

Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde

2



Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)



Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde



2

Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)



Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Daphynny Pamplona

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás



Atena
Editora
Ano 2022

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
 Prof^a Dr^a Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
 Prof^a Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Prof^a Dr^a Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
 Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
 Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
 Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Prof^a Dr^a Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
 Prof^a Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
 Prof^a Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
 Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
 Prof^a Dr^a Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
 Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
 Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Prof^a Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
 Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
 Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
 Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
 Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
 Prof^a Dr^a Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
 Prof^a Dr^a Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
 Prof^a Dr^a Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
 Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof^a Dr^a Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 2

Diagramação: Daphynny Pamplona
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
C569	Ciências farmacêuticas integrada ao processo de cuidado em saúde 2 / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2022 Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0107-0 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.070221805 1. Farmácia. 2. Saúde. 3. Medicamentos. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro (Organizadora). II. Título. CDD 615
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br



DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



CAPÍTULO 18

COMBATE À RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES SÉPTICOS GRAVES DE UTI: MONITORAMENTO SÉRICO DE BETA LACTÂMICOS COMO ESTRATÉGIA NO AJUSTE DE DOSE

Data de aceite: 01/05/2022

Data de submissão: 11/04/2022

Karina Brandt Vianna PhSc

Farmacêutica pela Faculdade de Ciências
Farmacêuticas – Programa Fármacos
Medicamentos Instituição de atuação atual:
Centro de Farmacocinética Clínica, Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da Universidade
São Paulo, campus de São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/4086072786229072>
<https://orcid.org/0000-0001-5350-5350>

Thais Vieira de Camargo

Farmacêutica, Mestre em Ciências pela
Faculdade de Ciências Farmacêuticas –
Programa Fármacos Medicamentos Instituição
de atuação atual: Centro de Farmacocinética
Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade São Paulo, campus de São
Paulo
<http://lattes.cnpq.br/2524443835235978>
<https://orcid.org/0000-0002-4799-7122>

Silvia Regina Cavani Jorge Santos

Farmacêutica, Doutora pela Faculdade
de Ciências Farmacêuticas - Programas
Toxicologia e Fármaco-Medicamentos.
Instituição de atuação atual: Professora Titular,
Centro de Farmacocinética Clínica, Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da Universidade
São Paulo, campus de São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/1099300981335926>
<https://orcid.org/0000-0001-5295-2079>

David de Souza Gomez

Médico, Doutor em Cirurgia Plástica, Instituição
de atuação atual: Divisão de Cirurgia Plástica
e Queimaduras do Instituto Central do Hospital
das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, Departamento
de Cirurgia, Divisão de Cirurgia Plástica e
Queimaduras
<http://lattes.cnpq.br/5669160959578363>
<https://orcid.org/0000-0003-4539-7315>

RESUMO: O desafio ao uso de antimicrobianos pelo desenvolvimento de resistência bacteriana durante as infecções hospitalares tem gerado recomendações das sociedades da especialidade principalmente na fase precoce do choque séptico para a garantia da terapia efetiva das infecções em pacientes críticos hospitalizados. Dentre os agentes beta-lactâmicos recentes, o uso da infusão intermitente do meropenem ou da piperacilina-tazobactana tem sido recomendado a estes pacientes na terapia do choque séptico causado por bactérias Gram-negativas sensíveis; a cobertura em geral está garantida até CIM 2 mg/L para o meropenem, e CIM de 4mg/L para a piperacilina-tazobactana. Mais recentemente, a infusão estendida destes antimicrobianos foi utilizada com sucesso nestes pacientes com evidência de superioridade na cobertura daqueles patógenos. **OBJETIVO:** O racional do estudo foi realizar revisão das alterações da farmacocinética que podem impactar a cobertura destes agentes após infusão intermitente *versus* infusão estendida nos pacientes com

função renal preservada. **MÉTODOS:** Os critérios considerados foram baseados na estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcome”, desfecho). No desfecho secundário considerou-se a investigação da farmacocinética e da microbiologia dos isolados (*Enterobacteriaceae* e *Non-enterobacteriaceae*) de culturas em função do tipo de infusão empregada. **RESULTADOS:** Evidenciou-se a superioridade da infusão estendida comparada à infusão intermitente com impacto na efetividade destes agentes durante a terapia de pacientes sépticos. Registrou-se que diferentes alterações ocorrem na farmacocinética destes agentes decorrente do tempo de infusão, principalmente na fase precoce do choque séptico nos pacientes com função renal preservada ou recebendo vasopressores. **CONCLUSÃO:** A abordagem PK/PD está baseada na dosagem sérica desses beta-lactâmicos realizada de rotina pelo Laboratório Central dos hospitais. A cura clínica e microbiológica em curto período ocorrerá em função do monitoramento sérico semanal no paciente durante a terapia do choque séptico. Assim, considera-se que a ferramenta da abordagem PK/PD permite a terapia efetiva do choque séptico, e o combate à seleção de mutantes, prevenindo-se ainda a emergência bacteriana e o óbito.

PALAVRAS-CHAVE: Combate a Resistência bacteriana. Abordagem PK-PD. Monitoramento sérico de beta-lactâmicos. Alterações farmacocinéticas. Infusão intermitente *versus* estendida.

COMBATING BACTERIAL RESISTANCE BY ANTIMICROBIALS IN SEVERE SEPTIC ICU PATIENTS: BETA LACTAMS SERUM MONITORING AS A STRATEGY FOR DOSE ADJUSTMENT

ABSTRACT: The challenge to the use of antimicrobials in the therapy of nosocomial infections due to the development of bacterial resistance has generated recommendations by specialty societies during the early phase of septic shock for the effective treatment of infections in critically hospitalized patients. Among the beta-lactam agents, the use of intermittent infusion of meropenem and piperacillin-tazobactam has been recommended for these patients since the registration of these products with an indication in the therapy of septic shock caused by susceptible Gram-negative bacteria; coverage is guaranteed up to MIC 2 mg/L for meropenem or for piperacillin-tazobactam. More recently, extended infusion of these antimicrobials has been successfully tested in these patients with evidence of higher coverage of those pathogens. **OBJECTIVE:** The rationale of the study was to review pharmacokinetic changes that may impact coverage of these agents after intermittent versus extended infusion in patients with preserved renal function. **METHODS:** The criteria considered were based on the PICO strategy (Patient, Intervention, Comparison, and “Outcome”). As a secondary outcome, the investigation of the pharmacokinetics and microbiology of isolates from cultures (*Enterobacteriaceae* and *Non-Enterobacteriaceae*) according to the drug infusion was considered. **RESULTS:** The superiority of extended infusion compared to intermittent infusion was recorded with an impact on the effectiveness of these agents in septic patients. It was recorded also that different changes occur in the pharmacokinetics of these agents as a function of infusion period, especially in the early phase of septic shock in patients with preserved renal function or receiving vasopressors. **CONCLUSION:** PK/PD approach is based on the serum dosage of these beta-lactams performed routinely by the Central Laboratory of the hospitals. A clinical and microbiological cure occurs based on weekly serum drug monitoring during septic shock therapy.

KEYWORDS: Combat bacterial resistance. PK-PD approach. Therapeutic drug serum monitoring. Pharmacokinetic changes. Intermittent *versus* Extended infusion.

1 | INTRODUÇÃO

O choque séptico é uma disfunção orgânica potencialmente fatal causada pela resposta desregulada do hospedeiro à infecção (RHODES et al., 2017). O desfecho clínico na maioria dos casos de alto risco é o óbito do paciente portador de infecção hospitalar associada às comorbidades, incluindo-se ainda as infecções causadas por vírus como mais recentemente pelo SARS-CoV-2 (GLOBAL SEPSIS ALLIANCE, 2020). Dos 47 a 50 milhões de casos diagnosticados no mundo anualmente, pelo menos 11 milhões de pacientes evoluem a óbito; sendo majoritariamente concentrados nos países em desenvolvimento (RUDD *et al.*, 2020). No Brasil, o estudo de prevalência realizado em 2015 conduzido em 230 UTIs evidenciou que 30% dos leitos estão ocupados por pacientes em choque séptico; estima-se ainda com base nestes dados, que o índice de óbito seja de 50%. Esses achados indicam que a gravidade da infecção resulte num elevado custo social e econômico para o país (ILAS, 2015). Além disso, conforme o último relatório anual do Instituto Latino-Americano da Sepse (ILAS), a evolução do quadro clínico infeccioso no paciente em choque séptico tem aumentado exponencialmente no país entre 2005 e 2019, especialmente na população idosa com pneumonia como sítio primário de infecção (ILAS, 2019).

Em vista do desafio crescente ao uso de antimicrobianos exigidos no tratamento de quadros infecciosos, a Organização Mundial de Saúde tem reforçado a urgência no combate à resistência bacteriana, uma vez que as equipes envolvidas no controle das infecções nos hospitais têm reportado aumento expressivo da concentração inibitória mínima (CIM) de antimicrobianos.

No último consenso internacional realizado na Bélgica (2016), o *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) recomenda como fundamental a prescrição do antimicrobiano na fase precoce do choque séptico para garantia de manutenção da vida de pacientes críticos com infecções graves na UTI. Dessa forma, esses pacientes em terapia intensiva exigem da equipe médica alteração de conduta imediata pelo monitoramento contínuo através da vigilância hemodinâmica, respiratória, renal e infecciosa (RHODES et al., 2017).

O meropenem e a piperacilina-tazobactana são comumente utilizados para o tratamento de pacientes críticos com infecções graves causadas por bactérias Gram-negativas sensíveis, seguindo a recomendação de infusão intermitente de 0,5 h constante bula. Este tipo de infusão foi largamente utilizado até cerca de 10 anos atrás para pacientes graves e de alto risco em choque séptico causado por patógenos hospitalares fornecendo cobertura apenas contra patógenos gram-negativos até CIM 2 mg/L. Tal fato é consequência de alterações na farmacocinética de agentes beta-lactâmicos durante o choque séptico.

Por isso, novas estratégias terapêuticas têm sido propostas e inúmeros protocolos prospectivos tem comparado a efetividade destes agentes após infusão estendida com a infusão intermitente, de forma a melhorar a cobertura contra as cepas da *K. pneumoniae* e da *P. aeruginosa*, de sensibilidade intermediária (KUPA *et al.*, 2019, SOUZA *et al.*, 2021).

O monitoramento sérico de antimicrobianos permite a avaliação de parâmetros relacionados à efetividade do regime prescrito, ou seja, é uma estratégia de grande valia na individualização da terapia em tempo real, para garantia do desfecho clínico esperado, redução de custos além de combater o desenvolvimento de resistência (CARLIER *et al.*, 2015; BARLAM *et al.*, 2016).

Num programa de monitoramento da terapia antimicrobiana de diversos tipos de infecção baseada nos níveis séricos de beta-lactâmicos de pacientes internados na UTI, reportou-se que 73% dos pacientes não atingiram o alvo terapêutico contra cepas sensíveis de bactérias gram-negativas. Isto reforça que a monitorização de níveis séricos é essencial para avaliar as alterações na farmacocinética que impactam a cobertura do agente antimicrobiano prescrito, expressa através da abordagem PK/PD (ROBERTS *et al.*, 2010). A conduta clínica para pacientes críticos em terapia intensiva tem se norteado nos resultados de culturas dos isolados e da CIM. Sabe-se que, até o momento, os níveis séricos desses beta-lactâmicos não são monitorados rotineiramente nos hospitais (ELLIGSEN *et al.*, 2011; ABDUL-AZIZ *et al.*, 2015).

2 | OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi realizar revisão sistemática relacionada às alterações na farmacocinética que impactam a efetividade do meropenem ou da piperacilina-tazobactana administrados através da infusão intermitente ou estendida aos pacientes sépticos com função renal preservada ou aumentada.

3 | MATERIAL E MÉTODOS

1. Critérios para inclusão de estudos

Os critérios foram baseados na estratégia PICO: Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcome”, desfecho (MULROW *et al.*, 1994; CLARKE *et al.*, 2001). Foram incluídos estudos clínicos controlados prospectivos, publicados na última década. Os estudos acessados apenas em formato de abstract foram desconsiderados, devido à insuficiência de informação relevante de protocolos conduzidos em pacientes sépticos.

Tipo de Paciente: Incluíram-se nesta revisão os protocolos conduzidos em pacientes críticos em choque séptico com função renal preservada, grandes queimados ou no pós-operatório de pacientes não queimados.

Tipo de Intervenção: Administração sistêmica de regime de dose recomendado para o meropenem ou para a piperacilina-tazobactana através da infusão intermitente ou

estendida.

Tipo de Comparação: Comparou-se desfecho primário e secundário, a partir de estudo farmacocinético, abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD); considerando-se a investigação microbiológica dos isolados e a CIM.

Tipos de Desfecho: farmacodinâmico, farmacocinético, PK/PD.

-Desfecho primário: A farmacodinâmica se baseou na porcentagem de pacientes que atingiram o alvo (PTA) considerado expresso através da $100\%fDT > CIM$, pela cura clínica, e microbiológica que ocorreu pela negativação das culturas. O índice de predição de eficácia considerado para as populações investigadas foi definido pela porcentagem do intervalo de tempo em que o nível sérico da fração livre do antimicrobiano permanece acima da concentração inibitória mínima para o patógeno isolado ($fDT > CIM$). O desfecho farmacodinâmico efetivo considerado foi para alvo de $100\%fDT > CIM$ para os dois beta-lactâmicos em estudo (ABDUL-AZIZ *et al.*, 2015).

-Desfecho secundário: a alteração da farmacocinética do meropenem e da piperacilina nos pacientes dos estudos foi baseada nos dados reportados em voluntários sadios após infusão intermitente ou estendida (NILSSON-EHLE *et al.*, 1991; OCCHIPINTI *et al.*, 1997; JARURATANASIRIKUL *et al.*, 2003). A microbiologia constou da descrição dos isolados das culturas de Gram-negativos, e da CIM.

2. Estratégia de pesquisa

Utilizou-se a plataforma eletrônica embase. Não foram aplicadas restrições de idiomas ou datas de publicação.

3. Coleta e manejo dos dados

Foram identificados 68 registros após pesquisa na base de dados e 60 registros identificados em outras fontes fornecendo 108 registros após remoção de duplicatas. Deste total de 108 trabalhos, 68 registros foram removidos por serem considerados fora do escopo, restando para verificação 40 registros avaliados na íntegra para elegibilidade. Finalmente, dentre os 40 registros avaliados, 30 protocolos conduzidos em pacientes críticos foram excluídos por não atenderem ao alvo PK/PD terapêutico $100\%fDT > CIM$ considerado no objeto da revisão de estudos de efetividade pela comparação de dois tipos de infusão. Assim, 10 protocolos de estudo conduzidos em pacientes sépticos para fins de avaliação da efetividade de dois tipos de infusão. As alterações da farmacocinética dos dois beta-lactâmicos e a cobertura dos isolados foram considerados 5 protocolos de pacientes recebendo o meropenem, e outros 5 protocolos de pacientes recebendo a piperacilina – tazobactana.

4 | RESULTADOS

Os dados da farmacocinética do meropenem reportados por Nilsson-Ehle (1991) e Jaruratanasirikul (2003) em voluntários sadios foram utilizados como referência nesta revisão para fins comparativos com os estudos farmacocinéticos conduzidos em pacientes críticos durante o curso clínico do choque séptico (NILSSON-EHLE *et al.*, 1991; JARURATANASIRIKUL *et al.*, 2003). Ressalta-se que apenas os estudos conduzidos em pacientes sépticos sob terapia intensiva, função renal preservada ou aumentada pela necessidade de vasopressores foram incluídos na revisão de protocolos clínicos, recebendo o regime de dose de 1g q8h de meropenem ou 4,5g q6h de piperacilina-tazobactana para atingir o alvo de 100% $\text{fDT}>\text{CIM}$ após infusão intermitente ou infusão estendida, **tabelas 1 e 2**.

Atualmente, os parâmetros volume de distribuição e meia vida biológica são escolhidos como indicadores da gravidade da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) que ocorre durante o choque séptico. Nos estudos aqui considerados, o volume aparente de distribuição mostrou-se aumentado com consequência no prolongamento da meia vida (GONÇALVES PEREIRA *et al.*, 2014; KUPA *et al.*, 2019; CAMARGO *et al.*, 2021; MESSIANO *et al.*, 2022). Evidenciou-se diferença significativa destes parâmetros pela comparação entre a infusão estendida (3 h) e a infusão intermitente (0,5h). Portanto, após a infusão estendida, o prolongamento da meia vida foi proporcional ao aumento do volume aparente de distribuição, com destaque na fase precoce do choque séptico (KUPA *et al.*, 2019). Com relação à depuração total corporal obtida nos pacientes com função renal preservada ou aumentada, cumpre destacar que de forma geral o parâmetro se mostrou reduzido independentemente do tipo de infusão (KUPA *et al.*, 2019). Tal fato provavelmente se deve à redução da expressão de transportadores envolvidos na secreção tubular renal nos pacientes sépticos durante SRIS.

Da mesma forma que descrito anteriormente, os dados reportados por Occhipinti (1997) para estudo da piperacilina-tazobactana em voluntários sadios, foram utilizados como valores de referência para fins de comparação com os estudos farmacocinéticos prospectivos conduzidos em pacientes com função renal preservada ou aumentada durante o curso clínico do choque séptico.

Registrou-se alteração na farmacocinética após a infusão intermitente de regime de 4,5g q6h de piperacilina-tazobactana uma vez que o volume de distribuição se mostrou aumentado, resultando no prolongamento da meia vida biológica durante o choque séptico em grandes queimados e em pacientes com pneumonia adquirida no hospital. É importante destacar que após infusão intermitente, a cobertura da piperacilina só foi garantida contra isolados de Gram-negativos até CIM 2 mg/L (UDY *et al.*, 2015; SOUZA *et al.*, 2021).

Entretanto, quando a infusão estendida de 3 horas foi utilizada nos protocolos conduzidos por Souza (2020) em grandes queimados e por Sime (2015) em pacientes

com neutropenia febril, a cobertura foi garantida contra isolados de Gram-negativos de *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa* até CIM 16 mg/L (SIME *et al.*, 2015; SOUZA *et al.*, 2021). Em contrapartida, cumpre, destacar que a infusão estendida de 2 horas investigada por Souza (2021) só garantiu cobertura contra isolados das culturas até CIM 4 mg/L nos queimados sépticos recebendo o mesmo regime de 4,5g q6h (SOUZA *et al.*, 2021).

A depuração total corporal da piperacilina não se mostrou alterada em grandes queimados e pacientes com pneumonia reportados por Udy (2015) e Souza (2020) independentemente da infusão empregada. Por outro lado, verificou-se que no estudo farmacocinético da piperacilina conduzido em pacientes críticos com neutropenia febril, a depuração total corporal reportada pelos autores se mostrou reduzida após infusão estendida (SIME *et al.*, 2015).

Evidenciou-se diferença significativa dos parâmetros farmacocinéticos pela comparação entre a infusão estendida (2-3 h) e a infusão intermitente (0,5h). Então, após infusão estendida, registrou-se aumento da meia vida e do volume de distribuição, na fase precoce do choque séptico (SIME *et al.*, 2015; SOUZA *et al.*, 2021).

DISCUSSÃO

Nesta revisão foi incluída uma série de protocolos de estudos prospectivos, que foram conduzidos na terapia do choque séptico de pacientes críticos com função renal preservada, ou aumentada pela necessidade de vasopressores, decorrente do processo inflamatório. Nestes estudos os pacientes receberam o meropenem 1g q8h, ou com a piperacilina-tazobactana 4,5g q6h após infusão intermitente ou infusão estendida. Comparou-se a alteração da farmacocinética que impactou a efetividade dos beta-lactâmicos, nos períodos precoce e tardio do choque séptico, nos pacientes. Foram incluídos apenas os protocolos prospectivos conduzidos em pacientes sépticos recebendo um dos beta-lactâmicos para atingir o alvo PK/PD recomendado por Abdul-Aziz (2015) equivalente a 100% $\times$ DT>CIM (ABDUL-AZIZ *et al.*, 2015).

Assim, a alteração da farmacocinética registrada para o meropenem nos pacientes sépticos foi comparada aos dados reportados em voluntários sadios após infusão intermitente de 0,5 hora descrito por Nilsson-Ehle (1991), ou após infusão estendida de 3 horas como descrito por Jaruratasirikul (2003) (NILSSON-EHLE *et al.*, 1991; JARURATASIRIKUL *et al.*, 2003).

Gonçalves-Pereira (2015) num estudo conduzido em 15 pacientes sépticos internados na UTI de um hospital de Lisboa, Portugal, todos os pacientes receberam o regime de dose, 1g q8h, e infusão intermitente de 0,5h de meropenem no tratamento de infecções da corrente sanguínea, pulmão, sistema nervoso central, e infecção complicada pós-cirurgia intra-abdominal. A abordagem PK/PD evidenciou que o alvo foi atingido para todos os pacientes até CIM 2 mg/L contra patógenos *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e

Acinetobacter spp. (GONÇALVES PEREIRA *et al.*, 2014).

Posteriormente, Kupa (2019) conduziu um estudo realizado num hospital terciário em pacientes sépticos grandes queimados recebendo o meropenem 1g q8h através da infusão intermitente 0,5h *versus* infusão estendida de 3 horas, utilizando alvo de 100% $f\Delta T > MIC$ (KUPA *et al.*, 2019). Neste estudo incluíram-se 25 pacientes sépticos grandes queimados tratados na terapia recomendada. A infusão intermitente de 0,5 h foi utilizada em 12/25, e a cobertura do antimicrobiano ocorreu para todos os pacientes apenas contra isolados até CIM 2mg/L; enquanto que a infusão estendida ocorreu em outros 13/25 pacientes com cobertura de todos os isolados de *Enterobacter cloacae*, *K pneumoniae* e *P aeruginosa* no tratamento de infecções da corrente sanguínea, pulmão, tecidos moles e osso até CIM intermediário de 4-8 mg/L, ficando evidente a superioridade da infusão estendida na cobertura do meropenem (KUPA *et al.*, 2019).

Camargo (2021) investigou a cobertura do meropenem após infusão estendida num estudo conduzido em 14 pacientes críticos com superfície total queimada (SCTQ) superior à 40% com o objetivo de investigar a cobertura do carbapenêmico em adolescentes *versus* adultos jovens. Os autores registraram semelhantes alterações na farmacocinética como o prolongamento da meia vida biológica em função do aumento do volume de distribuição; a cobertura foi garantida nos dois grupos de pacientes contra isolados de até CIM 4 mg/L. Adicionalmente, Messiano (2022) comparou a alteração da farmacocinética durante a terapia do choque séptico, fases precoce e tardia, após infusão estendida do meropenem em 10 pacientes queimados com 35% SCTQ. Os autores registraram alterações na farmacocinética com impacto na cobertura do meropenem após infusão estendida, apenas na fase precoce da SRIS contra isolados de Gram negativos até 4 mg/L, uma vez que a cura clínica e microbiológica ocorreu para todos os pacientes até 9 dias de terapia MESSIANO *et al.*, 2022).

O estudo mais recente conduzido em pacientes sépticos tratados com piperacilina-tazobactana foi realizado por Souza (2019) em 40 pacientes grandes queimados de um hospital terciário utilizando a dose recomendada de 4,5g q6h, sendo que 22/40 pacientes receberam a infusão intermitente, 0,5 h. A cobertura foi investigada com base no novo alvo PK/PD recomendado de 100% $f\Delta T > MIC$. Neste protocolo, isolaram-se dos sítios de infecção: corrente sanguínea, lavado bronco-alveolar de pneumonia não relacionada à ventilação mecânica, infecção de ferida e de osso de todos os pacientes. Dentre os isolados, os patógenos de maior relevância pela incidência e prevalência nos pacientes da UTI foram *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* dentre as *Enterobacteriaceae*; e a *P. aeruginosa* e o *Acinetobacter baumannii*. Neste estudo que incluiu 22 pacientes sépticos grandes queimados, a cobertura do antimicrobiano ocorreu contra patógenos até CIM 4 mg/L em 18/22 e em 1/22 pacientes (CIM 8 mg/L); ressalta-se que nenhum paciente mostrou cobertura contra patógenos CIM 16 mg/L após infusão intermitente (SOUZA *et al.*, 2021).

Udy (2015) investigaram 47 pacientes sépticos em terapia intensiva. Todos os pacientes receberam o regime de dose, 4,5 g q6h, mas a infusão intermitente foi de 0,33 h (20 minutos) para o tratamento de pneumonia nosocomial. Na abordagem PK/PD, o alvo de 100% $f\Delta T > MIC$ foi considerado pelos autores. A cura clínica foi alcançada para 32/47 pacientes contra patógenos (CIM 4mg/L) caindo para 23/47 pacientes (CIM 8mg/L) e para 16/47 pacientes (CIM 16 mg/L) (UDY *et al.*, 2015).

Então, quando a infusão estendida de 3 horas foi utilizada nos protocolos conduzidos por Souza (2020) em grandes queimados e por Sime (2015) em pacientes com neutropenia febril, a cobertura foi garantida contra isolados de Gram-negativos de *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa* até CIM 16 mg/L (SOUZA *et al.*, 2020; SIME *et al.*, 2015). Em contrapartida, cumpre destacar que a infusão estendida de 2 horas investigada por Souza (2021) só garantiu cobertura contra isolados das culturas até CIM 4 mg/L nos queimados sépticos recebendo o mesmo regime de 4,5g q6h (SOUZA *et al.*, 2021). Finalmente, os protocolos de estudo que investigaram pacientes recebendo a infusão estendida de piperacilina-tazobactana na dose recomendada de 4,5g q6h demonstraram a superioridade da infusão de 3 horas comparada à infusão intermitente.

É importante salientar que, até o momento, o monitoramento sérico de agentes beta-lactâmicos é pouco frequente nos hospitais terciários, incluindo os países do primeiro mundo, uma vez que não é realizada de rotina nos hospitais terciários. Assim, a individualização da dose e a escolha do melhor tipo de infusão ainda permanecem em discussão na otimização da terapia destes pacientes sépticos. Nesse contexto, atualmente a conduta clínica se baseia na coleta de culturas e na prescrição empírica destes antimicrobianos na dose recomendada com base na função renal do paciente no início do choque séptico.

Então, o curso clínico da terapia destes pacientes, de forma geral, é guiado pela evolução clínica, dosagem sérica de biomarcadores como a proteína C-reativa (PCR), e pelas culturas. Entretanto, se o resultado das culturas de Gram-negativos não é disponibilizado em tempo, quer pela complexidade no isolamento, quer pela realização do teste de susceptibilidade do patógeno ao antimicrobiano para definição da concentração inibitória mínima (CIM); então, a equipe clínica deverá realizar a intervenção guiada apenas pela evolução clínica do paciente e o resultado de PCR.

Tal fato justifica a realização da dosagem sérica em tempo real para esses dois antimicrobianos prescritos no tratamento das infecções causadas por patógenos hospitalares. Então, a dosagem sérica desses antimicrobianos permite a estimativa do índice de predição de efetividade, e define se o paciente atingiu o alvo PK/PD. Com base neste resultado a equipe médica altera a conduta para otimização da terapia, e garantia do desfecho desejado.

Ressalta-se ainda que tal medida simples, se implantada na rotina de laboratório central dos hospitais, contribuiria de forma efetiva no combate ao desenvolvimento de cepas mutantes, principalmente para a *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, em consequência dos

níveis séricos subterapêuticos resultantes da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) principalmente na fase precoce do choque séptico.

5 | CONCLUSÃO

Nesta revisão dos artigos, utilizou-se o novo índice recomendado para a predição da efetividade de $100\% \text{fDT} > \text{CIM}$ dos dois beta-lactâmicos investigados. Tal escolha permitiu evidenciar a superioridade da infusão estendida comparada à infusão intermitente na efetividade do meropenem e da piperacilina-tazobactana na terapia do choque séptico de pacientes críticos dos protocolos clínicos considerados.

Demonstrou-se ainda que as alterações que ocorrem na farmacocinética destes beta-lactâmicos se devem ao aumento do volume de distribuição que justifica prolongamento da meia vida biológica em função do tempo de infusão.

Finalmente, ressalta-se ainda à importância da abordagem PK/PD através da dosagem sérica desses beta-lactâmicos, que se realizada rotineiramente nos hospitais vai permitir a alteração de conduta médica, e a intervenção clínica em tempo real, para se garantir o desfecho clínico desejado pela cura da infecção.

REFERENCIAS

ABDUL-AZIZ, Mohd H. *et al.* **Is Prolonged Infusion of Piperacillin/Tazobactam and Meropenem in Critically Ill Patients Associated with Improved Pharmacokinetic/Pharmacodynamic and Patient Outcomes? An Observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients (DALI) Cohort.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 71, n. 1, p. 196–207, 3 out. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv288>>.

BARLAM, Tamar F *et al.* **Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 62, n. 10, p. e51–e77, 13 abr. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw118>>.

CAMARGO, THAÍS V. DE; JUNIOR, JOÃO M. DA S.; JUNIOR, ÉLSON M. S.; SANTOS, VERÔNICA J.; ROCHA, ADRIANA; LANCHOTE, VERA L.; SANTOS, SILVIA REGINA C. J. ; GOMEZ, DAVID DE S.- **PK/PD approach to evaluate Meropenem effectiveness in critically ill burn adolescents versus young adults undergoing therapy of septic shock.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, p. 1213-1232, 2021.

CARLIER, Mieke *et al.* **Assays for Therapeutic Drug Monitoring of β -Lactam Antibiotics: A Structured Review.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 46, n. 4, p. 367–375, out. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.06.016>>.

CLARKE, Mike; HORTON, Richard. **Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews.** *The Lancet*, v. 357, n. 9270, p. 1728, jun. 2001. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04934-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04934-5)>.

DA SILVA JUNIOR, João M; OLIVEIRA, Amanda M R R; SILVA, Carlindo V; SANTOS, Sílvia R C J; GOMEZ, David S. **Piperacillin effectiveness in septic burn patients by comparison of two empiric daily dose 12 versus 16 g against susceptible strains based on drug plasma measurements done in a real-time.** *Critical Care*, v. 21, n. S2, p. 31-31, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1706-1>>.

ELLIGSEN, M *et al.*, **Optimizing Initial Vancomycin Dosing in Burn Patients.** *Burns*, v. 37, n. 3, p. 406–414, maio 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2010.06.005>>.

GLOBAL SEPSIS ALLIANCE. **SEPSIS AND COVID-19 / CORONAVIRUS / SARS-COV-2. 2020.** Disponível em: <<https://www.global-sepsis-alliance.org/covid19>>. Acesso 15 junho 2020.

GONÇALVES-PEREIRA, João *et al.* **Assessment of pharmacokinetic changes of meropenem during therapy in septic critically ill patients.** *BMC Pharmacology and Toxicology*, v. 15, n. 1, 14 abr. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/2050-6511-15-21>>.

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE SEPSE. **Programa de Melhoria de Qualidade Protocolos Gerenciados de Sepsis: Relatório Nacional Ano de Referência 2019.** São Paulo, 2019. Disponível em: <<https://www.ilas.org.br/dados-brasileiros.php>>.

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE SEPSE. **Sepsis: Um problema de saúde pública. Brasília: 2015.** Disponível em: <[https://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS\(Sepsis-CFM-ILAS\).pdf](https://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS(Sepsis-CFM-ILAS).pdf)>. Acesso em 17 junho 2020.

JARURATANASIRIKUL, S. **Comparison of the Pharmacodynamics of Meropenem in Healthy Volunteers Following Administration by Intermittent Infusion or Bolus Injection.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 52, n. 3, p. 518–521, 13 ago. 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg378>>.

KUPA, Léonard V K; DA SILVA JUNIOR, João M; SILVA JUNIOR, Elson M; DE OLIVEIRA, Amanda M R R; GOMIDES, Aline S; SILVA, Cristina C; FERREIRA, Gabriela A; OLIVEIRA, Thiago C; DUARTE, Nilo J C; GOMEZ, David S; SANTOS, Sílvia R C J. **Meropenem extended infusion to guarantee drug effectiveness against nosocomial MIC 4 mg/L strains in burn patients at the earlier period of septic shock.** *Critical Care*, v. 23, n. 3, p. 17, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2503-9>>.

MESSIANO CG, MORALES Junior R, PEREIRA GO, SILVA Junior EMD, GOMEZ DS, SANTOS SRCJ. **Therapeutic Target Attainment of 3-Hour Extended Infusion of Meropenem in Patients with Septic Burns.** *Clin Ther.* 2022 Mar 5: S0149-2918(22)00077-7. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.02.007. Epub ahead of print. PMID: 35260257.

MULROW, Cynthia D. **Systematic Reviews: Rationale for Systematic Reviews.** *British Medical Journal*, v. 309, n. 6954, p. 597–599, 3 set. 1994. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.309.6954.597>>.

NILSSON-EHLE, I. *et al.* **Pharmacokinetics of meropenem compared to imipenem-cilastatin in young, healthy males.** *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 10, n. 2, p. 85–88, fev. 1991. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01964413>>.

OCCHIPINTI, Donna J. *et al.* **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two multiple-dose piperacillin-tazobactam regimens.** Antimicrobial Agents Chemotherapy, v. 41, n. 11, p. 2511-2517, 1997. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9371358/>>.

RHODES, A *et al.* **Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.** Critical Care Medicine, v. 45, n. 3, p. 486–552, março 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>>.

ROBERTS, Jason A; HOPE, William; LIPMAN, Jeffrey. **Therapeutic Drug Monitoring of β -Lactams for Critically Ill Patients: Unwarranted or Essential?** International Journal of Antimicrobial Agents, v. 35, n. 5, p. 419–420, maio 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.01.022>>.

Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. **Global, regional, and national sepsis incidence, and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study.** Lancet. 2020 Jan 18;395(10219):200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7. PMID: 31954465; PMCID: PMC6970225.

SIME, Fekade Bruck *et al.* **Can Therapeutic Drug Monitoring Optimize Exposure to Piperacillin in Febrile Neutropenic Patients with Haematological Malignancies? A Randomized Controlled Trial.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v. 70, n. 8, p. 2369–2375, 7 maio 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv123>>.

SOUZA, Vanessa K.; SILVA JR, João M.; SILVA JUNIOR, Elsom M.; PEREIRA, Gabriela A.; SILVA FILHO, Carlos R.; SANTOS, Verônica J.; Rocha, Adriana, LANCHOTE, Vera Lúcia; GOMEZ, David de S.; SANTOS, SILVIA R.C.J.; **ESTUDO COMPARATIVO DA EFETIVIDADE DA PIPERACILINA-TAZOBACTANA APÓS INFUSÃO INTERMITENTE VERSUS ESTENDIDA EM PACIENTES SÉPTICOS GRANDES QUEIMADOS PELA ABORDAGEM FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÂMICA (PK/PD),** The Brazilian Journal of Infectious Diseases, Volume 25, Supplement 1, 2021, 101387, ISSN 1413-8670, <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101387>.

UDY, Andrew A *et al.* **Are Standard Doses of Piperacillin Sufficient for Critically Ill Patients with Augmented Creatinine Clearance?** Critical Care, v. 19, n. 1, p. 28, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0750-y>>.

Estudos prospectivos de PK-Abordagem PK/PD	Infusão intermitente (0,5h)			Software	PTA – %fΔT>CIM		
Referência: estudo em voluntários sadios	t _(1/2) β (h)	CL _T (L/h)	Vd ^{ss} (L)	PK data analysis	CIM 1 mg/L	CIM 2 mg/L	CIM 4 mg/L
Nilsson-Ehle <i>et al.</i> , 1991 Eur J Clin Microbiol Infect Dis n=8 voluntários sadios Média ± DP (variação) PD: não avaliada	1,0 ± 0,1 (0,9-1,1)	11,3 ± 1,9 (9,4-13,1)	12,5 ± 1,5 (11,0-14,0)	Non compartmental data analysis 2C 15 coletas	ND	ND	ND
Pacientes sépticos: função renal preservada							
Kupa <i>et al.</i> , 2019 Crit Care: n=12 queimados* SCTQ 29-42%. Regime terapêutico: 1g q8h. Média (I(25-75)) Sítio de infecção: ICS, PNM, ferida/osso Isolados: Gram (+) Gram(-) <i>Candida spp.</i>	2,0 (1,8-2,1)	5,3 (5,2-5,4)	15,4 (14,1-16,2)	Non compartmental data analysis 1C 5 coletas	12/12 100%fΔT>CIM	12/12 100%fΔT>CIM	3/12 100%fΔT>CIM
Gonçalves-Pereira <i>et al.</i> , 2014 BMC Pharmacol & Toxicol: n= 15 Regime terapêutico: 1g q8h. Média geométrica (IC95%) Sítio de infecção: ICSI, PNM, pele/ferida, SNC, abdominal Isolados: <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	2,3 (1,8-3,1)	4,4 (2,7-7,2)	15,7 (12,7-19,4)	Non compartmental data analysis 2C 10 coletas	ND	14/15 100%fΔT>CIM	9/15 100%fΔT>CIM
Estudos prospectivos de PK e PK/PD							
Infusão estendida (3h)							
Referência: estudo em voluntários sadios	t _(1/2) β (h)	CL _T (L/h)	Vd ^{ss} (L)	Software PK data analysis	CIM 1 mg/L	CIM 2 mg/L	CIM 4 mg/L
Jaruratanasirikul <i>et al.</i> , 2003 JAC n=12 vol.sadios Média ± DP (IC95) PD: não avaliada	0,64 ± 0,02 (0,6-0,7)	13,0 ± 0,2 (12,8-13,2)	11,9 ± 0,4 (11,5-12,3)	Noncompartmental data analysis 1C 13 coletas	ND	ND	ND
Pacientes sépticos: função renal preservada							
Kupa <i>et al.</i> , 2019 Crit Care n=13 queimados TBSA 13-38%. Regime terapêutico: 1g q8h. Duração: 3h Mediana (IC95) Sítio de infecção: ICS, PNM, ferida, osso Isolados: Gram(-) <i>Candida spp.</i>	3,6 (3,3-4,4)	8,36 (8,2-8,9)	41,8 (39,9-44,5)	Noncompartmental data analysis 1C 5 coletas	13/13 100%fΔT>CIM	13/13 100%fΔT>CIM	13/13 100%fΔT>CIM
Messiano <i>et al.</i> , 2022. Clin Ther. n=10, queimados SCQT 35% precoce* vs tardia do choque séptico Regime terapêutico: 1g q8h. 41-50 mg/kg dia Média (IC95) Sítio de infecção: ICS, PNM, ferida, osso Isolados: <i>K.pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i>	3,4 (2,3-4,5)	7,1 (5,8-8,4) 6,8 (6,1-7,5)	34,0 (24,0-44,0) 13,4 (12,1-14,7)	Noncompartmental data analysis 1C 5 coletas	10/10 100%fΔT>CIM	10/10 100%fΔT>CIM	10/10 100%fΔT>CIM
Camargo <i>et al.</i> , 2021. Brazilian Journal of Health Review n= 14 pacientes queimados 7/14 pediátricos 7/14 adultos jovens queimados SCQT 46% Regime terapêutico: 1g q8h. Mediana (IC95) Sítio de infecção: ICSI, PNM, ferida, osso Isolados: Gram(+), Gram(-) <i>Candida spp.</i>	2,5 (2,4 – 3,1)	6,3 (5,9 – 8,3)	22,5 (21,2 – 33,6)	Noncompartmental data analysis 1C 4 coletas	14/14 100%fΔT>CIM	14/14 100%fΔT>CIM	14/14 100%fΔT>CIM
Abreviaturas - UTI: unidade de terapia intensiva; SCTQ: superfície corpórea total queimada; t _{(1/2)β} : meia vida biológica; CL _T : depuração total corporal; Vd ^{ss} : volume de distribuição no estado estacionário; PTA: probabilidade de atingir o alvo; med (I(25-75): medianas (quartis); DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança; ND: não determinado; C: compartimento; ICS: infecção da corrente sanguínea; PNM: pneumonia; ITU: infecção do trato urinário; IIA: infecção intra-abdominal.							

Tabela 1 - Infusão de meropenem 1 g q8h em pacientes críticos sépticos internados na UTI Alvo PK/PD 100%f ΔT> CIM.

Estudos prospectivos PK-Abordagem PK/PD	Infusão intermitente (0,5h)			Software	PTA – %fΔT>CIM		
Referência: estudo em voluntários sadios	t _(1/2) β (h)	CL _T (L/h)	Vd ^{ss} (L)	PK data analysis	CIM 4 mg/L	CIM 8 mg/L	CIM 16 mg/L
Ochhipinti <i>et al.</i> , 1997 AAC: n=12 voluntários sadios Regime: 4,5g q8h. Infusão: 0,5 h. Média (IC95) PD: <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. fragilis</i>	0,75 (0,65-0,85)	10,9 (9,7-12,1)	11,9 (10,3-13,6)	Noncompartmental data analysis 1C 6 coletas/set	ND	ND	ND
Pacientes críticos sépticos com função renal preservada							
Souza <i>et al.</i> , 2021 BJID: n=22/40 queimados Regime: 4,5g q6h. Infusão: 0,5 h. Med (I(25-75)) Sítio de infecção: Sangue, pulmão, ferida, osso Isolados: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	1,2 (1,1 – 1,3)	8,9 (8,7 – 9,1)	15 (14-16)	Noncompartmental data analysis 1C 5 coletas	18/22 100%fΔT>CIM	1/22 100%fΔT>CIM	0/22 100%fΔT>CIM
Udy <i>et al.</i> , 2015 Crit Care: n=48 Regime: 4,5g q6h. Infusão: 20 min eq 0,33h. Média (IC95) Sítio de infecção: PNM nosocomial Isolados: <i>P. aeruginosa</i> , maior incidência	ND	16,3 (14,0-18,9)	18,8 (11 – 32)	NONMEM 2C 5 coletas	32/47 100%fΔT>CIM	23/47 100%fΔT>CIM	16/47 100%fΔT>CIM
Estudos prospectivos PK-Abordagem PK/PD							
Infusão estendida: 2-3 h							
Ochhipinti <i>et al.</i> , 1997 AAC: n=12 vol. sadios Regime: 4,5g q8h vs 3,375 q6h. Média (IC95) PD: <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	0,75 (0,65-0,85)	10,9 (9,7-12,1)	11,9 (10,3-13,6)	Noncompartmental data analysis 1C 6 coletas/set	ND	ND	ND
Pacientes críticos sépticos, função renal preservada							
Souza <i>et al.</i> , 2021 BJID: n=9/18 queimados #1-9 Regime: 4,5g q6h. Infusão: 2h. Med (I(25-75)) Sítio de infecção: sangue, pulmão, ferida, osso Isolados: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	1,2 (1,1 - 1,3)	9,5 (8,9 - 11,3)	17 (16 - 20)	Noncompartmental data analysis 1C 5 coletas	9/9 100%fΔT>CIM	7/9 100%fΔT>CIM	1/9 100%fΔT>CIM
Souza <i>et al.</i> , 2021 BJID: n=9/18 queimados #10-18 Regime: 4,5g q6h. Infusão: 3h. Med (I(25-75)) Sítio de infecção: sangue, pulmão, ferida, osso Isolados: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	1,7 (1,5 - 1,9)	10,8 (8,5 - 11,6)	29 (18 - 31)	Noncompartmental data analysis 1C 5 coletas	9/9 100%fΔT>CIM	9/9 100%fΔT>CIM	9/9 100%fΔT>CIM
Sime <i>et al.</i> , 2015 J AAC: n=16 neutropenia febril Regime: 4,5g q6h. Infusão: 3h. Med (I(25-75)) Sítio de infecção: ICS Isolados: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus spp.</i>	ND	5,2 (4,0 - 7,4)	ND	ND 2 coletas/set	ND	ND	11/16 100%fΔT>CIM
Abreviaturas - UTI: unidade de terapia intensiva; SCTQ: superfície corpórea total queimada; t _{(1/2)β} : meia vida biológica; CL _T : depuração total corporal; Vd ^{ss} : volume de distribuição no estado estacionário; PTA: probabilidade de atingir o alvo; med (I(25-75): medianas (quartis); DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança; ND: não determinado; C: compartimento; ICS: infecção da corrente sanguínea; PNM: pneumonia; ITU: infecção do trato urinário; IIA: infecção intra-abdominal ITU: infecção do trato urinário							

Tabela 2 - Infusão de Piperacilina-tazobactana 4,5g q6h em pacientes sépticos internados na UTI Alvo PK/PD 100% fΔT > CIM.