



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

GABRIELA BORBA DA COSTA

ALCANCE DOS OBJETIVOS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS DE
REGIMES DE MEROPENEM DE PACIENTES CRÍTICOS EM UM HOSPITAL
PÚBLICO DO DISTRITO FEDERAL

Brasília – DF

2023

GABRIELA BORBA DA COSTA

ALCANCE DOS OBJETIVOS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS DE
REGIMES DE MEROPENEM DE PACIENTES CRÍTICOS EM UM HOSPITAL
PÚBLICO DO DISTRITO FEDERAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Ciências da Saúde – Departamento
de Farmácia como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Fonseca Lima

Co-orientadora: Profa. Dra. Rosângela Maria Gomes

Brasília-DF

2023

APRESENTAÇÃO

Eu, Gabriela Borba, iniciei minha vida acadêmica na Universidade de Brasília no primeiro semestre de 2018 entrando para o curso de Farmácia no Campus Darcy Ribeiro. No ano de 2022, tive o privilégio de estagiar no Hospital Regional de Sobradinho, e, para uma das atividades do estágio, realizei uma apresentação sobre o uso da farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) na farmacoterapia de antimicrobianos. Ainda não tinha conhecimento sobre o tema, mas foi um assunto que me instigou e despertou meu interesse e curiosidade, além da sua importância em termos clínicos.

A partir deste primeiro contato tive a oportunidade de fazer meu trabalho de conclusão do curso no tema. Esse trabalho faz parte do escopo de atividades do Laboratório de Estudos Farmacêuticos da Universidade de Brasília (LEFAR-UnB).

RESUMO

Introdução: Mesmo diante de inovações no âmbito terapêutico, a taxa de mortalidade associada à infecção em pacientes críticos continua sendo um importante problema de saúde. Ademais, a variabilidade farmacocinética e fisiopatológica nesses pacientes deve ser compatibilizada aos antibióticos em uso, como o meropenem que, como é de ação tempo-dependente, sua fração livre deve estar disponível para ação bactericida por um intervalo de tempo adequado e suficiente (fT) a uma concentração do antibiótico acima da Concentração Inibitória Mínima ($>MIC$) ($fT > MIC$) para sua maior efetividade. Essa abordagem pode ser quantificada em termos de probabilidade de o meropenem se apresentar em concentrações acima da MIC durante o intervalo de tempo de seu uso ($\%fT > MIC$) através de fórmulas matemáticas que envolvem dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes, aspectos do agente etiológico da infecção e do uso do antibiótico. **Objetivo:** Analisar o alcance das metas farmacocinéticas/farmacodinâmicas (PK/PD) por pacientes críticos em uso de meropenem em um hospital público brasileiro. **Método:** Estudo observacional retrospectivo no qual avaliou-se prontuários, prescrições e laudos microbiológicos de pacientes críticos que fizeram o uso de meropenem no ano de 2019. Para cada utilização de meropenem foi calculada a probabilidade de atingir o alvo terapêutico ($\%fT > MIC$), tendo como meta para o alcance de $fT > MIC$ o valor de 100,00% do tempo entre os intervalos de dosagem em que a concentração do meropenem permanece acima do MIC, comparando-se tempos de infusão de 30 minutos e 3 horas. **Resultados:** Foram analisados dados de 25 pacientes (mediana de idade de 65 anos; 56,00% de homens) que resultaram em 36 análises quanto ao uso de meropenem (mediana de 14 dias de uso e de dose de 3 gramas/dia) e 60 laudos microbiológicos, sendo mais frequentes a *Klebsiella pneumoniae* (n=18; 30,00%) e o *Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus* (n=13; 21,67%). Quase todos os pacientes usaram o meropenem em infusão estendida de 3 horas resultando em uma mediana para $\%fT > MIC$ de 121,43% com mínimo de 41,48% e máximo de 256,39% (para meia hora, a mediana seria de 78,54%, com valor mínimo de 27,37% e máximo de 200,03%). Em relação aos microrganismos sensíveis ao meropenem, a maior probabilidade de atingir a meta clínica foi alcançada pela *Escherichia coli* e o menor alcance foi observado em relação a *Serratia marcescens*. Já para os isolados resistentes, a maior e a menor probabilidade de alcance dos objetivos foram para *Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus* e para *Serratia marcescens*, respectivamente. Para as infusões em 3 horas, a $\%fT > MIC$ foi maior para todos os microrganismos, e, para alguns deles, a $\%fT > MIC$ de 100% seria alcançada com a administração do meropenem em menor tempo. **Conclusão:** Os resultados mostraram a relevância da análise PK/PD no manejo do paciente crítico em uso de meropenem para maior probabilidade de alcance do objetivo terapêutico. Para tal, é essencial compatibilizar características clínicas, da infecção e do medicamento em um contexto multiprofissional colaborativo de cuidado ao paciente.

Palavras-chave: Gestão de antimicrobianos, meropenem, Farmacocinética e Farmacodinâmica, alvo farmacocinético e farmacodinâmico, monitoramento de drogas terapêuticas, pacientes críticos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	-----	6
2. MÉTODOS	-----	9
3. RESULTADOS	-----	11
4. DISCUSSÃO	-----	18
5. CONCLUSÃO	-----	22
REFERÊNCIAS	-----	23

1. INTRODUÇÃO

O uso excessivo de antibióticos foi atribuído, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como a causa principal para a resistência bacteriana, haja vista que seu uso indiscriminado e inadequado contribui com o desenvolvimento de cepas multirresistentes e, portanto, falha na terapia. Assim, é de extrema importância para a saúde pública, a promoção do uso racional e programas de manejo de antibióticos, no contexto do gerenciamento do uso de antimicrobianos (ATM) (*Stewardship* de ATM), tendo em vista seu papel para o reajuste das prescrições, mudanças nas administrações e redução da reincidência a infecções e o tempo de hospitalização (FEDERICO et al., 2017; SILVA et al., 2021).

Essa perspectiva de racionalidade no uso de antibióticos é imprescindível quando da assistência hospitalar a pacientes específicos, como os pacientes críticos, particularmente naqueles com infecções graves (WICHA et al., 2021). O uso de antibióticos por esses pacientes deve ser compatibilizado a alterações fisiopatológicas que afetam as concentrações de medicamentos no local infeccioso e podem resultar em subdosagens, levando à falha terapêutica e/ou resistência antimicrobiana, ou aumentar o risco de toxicidade. Dentre essas alterações destacam-se mudanças no volume de distribuição, na perfusão tecidual e ligação às proteínas plasmáticas, no débito cardíaco e na depuração renal, que acabam interferindo nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco (FEDERICO et al., 2017).

Esse cenário complexo traduz a necessidade de individualização da terapêutica, a qual pode ser viabilizada pela análise da relação dos índices farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) dos antibióticos prescritos conforme contexto clínico do paciente. Essa análise se refere a um manejo capaz de conferir otimização das concentrações séricas, melhora dos resultados clínicos e reduzir risco de resistência bacteriana (SULAIMAN et al., 2022; TELLES et al., 2022; WICHA et al., 2021; ABDUL-AZIZ et al., 2020; FELTON et al., 2014).

Estabelecer dosagens adequadas de antibióticos para pacientes críticos constitui um intenso desafio, visto que estes pacientes possuem risco alto de mortalidade, por sepse e choque séptico, e internações mais longas, decorrentes de infecções causadas por microrganismos resistentes, intensificando a dificuldade em atingir a meta PK/PD. Assim, a ideia da individualização terapêutica utilizando a análise PK/PD, a partir de equações matemáticas, poder prever a probabilidade de sucesso do regime posológico

proposto e maximizar o efeito terapêutico, além de contribuir para redução dos índices de resistência bacteriana (PENG et al., 2022; SULAIMAN et al., 2022; DURICOVÁ et al., 2020; FURTADO et al., 2015; PAIVA et al., 2015).

Conforme sua relação PK/PD, os antibióticos podem ser classificados em três grupos: tempo-dependentes, concentração-dependentes e concentração e tempo-dependentes. Dentre os primeiros destacam-se os beta-lactâmicos, os quais são utilizados amplamente na prática clínica.

Como tempo-dependentes, os beta-lactâmicos têm seu efeito antimicrobiano dependente do tempo em que a concentração livre do fármaco irá permanecer acima do MIC (do inglês, Concentração Inibitória Mínima) durante um intervalo de dosagem. Ou seja, para sua máxima efetividade, a bactéria deve ser exposta à fração livre do fármaco por um intervalo de tempo prolongado (fT) a uma concentração do antibiótico acima da MIC ($>MIC$) ($fT>MIC$); essa abordagem pode ser quantificada em termos de probabilidade de o meropenem se apresentar em concentrações acima da MIC durante o intervalo de tempo de seu uso ($\%fT>MIC$) através de fórmulas matemáticas que envolvem dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes, aspectos do agente etiológico da infecção e do uso do antibiótico (WICHA et al., 2021; ABDUL-AZIZ et al., 2020; FEDERICO et al., 2017; NICOLAU et al., 2008).

No âmbito hospitalar, quando do cuidado a pacientes críticos, um dos beta-lactâmicos de uso parenteral mais utilizado pelo seu mecanismo de ação e espectro é o meropenem, o qual é utilizado para tratamento de infecções graves como sepse, pneumonia grave e infecções intra-abdominais complicadas (DURICOVÁ et al., 2020).

Quanto a esse antibiótico, experimentos em modelos animais *in vitro* e *in vivo*, mostraram que, na maioria das infecções, para que a exposição seja ideal, os regimes de dosagem devem ser estabelecidos a fim de que a porcentagem do fármaco livre ($\%fT>MIC$) necessária para exercer atividade bactericida atinja 40,00% para carbapenêmicos (TELLES et al., 2022; SULAIMAN et al., 2022; ABDUL-AZIZ et al., 2022). No entanto, dados clínicos mostram que o alvo PK/PD de beta-lactâmicos mais eficaz para erradicar as bactérias em infecções graves e melhorar o resultado terapêutico dos pacientes críticos tem sido usado como o alcance de pelo menos 100% $fT>MIC$ (DURICOVÁ et al., 2020; TELLES et al., 2022; VEIGA et al., 2018; SULAIMAN et al., 2022; MAGRÉAULT et al., 2022; CUSUMANO *et al.*, 2020; ABDUL-AZIZ et al., 2022; WICHA et al., 2021; FELTON et al., 2014).

Nesse cenário, a integralidade do cuidado aos pacientes críticos é fundamental

para ampliar a efetividade, qualidade e segurança assistencial, traduzindo a importância da equipe interprofissional, incluindo o farmacêutico (ÁVILA; ALVIM, 2021). Assim, no contexto do plano de cuidado colaborativo voltado ao paciente crítico em antibioticoterapia, deve-se propor intervenções visando minimizar, prevenir ou evitar problemas relacionados à farmacoterapia e, portanto, otimizá-la e deixá-la mais segura do ponto de vista clínico (COLIN; NUTTI, 2022; ÁVILA; ALVIM, 2021; BOTELHO et al., 2017).

Ao conhecer os princípios dessa análise a PK e PD do fármaco e interpretando clinicamente o monitoramento obtido, sabendo das características do fármaco e do estado fisiopatológico do paciente, pode-se propor intervenções clínicas, como ajuste da dose e do regime posológico, a fim de obter resultados aplicáveis e otimizados na farmacoterapia e, conseqüentemente, aumentar a sobrevivência do paciente. Além disso, promove-se o uso racional de medicamentos com tendência a influenciar positivamente na diminuição da taxa de mortalidade e do tempo de internação (FREITAS, 2016).

Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi avaliar o alcance dos objetivos de PK/PD de regimes de meropenem em pacientes críticos em um hospital público brasileiro.

2. MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional retrospectivo, realizado na UTI de um hospital público do Distrito Federal de médio porte. Analisaram-se prontuários, prescrições e laudos microbiológicos de pacientes internados e que tiveram prescrição de meropenem no ano de 2019 (uso do ATM \geq 24h) com diagnóstico de infecção documentada microbiologicamente, bem como perfil de sensibilidade do agente causador mediante análise de laudos microbiológicos. Foram excluídos dados de pacientes sem disponibilidade de dados e de relatório de microbiologia.

Foram coletados dados quanto à caracterização do uso do meropenem (concentração, forma farmacêutica, duração da infusão, dose, regime posológico e tempo de uso), dados sociodemográficos e antropométrico dos pacientes (idade, sexo, peso, altura) e características clínicas (*clearance* e creatinina sérica), além dos desfechos clínicos. Também foram verificados nos prontuários sinais de toxicidade do meropenem descritos em bula.

Os laudos microbiológicos foram provenientes do equipamento utilizado pelo laboratório do hospital (MicroScan WalkAway 96 Plus®) e corresponderam a laudos de cultura (hemocultura, urocultura e cultura de aspirado traqueal), bem como perfis de sensibilidade e resistência dos microrganismos aos ATM. Dados de MIC por microrganismos também foram obtidos. Para avaliar a sensibilidade do microrganismo ao antibiótico considerou-se MIC \leq 1 como sensível e MIC $>$ 8 como resistente.

Para cálculo do alcance das metas PK/PD para o meropenem, foram utilizadas equações matemáticas padronizadas (IBAR-BARIAIN et al., 2019; IBAR-BARIAIN et al., 2021) tendo como parâmetro comparativo a obtenção de %fT $>$ MIC igual a 100,00% (ABDUL-AZIZ et al., 2022; MAGRÉAULT et al., 2022; SULAIMAN et al., 2022; TELLES et al., 2022; WICHA et al., 2021; CUSUMANO et al., 2020; DURICOVÁ et al., 2020; VEIGA et al., 2018; FELTON et al., 2014). Essas fórmulas envolvem dados sociodemográficos e clínicos relacionados ao paciente (idade, sexo, *clearance* de creatinina e creatinina sérica), ao medicamento (tempo de infusão, dose administrada, volume de distribuição/biodisponibilidade e intervalo entre as doses) e do agente

etiológico da infecção (MIC).

Para infusão de 30 minutos foi utilizada a primeira equação e para a infusão de 3 horas utilizou-se a segunda equação.

Equação 1:

$$\%fT > MIC = Ln \left(\frac{Dose \times f}{VD \times MIC} \right) \times \left(\frac{VD}{MIC} \right) \times \left(\frac{100}{ID} \right)$$

Equação 2:

$$\%fT = Tinf - \left(\left(Ln \frac{Ro/Cl}{Ro/Cl - MIC} \right) \times \frac{VD}{CL} \right) + \left(\left(Ln \frac{Ro}{Cl} - Ln MIC \right) \times \frac{VD}{Cl} \right) \times \frac{100}{ID}$$

Ln: log natural; Dose: dose do meropenem; *f*: fração livre; VD: volume de distribuição; MIC: concentração mínima inibitória; ID: intervalo entre doses; Tinf: tempo de infusão; Cl: *clearance* (sistêmico); Ro: (dose x *f*)/Tinf.

Tanto para o cálculo do índice PK/PD quanto para analisar a relação dos resultados obtidos com a posologia e a dose diária, foram analisados seis diferentes regimes posológicos intravenosos de meropenem, para tempo de infusão de meia hora e 3 horas de maneira comparativa, por meio das equações utilizadas para beta-lactâmicos com tempo de infusão menor ou igual a 1 hora e com infusão igual a 3 horas.

A fim de comparar os objetivos PK/PD alcançados, para o cálculo, foram considerados tempo de infusão de meia hora e, também, tempo de infusão igual a 3 horas. Cada período de uso dos medicamentos foi considerado uma unidade analítica, de modo que um mesmo paciente pode ter resultado em mais de uma análise dado que pode ter utilizado o meropenem em períodos não consecutivos ao longo da internação.

Foi utilizado instrumento informatizado que permitiu a construção de um banco no Excel® para armazenamento e análise dos dados. A descrição das variáveis categóricas foi realizada por meio do cálculo das frequências absolutas e relativas e as variáveis contínuas foram reportadas pela mediana por se tratar de uma medida central mais robusta menos afetada por valores muito diferentes dos demais.

O estudo faz parte de um projeto amplo com propósito de avaliar o uso de ATM no hospital em questão e foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS/ SES/ DF) (CAAE 30205920.5.0000.5553).

3. RESULTADOS

No total foram realizadas 36 análises, visto que oito (32,00%) dos 25 pacientes utilizaram o meropenem em mais de um período não consecutivo. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (56,00%; n= 14) e a mediana de idade foi de 65 anos (mínimo de 27 e máximo de 88 anos). Quanto às características clínicas, a mediana de *clearance* de creatinina foi de 31,48mL/min, variando de 14,19 a 114,92 mL/min. Os dados referentes às características dos pacientes estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Características dos pacientes que tiveram prescrição de meropenem no ano de 2019.

Características gerais dos pacientes (n=25)	Resultados (mín-máx)/n [%]
Dados sociodemográficos e antropométricos	
Idade (mediana) (anos)	65 (27-88)
Peso (mediana) (quilogramas)	68 (50-98)
Altura (metros)	1,63 (1,50-1,78)
Homens (n [%])	14 (56,00)
Características clínicas	
Creatinina sérica (mediana) (mg/dL)	1,81 (0,68-6,77)
<i>Clearance</i> de creatinina (mediana) (mL/min)	33,93 (10,96-114,25)
Desfechos clínicos (n [%])	
Alta	3 (12,00)
Óbito por choque séptico	17 (68,00)
Óbito por causas não infecciosas	5 (20,00)

O tempo de uso do meropenem variou de dois a 53 dias (mediana de 14 dias) com dose de 0,5 a seis gramas/dia (mediana de três gramas). Na maioria dos pacientes, ele foi administrado em infusão de três horas (dois pacientes não tinham prescrição com informações sobre administração) sem haver sinais de toxicidade de acordo com informações de prontuário.

Os 25 pacientes remeteram a um total de 60 análises (laudos) microbiológicos ao longo do período de uso de meropenem, sendo a maioria deles resultantes da análise de aspirado traqueal (56,67%; n=34), seguido pelo produto sangue (10,67%; n=10). Os microrganismos mais frequentes foram *Klebsiella pneumoniae* com 18 amostras (30,00%), sendo três delas identificadas como produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), seguidos do *Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus* (n=13; 21,67%), *Pseudomonas aeruginosa* (n=10; 16,67%) e *Stenotrophomonas maltophilia*

(n=8; 13,33%) (Tabela 2); a taxa de sensibilidade geral dos isolados para o meropenem foi de 20,00%.

Tabela 2: Perfil microbiológico das bactérias causadoras da infecção dos pacientes que tiveram prescrição de meropenem na UTI no ano de 2019 e a caracterização dos isolados de microrganismos quanto sua susceptibilidade ao meropenem e a relação com %fT>MIC.

Microrganismo	N° de isolados (%)		%fT<=1h (n)		%fT=3h (n)	
	Total (%)	N Susceptíveis (%)	MIC <=1	MIC >8	MIC <=1	MIC >8
<i>Escherichia coli</i>	2 (3,33)	2 (100,00)	132,65 (2)	-	197,90 (2)	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18 (30,00)*	3 (16,67)	84,07 (3)	71,73 (15)	154,15 (3)	144,91 (15)
<i>Acinetobacter baumannii/haemolyticus</i>	13 (21,67)	0 (0,00)	-	84,07 (13)	-	154,15 (13)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8 (13,33)	0 (0,00)**	-	70,24 (8)	-	127,62 (8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (16,67)	2 (20,00)	122,96 (2)	65,60 (8)	175,02 (2)	99,87 (8)
<i>Pseudomonas fluorescens/putida</i>	1 (1,67)	0 (0,00)	-	42,92 (1)	-	63,65 (1)
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (1,67)	0 (0,00)	-	71,73 (1)	-	144,91 (1)
<i>Serratia marcescens</i>	4 (6,67)*	3 (75,00)	43,02 (3)	42,40 (1)	66,75 (3)	101,13 (1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (3,33)	2 (100,00)	125,51 (2)	-	189,09 (2)	-
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1 (1,67)	0 (0,00)	-	66,56 (1)	-	98,61 (1)
Total/ Mediana	60 (100,00)	12 (20,00)	122,96	71,73	164,58	144,91

*ESBL+: bactéria produtora de beta-lactamases de espectro estendido. **Resistência intrínseca; Valores de MIC <=1 indica que o microrganismo é sensível ao meropenem e MIC >8 indica resistência ao antimicrobiano.

%fT: índice PK/PD (farmacocinético/farmacodinâmico); %fT<=1hora: probabilidade de sucesso para infusão menor ou igual a 1 hora; %fT=3horas: probabilidade de sucesso para infusão de 3 horas MIC: do inglês, Concentração Inibitória Mínima.

A tabela 2 remonta ainda à caracterização dos isolados de microrganismos quanto a sua susceptibilidade ao meropenem e a relação com %fT>MIC resultante. Em relação aos microrganismos sensíveis ao meropenem, a maior probabilidade de atingir a meta clínica foi alcançada pela *Escherichia coli*, em infusões de meia hora e 3 horas, e o menor alcance foi observado em relação a *Serratia marcescens*. Já para os isolados resistentes, a maior e a menor probabilidade de alcance dos objetivos foram, respectivamente, para *Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus* (considerando sua administração em 3h) e para *Serratia marcescens* em infusão de 30 minutos que aumentou e chegou à faixa dita ideal quando da infusão em 3h.

Para as infusões em maior tempo, a probabilidade do meropenem permanecer acima do MIC durante os intervalos de dosagem (%fT>MIC) foi maior para todos os microorganismos, ressaltando que para alguns deles, a %fT>MIC ideal (permanência da concentração acima do MIC durante 100% do tempo entre as dosagens) seria alcançada mesmo com a administração do meropenem de meia hora (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Enterobacter cloacae*). Enquanto que para outros microrganismos (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii/haemolyticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus vulgaris*) a meta de 100%fT>MIC apenas seria alcançada quando o meropenem fosse infundido por 3 horas.

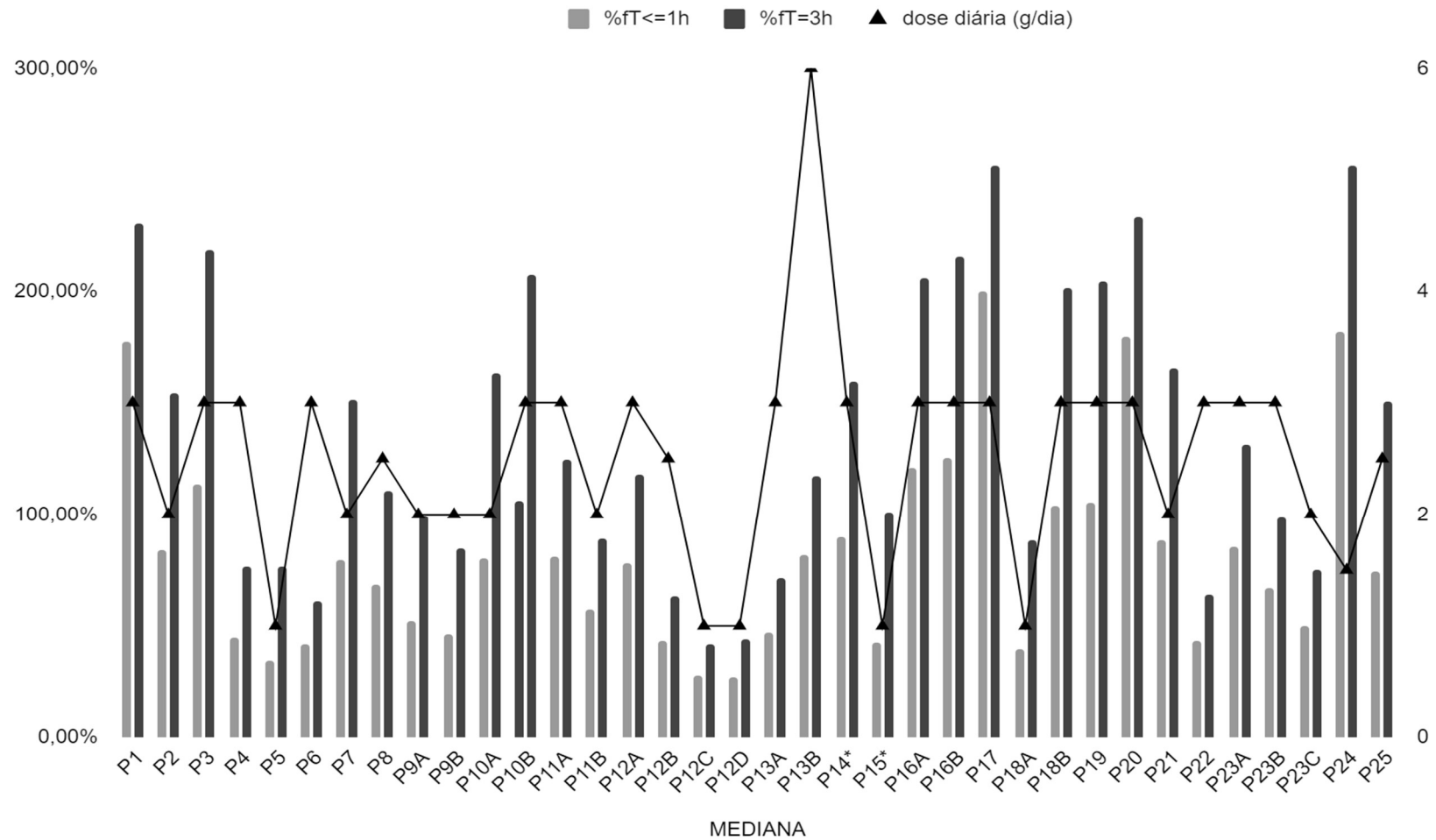
Na análise da relação PK/PD, o tempo em que o meropenem permaneceu acima da concentração mínima inibitória (%fT>MIC), para as 36 amostras, resultou em uma mediana de 121,43% com mínimo de 41,48% e máximo de 256,39% para tempo de infusão de 3 horas. Caso o meropenem tivesse sido infundido por 30 minutos, a mediana de %fT>MIC teria sido de 78,54%, com valor mínimo de 27,37% e máximo de 200,03%.

Assim, é possível realizar ajustes de dose a fim de adequar o regime posológico para o alcance da meta terapêutica, como o aumento de dose para os quadros que necessitem aumentar a probabilidade de sucesso. Ademais, para regimes posológicos que ultrapassam a meta de 100% poderia ser feita redução de dose, tanto para infusões de meia hora quanto de 3 horas, e aumento no tempo de infusão para as infusões de 30 minutos. Com isso, influenciando na melhora clínica do paciente, na otimização e racionalização do uso de antimicrobianos e, também, na redução de custos.

O gráfico 1 representa a relação entre a dose diária mediana de meropenem e a probabilidade mediana de alcançar o alvo com tempo de infusão de meia hora e 3 horas (%fT=<1h e %fT=3h) para cada paciente (n=25; 36 análises) de maneira comparativa. Levando em consideração que a maioria dos pacientes recebeu infusão de 3 horas, o regime antimicrobiano possibilitou que 61,11% (n=22) dos pacientes atingissem o alvo terapêutico,

embora 45,45% (10 pacientes) tenham ultrapassado o valor de 200% para $\%T > MIC$. Reforçando, novamente, a importância da aplicação da análise dos índices PK/PD no uso do meropenem servindo como estratégia para a individualização do regime posológico e servindo como embasamento para sugestões de mudanças na farmacoterapia pelo profissional farmacêutico frente a equipe multiprofissional envolvida no cuidado de pacientes críticos.

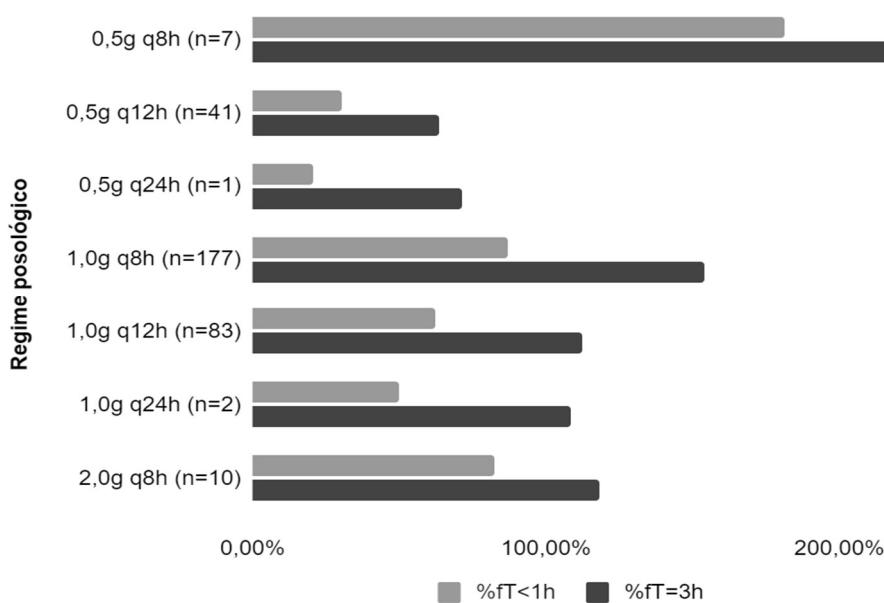
Gráfico 1: Caracterização da probabilidade de atingir o alvo PK/PD de cada paciente utilizando, individualmente, a mediana da dose diária de meropenem e %fT>MIC para tempo de infusão de meia hora e 3 horas.



P: Paciente. *Pacientes sem informação sobre o tempo de infusão.

A relação entre os diferentes regimes posológicos estabelecidos para cada paciente ao longo do período de uso do meropenem e os valores da probabilidade de o regime alcançar o alvo PK/PD ($100\%fT>MIC$) para os tempos de infusão de meia hora e de 3 horas está apresentada no gráfico 2. Ressalta-se que para sua construção foram considerados 321 dias de uso de meropenem de forma compilada e categorizada de acordo com os regimes posológicos (56 dias de uso não foram contabilizados pois não havia informações de alguma característica necessária ao cálculo de $\%fT>MIC$).

Gráfico 2: Probabilidade de atingir o alvo $\%fT>MIC$ para regimes posológicos de meropenem.



q: intervalo entre as doses.

A maioria dos regimes posológicos propostos foram capazes de atingir o alvo PK/PD para infusões de 3 horas, com exceção dos regimes de 0,5g q12h e 24h. Para infusão de meia hora apenas o regime 0,5g a cada 8 horas permitiu o alcance de $\%fT>MIC$. Observou-se que nem sempre a troca do regime posológico por uma dose mais alta foi suficiente para aumentar a probabilidade de sucesso em atingir o alvo, já que 1g q8h obteve melhores resultados do que 2g q8h. Enquanto que o ajuste da infusão por tempo mais estendido foi mais efetivo em favorecer a permanência da concentração de meropenem acima do MIC durante todo o tempo entre os intervalos de dosagem.

4. DISCUSSÃO

A análise individual do perfil PK/PD atingido por cada paciente mostrou que a maioria dos pacientes alcançou o objetivo com infusão de 3 horas. Entretanto, houve possibilidade de ajustes no processo de uso do meropenem quando considerados dados específicos do paciente e do agente etiológico considerando o objetivo de $100\%fT>MIC$.

Para melhor eficácia terapêutica dos beta-lactâmicos o parâmetro PK/PD relaciona-se com o tempo em que o fármaco na sua fração livre ficará acima da concentração inibitória mínima, no local da infecção, durante os intervalos de dosagem. Assim, o ajuste de dose e o tempo de infusão são critérios importantes para maior probabilidade de atingir o alvo, visto que a infusão prolongada ou contínua influencia na manutenção dos níveis séricos do fármaco acima da MIC (DURICOVÁ et al., 2020; FURTADO et al., 2015).

Comparativamente, observou-se que o alcance terapêutico caso fosse utilizada a dose máxima em infusão de meia hora seria próximo do alcance utilizando a dose mínima de meropenem em infusão de 3 horas em alguns casos. Mas, houve grande discrepância nos valores obtidos entre os tempos de infusão utilizando a dose máxima, em que, com 3 horas de infusão, a maioria obteve sucesso. No presente estudo, o uso do meropenem poderia ter sido ajustado em termos de dose e tempo de administração a fim de diminuir a quantidade total de meropenem utilizado no dia ou aumentar esse quantitativo com vistas ao alcance de desfechos clínicos favoráveis.

Esse diagnóstico favorável a intervenções também foi observado em outros estudos. Um estudo prospectivo com pacientes críticos mostrou melhora no alcance de $100\%fT>MIC$ para doses de meropenem de 2g q12h, 1g q8h e 2g q8h com, respectivamente, 73,00%, 79,00% e 92,00% dos pacientes permanecendo com a concentração livre do meropenem acima do MIC durante todo o intervalo de dosagem (VEIGA et al., 2018). Uma análise feita de um estudo retrospectivo revelou que 269 (55,60%) dos 484 pacientes tiveram sua meta PK/PD excedida para o beta-lactâmico utilizado (RICHTER et al., 2022). Outro estudo relatou que 67,4% dos pacientes que utilizaram meropenem teriam a necessidade de ajuste do regime posológico, sendo 57,8% precisaria de aumento de dose para conseguir alcançar o alvo terapêutico e 9,6% de redução de dose (DURICOVÁ et al., 2020).

No presente estudo alguns regimes que ofereciam menores doses diárias obtiveram melhores resultados do que doses mais altas de meropenem, observou-se que 0,5g a cada 8 horas resultou em maior $\%fT>MIC$ do que 1g q8h, da mesma forma que este regime posológico mostrou melhor alcance do que 2g q8h. Dessa forma, estender o tempo de infusão, com ou

sem ajuste de dose, pode ser mais adequado para aumentar a probabilidade de atingir o alvo com o uso de meropenem (RICHTER et al., 2022).

Esses achados corroboram estudo anterior que mostrou que, com o prolongamento do tempo de infusão de 30 minutos para 3 horas, aumentou-se a probabilidade de atingir o alvo PK/PD de 64% para 90% (NICOLAU et al., 2008). Em outro estudo, 0,5g a cada 8 horas com infusão de 3 horas atingiu alvos maiores ou semelhantes à infusão de 30 minutos de 1g de meropenem a cada 8 horas. Além disso, o aumento do tempo de infusão possibilitou o uso de dose diária menores de meropenem, para infecções por *Enterobacter cloacae* e *Escherichia coli*, utilizando 1g a cada 8 horas ao invés de 2g a cada 8 horas (FURTADO et al., 2015). Ressalta-se que os resultados reforçam a importância de infusões prolongadas no alcance da meta PK/PD, já que no presente trabalho, com infusão de meia hora apenas um esquema posológico conseguiu alcançar 100% $fT > MIC$ e com a infusão de 3 horas a maioria alcançou o alvo terapêutico, com exceção de dois regimes.

Com relação ao quadro infeccioso, há relato de aumento da exposição e melhores resultados, utilizando infusão prolongada de altas doses de meropenem, para os isolados testados (FURTADO et al., 2015). Entre os microrganismos que também foram testados no presente estudo estão *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Além disso, no trabalho relatado nenhum regime posológico de meropenem foi capaz de produzir $fT > MIC$ ideal contra *Acinetobacter baumannii* devido a seus mecanismos de resistência em decorrência da presença de beta-lactamases resultando no aumento dos valores de MIC, o que é consistente com o presente estudo no qual nenhum isolado desta bactéria foi suscetível ao meropenem. Visto que apenas 12 isolados foram sensíveis, ressalta-se que o percentual de sensibilidade ao fármaco exerce influência direta na probabilidade do agente antimicrobiano atingir o alvo PK/PD, assim como no trabalho relatado cujas taxas de resistência foram altas (FURTADO et al., 2015).

Assim, visto que os pacientes deste estudo utilizaram meropenem em infusão de 3 horas, observou-se que a maioria ultrapassou a meta clínica, inclusive para as infecções causadas por microrganismos sensíveis ao meropenem. Além disso, alguns pacientes com microrganismos resistentes também tiveram seu alcance maior que o necessário estabelecido, sendo possível inferir que poderiam ser feitos ajustes quanto aos esquemas terapêuticos, de forma a promover o uso racional do antibiótico e, ao mesmo tempo, proporcionar o alcance terapêutico esperado.

Os resultados encontrados reforçam que modificação na infusão, como a infusão prolongada, constitui um manejo eficaz para o tratamento com antimicrobianos como o meropenem, além de demonstrar importante custo-benefício relacionado à dose diária do medicamento necessária e ao menor tempo de uso fármaco ou tempo de internação. Entretanto, essa abordagem deve ser compatibilizada ao contexto e características do paciente e sua evolução clínica, bem com a sugestões de intervenções relacionadas à dose prescrita.

Percebe-se que mesmo que com vários resultados excedendo os valores de alcance PK/PD, a maioria dos pacientes não tiveram alta como desfecho clínico. Isto reafirma que a criticidade e a extensa variabilidade farmacocinética dos pacientes são um ponto crucial que envolve desafios e dificuldades quanto ao manejo do tratamento antimicrobiano de pacientes críticos. Além disso, as análises feitas neste trabalho foram realizadas com base em dados adquiridos após o tratamento dos pacientes, sem que fossem realizadas intervenções ao longo do uso do meropenem.

Ressalta-se que, no trabalho em tela, não foram observados sinais de toxicidade a partir da análise dos prontuários, nem nos pacientes que excederam os parâmetros, apesar de estudos descreveram sinais de toxicidade para o meropenem como o aparecimento de nefrotoxicidade ou neurotoxicidade, frequentemente associada a manifestação de convulsões (ABDUL-AZIZ *et al.*, 2022; MAGRÉAULT *et al.*, 2022; ABDUL-AZIZ *et al.*, 2020; CUSUMANO *et al.*, 2020).

A complexidade desse contexto traduz a importância do cuidado centrado no paciente e previsto em um plano colaborativo interprofissional que deve promover racionalidade e segurança no uso de medicamentos. Entendendo que a análise PK/PD de antibióticos em pacientes críticos tem como principal objetivo a individualização da farmacoterapia de forma a atender às especificidades de cada doente, o papel da equipe, de forma integrada, é essencial (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017; FREITAS, 2015;). Esse papel se traduz especificamente em prevenção de toxicidade e de resistência bacteriana e individualização do regime em fase precoce ou após alteração de dose através da análise específica dos vários parâmetros que influenciam a análise PK/PD (COLIN; NUTTI, 2022; ÁVILA; ALVIM, 2021; FREITAS, 2015; RIBEIRO *et al.*, 2015; MIRANDA *et al.*, 2012).

Dentre as limitações deste estudo está o número amostral, apesar de corresponder a todos os pacientes críticos que usaram meropenem no ano de 2019 e que possuíam dados completos para viabilizar a análise. Além disso, as fontes de dados frequentemente não favoreciam sua coleta, já que frequentemente estavam sem organização adequada. É importante referir que a amostra, por ser de pacientes críticos, pode levar a um enviesamento da análise,

por seus contextos clínicos adversos. Entretanto, a perspectiva é que este estudo retrospectivo embase a proposição de ações futuras, especialmente quanto à proposição de intervenções clínicas relacionadas, já que remeteu a um contexto favorável para tal.

5. CONCLUSÃO

Regimes de meropenem variam em pacientes críticos usando a mesma dose do fármaco, assim, a administração de dose padrão do antimicrobiano pode não resultar na exposição adequada. Portanto, o regime personalizado é importante para melhores resultados clínicos, principalmente em pacientes críticos devido suas funções orgânicas estarem alteradas e pela sua alta variabilidade farmacocinética e alto risco de morbimortalidade.

A implementação de ações associadas à análise de PK/PD na rotina da prática clínica de cuidado a pacientes críticos constitui uma importante estratégia de individualização terapêutica e tomada de decisão clínica personalizada. Essa perspectiva é essencial em relação a antimicrobianos, incluindo os antibióticos, no contexto do gerenciamento (*Stewardship*) de seu uso, já que possibilita identificar a probabilidade do regime de atingir o alvo terapêutico para cada paciente considerando suas variáveis clínicas (funções orgânicas, contexto fisiopatológico) e patológicas (agente causador da infecção, MIC).

Assim, a análise de PK/PD permite o embasamento de intervenções relacionadas a modificações posológicas aos profissionais envolvidos no cuidado ao paciente crítico a fim de melhorar a exposição do microrganismo ao fármaco. Isso possibilita maximizar seu efeito, reduzir riscos associados e minimizar o desenvolvimento de resistência, promovendo otimização e racionalização do uso de antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

- ABDUL-AZIZ, MH; et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper#. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 6, p. 1127-1153, 2020.
- ABDUL-AZIZ, MH; et al. Therapeutic drug monitoring of antibiotics: defining the therapeutic range. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 44, n. 1, p. 19-31, 2022.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de antimicrobianos em Serviços de Saúde. 2017.
- ÁVILA, TM; ALVIM, HG. Sepsis em unidade de tratamento intensivo (UTI): atuação do farmacêutico clínico. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 4, n. 9, p. 197-207, 2021.
- BOTELHO, JA; ROESE, FM. Intervenções realizadas pelo farmacêutico em uma unidade de pronto atendimento médico. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 8, n. 1, 2017.
- COLIN, SL; NUTTI, C. Intervenção Farmacêutica: descrição do papel do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 2, p. 766-766, 2022.
- CUSUMANO, JA; et al. Towards precision medicine: Therapeutic drug monitoring-guided dosing of vancomycin and β -lactam antibiotics to maximize effectiveness and minimize toxicity. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 77, n. 14, p. 1104-1112, 2020.
- DE FREITAS, GRM; et al. Principais dificuldades enfrentadas por farmacêuticos para exercerem suas atribuições clínicas no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 7, n. 3, 2016.
- DURICOVÁ, J; KACÍŘOVÁ, I; BROZMANOVÁ, H. Meropenem serum concentrations in intensive care patients: a retrospective analysis. **Ceska a Slovenska Farmacie: Casopis Ceske Farmaceuticke Spolecnosti a Slovenske Farmaceuticke Spolecnosti**, v. 69, n. 5-6, p. 230-236, 2020.
- FEDERICO, MP; et al. Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 15, n. 3, p. 201-205, 2017.
- FELTON, TW; et al. How severe is antibiotic pharmacokinetic variability in critically ill

patients and what can be done about it? **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, v. 79, n. 4, p. 441-447, ago. 2014.

FURTADO, GH; et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment of intravenous β -lactam regimens against Gram-negative bacteria isolated in a Brazilian teaching hospital. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, p. 539-545, 2015.

IBAR-BARIAIN, M; et al. Application of pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis to evaluate the adequacy of antimicrobial therapy for pediatric acute otitis media in Spain before and after the introduction of the PCV7 vaccine. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 32, n. 2, p. 121, 2019.

IBAR-BARIAIN, M; et al. Evaluation of the adequacy of the antimicrobial therapy of invasive *Haemophilus influenzae* infections: A pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)**, v. 39, n. 2, p. 65-71, 2021.

MAGRÉAULT, S; et al. When and How to Use MIC in Clinical Practice?. **Antibiotics**, v. 11, n. 12, p. 1748, 2022.

MIRANDA, TMM; et al. Intervenções realizadas pelo farmacêutico clínico na unidade de primeiro atendimento. **Einstein (São Paulo)**, v. 10, p. 74-78, 2012.

NICOLAU, DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. Supplement_1, p. S32-S40, 2008.

PAIVA, RM; et al. Modelo PK/PD de Antimicrobianos: uma Revisão Conceitual. **Microbiologia**, Ed. 193, 2011.

PENG, Y; CHENG, Z; XIE, F. Population Pharmacokinetic Meta-Analysis and Dosing Recommendation for Meropenem in Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 66, n. 9, p. e00822-22, 2022.

RIBEIRO, VF; et al. Realização de intervenções farmacêuticas por meio de uma experiência em farmácia clínica. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 6, n. 4, 2015.

RICHTER, DC; et al. Antibiotic Stewardship and Therapeutic Drug Monitoring of β -Lactam Antibiotics: Is There a Link? An Opinion Paper. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 44, n. 1, p. 103-111, 2022.

SILVA, HA; et al. Perfil de utilização e custos de carbapenêmicos em uma unidade de

terapia intensiva de um hospital público do Distrito Federal–Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e99101421691-e99101421691, 2021.

SULAIMAN, H; et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. **Farmacia Hospitalaria**, 2022.

TELLES, JP; et al. Optimization of Antimicrobial Stewardship Programs Using Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetics–Pharmacodynamics Protocols: A Cost-Benefit Review. **Therapeutic Drug Monitoring**, p. 10.1097, 2022.

VEIGA, RP; PAIVA, JA. Pharmacokinetics–pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. **Critical Care**, v. 22, p. 1-34, 2018.

WICHA, SG; et al. From therapeutic drug monitoring to model-informed precision dosing for antibiotics. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 109, n. 4, p. 928-941, 2021.