



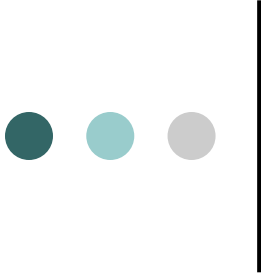
Escola de Inverno de Toxicologia

*Monitoramento plasmático de agentes anti-infecciosos
no controle das infecções patógenos hospitalares
Aplicação da correlação PK/PD*

Profa Silvia - Wanderson Vidigal Guimarães doutorando

*Laboratório de Farmacocinética Clínica
FCF USP*

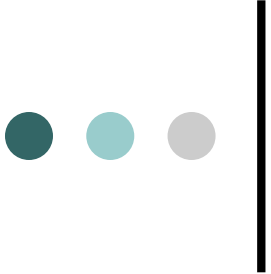
Julho 2014



A guerra bacteriana já começou e em futuro próximo estará fora do controle!!!!

Medidas urgentes e imediatas são necessárias....

Qual será a nossa meta a partir de agora para se atingir o controle das infecções graves em pacientes hospitalizados?



Infecções Graves em Pacientes Críticos
Unidades de Terapia Intensiva
estão ocorrendo em todos os continentes

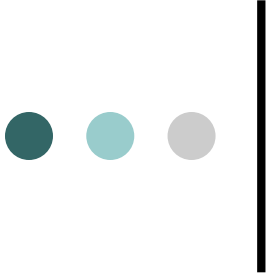
Podemos controlar ?

SIM

Do quê e de quem precisamos ?

**Protocolo clínico para garantir a efetividade contra os
patógenos comuns**

**Equipes clínica e do laboratório analítico do Centro de
Controle e Estudos Farmacocinética Clínica**



Infecções Graves estão ocorrendo em Pacientes Críticos das Unidades de Terapia Intensiva

Como poderemos controlar ?

Através da correlação *in vivo-in vitro*

O que é essa correlação ?

Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica da terapia antimicrobiana.



Problema dos Pacientes Críticos

- PK dos antimicrobianos é imprevisível
- Farmacoterapia inicial é empírica (CCIH)
- Controle terapêutico é pouco utilizado

Então quais as consequências ?

- 1- Concentração sérica do agente AM é inferior a efetiva
- 2- Ocorre aumento da resistência bacteriana
- 3- Registra-se aumento de óbitos
- 4- Perda do antimicrobiano com redução do arsenal terapêutico de controle das infecções graves hospitalares

Choque séptico...

Ocorrência e prevalência

Nível Mundial

- 20-30 milhões de casos ao ano
- 6 milhões de choque séptico neonatal e 1ª infância
- 100 mil materna

Brasil (maior índice de óbitos da América Latina)

- 400 mil casos de sepse
 - 220 mil óbitos (55%) principalmente infantil
-

Painel atual no 3º milênio

Incidência e prevalência aumentam...

- envelhecimento populacional (>65 anos),
- nº prematuros e crianças até 1 ano

Mortalidade pelo choque séptico superior !!!

- infarto agudo do miocárdio
 - Somatória câncer TGI + câncer de mama
-

Farmacoterapia anti-infecciosa na UTI

- Os pacientes críticos apresentam alteração da cinética de **agentes anti-infecciosos**
- A farmacoterapia antimicrobiana **inicial é empírica** e o regime de dose segue recomendação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)
- A alteração do **regime de dose** ou mesmo a **substituição** do antimicrobiano está baseada:
 - abordagem **PK/PD**
 - **evolução clínica, e microbiologia dos isolados**
 - **seguimento farmacoterapêutico do paciente crítico.**

Problema do *onset* de Choque séptico

- ***Dilema do médico***
- No caso de suspeita: coleta imediata de todos os exames recomendados

Intensivista prescreve o antimicrobiano no regime empírico de dose recomendada no Manual_CCIH do hospital e solicita coletas das culturas para **busca do foco de infecção** antes do início do ATB

Microbiologia do DLC: Os isolados das Culturas colhidas do paciente serão submetidos ao teste de Susceptibilidade bacteriana para determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

Seguimento Farmacoterapêutico

- Prescrição empírica de ATBs recomendados
- coleta de sangue no steady state em 2 momentos estratégicos com base na prescrição, intervalo de dose
- dosagem sérica desenvolvimento e validação do método bioanalítico sensível e linear na faixa adotado no Lab.
- estudo da farmacocinética modelo simplificado
- aplicação da abordagem PK/PD com base na correlação *in vivo* - *in vitro*
- cálculo do Índice de Predição de Efetividade
- Target considerado com base na última recomendação
- Interpretação dos resultados PTA x Target adotado
- Discussão do resultado com o Intensivista de plantão_UTI

Investigação do foco e isolamento do agente causador da infecção

Acompanhamento do paciente na UTI nas 24hs
evolução clínica, imagem, exames de Laboratório

Bioquímica, Hematologia e Coagulação

Bacteriologia/Microbiologia isolamento do agente infeccioso de
fluidos/sondas/cateteres + culturas + antibiograma dados *in vitro*

Níveis séricos - Farmacocinética dados in vivo

C^{ss} e ASC, k_{el} $t_{(1/2)\beta}$ CL_T e Vd^{ss}

Abordagem PK/PD – PTA versus Target considerado

Protocolo de monitoramento terapêutico para o controle da Infecção pela abordagem PK/PD

Etapa Clínica: regime de dose inicial no platô, coleta de amostras sanguíneas, documentação paciente

Etapa Analítica: preparo da amostra e quantificação do analito por método validado

Etapa Estatística: estudo farmacocinético e modelagem PK/PD

Etapa Clínica: seguimento farmacoterapêutico exige coleta em momentos estratégicos

1- Coleta de amostras sanguíneas na UTI

Enfermeira (punção venosa periférica ou cateter)

Médico (punção arterial)

2- Períodos/número mínimo 2 e máximo 5 coletas

- término da infusão exige modelo bicompartimental com 10 coletas
- 1ª coleta de sangue (2 horas pós infusão intermitente)
- 2ª coleta 1 a duas horas antes da dose subsequente.

3- Tubo de coleta gel VACUTAINER® BD 2-3 mL/coleta Adulto
1,5mL/coleta Pediátrico.

4- Encaminhamento ao Laboratório Bionalítico

5- Laboratório

- Separação do plasma, soro ou preparação da matriz hemolisada
- Adição de solução estabilizante, se requerido na estocagem
- Armazenamento (-20°C -40°C -80°C) até ensaio.

Protocolo empírico de administração de antimicrobianos na suspeita de sepse

Ex.: vancomicina e piperacilina /inibidor de betalactamase

Antimicrobiano	Dose diária ativo	Regime posológico	
		Infusão rápida	Intervalo entre doses
TAZOCIN Piperacilina/ Tazobactana	12g (*)	4g (0,5 hora) (3x ao dia)	8/8hs
VANCOCIN Vancomicina	2g (*)	0,5g (1 hora) (4x ao dia) 1g(1 hora) (2x ao dia)	6/6 horas 12/12 horas
	1g (IR)	1 g(1 hora) (1x ao dia)	24/24 horas

(*) dose inicial sujeita à alteração; paciente com função renal preservada.

Fonte: Guia de utilização de antimicrobianos HCFMUSP, 2012-2014.

Etapa Analítica: curva de calibração e CQs

1- Laboratório Analítico

- Separação do plasma, soro ou preparação de sangue hemolisado
- Adição de solução estabilizante, se requerido na estocagem
- Armazenamento (-20°C -40°C -80°C) até ensaio.

2- Preparo da matriz biológica

- Precipitação de proteínas
- Ultrafiltração
- Extração líquido-líquido

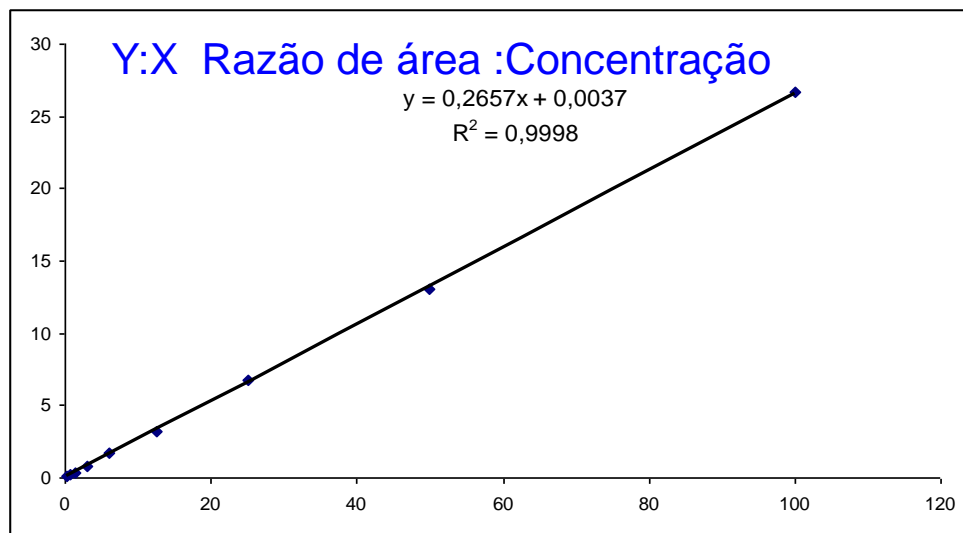
3- Quantificação do analito com base na aceitação da curva diária

- Corrida analítica diária curva, CQs e amostras paciente
- Curva diária C0-C1-C2-C3-C4-C5-C6-C7-C8-C9
- CQs Alto - Médio 1- Médio 2 - Baixo

Curva de Calibração diária para monitoramento plasmático do analito – CLAE detector (UV-Vis-DAD-F)

Calibradores	CC1	CC2	CC3	CC4	CC5	CC6	CC7	CC8	CC9
Analito	937939	468970	234485	117242	58621	29311	14655	7328	2664
Pinterno	35155	36009	34567	36425	33551	37515	38009	34562	33234
C nominal	100.00	50.00	25.00	12.50	6.00	3.00	1.50	0.75	0.25
Razão área	26.68	13.02	6.78	3.22	1.75	0.78	0.39	0.21	0.08
C obtida	100.39	49.00	25.51	12.10	6.56	2.93	1.44	0.78	0.29
ES(bias %)	0.39	-2.00	2.06	-3.21	9.36	-2.45	-4.19	4.53	15.10

Controles de qualidade			
CQA	CQM1	CQM2	CQB
789470	392660	98165	9817
35944	39316	34657	33009
80.00	40.00	10.00	1.00
21,96	9.99	2.83	0.30
82,64	37.57	10.65	1.11
3,30	-6.07	6.46	10.53



ACEITAÇÃO da Curva de Calibração através dos CQs

Etapa Estatística

1- Estudo farmacocinético Escolha do modelo

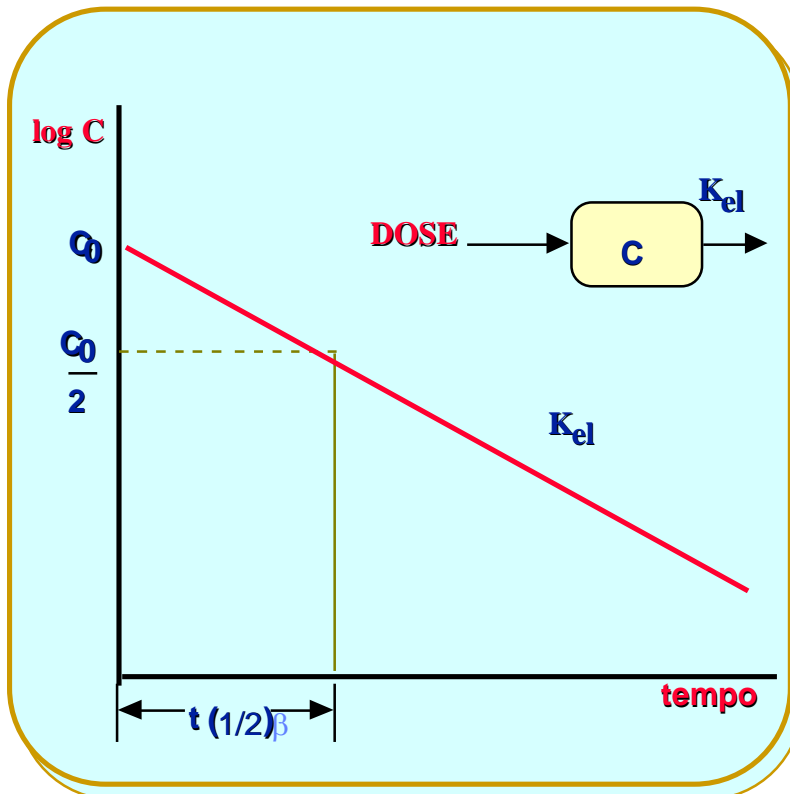
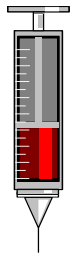
- *Modelo aberto de 1 compartimento: medida da perda por eliminação da dose administrada/regime de dose prescrito ESCOLHIDO na abordagem PK/PD de AMs e AFs hidrofílicos*
- *Modelo aberto de 2 compartimentos: medida da perda (irreversível) da dose administrada/regime de dose prescrito + transferência reversível pela distribuição do fármaco (Sangue - Tecido)*
- *Modelo aberto de 3 compartimentos: medida da distribuição, da perda por eliminação (biotransformação e excreção) e da perda por eliminação relativo ao sequestro de fármaco do sangue distribuído para o compartimento profundo (tecido específico: sítio de acúmulo)*

Escolha do modelo cinético

Melhor opção: modelo aberto de 1 compartimento

Curva de decaimento dose IV

Concentração plasmática, transformação logarítmica($\log C$) *versus* tempo (T)



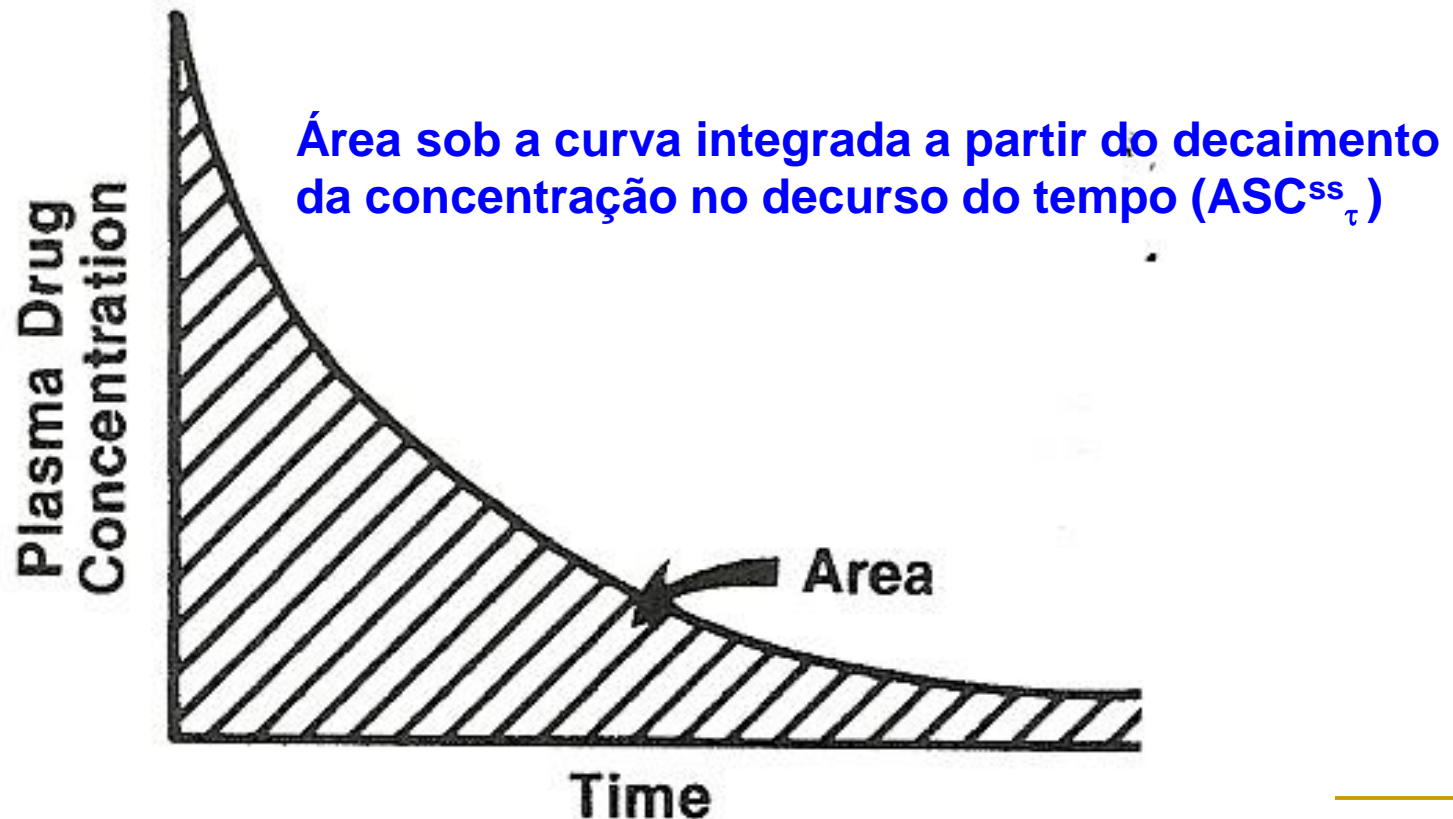
Permite calcular: K_{el} e $t_{(1/2)\beta}$

K_{el} : velocidade de eliminação (h^{-1})

$t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica (horas)

Cálculo da depuração plasmática e do volume aparente de distribuição

Estimativa da Área sob a Curva ($C^{ss} \times T$)



Fontes: Ristchel (2008), Dipiro (2010).

Parâmetros PK – Estudo Farmacocinético

<i>Descrição do Parâmetro</i>	<i>Parâmetro/unidade</i>	<i>Equação</i>
Constante de infusão	K_0 (mg/hora)	Dose/ $T_{infusão}$
Constante de eliminação	K_{el} (h^{-1})	$(\ln C_1 - \ln C_2) / T_2 - T_1$
Meia-vida de beta	$t(1/2)_{\beta}$ (h)	$0,693 / K_{el}$
Área sob a curva no steady state	ASC^{SS}_{τ}	Trapezóides (integração ponto a ponto do intervalo de dose)
Depuração plasmática	CL_T (mL/min/kg)	Dose/ ASC^{SS}_{τ}
Volume aparente de distribuição no steady state	V_d^{SS} (L/kg)	Dose/ $K_{el} \cdot ASC^{SS}_{\tau}$

Abreviaturas (τ): intervalo entre doses consecutivas; **(C)**: concentração, **(T)** tempo

Fontes: Ristchel, 2008, Dipiro 2010

Etapa Estatística

2- Abordagem PK/PD

- Modelo aberto de 1 compartimento: medida da perda por eliminação da dose administrada/regime de dose prescrito **ESCOLHIDO**
- Modelo aberto de 2 compartimentos: medida da perda (irreversível) da dose administrada/regime de dose prescrito + transferência reversível pela distribuição do fármaco (Sangue \rightleftarrows Tecido)
- Modelo aberto de 3 compartimentos: medida da distribuição, da perda por eliminação (biotransformação e excreção) perda por eliminação e do sequestro de fármaco do sangue para o compartimento profundo (tecido específico: sítio de acúmulo)

Etapa Estatística

2.1 - Vancomicina

- A vancomicina apresenta atividade antimicrobiana dependente da **concentração sérica no decurso do tempo, então é função da ASC^{ss}_τ**
 $\Sigma ASC^{ss}_\tau = ASC^{ss}_{0-24}$: resultado obtido do paciente: dado *in vivo*
- O teste laboratorial de susceptibilidade do patógeno ao agente AM fornece a concentração inibitória mínima (CIM).
CIM: resultado obtido na bancada da Microbiologia: dado *in vitro*
- Abordagem PK/PD é dada pela correlação *in vivo-in vitro razão* da área sob a curva estimada no intervalo de 24 horas e a concentração inibitória mínima para a VANCOMICINA
 - **$ASC^{ss}_{0-24}/CIM > 400$** alvo terapêutico
 - ASC^{ss}_{0-24}/CIM é o Índice de predição de efetividade_Vanco

Etapa Estatística

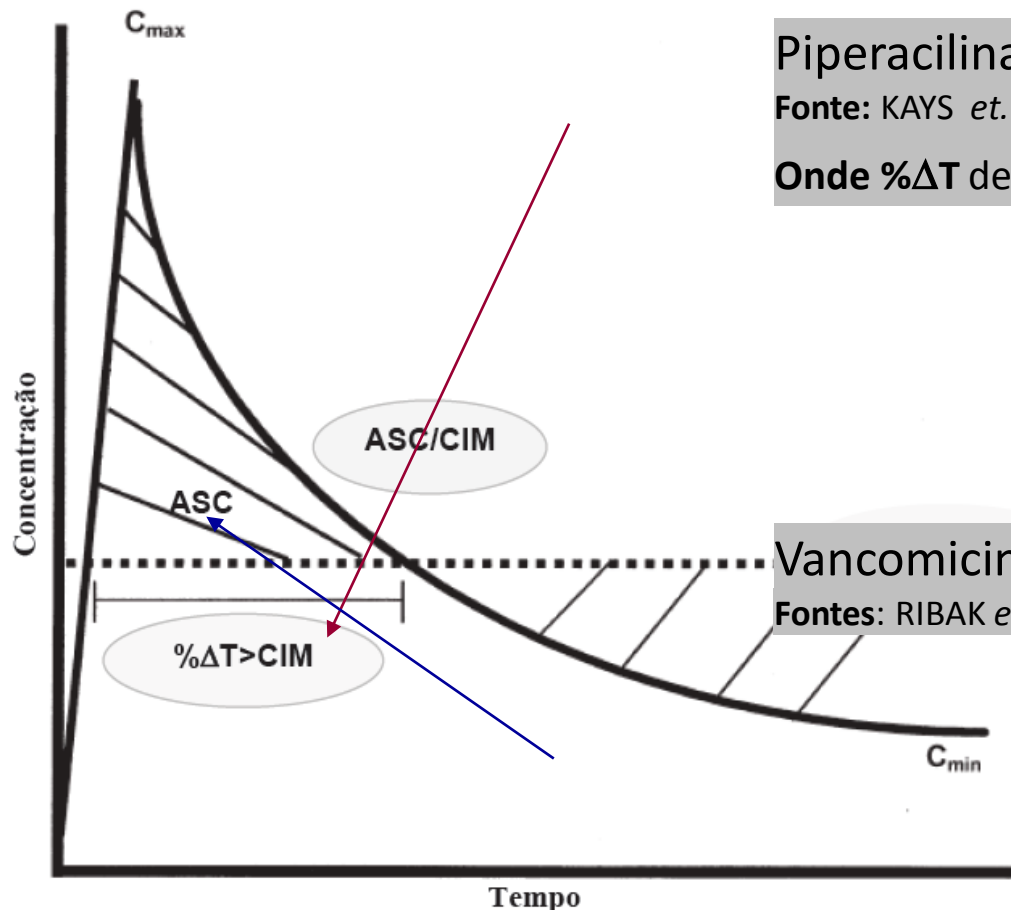
2.2 - Correlação *in vivo-in vitro* para a Piperacilina

- A piperacilina apresenta **atividade antimicrobiana dependente do período de tempo em que a concentração plasmática se mantém acima da CIM**
%ΔT depende: **vale; kel; τ** : resultado obtido *in vivo*
- O teste laboratorial de susceptibilidade do patógeno ao agente AM fornece a concentração inibitória mínima (CIM).
CIM: resultado obtido *in vitro*
- A correlação *in vivo-in vitro* é dada pela **razão** da área sob a curva estimada no intervalo de 24 horas e a concentração inibitória mínima.
 - $\% \Delta T = \{- [(\ln \text{vale} - \ln \text{CIM}) / k_{el}] - \tau\} / \tau * 100 > 10\%$ **ALVO**
 - Índice de predição de efetividade da piperacilina

Modelagem PK/PD para ajuste de dose

Diagrama gráfico

Dado *in vivo* (ASC ou $\% \Delta T$) versus Dado *in vitro* (CIM)



Piperacilina: 50- 70% $\Delta T \geq CIM$

Fonte: KAYS *et al*, 1999

Onde $\% \Delta T$ depende: v_{ale} ; k_{el} ; τ ; CIM

Vancomicina: $ASC^{ss}_{0-24} / CIM \geq 400$

Fontes: RIBAK *et al*, 2009; REVILLA *et al*, 2010

Necessidade de aumento da dose diária

- *Alteração do regime de dose é sempre acompanhada pelas culturas e antibiograma até o controle completo da infecção.*

Se as **concentrações plasmáticas estiverem abaixo do recomendado** a ***dose diária será aumentada*** utilizando o regime de dose mais adequado ao paciente de forma a garantir maximização de eficácia.

Necessidade de redução da dose diária

- Alteração do regime de dose é sempre acompanhada pelas culturas e antibiograma até o controle completo da infecção.

Se as **concentrações plasmáticas estiverem acima do recomendado** (alterações de volemia, perfusão ou insuficiência renal, a ***dose diária será reduzida*** e o regime de dose será adequado até a normalização das funções de forma a minimizar eventos adversos relacionados a neuro e nefrotoxicidade.

Monitoramento terapêutico é custo-efetivo

O controle da infecção durante o seguimento do paciente na UTI **prevê o ajuste de dose para mais ou para menos** em função:

- ❑ Capacidade do anti-infeccioso chegar ao foco da infecção,
- ❑ Situação clínica do paciente na UTI
- ❑ Agente infeccioso isolado com o perfil de sensibilidade definido através da Concentração Inibitória Mínima (CIM).
- ❑ Regime de dose inicial é empírico segundo **manual CCIH**
- ❑ A farmacocinética dos agentes anti-infecciosos é **variável e imprevisível em pacientes sépticos**

LAUDO DE EXAME – Vancomicina Pediátrico

Alvo terapêutico $ASC^{ss}_{0-24}/CIM \geq 400$

RIBAK *et al*, 2009; REVILLA *et al*, 2010

Dose total: 2g/dia

Regime: 0,5g 6/6hs

infusão 1 hora

MODELAGEM PK-PD	Correlação <i>in vivo/in vitro</i> :	Resultados
MICROORGANISMO	CIM	$ASC^{ss}_{0-24}/CIM >400$
<i>Streptococcus ssp</i> ,	1 mg/L	1333
<i>Staphylococcus epidermidis</i> LCHCFMUSP	1 mg/L	1333
<i>S. aureus</i> (MRSA), <i>Clostridium difficile</i>	2 mg/L	666
<i>Enterococcus faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	4 mg/L	<u>333</u>

Fonte: *REVILLA *et al.*, 2010.

Abreviaturas: ASC^{ss}_{0-24} : Área sobre a curva concentração plasmática no decurso do tempo (intervalo de 0 – 24hs)

CIM: Concentração Inibitória Mínima

Agente isolado Lab Central HCFMUSP *Staphyl. epidermidis* hemocultura periférica S/vancomicina CIM 1 mg/L

Interpretação dos resultados: A paciente está protegida contra o agente isolado *Staphyl. Epidermidis* (CIM: 1mg/L Vancomicina/S); entretanto considerando-se os patógenos em isolamento, para **CIM > 1mg/L, a paciente estará desprotegida.**

LAUDO DE EXAME – Piperacilina

Alvo terapêutico antigo **50-70% $\Delta T \geq CIM$**

Fonte: Kays *et al*, 1999

Piperacilina: infusão 0,5 hora **Dose total: 12g/dia Regime: 4g 8/8hs**

MODELAGEM PK-PD		RESULTADO TARGET
MICROORGANISMO	^c CIM	^b 70% $\Delta T > CIM$
<i>Staphylococcus aureus</i> (50% $\Delta T > CIM^b$)	2mg/L	>100% (278 %)
<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i>	8mg/L	>100% (297 %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16mg/L	>100% (136 %)

Interpretação dos resultados: A paciente está protegida contra o agente isolado *E. coli* e *Klebsiella sp* (CIM: 8mg/L Piperacilina/S, com grande margem de garantia de efetividade, recomenda-se alterar o regime para se evitar neurotoxicidade.

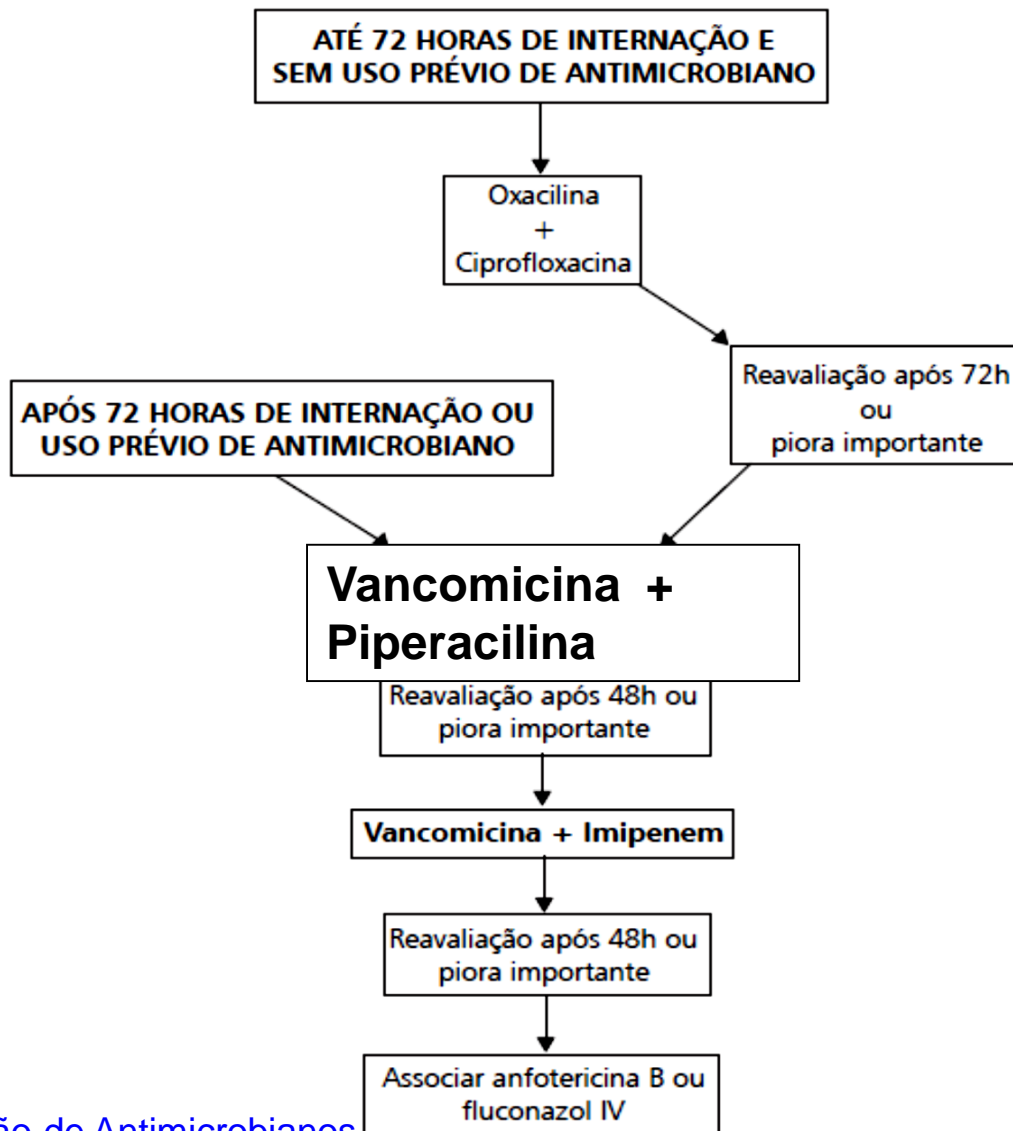
● ● ●

Experiência entre 2008-2014

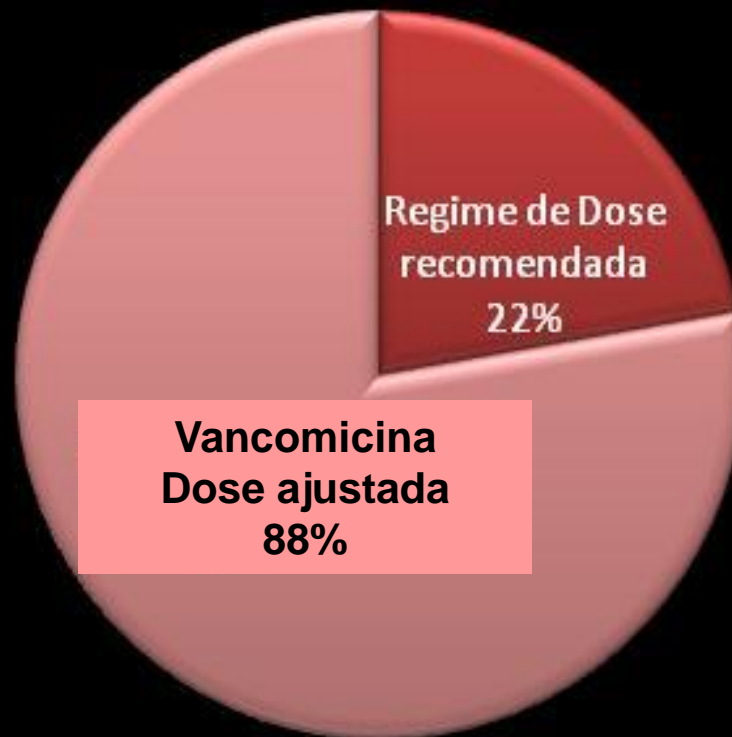
parte histórica que pertence ao passado
da terapia recomendada para pacientes críticos



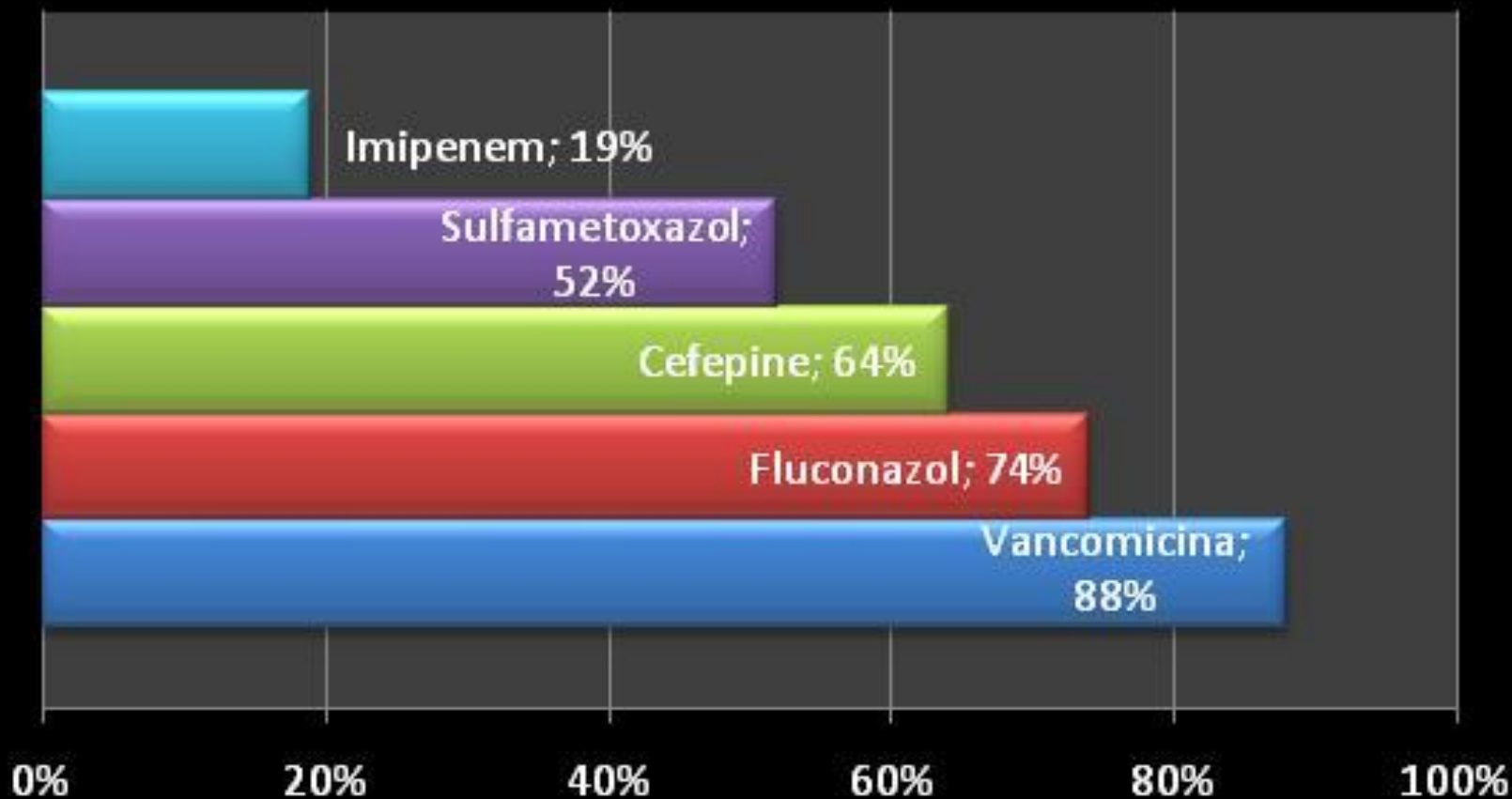
Esquema Terapêutico Empírico para Infecções



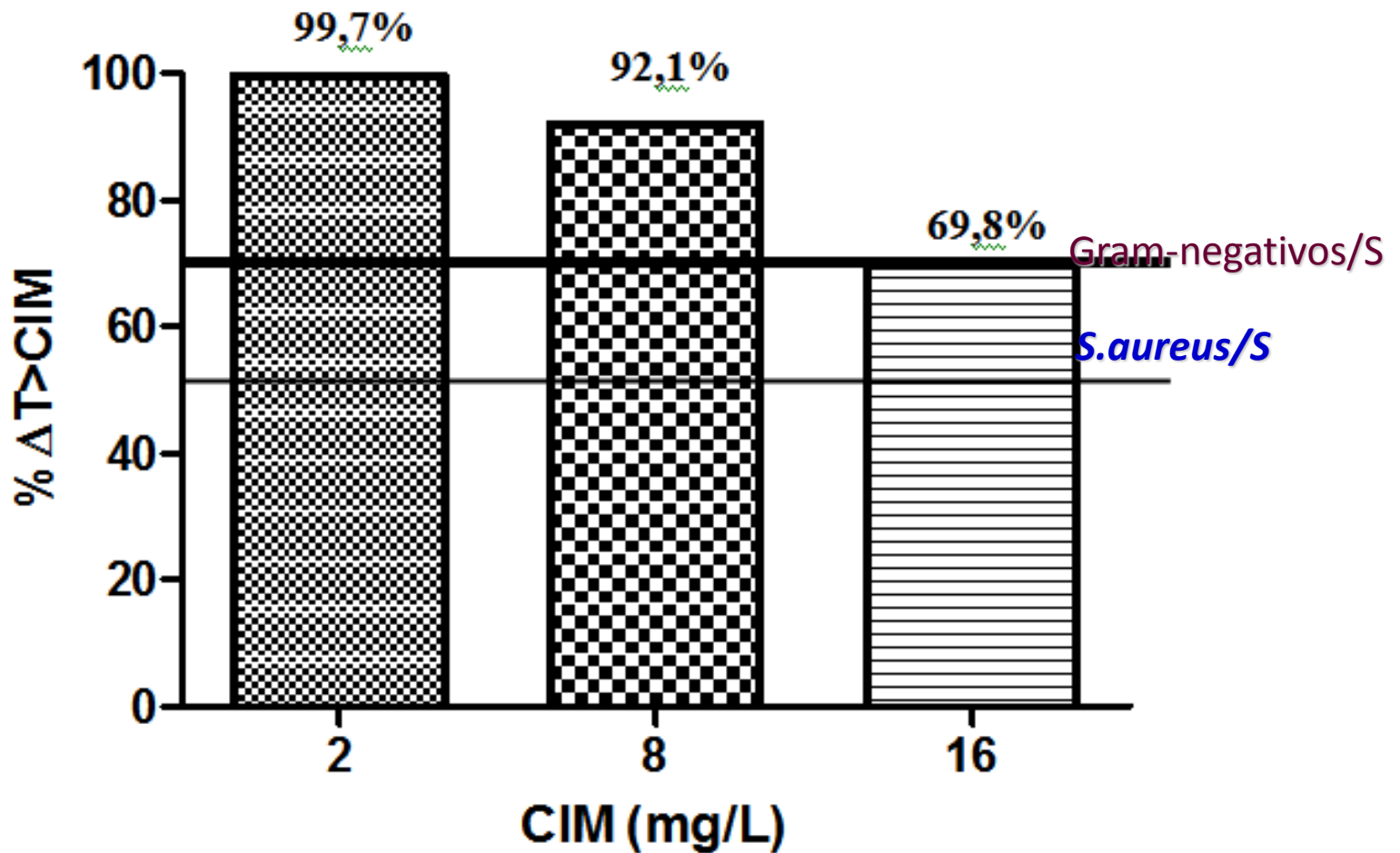
Alteração do regime de dose- vancomicina pacientes grandes queimados pediátricos



Alteração do regime de dose em pacientes de UTI Grandes queimados



PIPERACILINA – Alvo PK/PD atingido



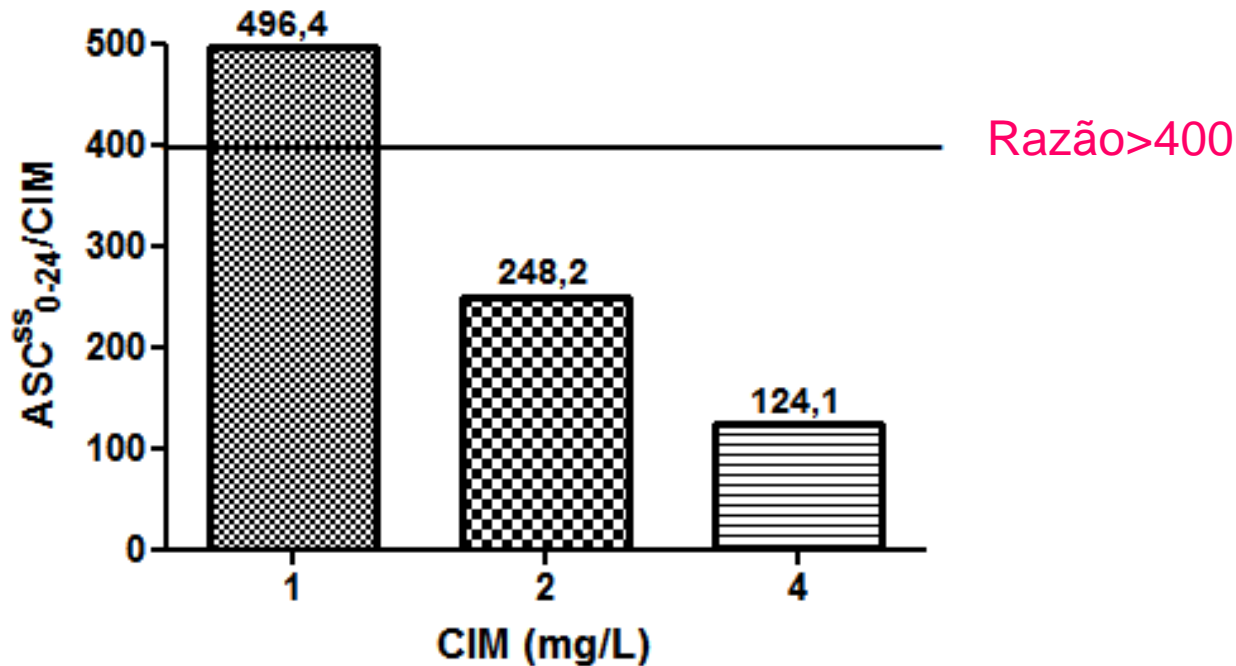
Índice de predição de eficácia pela correlação *in vivo/in vitro* % ΔT > CIM

KAYS *et al.*, 1999: 50% ΔT > CIM *S.aureus*; 70% ΔT > CIM para a maioria dos organismos

% ΔT > CIM: período de tempo em que a concentração plasmática permanece acima do CIM

Fonte EUCAST- CIM: 2mg/L (*S.aureus*), 8mg/L (*E.coli*, *Klebsiella ssp*, *Salmonella ssp*, *Serratia ssp*) e 16mg/L (*P. aeruginosa*)

VANCOMICINA – Alvo PK/PD atingido 60% pacientes adultos



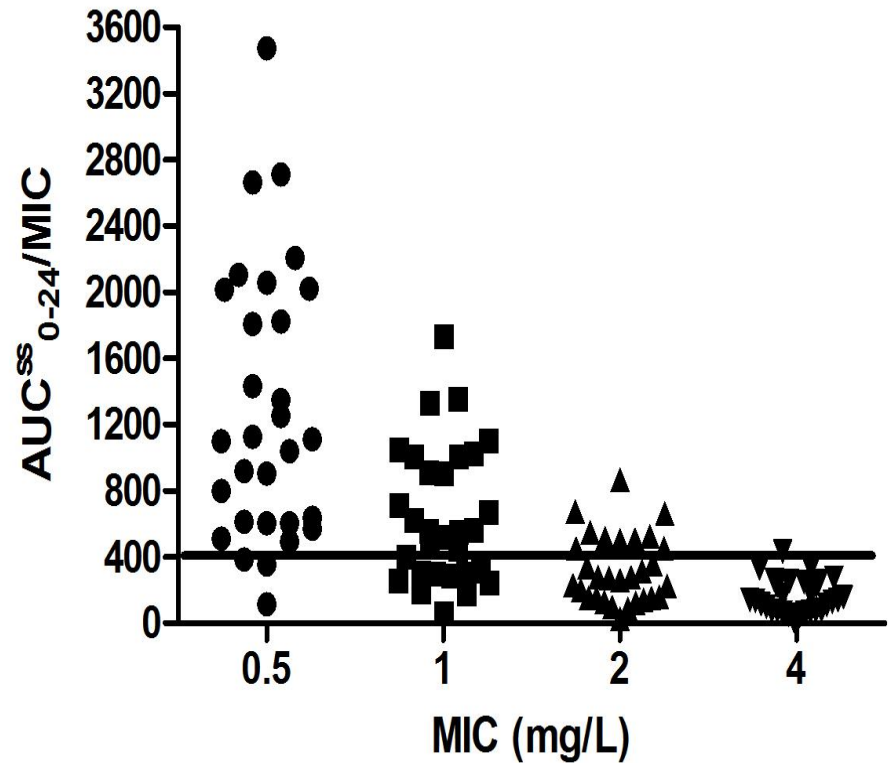
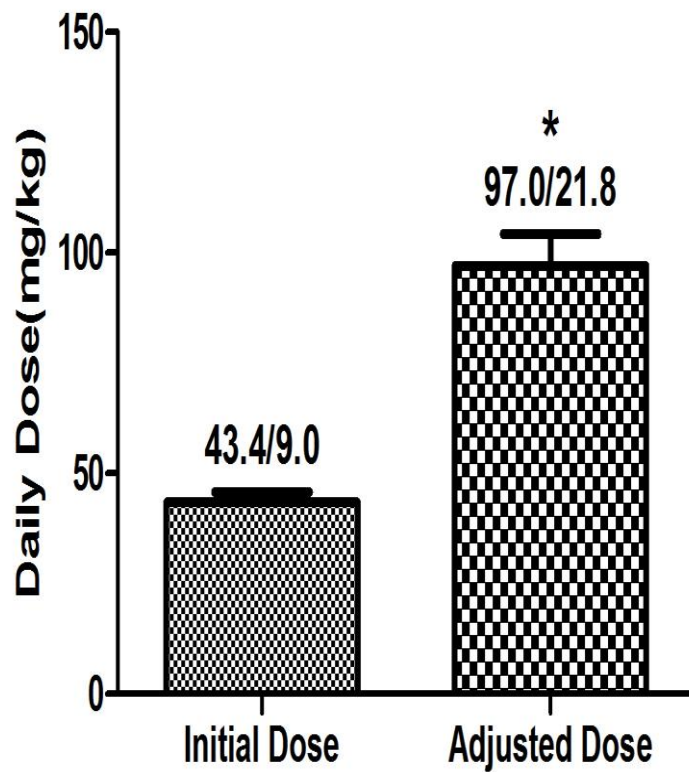
Índice de predição de eficácia pela correlação *in vivo/in vitro*: ASC^{ss}_{0-24}/CIM

REVILLA *et. al.*, 2010 : $ASC^{ss}_{0-24}/CIM >400$

ASC^{ss}_{0-24} : área sob a curva de concentração plasmática no decurso do tempo ($\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$)

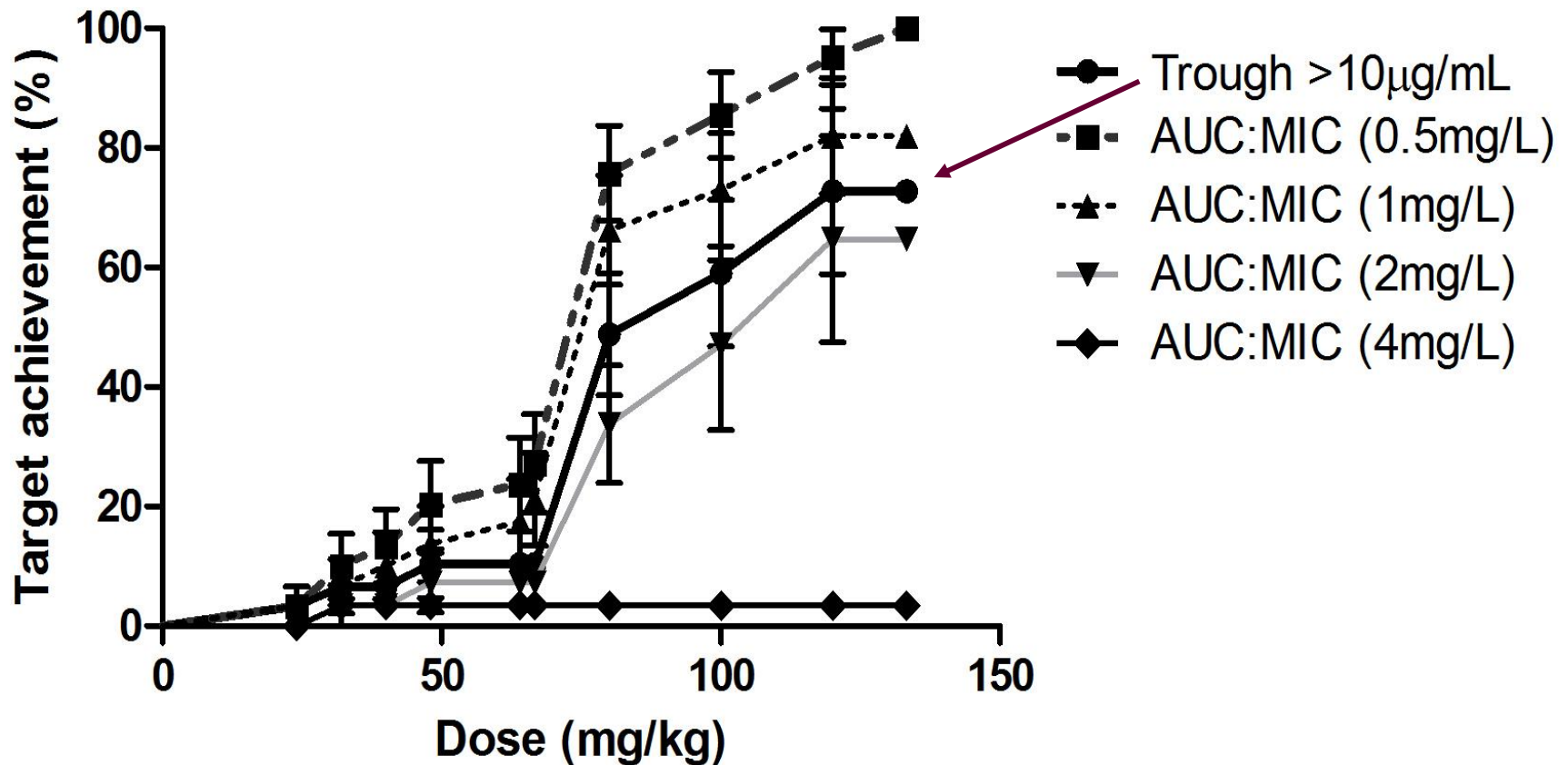
Fonte: Eucast CIM: 1mg/L (*Streptococcus ssp*), 2mg/L (*S.aureus Meticilina Resistente, Clostridium difficile*), 4mg/L (*Enterococcus faecium e Enterococcus faecalis*).

Alvo atingido após duplicação dose de Vancomicina Pacientes pediátricos em choque séptico



Efetividade da vancomicina após aumento da dose de pediátricos em choque séptico

Souza et al . Burns 2012



Experiência entre 2008-2014 no HC FMUSP

*A abordagem PK/PD mostrou ser a **única opção viável e segura** no controle das infecções graves,*

Justificou a alteração do regime de dose de AMs de administração sistêmica nos pacientes críticos de UTI no HC FMUSP.

Considerações finais

A abordagem PK/PD deve ser fomentada em função

1. redução do tempo da internação e alta da UTI
 2. redução de reinfecções pela imunossupressão
 3. redução do número de óbitos pelo choque séptico pela efetividade nas infecções graves
 4. pela evidência clínica de melhora dos pacientes
 5. por ser viável em termos de custo-benefício
-

MENSAGEM FINAL

O controle das infecções hospitalares é uma tarefa árdua e um constante desafio em todas as partes do mundo, e está sujeito a um processo dinâmico contínuo.

Ele depende dos esforços de Centros de Pesquisa acadêmica e aplicada, dos Comitês Internacionais para testes de suscetibilidade dos agentes infecciosos, das CCIHs e de todos os Profissionais da Saúde direta ou indiretamente envolvidos neste problema.

A integração do Laboratório Central e o Centro de Farmacocinética Clínica devem ser fomentados de forma a contribuir no sucesso da terapia anti-infecciosa dose ajustada, e será de grande benefício para os pacientes com infecções graves internados nas UTIs do HC FMUSP.

Bibliografia

- AMB - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes: Queimaduras. 2002. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br>, acessado em: 25/10/2012.
- BRASIL. Resolução n 899, de 29 de maio de 2003. Diário Oficial da União, Brasília, 02 de junho de 2003. Seção 1. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm. Acessado em : 20/10/2012.
- EUCAST – European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing. MIC distribution. Disponível em: http://www.eucast.org/mic_distributions/ Acessado em: 20/09/2012.
- HCFMUSP. Guia de Utilização de Antimicrobianos e recomendações para a prevenção de infecções hospitalares, HCFMUSP, 2009-2011. Disponível em: www.hcnet.usp.br, acessado em 25/09/2012.
- MICROMEDEX, Micromedex® Healthcare Series. Inc., Greenwood Village, Colorado, 2012
- BURGESS DS, FREI CR. Comparison of β -lactam regimens for the treatment of Gram-negative pulmonary infections in the intensive care unit based on pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 56, p. 893-898, 2005.
- CHAPUIS TM, GIANNONI E, MAJCHERCZYK PA, SCHALLER MD, BERGER MM, BOLAY S, DÉCOSTERD LA, BUGNON D, MOREILLON P. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Critical Care*, v. 14, R51, 2010.
- CHENG AC, MCBRYDE ES, WUTHIEKANUN V, CHIERAKUL W, AMORNCHAI P, DAY NPJ, WHITE NJ, PEACOCK S. Dosing Regimens of Cotrimoxazole (Trimethoprim-Sulfamethoxazole) for melioidosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.53, n.10, p.4193-4199, 2009.
- IKAWA K, MORIKAWA N, IKEDA K, OHGE H, SUEDA T. Development of breakpoints of carbapenems for intra-abdominal infections based on pharmacokinetics and pharmacodynamics in peritoneal fluid. *Journal of Infection Chemotherapy*, v. 14, p. 330-332, 2008.
- KAY MB. Comparison of Five β -lactam antibiotics against common nosocomial pathogens using the time above MIC at different creatinine clearances. *Pharmacotherapy*, v.19, n.12, 1999.
- PEA F, POZ D, VIALE P, PAVAN F, FURLANUT M. Which reliable pharmacodynamic breakpoint should be advised for ciprofloxacin monotherapy in the hospital setting? A TDM-based retrospective perspective. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.58, p. 380-386, 2006.
- PFALLER MA, DIEKEMA DJ, SHEEHAN DJ. Interpretive breakpoints for Fluconazole and Candida Revised: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clinical Microbiology Reviews*, v.19, n.2, p.435-447, 2006.
- REVILLA N, MARÍN-SUÁREZ A, PÉREZ MP, GONZÁLEZ FM, GATTA MMF. Vancomycin dosing assessment on intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v.70, n.2, p.201-212, 2010.