndrome.^{2,3}

Hipoalbuminemia

A hipoalbuminemia é comum na sepsé, causada pela fisiopatologia da doença, carreando a albumina para o terceiro espaço, ou outras condições clínicas pareadas que diminuem sua produção, como idade avançada, desnutrição, hepatopatias e neoplasias, ou aumentam a sua excreção, como síndrome nefrótica e grandes queimaduras. A pressão oncótica da albumina no terceiro espaço carrega fluidos do compartimento central e amplia o VD dos antimicrobianos hidrofílicos.²⁰

Os antimicrobianos ligados extensivamente à albumina (acima de 70%), como oxacilina, cefazolina, ceftriaxona, ertapenem e teicoplanina, apresentam maior fração livre (desligada da albumina) e distribuem-se para outros tecidos, ampliando o VD, e são mais excretados e metabolizados, reduzindo suas concentrações séricas.²⁰

Derrame pleural, pericárdico e peritoneal

Derrames em cavidades naturais do organismo podem gerar o fenômeno do terceiro espaço. Esse fenômeno causa aumento significativo do VD, como demonstrado por meropenem e aminoglicosídeos em pacientes com derrame pleural e por ceftazidima, ceftriaxona, piperacilina e aminoglicosídeos em pacientes com ascite. Outro fator com semelhante consequência é o uso de drenos cirúrgicos.⁵



Pacientes cirúrgicos em uso de dreno demonstraram valores médios de VD bastante ampliados para meropenem (0,41L/kg) e piperacilina (0,63L/kg). Esses valores, em indivíduos saudáveis, são de 0,29 e 0,24L/kg respectivamente. A perda de antimicrobianos pelos drenos é tão significativa que se orienta administrar uma dose adicional quando houver drenagem superior a 1.000mL.⁵

Disfunção renal

Pacientes em sepse com disfunção renal apresentam algumas características e necessidades diferenciadas em relação ao uso de antimicrobianos.

Clearance renal aumentado

Algumas situações podem causar o aumento do CL renal dos antimicrobianos hidrofílicos e moderadamente lipofílicos. O aumento do fluxo sanguíneo renal, causando maior taxa de filtração glomerular e secreção tubular, seria responsável pelo CL aumentado, e existem algumas condições clínicas, como circulação hiperdinâmica, lesão cerebral, leucemia aguda, neutropenia febril e politraumatismo, associadas a essa resposta.²⁴



Pacientes que apresentam valores de CLCr maiores que $130\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ são classificados como indivíduos de alto CL e devem receber doses de manutenção mais elevadas dos antimicrobianos suscetíveis a CL renal aumentado (CRA).²⁴

Clearance renal diminuído/insuficiência renal aguda

A ocorrência de insuficiência renal aguda (IRA) em sepse é comum e exige muita atenção no manejo das posologias dos antimicrobianos excretados pela via renal. Estudos sugerem que o aparecimento de IRA em sepse está mais associado aos processos inflamatórios e à disfunção no sistema microcirculatório do que às mudanças na perfusão renal.²⁵



A IRA reduz significativamente o CL dos antimicrobianos hidrofílicos e lipofílicos moderados excretados pela via renal, precisando de ajustes posológicos. Entretanto, a função renal dos pacientes em sepse com IRA pode variar muito dentro de um curto período de horas, dificultando estimar, com certa precisão, a taxa de filtração renal por equações.²⁵

Sugere-se que os ajustes posológicos em pacientes com IRA sigam as seguintes considerações:²⁵

- não reduzir doses logo após os primeiros sinais da disfunção renal, aguardando até 48 horas, se possível;
- avaliar o CLCr por meio de coleta de urina em período de 6 a 12 horas;
- monitorar o volume urinário e o balanço hídrico nas 24 horas e avaliar as flutuações da função renal;
- na redução posológica, ter atenção maior aos antimicrobianos de margem terapêutica estreita (por exemplo, vancomicina, aminoglicosídeos e colistina);
- embora existam tabelas para o ajuste das doses, deve ser considerado se o antimicrobiano em questão é classificado como concentração-dependente ou tempo-dependente:
 - concentração-dependente: ampliar o intervalo entre doses e manter a mesma dose, se possível;
 - tempo-dependente: reduzir a dose e, se possível, manter o mesmo intervalo entre doses;
- fazer o monitoramento sérico, método mais preciso para guiar ajustes posológicos, o qual se tornou ultimamente essencial para o uso apropriado até dos antimicrobianos com margens terapêuticas mais amplas;
- nos primeiros sinais de retomada da função renal, normalizar imediatamente a posologia.

A influência das diversas alterações fisiopatológicas da sepse nos parâmetros farmacocinéticos está esquematizada no fluxograma da Figura 3.⁹

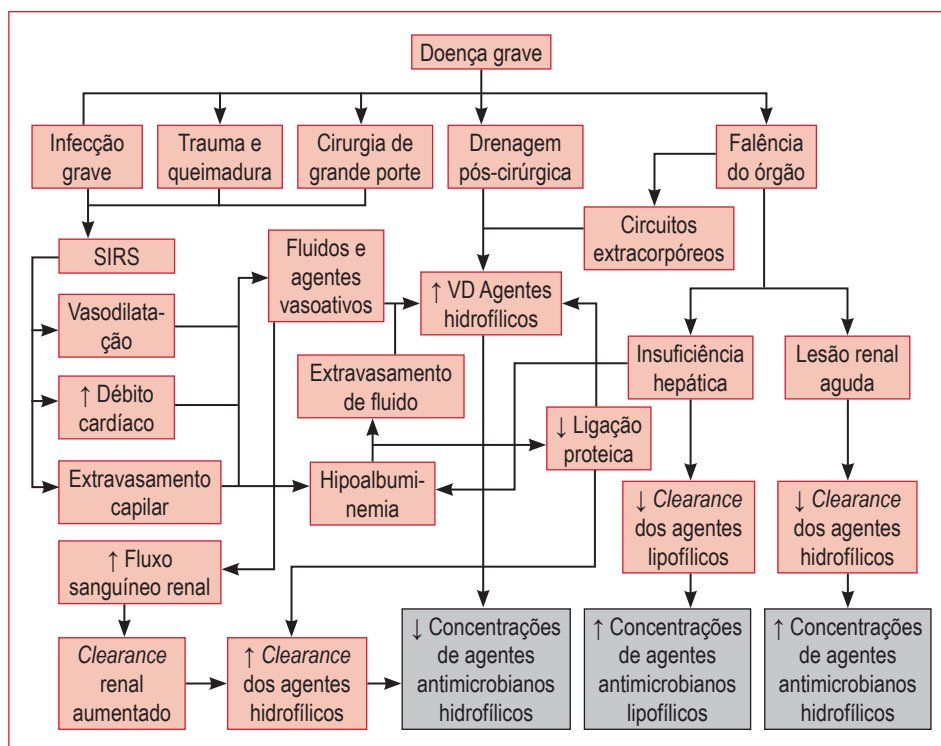


Figura 3 — Alterações fisiopatológicas do paciente crítico e impacto nos parâmetros farmacocinéticos.
 Fonte: Blot e colaboradores (2014).⁹

■ MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE MEDICAMENTOS



O MTM é uma ciência clínica centrada na quantificação das concentrações de medicamentos em fluidos corporais, na maioria das vezes, soro ou plasma derivados de uma amostra de sangue venoso.²⁶

O MTM é utilizado para determinação de falha na resposta terapêutica (suspeita de má aderência ou erros de dosagem/administração ou de causa desconhecida) e níveis elevados após uma dose alta intencional ou não intencional; no entanto, na maioria das vezes, é usado para ajustar o curso da terapia a fim de atingir as concentrações ideais na circulação sistêmica, em que uma faixa terapêutica ou alvo foi definido.²⁶



O MTM é tradicionalmente aplicado a um conjunto finito de medicamentos, incluindo um número limitado de antibióticos, antiepilépticos de primeira geração, estabilizadores de humor e antipsicóticos, imunossupressores, antineoplásicos, além de medicamentos mais antigos, como digoxina e teofilina.²⁶

Conforme a American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), o MTM é uma responsabilidade fundamental de todos os farmacêuticos que prestam assistência farmacêutica, sendo um componente integral para pacientes selecionados com base em sua farmacoterapia específica, estado de doença e fatores relacionados, bem como objetivos de tratamento.²⁷

A experiência de MTM com aminoglicosídeos e vancomicina estende-se por várias décadas, por tais medicamentos possuírem índices terapêuticos estreitos devidos a nefrotoxicidade e ototoxicidade. Os imunoenaios estão disponíveis desde o final dos anos 1970, exibem excelente sensibilidade e são usados rotineiramente para determinar os níveis de concentração plasmática.²⁶

MONITORAMENTO SÉRICO DA VANCOMICINA

Estudos recentes de PK/PD e toxicodinâmicos da vancomicina permitem uma reavaliação da dosagem e orientação do monitoramento em uma tentativa de otimizar ainda mais a eficácia e a segurança da terapia. A relação ASC_{0-24h}/CIM foi identificada como o alvo de PK/PD mais adequado para vancomicina.²⁸



As diretrizes de consenso de vancomicina de 2009 recomendaram concentrações mínimas específicas como um marcador substituto para ASC_{0-24h}/CIM . No entanto, estudos toxicodinâmicos mais recentes relataram um aumento da nefrotoxicidade associado ao monitoramento da concentração de vale.²⁸

As recomendações fornecidas têm, como objetivo, auxiliar o clínico na otimização da vancomicina para o tratamento de infecções invasivas por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) em pacientes adultos e crianças. Um valor da razão ASC_{0-24h}/CIM de 400 a 600mg.h/L (assumindo-se CIM de 1mg/L) deve ser defendido como o alvo para atingir a eficácia clínica, melhorando a segurança do paciente com infecções graves por MRSA. Nesses casos, a dosagem e o monitoramento guiados pela ASC é a maneira mais precisa e ideal de gerenciar a terapia com vancomicina.²⁸

A área sob a curva de concentração sérica *versus* tempo de 0 a 24 horas (ASC_{0-24h}) surgiu como o método preferido para monitorar a terapia com vancomicina em pacientes com bacteriemia estafilocócica, endocardite e infecção invasiva.²⁹



Para calcular a ASC de vancomicina, usam-se duas concentrações pós-distribuição obtidas no estado estacionário para determinar ASC_{0-24h} com equações log-lineares. A ASC para um intervalo de dosagem é separada em dois trapézios, ASC de infusão (ASC_{inf}) e ASC de eliminação (ASC_{elim}). A soma de ASC_{inf} e ASC_{elim} fornece a ASC para um intervalo de dosagem, e a ASC_{0-24h} é subsequentemente calculada.³⁰

As concentrações de pico e vale medidas são extrapoladas de forma retrospectiva e prospectiva, estimando-se assim o pico e o vale verdadeiros, respectivamente, a fim de capturar o máximo possível da ASC para um intervalo de dosagem. O cálculo da ASC_{0-24h} dessa maneira, inevitavelmente, subestima ligeiramente a ASC_{0-24h} verdadeira por causa de uma pequena área não capturada pelos dois trapézios, conforme demonstrado na Figura 4.³⁰

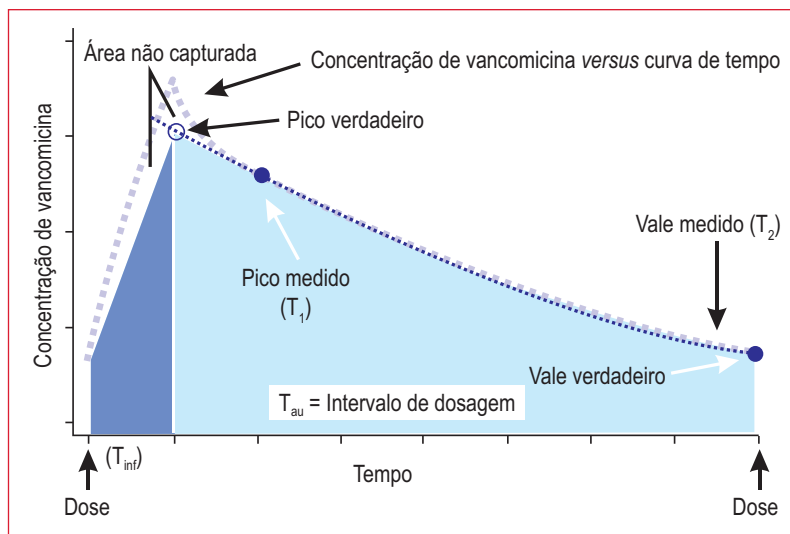


Figura 4 — Representação gráfica do esquema de monitoramento sérico da vancomicina.

Fonte: Pai e colaboradores (2014).³⁰

Para verificar se a ASC_{0-24h} está dentro do intervalo, deve-se fazer a coleta sérica das concentrações de pico (2 horas após o início da infusão) e de vale (30 minutos antes do início da infusão) e adotar a seguinte sequência:³⁰

- calcular a constante de eliminação (Ke):

$$Ke = \frac{\ln(\text{concentração de pico aferido}/\text{concentração de vale aferido})}{T_2 - T_1}$$

- calcular o pico verdadeiro:

$$\text{Concentração de pico verdadeiro} = \frac{\text{“concentração de pico aferido”}}{e^{(-Ke)(T_1 - T_{inf})}}$$

- calcular o vale verdadeiro:

$$\text{Concentração de vale verdadeiro} = (\text{concentração de vale aferido}) (e^{(-ke)(T_{au} - T_2)})$$

- calcular a ASC_{inf} :

$$ASC_{inf} = \frac{(\text{concentração de vale verdadeiro} + \text{concentração de pico verdadeiro})}{2} (T_{inf})$$

- calcular a ASC_{elim} :

$$ASC_{elim} = \frac{(\text{concentração de vale verdadeiro} - \text{concentração de pico verdadeiro})}{K_e}$$

- calcular a ASC_{0-24h} :

$$ASC_{0-24h} = (ASC_{inf} + ASC_{elim}) \times \left[\frac{24}{\tau} \right]$$

Os ajustes de dose subsequentes podem ser determinados pela ASC_{0-24h} , considerando que a ASC_{0-24h} é proporcional à dose diária total. Se a ASC_{0-24h} estimada ficar fora do intervalo alvo (400–600mg.h/L), a dose ou o intervalo (ou ambos) devem ser ajustados para atingir um valor dentro deste intervalo. Existem situações clínicas que exigem valores diferentes de ASC_{0-24h} dentro do intervalo de 400–600mg.h/L. Para regimes de vancomicina contra infecções graves em sítios profundos, são recomendados fornecer valores de ASC_{0-24h} próximos a 600mg.h/L; por outro lado, posologias usadas na pediatria devem ser menos agressivas, fornecendo valores de ASC_{0-24h} próximos a 400mg.h/L. Assim, a nova dose a ser utilizada pode ser calculada a partir da sequência a seguir:³⁰

- calcular o VD real:

$$VD = \frac{(\text{dose}) (1 - e^{-k_e \times T_{inf}})}{T_{inf} \times K_e (\text{concentração de pico verdadeiro} - [\text{concentração de vale verdadeiro} \times e^{-k_e \times T_{inf}}])}$$

- calcular o CL real da vancomicina:

$$CL = VD \times K_e$$

- determinar uma nova dose, estimar um novo pico e um novo vale para posterior verificação da ASC_{0-24h} :

$$\text{Novo pico} = \frac{\text{nova dose}}{CL \times \text{novo } T_{inf}} \times \frac{1 - e^{-K_e \times \text{novo } T_{inf}}}{1 - e^{-K_e \times \text{novo } \tau}}$$

$$\text{Novo vale} = \text{novo pico} \times e^{-K_e (\text{novo } \tau - \text{novo } T_{inf})}$$

$$ASC_{inf} = \frac{(\text{novo vale} + \text{novo pico})}{2} (\text{novo } T_{inf})$$

$$ASC_{elim} = \frac{(\text{novo vale} - \text{novo pico})}{K_e}$$

$$ASC_{0-24h} = (ASC_{inf} + ASC_{elim}) \times \left[\frac{24}{\text{novo } \tau} \right]$$

Legenda:

- Ln — logaritmo natural;
- T_2 — tempo após a dose para a coleta do vale;
- T_1 — tempo antes da dose para coleta do pico;
- e — constante de Euler;
- T_{inf} — tempo de infusão;
- Tau — intervalo entre doses.

MONITORAMENTO SÉRICO DOS AMINOGLICOSÍDEOS

Os regimes de administração de aminoglicosídeo uma vez ao dia foram instituídos para maximizar a morte bacteriana, otimizando a concentração de pico em relação à CIM, e reduzir o potencial de toxicidade.³¹ Os aminoglicosídeos exibem morte dependente da concentração, que é amplamente independente da duração da exposição, ou seja, os aumentos da concentração estão associados com um aumento da taxa de morte bacteriana. Além disso, com concentrações suficientemente altas, a exposição prolongada não é necessária porque as bactérias morrem em um curto período, e/ou efeitos persistentes do antibiótico (efeitos pós-antibiótico) são alcançados a partir de uma “breve” exposição inicial a altas concentrações.³²



A duração do efeito pós-antibiótico pode ser variável, geralmente de 2 a 4 horas em concentrações observadas clinicamente, e pode se estender por até 8 horas após as concentrações da substância se tornarem indetectáveis.³³

Estudos *in vitro*, animais e clínicos de PK/PD dos aminoglicosídeos demonstram que regimes de dose atingindo concentrações máximas com valores iguais ou superiores a 10 vezes a CIM das bactérias Gram-negativas são associados a maior sucesso terapêutico, menor mortalidade, menor seleção de isolados resistentes, tornando a razão Pico/CIM ≥ 10 como índice alvo da terapia com esses antimicrobianos.³⁴ No entanto, quando a exposição é subótima ($C_{max}/CIM < 10$), o parâmetro ASC_{0-24h} deve ser levado em consideração, porque também está dissociado a eficácia terapêutica e segurança do paciente.³¹

A gentamicina e a tobramicina em regime convencional de dose (1,7 a 2mg/kg q8h) devem atingir no paciente concentrações de vale menores que 2mg/L e de pico entre 5 e 8mg/L. Quando usadas em posologia de 5 a 7mg/kg em 24 horas, devem atingir valores de vale indetectável e pico de 20mg/L. Entretanto, no uso da amicacina, recomenda-se que o regime convencional de dose (5 a 7,5mg/kg q8h ou q12h) atinja concentrações de vale inferiores a 10mg/L e pico entre 20 e 30 mg/L, e, em regime de dose estendida (15 a 20mg/kg em 24 horas), deve atingir concentrações de vale indetectável e pico de 60mg/L.³⁵



As diretrizes recomendam que as amostras para determinação das concentrações de pico sejam coletadas 1 hora após o início da dose de manutenção e que as de vale sejam obtidas 30 minutos antes da próxima dose.³⁵

Existem dois modelos matemáticos para estimar e ajustar a posologia dos aminoglicosídeos a partir das concentrações de pico e vale.³⁵

Determinação da K_e e do $(T_{1/2V})$:

$$K_e = \frac{\text{Ln (concentração de pico aferido/concentração de vale aferido)}}{T_2 - T_1}$$

$$T_{1/2V} = \frac{0,693}{K_e}$$

Se o T_{inf} for **superior a 6 meias-vidas**, é seguido o seguinte modelo:

$$CL = \frac{\frac{\text{dose}}{T_{inf}} \times (1 - e^{-K_e \times T_{inf}})}{\text{pico}}}{1 - e^{-K_e \times \tau}} \times e^{-K_e \times T} \text{ (tempo de coleta após início da infusão)}$$

$$VD = \frac{CL}{K_e}$$

$$\text{Novo pico} = \frac{\frac{\text{nova dose}}{T_{inf}} \times (1 - e^{-K_e \times T_{inf}})}{CL}}{1 - e^{-K_e \times \text{novo } \tau}} \times e^{-K_e \times T} \text{ (tempo de coleta após início da infusão)}$$

$$\text{Novo vale} = \text{novo pico} \times e^{-K_e \times T} \text{ (tempo de coleta do vale após a dose)}$$

Se o T_{inf} for **inferior a 6 meias-vidas**, é seguido este modelo:³⁵

$$VD = \frac{\frac{\text{dose}}{\text{pico}}}{1 - e^{-K_e \times \tau}} \times e^{-K_e \times T} \text{ (tempo de coleta após início da infusão)}$$

$$CL = K_e \times VD$$

$$\text{Novo pico} = \frac{\frac{\text{nova dose}}{VD}}{1 - e^{-K_e \times \text{novo } \tau}} \times e^{-K_e \times T} \text{ (tempo de coleta após início da infusão)}$$

$$\text{Novo vale} = \text{novo pico} \times e^{-K_e \times T} \text{ (tempo de coleta do vale após a dose)}$$

ESTRATÉGIA DE MONITORAMENTO



Pacientes criticamente enfermos têm alto risco de desenvolver infecções com risco de vida, levando a sepse e falência de múltiplos órgãos.¹¹

A terapia antimicrobiana adequada é fundamental para otimizar as chances de sobrevivência. Porém, a dose eficaz é problemática por causa das mudanças fisiopatológicas associadas ao impacto da doença crítica na farmacocinética de antimicrobianos, principalmente hidrofílicos, e as suas concentrações podem ser aumentadas por causa da diminuição do CL renal devido a lesão renal aguda. Alternativamente, as concentrações de antimicrobianos podem ser diminuídas em razão do aumento do VD e do aumento do CL renal provocado por:¹¹

- síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS);
- extravasamento capilar;
- diminuição da ligação às proteínas plasmáticas;
- administração IV de fluidos e inotrópicos.



Muitas vezes, várias condições que podem influenciar a farmacocinética estão presentes ao mesmo tempo, complicando, portanto, excessivamente a previsão de concentrações adequadas.¹¹

Em geral, as condições que levam à subdosagem são predominantes. No entanto, uma vez que a previsão das concentrações séricas permanece difícil, o MTM para o ajuste fino individual da terapia antimicrobiana, baseado em modelos farmacocinéticos comprovados por estudos de boa qualidade, parece ser o melhor caminho a ser seguido.¹¹

■ IMPORTÂNCIA DO GERENCIAMENTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

A resistência antimicrobiana é considerada, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma das 10 mais importantes ameaças globais à saúde pública, podendo causar mais de 10 milhões de mortes por ano até 2050.³⁶ Nas últimas duas décadas, a resistência microbiana teve um aumento exponencial em todo o mundo.³⁷



O uso inadequado dos antimicrobianos e as práticas precárias de prevenção e controle das infecções são fatores importantes que favorecem a seleção, a emergência e a propagação das cepas resistentes. Estudos relatam que a elevada prevalência de prescrições inapropriadas dos antimicrobianos, atingindo até 50% dos tratamentos, está associada às altas taxas de resistência bacteriana e ao aumento significativo da morbidade e da mortalidade nos hospitais.³⁷

A UTI está entre os setores do hospital que mais utiliza antimicrobianos, sendo estimado que aproximadamente 70% dos seus pacientes usem algum desses agentes durante a internação.³⁸ Além disso, em pacientes críticos, o uso imediato de um regime antimicrobiano eficaz nos primeiros sinais e sintomas da infecção é crucial para o bom prognóstico da terapia. No entanto, essa assertividade rápida exigida pode levar, muitas vezes, ao uso desnecessário e por períodos prolongados dos antimicrobianos de amplo espectro, favorecendo a pressão seletiva dos patógenos multirresistentes e o aumento da morbidade, da mortalidade e dos custos.³⁷

Medidas para coibir o uso indevido dos antimicrobianos nos serviços de saúde são atualmente da responsabilidade dos ASP. Esses programas incluem um conjunto de atividades realizadas por **equipe multidisciplinar** destinadas a quantificar e qualificar o uso dos antimicrobianos, promovendo a seleção do regime ideal dos agentes e determinando dose, período de tratamento e via de administração.^{8,39-41} Os objetivos dos ASP são concentrados em torno de quatro pontos-chave ilustrados na Figura 5.⁵

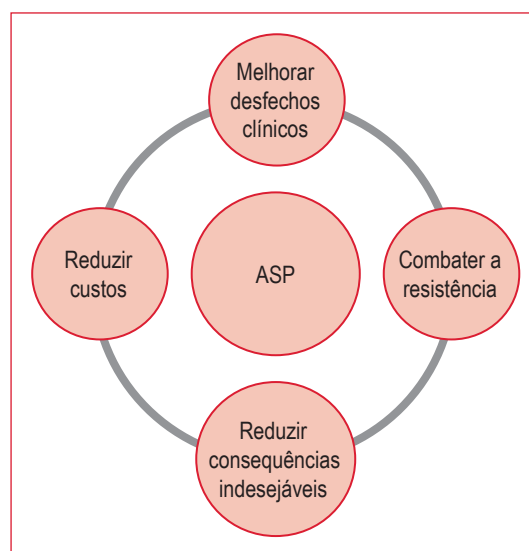


Figura 5 — Pontos-chave dos ASP. ASP: Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos (Antimicrobial Stewardship Programs).
Fonte: Udy e colaboradores (2018).⁵

É possível citar, como demais objetivos dos ASP, reduzir os tratamentos antimicrobianos desnecessários, assim como substituir antimicrobianos de amplo espectro, quando aplicáveis.³⁹



A implementação de ASP em UTI tem apresentado muitos desafios devidos a fatores como gravidade, alta prevalência de bactérias multirresistentes, alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas do paciente crítico, além de sobreposição significativa das síndromes clínicas resultantes de doenças infecciosas e não infecciosas, incluindo sepse bacteriana e SIRS.^{38,39}

Existem, ainda, outros fatores, como a imprecisão clínica e microbiológica no diagnóstico rápido e definitivo das infecções, a hesitação em reduzir ou descontinuar antimicrobianos após melhora clínica e a dúvida, no período de tratamento, por diagnósticos incertos (por exemplo, paciente clinicamente instável com culturas negativas). Provavelmente, boa parte dessas dubiedades seja responsável pelo uso inadequado dos antimicrobianos na UTI e consiste em justificativa e oportunidade para implantação dos ASP nesse setor.³⁸

TIPOS DE INTERVENÇÕES DOS PROGRAMAS DE GERENCIAMENTO DO USO DE ANTIMICROBIANOS

Uma revisão sistemática com 146 estudos que avaliaram ASP e seu impacto clínico e econômico demonstrou que os resultados das intervenções foram divididos em três categorias principais:⁴²

- utilização dos antimicrobianos — dos 80 estudos analisados nessa categoria, 68% demonstraram mudanças na utilização de antimicrobianos;
- desfechos clínicos dos pacientes — quanto ao tempo de permanência no hospital, 85% dos 68 estudos analisados relataram redução de até 22 dias de internação após a implementação do ASP. Dos 58 estudos em que a taxa de mortalidade foi avaliada, 9 (16%) apresentaram diminuição de mortalidade;
- resultados econômicos — dos 13 estudos avaliados, 62% relataram mudanças no custo com antimicrobianos e 37% relataram economia geral de custos.

COMO OS PROGRAMAS DE GERENCIAMENTO DE USO DE ANTIMICROBIANOS PODEM QUALIFICAR O USO DOS ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES CRÍTICOS

Diante do agravamento do paciente crítico, é importante que os médicos intensivistas sigam as diretrizes locais atualizadas para o tratamento das infecções mais comuns na UTI, selecionando, assim, um regime antimicrobiano empírico ou guiado mais assertivo. Como as diretrizes são elaboradas por equipe multiprofissional, a escolha do regime terapêutico e o acompanhamento diário do paciente devem ser realizados também por um time multiprofissional de apoio ao setor, composto normalmente por médico intensivista, enfermeiro, fisioterapeuta, farmacêutico clínico e médico assistente, os quais realizam discussões multidisciplinares diárias sobre a evolução clínica e tomam as medidas necessárias para a utilização dos antimicrobianos considerando todas as peculiaridades envolvidas.⁵

A otimização do regime posológico dos antimicrobianos por meio dos modelos de PK/PD e o monitoramento sérico desses agentes são métodos estimativos e de medição direta que auxiliam na seleção de um regime posológico ótimo do antimicrobiano individualizado ao paciente. São parâmetros importantes dessa avaliação a CIM do patógeno e o local da infecção, pois o efeito do antimicrobiano é resultado da exposição das bactérias à fração livre do agente no sítio da infecção, e não da concentração sérica total ligada às proteínas.^{43,44}



Considerar as características de PK/PD de cada antimicrobiano é uma estratégia que visa a garantir um regime posológico mais eficiente.⁴⁴

Atualmente, existem diversos modelos autônomos de *softwares* em PK/PD disponíveis no mercado que ainda são pouco utilizados no Brasil em razão do custo e da escassez de profissionais com conhecimento técnico especializado.⁴⁴



LEMBRAR

O monitoramento sérico dos antimicrobianos é outra estratégia que qualifica o combate das infecções, possibilitando conhecer a concentração sanguínea do agente entre as doses, e que pode estar atrelada às avaliações de PK/PD.⁴⁴

As importantes particularidades e necessidades dos pacientes críticos da UTI exigem implementar estratégias à beira do leito que otimizem os regimes antimicrobianos individualizados para melhor eficácia terapêutica.



ATIVIDADES

- Com relação ao emprego de antimicrobianos na sepse, assinale **V** (verdadeiro) ou **F** (falso).
 - () Antimicrobianos são a única classe de medicamento efetivo contra sepse.
 - () Um antimicrobiano, para ser efetivo, deve ser apropriado e administrado logo após os primeiros sinais e sintomas da doença.
 - () Medicamentos como cristaloides e vasopressores são considerados de suporte clínico.
 - () Infecções iniciadas na UTI comumente são associadas a *Pseudomonas aeruginosa*, entre outros patógenos, que portam muitos mecanismos de resistência e de $C_{máx}$ elevada, exigindo maiores posologias quando sensíveis.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

- A) V — F — F — V
- B) V — V — V — F
- C) F — F — V — F
- D) F — V — F — V

Resposta no final do capítulo

- Na terapia antimicrobiana adequada para pacientes com sepse, três requisitos precisam ser cumpridos. Quais são eles?

.....

.....

.....

.....

Resposta no final do capítulo

3. Quanto ao alvo terapêutico para alcançar a melhor relação PK/PD para aminoglicosídeos, assinale a alternativa correta.

- A) $f\%/CIM$ igual ou superior a 40%.
- B) $f\%/CIM$ igual ou superior a 50%.
- C) ASC_{0-24h} entre 400 e 600mg.h/L.
- D) C_{max}/CIM igual ou superior a 10.

Resposta no final do capítulo

4. Com relação aos parâmetros de PK/PD que melhor qualificam os aminoglicosídeos e a vancomicina, respectivamente, assinale a alternativa correta.

- A) ASC_{0-24h} h/CIM e $ASC_{0-24h} CIM\%fT > CIM$.
- B) Ação tempo-dependente e ação concentração-dependente.
- C) Ação concentração-dependente e ASC_{0-24h} h/CIM.
- D) $\%fT > CIM$ e ação tempo-dependente.

Resposta no final do capítulo

5. Com relação aos efeitos responsáveis pelo índice terapêutico estreito dos aminoglicosídeos e da vancomicina, assinale **V** (verdadeiro) ou **F** (falso).

- () Ototoxicidade.
- () Hepatotoxicidade.
- () Nefrotoxicidade.
- () Citotoxicidade.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

- A) F — V — F — V
- B) F — V — V — F
- C) V — F — F — V
- D) V — F — V — F

Resposta no final do capítulo

6. Observe as seguintes afirmativas sobre o monitoramento sérico da vancomicina.

- I — Estudos toxicodinâmicos mais recentes relataram um aumento da nefrotoxicidade associada ao monitoramento da concentração de vale.
- II — A manutenção do pico acima de 20mg/L garante eficácia terapêutica.
- III — A manutenção do vale entre 15 e 20mg/L mantém-se como principal indicador de segurança.

Qual(is) está(ão) correta(s)?

- A) Apenas a I.
- B) Apenas a I e a III.
- C) Apenas a II.
- D) Apenas a II e a III.

Resposta no final do capítulo

7. Quanto ao momento em que as coletas séricas das concentrações de pico e de vale devem ser feitas, respectivamente, para verificar se a ASC_{0-24h} está dentro do intervalo, assinale a alternativa correta.

- A) 2 horas após o início da infusão e 30 minutos antes da próxima dose.
- B) 2 horas após o início da infusão e 15 minutos antes da próxima dose.
- C) 4 horas após o início da infusão e 30 minutos antes da próxima dose.
- D) 4 horas após o início da infusão e 15 minutos antes da próxima dose.

Resposta no final do capítulo

8. Observe as seguintes afirmativas sobre o uso da dose única diária dos aminoglicosídeos.

- I — A dose única diária não melhora a eficácia dos aminoglicosídeos.
- II — A duração do efeito pós-antibiótico pode ser variável, geralmente de 2 a 4 horas, em concentrações observadas clinicamente.
- III — A duração do efeito pós-antibiótico pode se estender por até 8 horas após as concentrações da substância se tornarem indetectáveis.

Quais estão corretas?

- A) Apenas a I e a II.
- B) Apenas a I e a III.
- C) Apenas a II e a III.
- D) A I, a II e a III.

Resposta no final do capítulo

9. Com relação às alterações que podem reduzir as concentrações plasmáticas de fármacos em pacientes críticos, assinale **V** (verdadeiro) ou **F** (falso).

- () Aumento do VD.
- () Aumento do CL renal.
- () Alterações nos níveis de hemoglobina.
- () Aumento isolado do metabolismo hepático.

Assinale a alternativa que apresenta a sequência correta.

- A) V — V — F — F
- B) F — F — V — F
- C) V — F — F — V
- D) F — V — V — V

Resposta no final do capítulo

10. O que justifica a implementação de um ASP?

.....

.....

.....

.....

Resposta no final do capítulo

■ CASOS CLÍNICOS

São apresentados, a seguir, dois casos clínicos que ilustram o uso de antimicrobianos para pacientes em estado crítico.

CASO CLÍNICO 1



A. J., sexo masculino, 39 anos, estatura de 1,82m e peso de 80kg, está sendo tratado na UTI por choque séptico devido a infecção de foco inicial na corrente sanguínea, em que foi isolado *Pseudomonas aeruginosa*. O paciente está em ventilação mecânica, solução fisiológica e noradrenalina a 0,3mcg/kg/min. Seu volume urinário é de, em média, 1mL/kg/h, a CrS é de 0,9mg/dL, o CLCr estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault (CG) é de 116mL/min, e a albumina sérica é de 2,5g/dL. A. J. está recebendo piperacilina/tazobactam 4,5g a cada 8 horas (uma infusão em 0,5 hora) e gentamicina 7mg/kg uma vez ao dia.



ATIVIDADES

11. Com relação aos índices farmacodinâmicos e valores-alvo que devem ser atingidos no paciente pela piperacilina/tazobactam e gentamicina respectivamente, assinale a alternativa correta.

- A) piperacilina/tazobactam ($ASC_{0-24h}/CIM: 125$); gentamicina ($C_{m\acute{a}x}/CIM: 10$).
- B) piperacilina/tazobactam ($\%fT > CIM: 40$); gentamicina ($\%fT > CIM: 10$).
- C) piperacilina/tazobactam ($\%fT > CIM: 50$); gentamicina ($C_{m\acute{a}x}/CIM: 10$).
- D) piperacilina/tazobactam ($\%fT > CIM: 40$); gentamicina ($ASC_{0-24h}/CIM: 200$).

Resposta no final do capítulo

12. Quanto ao(s) fator(es) que mais pode(m) prejudicar a probabilidade de o regime de gentamicina alcançar o valor do índice farmacodinâmico $C_{m\acute{a}x}/CIM$ igual ou superior a 10, assinale a alternativa correta.

- A) Aumento do CL renal, que pode acontecer na fase inicial da sepse.
- B) Terapia combinada com piperacilina/tazobactam.
- C) Hipoalbuminemia e ventilação mecânica.
- D) VD aumentado pelo maior suporte com solução fisiológica.

Resposta no final do capítulo

13. Com relação ao regime de piperacilina/tazobactam, qual dos seguintes regimes pode otimizar a terapêutica, conforme os conceitos de PK/PD?

- A) 4,5g a cada 6 horas, com infusão em 1 hora.
- B) 4,5g (dose de ataque em 0,5 hora), seguidos de 4,5g a cada 8 horas (infusão em 4 horas).
- C) 4,5g (dose de ataque em 0,5 hora), seguidos de 4,5g a cada 6 horas (infusão em 3 horas).
- D) 4,5g (dose de ataque em 0,5 hora), seguidos de 4,5g a cada 6 horas (infusão em 4 horas).

Resposta no final do capítulo

CASO CLÍNICO 2



J. B. S., 45 anos, com função renal normal, está recebendo vancomicina 1g IV a cada 12 horas. Uma concentração de vale é coletada 30 minutos antes da quarta dose, que é infundida durante 1 hora. A concentração de pico é coletada 1 hora após a conclusão da infusão. O valor da concentração de pico é de 22mg/L, e a de vale é de 8mg/L.



ATIVIDADES

14. Quanto ao valor da K_e da amicacina para o paciente do caso clínico 2, assinale a alternativa correta.

- A) 0,253 hora.
- B) 0,153 hora.
- C) 0,126 hora.
- D) 0,106 hora.

Resposta no final do capítulo

15. O esquema de dosagem é o ideal para garantir que o tratamento seja eficaz e seguro?

.....

.....

.....

.....

Resposta no final do capítulo

CONCLUSÃO

A sepse é uma das mais graves enfermidades tratadas na UTI, e os antimicrobianos são os únicos medicamentos que combatem a origem dessa doença. Usar métodos para maximizar sua eficácia e reduzir reações indesejadas contribui para diminuir a alta morbidade e a mortalidade causadas pela sepse.

Usar regimes antimicrobianos por meio de PK/PD e monitoramento sérico é forma efetiva de fornecer ao paciente grave posologias individualizadas com maior probabilidade de eliminar o patógeno e contornar a ineficácia ou a toxicidade causadas por concentrações geradas pelas doses regulares, indicadas pelo fabricante a todos os indivíduos.

A resistência microbiana é um dos problemas mais sérios de saúde pública no mundo, causando falhas terapêuticas, obsolescência dos agentes e altos custos, além de ter, como uma das origens, o uso indevido dos antimicrobianos. Implantar o ASP praticado à beira do leito por uma equipe multiprofissional que monitora e orienta os clínicos sobre o uso adequado desses medicamentos é a solução tomada em muitos hospitais pelo mundo com ótimos resultados.

■ RESPOSTAS ÀS ATIVIDADES E COMENTÁRIOS

Atividade 1

Resposta: **B**

Comentário: Infecções iniciadas na UTI comumente são associadas a *Pseudomonas aeruginosa*, entre outros patógenos, que portam muitos mecanismos de resistência e de CIM elevada, exigindo maiores posologias quando sensíveis.

Atividade 2

Resposta: Na terapia antimicrobiana adequada para pacientes com sepse, os três requisitos que precisam ser cumpridos são

- o agente antimicrobiano deve ser iniciado logo que possível, após os primeiros sinais e sintomas da doença, geralmente antes de se conhecer o patógeno causador;
- a terapia iniciada deve ter espectro suficiente para combater os possíveis patógenos causadores da sepse;
- um regime de doses do antimicrobiano apropriado capaz de maximizar a morte do patógeno e minimizar os riscos de subconcentrações, seleção de isolados resistentes e toxicidade por altas concentrações deve ser planejado por PK/PD.

Atividade 3

Resposta: **D**

Comentário: $A C_{\text{máx}}$ igual ou superior a 10 vezes a CIM correlaciona-se bem com resultados favoráveis, e, portanto, a $C_{\text{máx}}/CIM$ igual ou superior a 10 é usada como alvo de dosagem convencional para aminoglicosídeos.

Atividade 4

Resposta: **C**

Comentário: Administrar altas doses diárias com pouca frequência, dentro dos limites terapêuticos, gera pico elevado e maximiza o efeito dos antimicrobianos concentração-dependentes.

Atividade 5

Resposta **D**

Comentário: Os aminoglicosídeos e a vancomicina possuem índices terapêuticos estreitos devidos a nefrotoxicidade e ototoxicidade, o que justifica a necessidade de MTM para tais substâncias.

Atividade 6

Resposta: **A**

Comentário: Conforme diretrizes do consenso de vancomicina de 2009, ASC_{0-24h} entre 400 e 600mg.h/L é melhor indicador de segurança e eficácia no tratamento de infecções graves por MRSA.

Atividade 7**Resposta: A**

Comentário: Conforme as diretrizes do consenso de vancomicina de 2009, as coletas séricas das concentrações de pico e de vale devem ser feitas, respectivamente, 2 horas após o início da infusão e 30 minutos antes do início da infusão para garantir maior precisão nos resultados.

Atividade 8**Resposta: C**

Comentário: O efeito pós-antibiótico dos aminoglicosídeos garante que, mesmo em concentrações baixas de vale, o efeito terapêutico seja mantido.

Atividade 9**Resposta: A**

Comentário: As alterações nas concentrações plasmáticas de fármacos nos pacientes críticos levam a maiores desafios no monitoramento da terapia antimicrobiana.

Atividade 10

Resposta: O ASP inclui um conjunto de atividades realizadas por equipe multidisciplinar destinadas a quantificar e qualificar o uso dos antimicrobianos, promovendo a seleção do regime ideal dos agentes e determinando dose, período de tratamento e via de administração. Medidas para coibir o uso indevido dos antimicrobianos nos serviços de saúde são necessárias, porque o uso inadequado dos antimicrobianos e as práticas precárias de prevenção e controle das infecções são fatores importantes que favorecem a seleção, a emergência e a propagação das cepas resistentes. O uso desnecessário dos antimicrobianos de amplo espectro e por períodos prolongados favorece a pressão seletiva dos patógenos multirresistentes, bem como o aumento da morbidade, da mortalidade e dos custos.

Atividade 11**Resposta: C**

Comentário: O regime de piperacilina/tazobactam é considerado otimizado quando sua concentração é mantida acima da CIM ao menos 50% do período entre doses ($\%fT > CIM: 50$), e o regime de gentamicina é considerado otimizado quando fornece $C_{m\acute{a}x}$ dividida pela CIM resultando em valores iguais ou superiores a 10 ($C_{m\acute{a}x}/CIM: 10$).

Atividade 12**Resposta: A**

Comentário: O CL renal preservado, com uma possível ampliação, causará uma redução na $C_{m\acute{a}x}$, diminuindo a magnitude do índice farmacodinâmico $C_{m\acute{a}x}/CIM$.

Atividade 13**Resposta: D**

Comentário: Os β -lactâmicos, como piperacilina/tazobactam, são antimicrobianos classificados como de ação tempo-dependente. Esses agentes causam maior taxa de morte bacteriana se as concentrações forem mantidas sobre a CIM por maior período de tempo entre as doses. O regime de 4,5g (dose de ataque em 0,5 hora), seguidos de 4,5g a cada 6 horas (infusão em 3 horas), deve fornecer maior índice $\%fT > CIM$.

Atividade 14Resposta: **D**

Comentário: O valor da Ke é obtido a partir da equação a seguir.

$$K_e = \frac{\ln(\text{concentração de pico aferido}/\text{concentração de vale aferido})}{T_2 - T_1}$$

$$K_e = 0,106 \text{ hora}$$

Atividade 15

Comentário: A fim de saber se o esquema de dosagem é o ideal para garantir que o tratamento seja eficaz e seguro, é preciso determinar o valor da ASC_{0-24h} por meio das informações fornecidas no caso clínico:

- dose (mg): 1.000;
- Tau (horas): 12;
- T_{inf} (horas): 1;
- concentração de pico aferido (mg/L): 22;
- T_1 (horas): 2;
- concentração de vale aferido (mg/L): 8;
- T_2 (horas): 11,5.

A partir dos dados apresentados, os seguintes passos devem ser seguidos:

- calcular a Ke:

$$K_e = \frac{\ln(\text{concentração de pico aferido}/\text{concentração de vale aferido})}{T_2 - T_1}$$

$$K_e = 0,106 \text{ hora};$$

- calcular o pico verdadeiro:

$$\text{Concentração de pico verdadeiro} = \frac{\text{concentração de pico aferido}}{e^{(-K_e)(T_1 - T_{inf})}}$$

$$\text{Concentração de pico verdadeiro} = 24,5 \text{ mg/L};$$

- calcular o vale verdadeiro:

$$\text{Concentração de vale verdadeiro} = (\text{concentração de vale aferido}) (e^{(-K_e)(T_{au} - T_2)})$$

$$\text{Concentração de vale verdadeiro} = 7,6 \text{ mg/L};$$

- calcular a ASC_{inf} :

$$ASC_{inf} = \frac{(\text{concentração de vale vardadeiro} + \text{concentração de pico vardadeiro})}{2} (T_{inf})$$

$$ASC_{inf} = 16\text{mg/L} \times \text{h};$$

- calcular a ASC_{elim} :

$$ASC_{elim} = \frac{(\text{concentração de vale vardadeiro} - \text{concentração de pico vardadeiro})}{K_e}$$

$$ASC_{elim} = 158,6\text{mg/L} \times \text{h};$$

- calcular a ASC_{0-24h} :

$$ASC_{0-24h} = (ASC_{inf} + ASC_{elim}) \times \left(\frac{24}{\text{Tau}} \right)$$

$$ASC_{0-24h} = 349\text{mg.h/L}.$$

A ASC_{0-24h} para o paciente do caso clínico 2 não está dentro do intervalo ideal, e uma nova dose deve ser estimada para que o paciente atinja níveis de ASC_{0-24h} dentro do intervalo desejado.

■ REFERÊNCIAS

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease study. *Lancet*. 2020 Jan;395(10219):200–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):304–77. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
3. Fujii M, Karumai T, Yamamoto R, Kobayashi E, Ogawa K, Tounai M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in antimicrobial therapy for sepsis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 May;16(5):415–30. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1750597>
4. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Challenges and Potential Solutions – Individualised Antibiotic Dosing at the Bedside for Critically Ill Patients: a structured review. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):498–509. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70036-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70036-2)
5. Udy AA, Roberts JA, Lipman J, editors. Antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations in the critically ill. Singapore: Springer Nature Singapore; 2018.
6. Tejal N. Gandhi TN, DePestel DD, Collins CD, Nagel J, Washer LL. Managing antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2010;38(8):S315-323

7. Abdul-Aziz MH, Alfenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1127–53. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>
8. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016 May;62(10):e51–77. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>
9. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient: concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Nov;20(77):3–11. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.006>
10. Roberts JA, Taccone FS, Lipman J. Understanding PK/PD. *Intensive Care Med.* 2016 Nov;42(11):1797–800. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4032-6>
11. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother.* 2015 May;21(5):319–29. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.001>
12. Sy SKB, Zhuang L, Derendorf H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in antibiotic dose optimization. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(1):93–114. 0.1517/17425255.2016.1123250
13. Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, Louie A, Gumbo T, Forrest A, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan;44(1):79–86. <https://doi.org/10.1086/510079>
14. Roberts JA, De Waele JJ, Dimopoulos G, Koulenti D, Martin C, Montravers P, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic. *BMC Infect Dis.* 2012 Jul;12:152. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-152>
15. Patel K, Kirkpatrick CMJ. Pharmacokinetic concepts revisited: basic and applied. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011 Dec;12(12):1983–90. <https://doi.org/10.2174/138920111798808400>
16. Carrié C, Petit L, d'Houdain N, Sauvage N, Cottenceau V, Lafitte M, et al. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion. a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Mar;51(3):443–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.11.013>
17. Winter ME. *Winter's basic clinical pharmacokinetics.* 6th ed. Philadelphia: LWW; 2017.
18. Williams P, Cotta MO, Jason A, Roberts JA. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of β -lactams and therapeutic drug monitoring: from theory to practical issues in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019 Aug;40(4):476–87. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693498>
19. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(4):R126. <https://doi.org/10.1186/cc9091>
20. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Feb;50(2):99–110. <https://doi.org/10.2165/11539220-000000000-00000>

21. Roberts JA, Roger C, De Waele JJ. Personalized antibiotic dosing for the critically ill. *Intensive Care Med.* 2019 May;45(5):715–8. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05522-3>
22. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):840–51. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181961bff>
23. Jones RN, Mendes C, Turnerd PJ, Masterton R. An overview of the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program: 1997-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005 Dec;53(4):247–56. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.10.006>
24. Chen IH, Nicolau DP. Augmented renal clearance and how to augment antibiotic dosing. *Antibiotics (Basel).* 2020 Jul;9(7):393. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070393>
25. 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 May;79(1):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.015>
26. Dasgupta A. Introduction to therapeutic drug monitoring: frequently and less frequently monitored drugs. In: Dasgupta A, editor. *Therapeutic drug monitoring.* New York: Elsevier; 2012. p. 1–29.
27. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP statement on the pharmacist's role in clinical pharmacokinetic monitoring. *Am J Health Syst Pharm.* 1998 Aug;55(16):1726–7. <https://doi.org/10.1093/ajhp/55.16.1726>
28. Citation Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, Mynatt RP, Zhao JJ, Yost R, et al. A quasi-experiment to study the impact of vancomycin area under the concentration-time curve-guided dosing on vancomycin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Nov;61(12):e01293–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01293-17>
29. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020 May;77(11):835–64. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>
30. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Nov;77:50–7. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.05.016>
31. Lacy MK, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. The pharmacodynamics of aminoglycosides. *Clin Infect Dis.* 1998 Jul;27(1):23–27. <https://doi.org/10.1086/514620>
32. Ambrose PG Jr, Owens RC, Grasela D. Antimicrobial pharmacodynamics. *Med Clin North Am.* 2000;84(6):1431–46. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70296-0](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70296-0)
33. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am.* 2003 Sep;17(3):503–28. [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(03\)00057-6](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(03)00057-6)
34. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987 Jan;155(1):93–9. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.1.93>
35. Winter ME. *Farmacocinética clínica básica.* São Paulo: Pharmabooks; 2012.

36. Resman F. Antimicrobial stewardship programs; a two-part narrative review of step-wise design and issues of controversy. Part I: step-wise design of an antimicrobial stewardship program. *Ther Adv Infect Dis*. 2020 Jun;7:2049936120933187. <https://doi.org/10.1177/2049936120933187>
37. Ruiz J, Ramirez P, Gordon M, Villarreal E, Frasset J, Poveda-Andres JL, et al. Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: a prospective interventional study. *Med Intensiva*. 2018 Jun–Jul;42(5):266–73. Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.07.002>
38. Chiotos K, Tamma PD, Gerber JS. Antibiotic stewardship in the intensive care unit: Challenges and opportunities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019 Jun;40(6):693–8. <https://doi.org/10.1017/ice.2019.74>
39. Ruiz-Ramos J, Ramirez P. Antimicrobial stewardship programs in the critical care setting. *Med Intensiva*. 2016 Dec;40(9):586–9. Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.04.010>
40. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm*. 2018 Oct;40(5):948–52. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0675-z>
41. Gasparetto J, Tuon FF, Oliveira DS, Zequinao T, Pipolo GR, Ribeiro GV, et al. Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy: a cross-sectional study in critical care units. *BMC Infect Dis*. 2019 Jul;19(1):650. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4280-0>
42. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Feb;8:35. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>
43. Public Health England. Start smart: then focus antimicrobial stewardship toolkit for english hospitals. London: Author; 2015 [acesso em 2020 out 28]. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/417032/Start_Smart_Then_Focus_FINAL.PDF.
44. Cabral LG, Meneses JP, Pinto PFC, Furtado GHC. Racionalização de antimicrobianos em ambiente hospitalar. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2018 Jan–Mar;16(1):59–63.

Como citar este documento

Albiero J, Esteves GD, Meneses JP, Nunes MS. Farmacocinética/farmacodinâmica dos antimicrobianos em pacientes críticos. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Dal-Pizzol F, Amorim FF, organizadores. PROAMI Programa de Atualização em Medicina Intensiva: Ciclo 18. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2021. p. 119–157. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 4).

