

A collection of medical syringes and vials, some with labels, arranged on a light-colored surface. The image is semi-transparent and serves as a background for the title.

FARMACOLOGIA

Aplicada e Interações Medicamentosas em Medicina Intensiva

Organizadores

Gerson Luiz de Macedo

Paulo César Gottardo

FARMACOLOGIA

Aplicada e Interações
Medicamentosas em
Medicina Intensiva

FARMACOLOGIA

Aplicada e Interações Medicamentosas em Medicina Intensiva

Organizadores

Gerson Luiz de Macedo
Paulo César Gottardo

Menção Honrosa

Jorge Luiz dos Santos Valiatti
Luiz Fernando dos Reis Falcão

Apresentação

LIVRO ÚNICO DE FARMACOLOGIA APLICADA EM MEDICINA INTENSIVA E DE URGÊNCIA

Oferecemos uma abordagem inovadora e objetiva sobre farmacologia, unindo teoria e prática para preparar você para os desafios diários da medicina intensiva e de urgência.

Cada tema foi cuidadosamente selecionado para fornecer uma compreensão objetiva e direta do uso de fármacos, explicando não apenas o *como*, mas também o *por que* de cada decisão terapêutica, com base farmacocinética e farmacodinâmica consistente e atualizada.

Com uma leitura fluida e didática, este livro é uma fonte de consulta essencial para médicos, enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas, acadêmicos e pós-graduandos que atuam na linha de frente, cuidando de pacientes críticos.

Aqui, você encontrará orientações práticas e informações precisas que facilitam decisões rápidas e eficazes, sempre com o foco na segurança e no melhor desfecho para o paciente.

Este não é apenas mais um livro de farmacologia; é um aliado indispensável na prática clínica, que reaproxima os profissionais de saúde dos fundamentos da medicina e dos preceitos hipocráticos, que nos guiam na arte de cuidar de vidas.

Uma obra que se destaca por transformar conhecimento em ação e elevar a prática terapêutica ao seu melhor nível.

Gerson Luiz de Macedo

Paulo Gottardo

Sumário

Seção 1: Bases Farmacológicas no Paciente Grave

1: Princípios de Farmacocinética

Júlia Tavares Pereira

Luísa Pereira Novaes

Dimitri Gusmão Flôres

2: Princípios de Farmacodinâmica – Transdução de Sinal

Paulo César Gottardo

Katyucia Egito de Araújo Urquiza

Vinilton Leandro Ferreira

3: Farmacogenômica

Paulo César Gottardo

Fabrcio Diniz Kleber

Fernanda Franciele da Silva,

Seção 2: Função Diencefálica e Integração Neurotransmissora

4: Sinapse e Neurotransmissores

Luiz Paulo Bastos Vasconcelos

5: Termogênese e Terapia Antitérmica

Gerson Luiz de Macedo

Thiago Lisboa

Natalia Chebli

Seção 3: Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo

6: Farmacologia Aplicada ao Sistema Nervoso Simpático: Receptores Adrenérgicos: Agonismo e Antagonismo

Paulo César Gottardo

Gerson Macedo

Rui Paulo Jino Moreno

Marcus Antonio Ferez

7 Farmacologia Aplicada ao Sistema Nervoso Parassimpático: Receptores Colinérgicos e Anticolinérgicos

Paulo César Gottardo

Jorge Luis dos Santos Valiatti

8: Farmacologia Aplicada e Interações Medicamentosas dos Bloqueadores Neuromusculares

Marciano de Sousa Nóbrega

Maria Letícia Ferreira de Sousa Nóbrega

Seção 4: Farmacologia do Sistema Nervoso Central

9: Sedação e Hipnóticos

Maykon Luis Santini

João Manoel Silva Jr.

10:Analgésicos

Marcos Lopes de Miranda

Camille de Moura Balarini

Carlos Frederico Panisset

11: Terapia Farmacológica Anticonvulsivante

Rogério Ribeiro da Silveira

João Augusto Antoniol Brasiliense de Almeida

Antonio Luiz Eiras Falcão

12: Neurolépticos: Delirium e Síndrome Neuroléptica Maligna

José Mário Meira Teles

Rodrigo de Sá Figueirêdo Meira Teles

13: Farmacologia Aplicada na Hipertensão Intracraniana

Cássia Righy

Seção 5: Farmacologia do Aparelho Respiratório

14: Farmacologia da Broncodilatação na Asma e DPOC Grave

Parte I: Broncodilatadores e Corticosteróides

Rosane S. Goldwasser

Parte II: Broncodilatadores Inalatórios em Ventilação Mecânica

Bruno do Valle Pinheiro

Jorge Luiz dos Santos Valiatti

Ricardo Goulart

Seção 6: Farmacologia do Aparelho Cardiovascular

15: Farmacoterapia da Insuficiência Cardíaca Aguda

Parte I: Fármacos Inotrópicos em Medicina Intensiva

Laura Lino

Nathália Rodrigues da Silva

Flávio e Nácul

Parte II: Terapia Vasodilatadora

Paulo César Gottardo

Beatriz de Lima Fernandes Gottardo

Rui Paulo Jinó Moreno

Parte III: Diuréticos

Paulo César Gottardo

Rui Paulo Jinó Moreno

Irla Lavor Camboim

16: Farmacologia dos Antiaarrítmicos

Henrique Miller Balieiro

Seção 7: Endotélio e Microcirculação

17: Função e Farmacologia Aplicada ao Endotélio

Parte I: Endotélio como um Órgão

Gerson Luiz de Macedo

Parte II: Manipulação Farmacológica do Óxido Nítrico: Farmacologia Microcirculatória

Rodrigo Biondi

Pedro Henrique Rosa da Silveira

Parte III: Farmacologia Aplicada a Hipertensão Arterial Pulmonar

Gerson Luiz de Macedo

Seção 8: Farmacoterapia da Trombose Venosa e Arterial

18: Anticoagulantes

Parte I – Heparinas

Paulo César Gottardo

Jorge Luis dos Santos Valiatti

Rui Paulo Jinó Moreno

Parte II – Farmacologia Aplicada aos Anticoagulantes Orais

Cássia Righy

19: Trombolíticos

Paulo César Gottardo

Alexandre Jorge de Oliveira Negri

Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

Rui Paulo Jinó Moreno

20: Farmacoterapia Antiplaquetária

Paulo César Gottardo

Rui Paulo Jinó Moreno

Neymar Elias de Oliveira

Jhon Allexander

Seção 9: Farmacologia do Trato Gastrointestinal

21: Farmacologia da Secreção Ácido-Gástrica e Distúrbios da Motilidade Gastrointestinal

Rodolpho Augusto de Moura Pedro

22: Microbioma, Disbiose, Próbióticos e Transplante Fecal

Luis Eduardo Fontes

Seção 10: **Terapia Antimicrobiana no Paciente Crítico**

23: Terapia Antimicrobiana no Paciente Crítico

Parte I: Farmacologia Aplicada a Microorganismos Patogênicos

Gerson Luiz de Macedo

Kelson Veras

Parte II: Farmacologia Aplicada aos Microorganismos Multirresistentes

Marcelo Maia

Parte III: Farmacologia Aplicada ao Manejo da Sepse: Particularidades e Ajustes

Paulo César Gottardo

Andréia Cristina Fumagalli Cainelli

Élbia Assis Wanderley

24: Terapia Antifúngica

André Miguel Japiassú

Gerson Luiz de Macedo

Frederico Bruzzi

Seção 11 **Farmacologia dos Hormônios**

25: Farmacologia Aplicada ao Eixo Hipotálamo-Hipofisário — Vasopressina

Jorge Eduardo da Silva Soares Pinto

26: Glicocorticóides e Mineralocorticoides

Brenno Cardoso Gomes

27: Pâncreas, Insulina e Disglicemias

Erika Lawall Lopes Ramos

Seção 12 **Interações Medicamentosas e Princípios de Toxicologia**

28: Farmacoterapia e Toxicidade Renal

Pedro Túlio Rocha

29: Fármacos, Interações Medicamentosas e Neurotoxicidade

Marcos Antonio Cavalcanti Gallindo

30: Fármacos, Interações Medicamentosas e Hepatotoxicidade

Julia Falconiere

Vivian Rotman

31: Farmacologia Aplicada ao Geriátrico na UTI

Aparecida Carmem de Oliveira

Joaquim D Almeida

**Seção 13:
Infusões**

32: Infusões

Parte I: Medicamentos Utilizados em Medicina Intensiva

Gerson Luiz de Macedo

Paulo César Gottardo

Ana Elisa Oliveira Guimarães

Parte II: Antimicrobianos em Medicina Intensiva

Gerson Luiz de Macedo

Paulo César Gottardo

Achilles Rohlfs Barbosa

Ana Elisa Oliveira Guimarães

33: Hipodermóclise em Cuidados Paliativos na Unidade de Terapia Intensiva

Daniel Felgueiras Rolo

Paulo César Gottardo



**Bases Farmacológicas
no Paciente Grave**

Princípios de Farmacocinética

Júlia Tavares Pereira • Luísa Pereira Novaes • Dimitri Gusmão Flôres

OBJETIVOS

- Entender os princípios de farmacocinética.
- Introduzir alguns princípios de farmacodinâmica
- Utilizar os conceitos de farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) para ajuste de dose de medicações, particularmente no paciente crítico.

INTRODUÇÃO

A farmacocinética é o estudo do movimento de um fármaco através das estruturas do corpo e sua disponibilidade nos sítios de ação. As principais características que determinam esse comportamento são o tamanho molecular, a forma estrutural, o grau de ionização, a lipossolubilidade e o grau de ligação a proteínas séricas e teciduais. Já a farmacodinâmica é o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e seus mecanismos de ação.

O transporte das moléculas através dos tecidos pode ser ativo ou passivo. No transporte passivo, a molécula do fármaco penetra habitualmente por difusão na bicamada lipídica. Tal transferência é diretamente proporcional à magnitude do gradiente de concentração através da membrana, à lipossolubilidade do fármaco e à área da membrana disponível para o transporte. Desta forma, quanto maior o grau de ionização do medicamento, maior a dificuldade de atravessar a membrana lipídica. A depender do gradiente eletroquímico e das diferenças de concentração de prótons através da membrana, este transporte necessita, muitas vezes, do consumo ativo de energia.

Desta forma, é fácil entender como a farmacocinética de drogas sofre impacto relevante no paciente grave. Considerando um conjunto de intervenções que habitualmente são realizadas no paciente crítico, como administração de fluido e vasopressores, somado com a resposta inflamatória, no mínimo dois princípios da farmacocinética são impactados: volume de distribuição e *clearance* de drogas.

Neste capítulo, usaremos principalmente exemplos com o uso de antibióticos para ilustrar os principais conceitos da farmacocinética no paciente grave.

CONCEITOS IMPORTANTES DE FARMACOCINÉTICA

Absorção

Absorção é o movimento de uma droga do seu local de administração para o compartimento central. As principais vias de administração, com efeito sistêmico, são intravenosa, intramuscular, enteral, sublingual, transdérmica e subcutânea. Cada uma dessas vias têm suas particularidades, indicações, com vantagens e desvantagens inerentes a elas. A via intravenosa é a mais utilizada em pacientes críticos, pois oferece maior garantia que a dose ofertada atingirá o alvo estabelecido, além da maior rapidez com que a droga chega até o alvo. Pacientes com edema generalizado e má perfusão periférica, por exemplo, terão absorção subcutânea e enteral muito precárias, com dificuldade extrema de ajuste de dose e de garantia de que o efeito desejado será concretizado. No entanto, as vias enteral e subcutânea também são utilizadas com frequência, principalmente em pacientes mais estáveis, em resolução das disfunções orgânicas; são menos invasivas e não expõem ao risco de infecção de corrente sanguínea. A despeito dessas vantagens, em pacientes mais graves, que necessitam muitas vezes de efeito imediato, podem ter uso restrito.

Importante considerar que a absorção no paciente grave está frequentemente comprometida. Situações como diminuição da peristalse, dano na mucosa intestinal devido à hipoperfusão sistêmica ou regional, flutuação do pH gástrico e comprometimento da arquitetura entérica são exemplos de situações que podem contribuir para diminuir a absorção de drogas.

Biodisponibilidade

Biodisponibilidade é um termo usado para indicar a porcentagem da dose da droga que alcança o sítio de ação.

Bioequivalência

Os medicamentos são considerados bioequivalentes se contiverem os mesmos ingredientes ativos e forem idênticos em força, concentração, forma de dosagem e via de administração.

Volume de distribuição

O volume de distribuição (V) relaciona a quantidade de droga no corpo à concentração de droga (C) no sangue ou plasma, dependendo do fluido medido. $V = \text{quantidade de droga no corpo} / C$. O volume de distribuição de um fármaco reflete, portanto, até que ponto ele está presente nos tecidos extravasculares e não no plasma; quanto maior o volume de distribuição, maior a presença nos tecidos extravasculares. Algumas condições podem interferir de maneira significativa no volume de distribuição. Quanto maior a lipossolubilidade, por exemplo, maior o volume de distribuição. Isto acontece porque quando há uma lipossolubilidade mais elevada, uma maior quantidade do fármaco poderá atravessar a camada bilipídica da membrana plasmática e ficar retido no ambiente intracelular.

No paciente crítico, o aumento da permeabilidade vascular somado ao edema, achado frequentemente encontrado na sepse, aumenta o volume de distribuição de drogas. Esta observação é particularmente mais evidente na fase inicial do quadro grave, quando o paciente recebe um volume maior de fluidos e vasopressores. Estes deslocamentos de fluidos, como ocorre na sepse, por perda da barreira capilar, com aumento da permeabilidade periférica, assim como derrames pleurais, coleções intra-abdominais, obesidade e usos de circuitos extracorpóreos (ECMO, diálise, etc.), também podem levar a aumento do volume de distribuição para compostos hidrofílicos.

Outra situação comum no doente crítico, que pode impactar no volume de distribuição de drogas, é hipoalbuminemia. Drogas que são altamente ligadas a albumina, como ceftriaxona, tem o seu volume de distribuição aumentado, o que pode determinar uma menor concentração sérica da droga.

Clearance (depuração)

É a medida da eficiência do corpo na eliminação de drogas da circulação sistêmica. As drogas são eliminadas do corpo inalteradas pelo processo de excreção ou convertidas em metabólitos. Os órgãos excretores descartam compostos polares mais eficientemente do que substâncias com alta lipossolubilidade. Os fármacos lipossolúveis, portanto, não são facilmente eliminados até serem metabolizados em compostos mais polares. O rim é o órgão mais importante neste processo.

Algumas condições podem alterar esse processo de depuração, principalmente em pacientes com gravidade elevada. Na lesão renal aguda, por exemplo, pode haver comprometimento significativo da excreção de drogas, sendo necessário, muitas vezes, ajustes na posologia. Em contrapartida, algumas situações podem acarretar aumento do *clearance* renal, tais como sepse,

pós-operatório, politrauma e queimaduras, principalmente naqueles pacientes mais jovens (<50 anos), com menor quantidade de disfunções orgânicas (escore SOFA ≤ 4). Nos pacientes que apresentam sepse, o débito cardíaco aumentado parece estar associado ao aumento concomitante da depuração renal. Esta situação é chamada de aumento do *clearance* renal (ACR) que pode comprometer a eficiência do tratamento com antibiótico, principalmente com medicações hidrofílicas, que são primariamente depuradas no rim.

Por outro lado, durante a terapia de substituição renal, a depuração dependerá de fatores específicos da diálise. O *clearance* é um parâmetro farmacocinético muito importante, pois é essencial na definição dos intervalos e das doses dos fármacos e na prevenção de toxicidade medicamentosa relacionada a hiperdosagens.

Meia-vida

A meia-vida é o tempo que leva para a concentração de plasma ser reduzida em 50%. Apresenta correlação direta com a metabolização e o *clearance* da droga.

PK/PD

Os modelos de PK/PD têm sido de grande valia no entendimento da farmacocinética e da farmacodinâmica. Estes avanços têm permitido a otimização nas dosagens das medicações, inclusive daquelas ainda em fase de estudo. A aplicabilidade dos modelos de PK/PD baseia-se na previsão do comportamento de cada medicação, usando informações prévias de estudos *in vitro* e *in vivo*. As doses necessárias para qualquer medicamento são estabelecidas pelas concentrações almeçadas no sítio de ação para o objetivo que se deseja. No caso de antibióticos, por exemplo, a meta é uma concentração no sítio de infecção segundo a suscetibilidade do patógeno, para que ocorra a ação bactericida. Utilizando os modelos de PK/PD, estas doses podem ser melhor geridas, garantido o propósito desejado, às custas de menor exposição a efeitos adversos. Desta forma, o PK/PD fornecerá a provável dose que irá garantir atividade antibiótica máxima, com um determinado intervalo entre elas.

Estes modelos são expressões matemáticas que traduzem o que é visto na prática, no comportamento das medicações. As informações farmacocinéticas (concentração relacionada a uma dose num espaço de tempo definido) e farmacodinâmicas (efeito da droga relacionado a uma determinada concentração) são avaliadas em conjunto. Desta, forma, com a união destas informações, é possível prever o comportamento da droga, no que diz respeito ao seu efeito (Figura 1.1). Existem diversos modelos para se avaliar o PK/PD: o protótipo mais utilizado é o baseado no efeito máximo (E_{max}). Dispomos da seguinte fórmula:

$$E = E_{max} \times C / EC_{50} + C.$$

Sendo E o efeito do fármaco para uma determinada concentração em seu estado de equilíbrio (C), E_{max} é o efeito máximo em altas concentrações de fármaco, quando todos os receptores são ocupados e EC₅₀ é a concentração do fármaco necessária para fornecer metade do efeito máximo. A fórmula descrita acima é uma forma simples de se analisar as características farmacocinéticas/farmacodinâmicas. No entanto, às vezes, expressões mais complexas são necessárias para explicar os efeitos observados. No caso dos antibióticos, por exemplo, o efeito máximo que se almeja é o efeito bactericida. Porém, para se atingir esse efeito, os antibióticos não se comportam de uma maneira uniforme, do ponto de vista farmacodinâmico. Desta forma, a análise do PK/PD em cada classe pode variar, sendo algumas mais susceptíveis a uma concentração máxima mais elevada e outros mais susceptíveis a um tempo maior de concentração sérica acima da Concentração Inibitória Mínima (MIC):

f T > MIC: tempo no intervalo de dosagem em que a concentração livre (não ligada) do antibiótico no plasma excede a Concentração Inibitória Mínima (MIC) da bactéria.

C_{max}/MIC: relação entre o pico de concentração e o MIC da bactéria.

AUC₀₋₂₄/MIC: razão entre a área sob a curva de concentração-tempo durante um período de 24h e a MIC das bactérias.

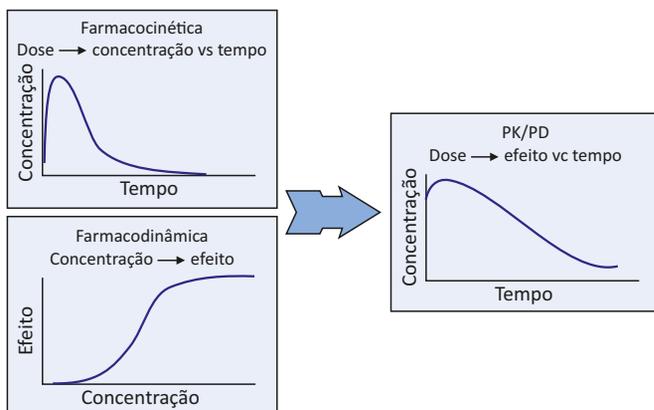


Figura 1.1 – Conceito de PK/PD

C_{max}/MIC

O grau de atividade bactericida irá depender da interação entre o fármaco e o MIC. Nos aminoglicosídeos, a variável C_{max}/MIC é o principal fator a determinar o efeito bactericida. Valores de C_{max}/MIC acima de 10 acarretam um percentual elevado de resolução da resposta inflamatória. Isso significa que, se os pacientes receberem uma dose elevada, para obter concentrações de pico muito altas, a probabilidade de um bom resultado será maximizada.

AUC/MIC

Vários estudos mostraram que AUC/MIC é bom preditor de resposta a fluoroquinolonas. Isto já foi estudado e comprovado em algumas classes de bactérias (*Escherichia co-*

li, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*) e nas pneumonias nosocomiais em geral. No entanto, cada uma dessas bactérias apresenta um limiar diferente de AUC:MIC para as fluoroquinolonas.

f T > MIC

Os antibióticos betalactâmicos agem inibindo a síntese da camada de peptidoglicano da parede celular das bactérias. Devido a este mecanismo de ação, o efeito bactericida que acarretam geralmente não perdura ao longo do tempo, nos períodos entre as doses, quando a concentração sérica é inferior ao MIC. Desta forma, eles geralmente apresentam um padrão de comportamento farmacodinâmico que atinge o máximo efeito quando permanecem o maior tempo possível com concentração sérica acima do MIC. Este limiar para o efeito bactericida geralmente é 50%. Medidas que aumentem a fração de tempo acima do MIC, portanto, são mais importantes que medidas que aumentem a concentração máxima da droga. Uma das estratégias que foi testada neste intuito foi aumentar o tempo de infusão, que de fato aumentou a f T > MIC em voluntários saudáveis. Em pacientes críticos, com diagnóstico de sepse, a infusão contínua de betalactâmicos também se mostrou mais efetiva em manter uma concentração sérica acima do MIC. No entanto, apesar da elevada plausibilidade de benefício, sem risco, nem grandes custos associados, o impacto clínico dessa mudança na infusão é controverso. O maior estudo que avaliou esta intervenção, o BLING II realizado pela ANZICS em 2015, não mostrou qualquer impacto em desfechos clínicos. No entanto, uma metanálise publicada no ano seguinte, que incluiu este estudo mostrou maior percentual de cura e menor mortalidade.

A **Tabela 1.1** mostra a classificação do comportamento farmacodinâmico de outras classes de antibióticos.

Particularidades nos pacientes críticos

Muitos fatores interferem na farmacocinética e na farmacodinâmica das drogas em pacientes em estado crítico. Estes pacientes estão mais propensos a desenvolver infecções por germes multirresistente e a apresentarem estado de imunossupressão. Estas são situações que podem modificar as características farmacodinâmicas, com necessidade, muitas vezes, de doses mais elevadas do fármaco. Além disso, estes pacientes, devido ao edema, à fluidoterapia, às coleções líquidas (ascite, derrame pleural, etc.), podem apresentar um aumento do volume de distribuição, com conseqüente redução da concentração sérica não ligada a proteínas, que é a fração ativa do fármaco.

Nos pacientes críticos, algumas situações clínicas podem interferir no *clearance* renal, acarretando tanto aumento (trauma, queimaduras, condição hiperdinâmica da fase precoce da sepse, uso de drogas hemodinamicamente ativas), quanto redução (insuficiência renal, desgaste muscular, pacientes acamados). Os parâmetros que dispomos hoje para avaliar este *clearance* renal ainda são precários. A creatinina, a mais utilizada

Tabela 1.1. Parâmetros farmacodinâmicos de antimicrobianos preditivos de desfechos terapêuticos

Parâmetro correlacionado com eficácia	C _{máx} :MIC	AUC:MIC	T>MIC
Exemplos	Aminoglicosídeos Fluoroquinolonas	Azitromicina Fluoroquinolonas Cetolídeos Linezolida Daptomicina	Carbapenêmicos Cefalosporinas Macrolídeos Penicilinas
Morte do organismo	Concentração-dependente	Concentração-dependente	Tempo-dependente
Objetivo terapêutico	Maximizar a exposição	Maximizar a exposição	Otimizar a duração da exposição

para este fim, é um exame que indica a função renal de maneira tardia, já que depende do acúmulo deste metabólito no sangue. Além disso, ela depende diretamente da massa muscular do indivíduo, o que pode gerar dificuldade na interpretação dos resultados. Quando o *clearance* renal encontra-se elevado, por exemplo, torna-se difícil dar este diagnóstico com precisão, para se realizar os ajustes necessários nas medicações utilizadas.

Os pacientes críticos, muitas vezes, apresentam lesão renal aguda e necessitam de terapia de substituição renal. As moléculas podem ser transportadas através da membrana de diálise por difusão, ultrafiltração, adsorção e convecção. Existem diversos tipos de terapia dialítica e cada um deles age de uma maneira diferente na farmacocinética das drogas. O *clearance* do fármaco pode variar conforme o fluxo de sangue, com a dose da diálise, com o local de infusão do fluido de reposição (pré ou pós-diluição) e com as características da membrana. Em geral, existe uma tendência de subdosagem de antibióticos em pacientes críticos que utilizam terapia dialítica. Além de todos estes fatores, a dose varia bastante de centro para centro e também entre os estudos, tornando-se muito difícil criar diretrizes que unifiquem essas condutas.

CONCLUSÃO

A farmacocinética desempenha um papel crucial na administração de medicamentos em pacientes críticos, influenciando significativamente a eficácia e a segurança das terapias. Para compreender as particularidades de cada medicação e como aplicar esse conhecimento para personalizar e adequar as terapias no doente crítico, é necessário o entendimento dos pontos-chave deste capítulo:

- **Absorção:** O processo pelo qual os fármacos se movem do local de administração para o compartimento central, com foco nas diferentes vias de administração e suas implicações em pacientes críticos.
- **Biodisponibilidade:** A proporção da dose de fármaco que atinge o sítio de ação efetivo.
- **Bioequivalência:** A equivalência entre medicamentos que contêm os mesmos ingredientes ativos, força, concentração, forma de dosagem e via de administração.

- **Volume de Distribuição:** A relação entre a quantidade de fármaco no corpo e sua concentração no plasma, e como fatores como lipossolubilidade, permeabilidade vascular e condições clínicas, como sepse e hipoalbuminemia, influenciam esse volume.
- **Clearance:** A eficiência com que o corpo elimina os fármacos, destacando as variações causadas por lesão renal aguda e sepse, e a necessidade de ajustes na dosagem.
- **Meia-vida:** O tempo necessário para que a concentração do fármaco no plasma seja reduzida à metade, e sua relação com a metabolização e o *clearance*.
- **PK/PD:** A aplicação dos modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos para otimizar as dosagens e intervalo de administração das drogas.
- **Particularidades no Paciente Crítico:** Os efeitos das condições clínicas, como edema, fluidoterapia e alterações no *clearance* renal, na farmacocinética dos fármacos, e o impacto das terapias de substituição renal.

LISTA DE SIGLAS

- **PK/PD:** Farmacocinética e Farmacodinâmica
- **MIC:** Concentração Inibitória Mínima
- **V:** Volume de Distribuição
- **ACR:** Aumento do *Clearance* Renal
- **AUC:** Área Sob a Curva
- **Emax:** Efeito Máximo
- **SOFA:** *Sequential Organ Failure Assessment*
- **ECMO:** *Extracorporeal Membrane Oxygenation*

BIBLIOGRAFIA

1. Roger C. Understanding antimicrobial pharmacokinetics in critically ill patients to optimize antimicrobial therapy: A narrative review. *J Intensive Med.* 2024 Feb 29;4(3):287-298.
2. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BrC. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 13rd ed. New York: McGraw-Hill; 2018

3. Póvoa P, Moniz P, Pereira JG, Coelho L. Optimizing Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients. *Microorganisms*. 2021 Jun 28;9(7):1401.
4. Shi AX, Qu Q, Zhuang HH, Teng XQ, Xu WX, Liu YP, Xiao YW, Qu J. Individualized antibiotic dosage regimens for patients with augmented renal clearance. *Front Pharmacol*. 2023
5. Hoff BM, Maker JH, Dager WE, Heintz BH. Antibiotic Dosing for Critically Ill Adult Patients Receiving Intermittent Hemodialysis, Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy, and Continuous Renal Replacement Therapy: An Update. *Ann Pharmacother*. 2020 Jan;54(1):43-55.
6. Sanz Codina M, Zeitlinger M. Biomarkers Predicting Tissue Pharmacokinetics of Antimicrobials in Sepsis: A Review. *Clin Pharmacokinet*. 2022 May;61(5):593-617.
7. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J; BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group *. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Dec 1;192(11):1298-305.
8. Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ, Rajbhandari D, Billot L, Cotta MO, Davis JS, Finfer S, Hammond NE, Knowles S, Liu X, McGuinness S, Mysore J, Paterson DL, Peake S, Rhodes A, Roberts JA, Roger C, Shirwadkar C, Starr T, Taylor C, Myburgh JA, Lipman J; BLING III Study Investigators. Continuous vs Intermittent β -Lactam Antibiotic Infusions in Critically Ill Patients With Sepsis: The BLING III Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Aug 27;332(8):629-637.
9. Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, Di Tanna GL, Dulhunty JM, Elkady H, Eriksson L, Hasan MS, Khan AB, Lipman J, Liu X, Monti G, Myburgh J, Novy E, Omar S, Rajbhandari D, Roger C, Sjövall F, Zoghi I, Zangrillo A, Delaney A, Roberts JA. Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2024 Aug 27;332(8):638-648.
10. Nicolau DP. Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling. *J Infect Chemother*. 2003;9(4):292-6.
11. Mattoes HM, Banevicius M, Li D, Turley C, Xuan D, Nightingale CH, et al. Pharmacodynamic assessment of gatifloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(7):2092-7.
12. Taccone FS, Hites M, Beumier M, Scolletta S, Jacobs F. Appropriate antibiotic dosage levels in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Curr Infect Dis Rep*. 2011 Oct;13(5):406-15.
13. Yang Y, Wang Y, Zeng W, Zhou J, Xu M, Lan Y, Liu L, Shen J, Zhang C, He Q. Physiologically-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of meropenem in critically ill patients. *Sci Rep*. 2024 Aug 20;14(1):19269.
14. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):236-44.