História da abordagem PK-PD em grandes queimados UTI – HC FMUSP ***Experiência 5 anos***

Monitoramento sérico de agentes anti-infecciosos
Terapia de pacientes sépticos críticos
Infecções causadas por patógenos hospitalares sensíveis

Centro de Farmacocinética Clínica - FCF USP
Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras HCFMUSP

2008-2013

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 e antifúngica.

Problema dos Pacientes Sépticos

- 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 mutação e resistência bacteriana
3- Registra-se aumento de óbitos
4- Perda do antimicrobiano do arsenal terapêutico disponível para controle de infecções graves hospitalares

Farmacocinética de antimicrobianos em pacientes

Farmacocinética	Antimicrobianos hidrofílicos	Antimicrobianos lipofílicos
Ausência de sepse	Vd baixo CL_T predominantemente renal Baixa penetrelação intracelular	Vd alto CL_T predominantemente hepático Boa penetrelação intracelular
Presença de sepse	Vd ↑ ↑ ou ↓ CL_T dependente da função renal	Vd ↔ ↑ ou ↓ CL_T dependendo da função hepática
Ex. Antimicrobianos	-beta lactâmicos -aminoglicosídeos -glicopeptídeos -linezolida -colistina	-fluoroquinolonas -macrolídeos -lincosamidas -tigeciclina

Fonte: Roberts & Lipman, 2009. **Abreviaturas**: Depuração plasmática: CL_T; Volume aparente de distribuição: Vd. **Símbolos (↑)** aumento; (↓) redução; (↔) inalterado

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

- ILAS, 2015

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 óbitos câncer TGI + 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, kel $t_{(1/2)\beta}$ 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 e documentação paciente

Etapa Analítica: preparo da matriz biológica para quantificação do analito por método validado

Etapa Estatística: estudo da alteração da PK frente a dados reportados voluntários sadios, e seu impacto na cobertura avaliada através da abordagem 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 da equipe de intensivistas (punção arterial)

2- Períodos/número mínimo 2 e máximo 3 coletas

- ao término da infusão estendida término da infusão,
- ou 2 horas pós infusão intermitente
- imediatamente antes da dose subseqüente.

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

4- Encaminhamento ao Laboratório Bionalítico

5- Laboratório

- Separação da matriz e preparação para análise
- Adição de solução estabilizante, se requerido na estocagem
- Realização dia subsequente a coleta (matriz geladeira até 24hs)
- Armazenamento (-20ºC -40ºC -80ºC) até ensaio.

Protocolo empírico de administração de antimicrobianos na suspeita de choque séptico

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)	6/6 horas
		1g(1 hora) (2x ao dia)	12/12 horas
	1g	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 estabilização
- Armazenamento (-20ºC -40ºC -80ºC) até ensaio.

2- Preparo da matriz biológica

- Precipitação de proteínas
- Ultrafiltração
- Extração líquido-líquido
- Extração em fase sólida

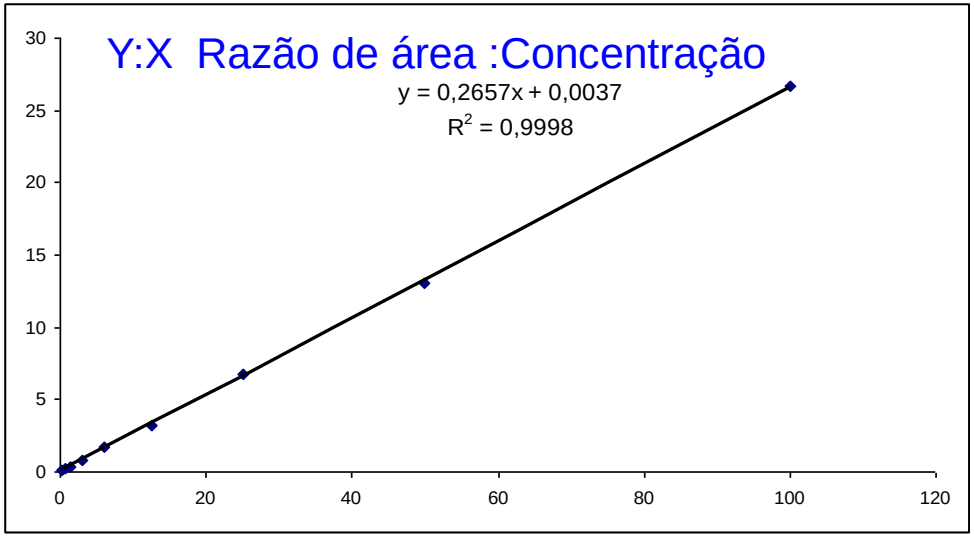
3- Quantificação do analito com base na curva diária

- Corrida analítica diária curva, CQs e amostras paciente
- Curva diária C0-C1-C2-C3-C4-C5-C6-C7-C8-C9
- Aceitação da CC pelos 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* ESCOLHIDO no estudo da alteração da PK para a abordagem PK/PD de AMs e AFs hidrofílicos**

medida da perda por eliminação da dose administrada/regime de dose prescrito

- *Modelo aberto de 2 compartimentos: medida da perda (irreversível) da dose administrada/regime de dose prescrito* + ***transferência reversível pela distribuição do fármaco (Sangue -Tecido)*** *Não se aplica*

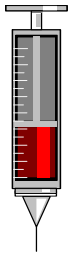
- *Modelo aberto de 3 compartimentos: medida da distribuição, da perda por eliminação (biotransformação e excreção) e da perda por eliminação relativo ao sequestro de fármaco do sangue distribuido p/ compartimento profundo* ***(tecido específico: sítio de acúmulo)*** *Não se aplica*

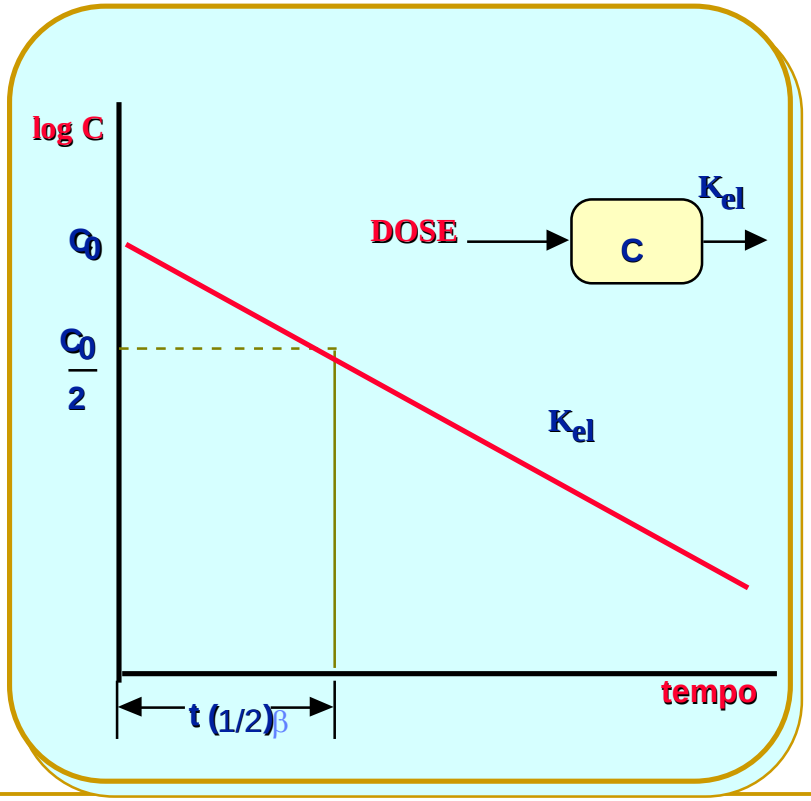
Escolha do modelo cinético

Melhor opção: modelo aberto de 1 compartimento

Curva de decaimento dose IV

Concentração analito, transformação logarítmica(log C) *versus* tempo (T)





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

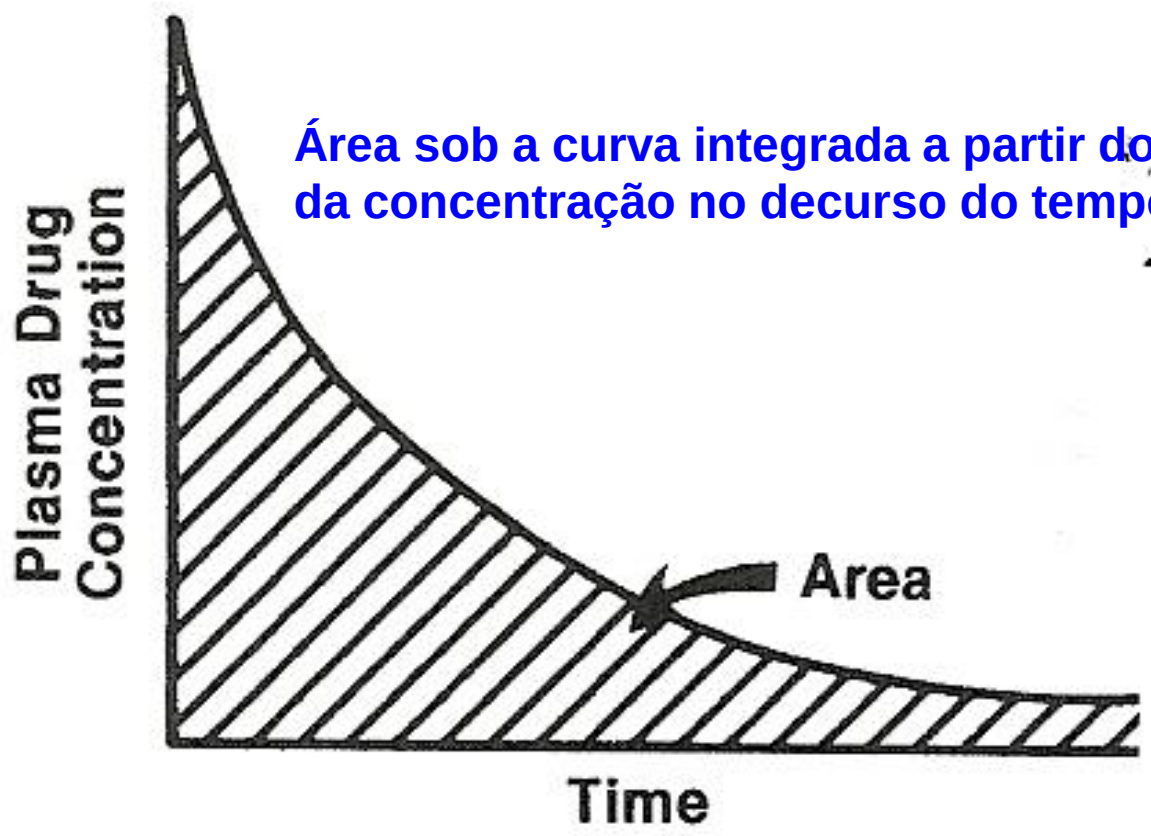
kel: taxa de eliminação (h^{-1})

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

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

Cálculo da depuração total corporal CL_T e do volume aparente de distribuição Vd^{ss}

Estimativa da Área sob a Curva (C^{ss} x T)



Área sob a curva integrada a partir do decaimento da concentração no decurso do tempo (ASC^{ss}_{τ})

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

Parâmetros PK – Estudo Farmacocinético

Descrição do Parâmetro	***Parâmetro/unidade***	***Equação***
Constante de infusão	Ko (mg/hora)	Dose/ Tinfusão
Constante de eliminação	Kel (h^{-1})	$(LnC_1-LnC_2)/T_2-T_1$
Meia-vida de beta	t(1/2) β (h)	0,693/ Kel
Área sob a curva no steady state	$ASC^{SS}\tau$	Trapezóides (integração ponto a ponto do intervalo de dose)
Depuração plasmática	CL_T (mL/min/kg)	Dose/ $ASC^{SS}\tau$
Volume aparente de distribuição no steady state	Vd^{SS} (L/kg)	Dose/Kel . $ASC^{SS}\tau$

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 **ESCOLHIDO:**: medida da perda por eliminação da dose administrada/regime de dose prescrito

- **Efetividade dependerá da correlação**:

dado in vivo_PK obtido do paciente e do dado in vitro_PD obtido do patógeno

Tipos de alvo PK/PD

- **ALVO Concentração dependente razão Cmax/CIM**
- **ALVO Concentração e tempo dependentes razão ASC^{ss}_{0-24}/CIM**
- **ALVO Tempo dependente %ΔT*f*> CIM**

Vancomicina

2.1 – *AM glicopeptídeo prescrito infecções causadas por Gram positivos*

- A vancomicina apresenta atividade antimicrobiana dependente **da concentração sérica no decurso do tempo, então é função da $ASC^{ss}\tau$**
  Σ $ASC^{ss}\tau$ **=** 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 para esse AM

Piperacilina - Tazobactana

2.2 - *AM beta-lactâmico prescrito infecções causadas por Gram negativos ENTEROBACTERIACEAE – NON ENTEROBACTERIACEAE*

- 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).

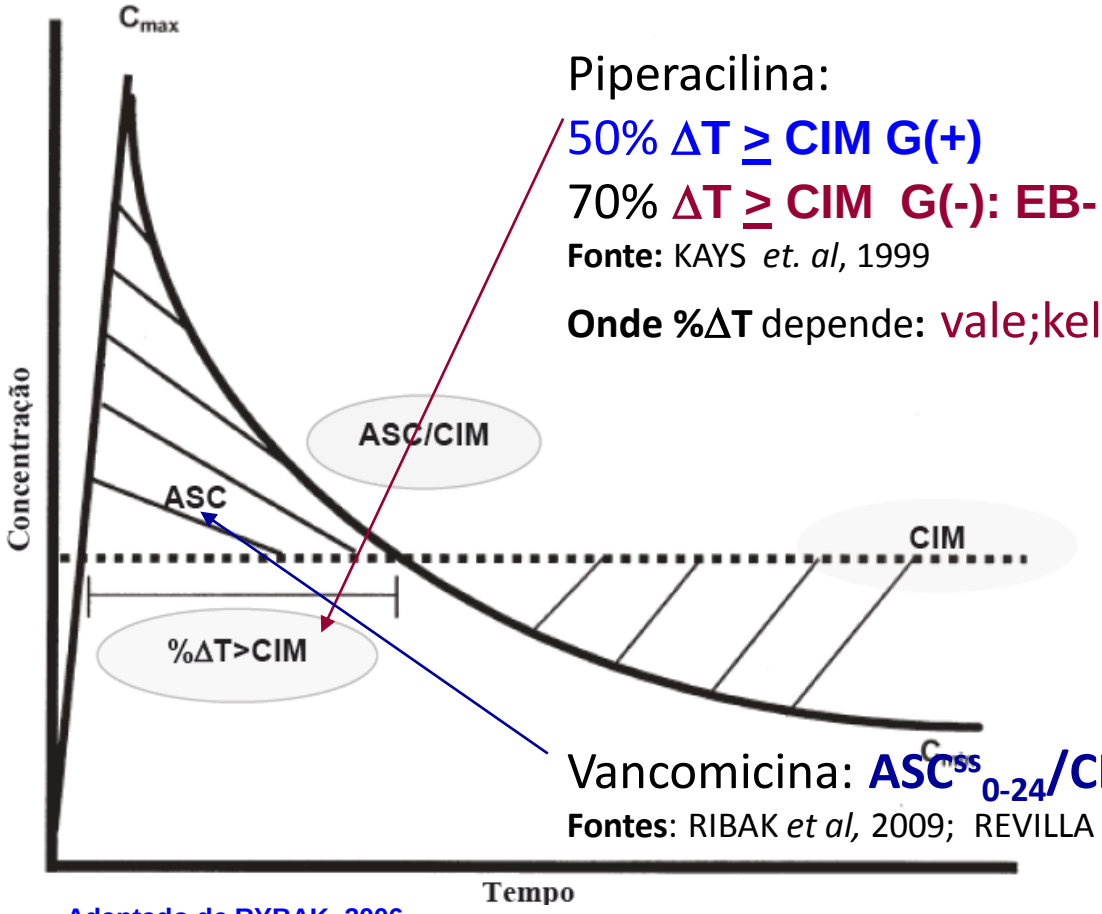
  CIM: resultado obtido *in vitro*

- 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.
  - **%ΔT = {- [(ln vale – ln CIM)/kel] -τ}/ τ *100 > 10%** **ALVO**
  - Índice de predição de efetividade da piperacilina

Abordagem PK/PD para individualização de Terapia

Diagrama gráfico TARGETs

Dado ***in vivo*** **(ASC ou %ΔT)** *versus* Dado ***in vitro*** **(CIM)**



Piperacilina:

50% ΔT ≥ CIM G(+)

70% ΔT ≥ CIM G(-): EB- NEB

Fonte: KAYS *et. al*, 1999

Onde %ΔT depende: vale;kel;τ;CIM

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

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

Adaptado de RYBAK, 2006

Necessidade de aumento da dose diária após infusão intermitente

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

Se os níveis séricos **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 manual CCIH, bienal
- A farmacocinética dos agentes anti-infecciosos é variável e imprevisível em pacientes sépticos

LAUDO DE EXAME – Vancomicina Pediátrico

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

Dose total: 40-60mg/kg dia **Regime**: 10-15mg/kg dose inf. intermitente 1h

MODELAGEM PK-PD	**Correlação *in vivo/in vitro*:**	**Resultados**
MICROORGANISMO	**CIM**	**ASC^{ss}_{0-24}/CIM >400**
Streptococcus ssp, S aureus MSSA	0,5 mg/L	**666**
S. epidermidis MSSA E. faecalis	1 mg/L	**333**
S. aureus MRSA, SCN, *Clost difficile*	2 mg/L	166

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 hemocultura periférica S/vancomicina

Interpretação dos resultados: A paciente está desprotegida contra o agente isolado Staphyl. *Epidermidis (CIM: 1mg/L Vancomicina/S).* Recomenda-se monitoramento sérico no período.

LAUDO DE EXAME – Piperacilina

Alvo terapêutico antigo **70% ΔT ≥ CIM**

Fonte: Kays *et al*, *1999*

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

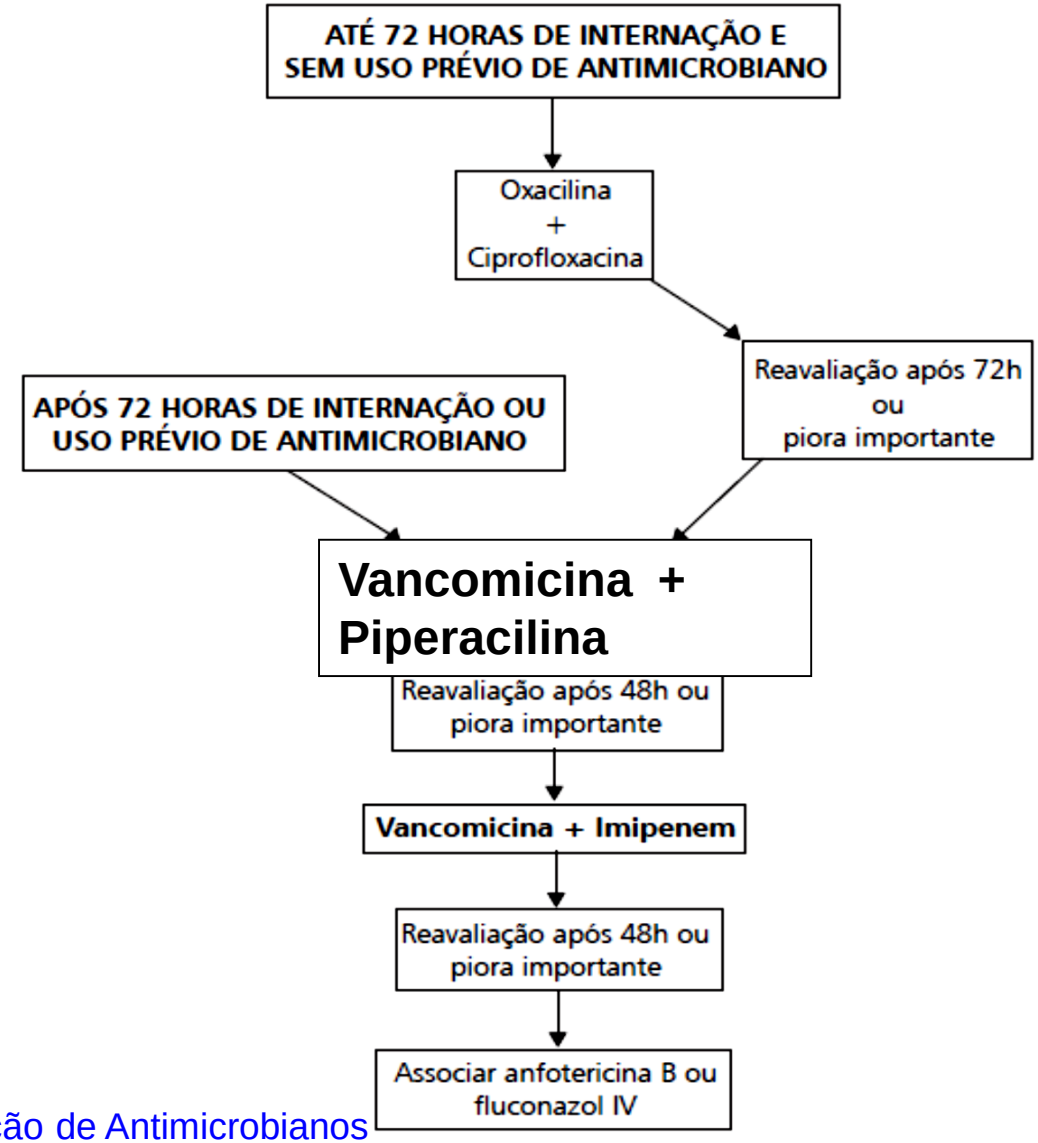
MODELAGEM PK-PD		RESULTADO TARGET
MICROORGANISMO	[c] CIM	[b] 70%ΔT>CIM
Staphylococcus aureus (50%ΔT>CIM[b])	2mg/L	**80%**
E. coli, Klebsiella, Salmonella, Serratia	2 mg/L	**80%**
Pseudomonas aeruginosa	16mg/L	**40%**

Interpretação dos resultados: A paciente está protegida contra o agente isolado EB *CIM: 2mg/L Piperacilina/S.* Recomenda-se alterar o regime se isolada *P. aeruginosa*

Experiência entre 2008-2013

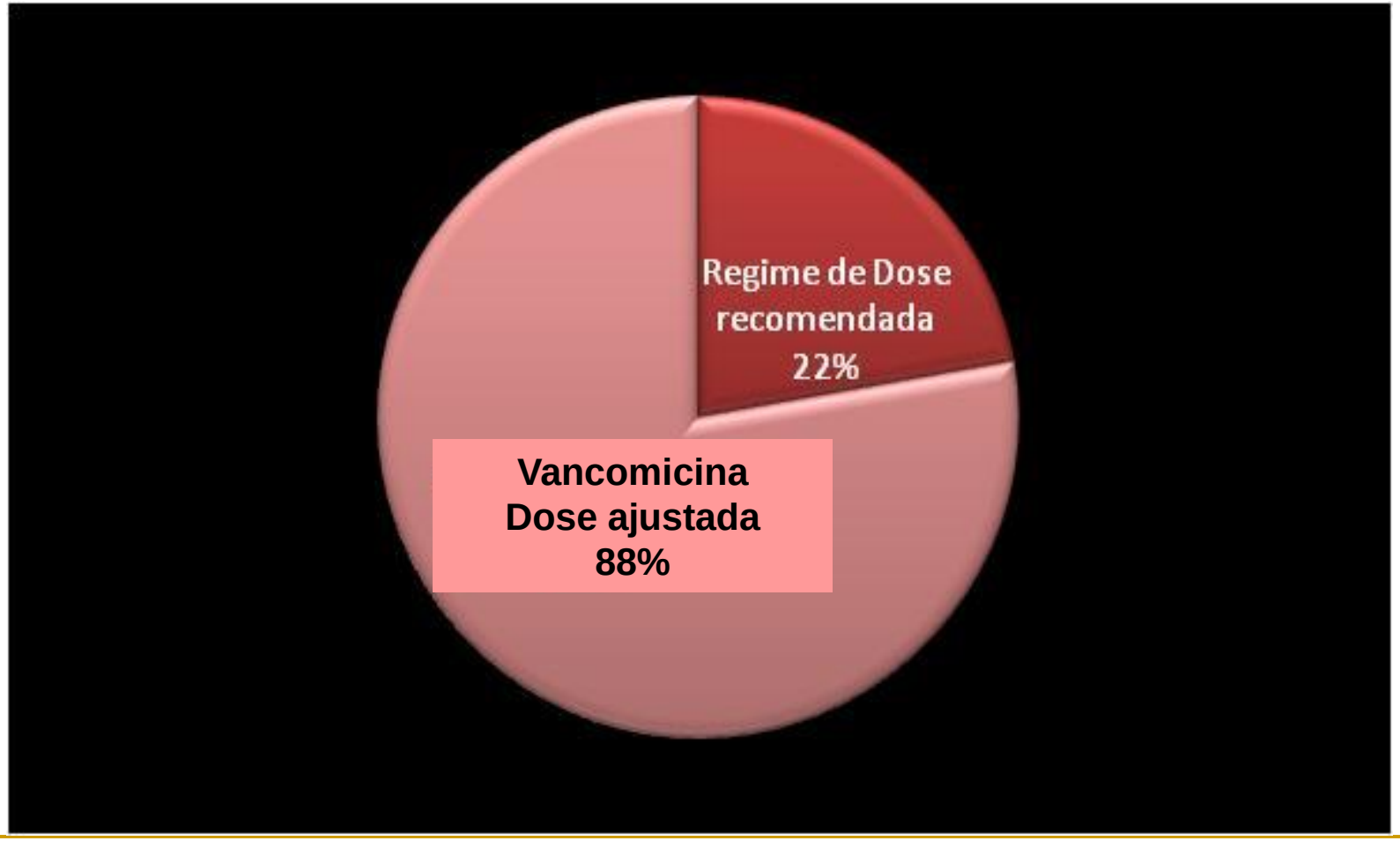
parte histórica que pertence ao passado da terapia recomendada para pacientes críticos

Esquema Terapêutico Empírico para Infecções

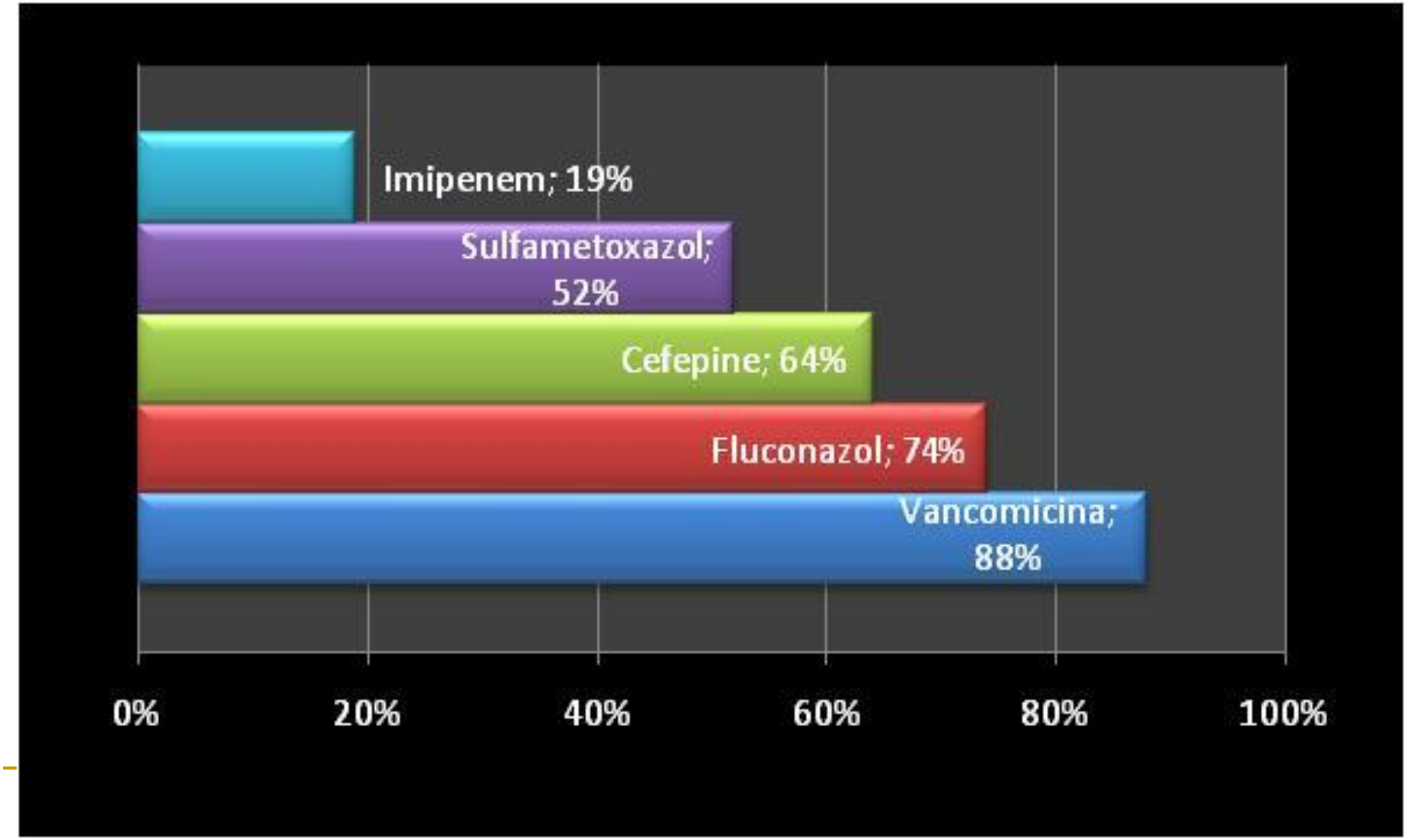


Fonte: Guia de Utilização de Antimicrobianos CCIH HCFMUSP 2012-2014

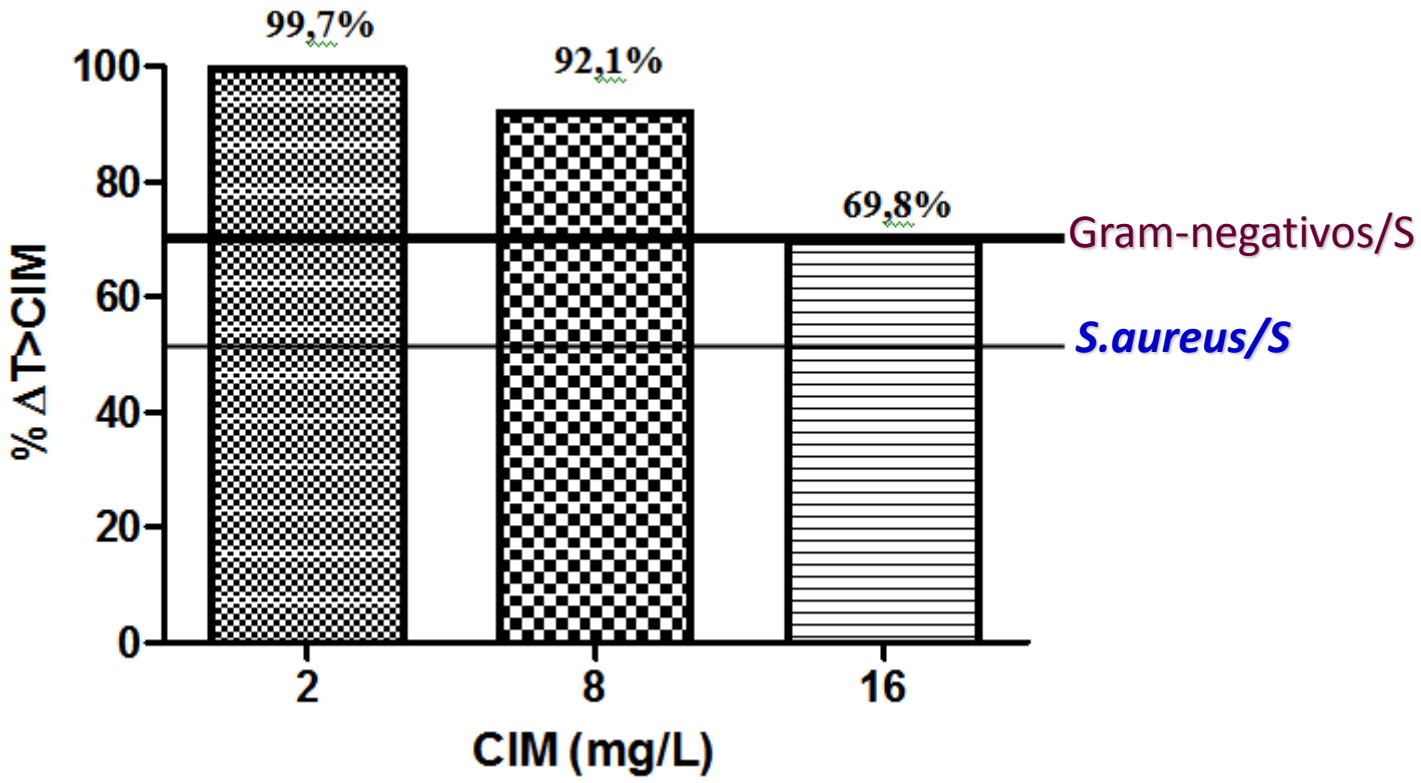
Alteração do regime de dose –Vancomicina Pediátricos



Alteração do regime de dose em pacientes de UTI (%)



PIPERACILINA – alvo PK/PD atingido



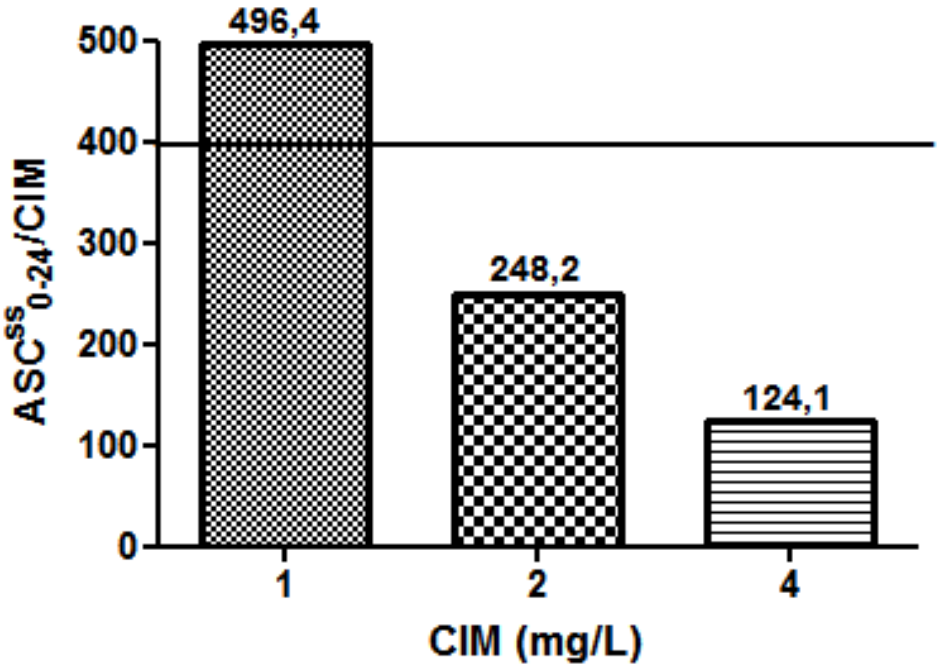
Índice de predição de eficácia pela correlação *in vivo/in vitro* % ΔT >CIM

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



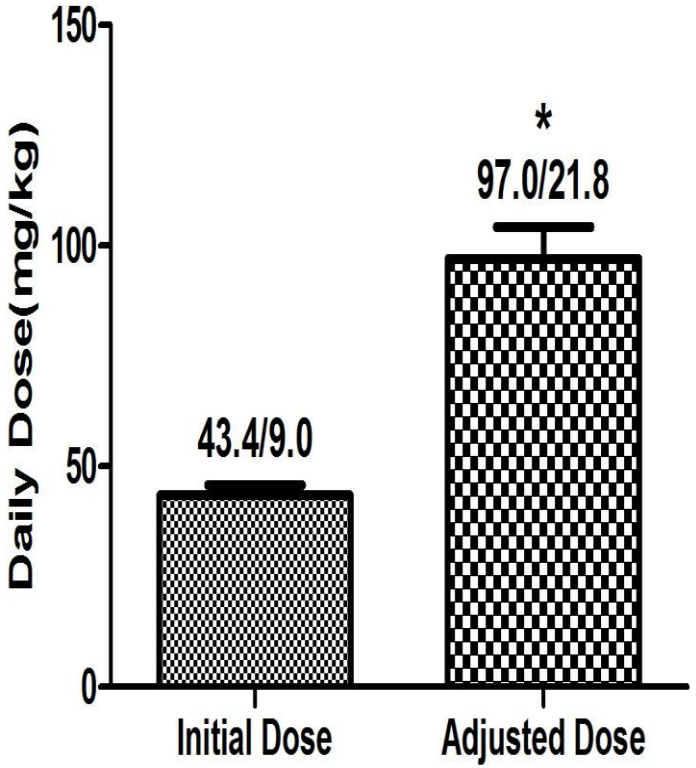
Índice de predição de eficácia pela correlação *in vivo/in vitro:* ASC$^{ss}_{0-24}$/CIM

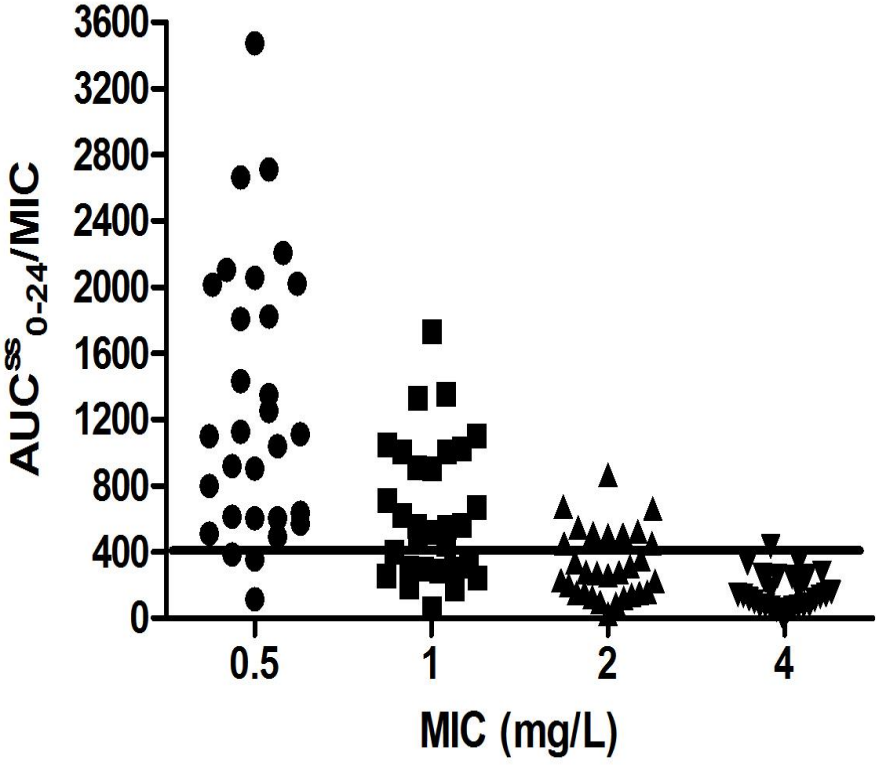
REVILLA *et. al.*, 2010 **:** ASC$^{ss}_{0-24}$/CIM >400

ASC$^{ss}_{0-24}$: área sob a curva de concentração plasmática no decurso do tempo (μg/mL.h)

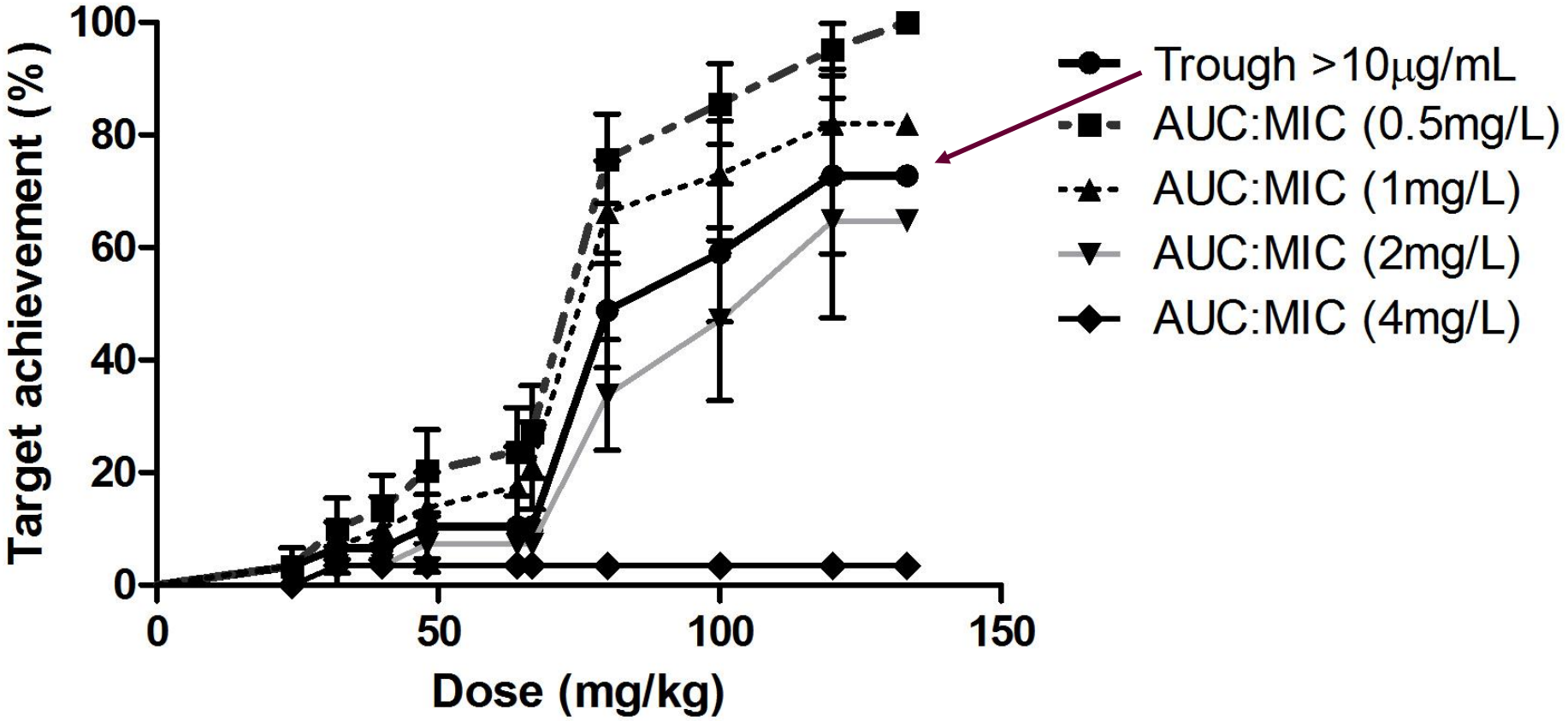
Fonte: Eucast CIM: 1mg/L (*Streptococcus ssp*), 2mg/L (*S.aureus Meticilina Resistente, Clostridium difficile*), 4mg/L (*Enterococcus faecium e Enterococcus faecalis).

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





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



Experiência entre 2008-2013 no HC FMUSP

A abordagem PK/PD sugere ser a ***única opção viável e segura*** *no controle das infecções graves de pacientes críticos,*

Justifica a alteração do regime de dose de AMs de administração sistêmica nos pacientes de UTI-Q no HC FMUSP.

Considerações finais

A abordagem PK/PD deve ser fomentada em função

1. **Redução do tempo da internação** na UTI e **alta precoce** dos pacientes para as enfermarias
2. **Redução de re-infecções** e da instalação de **imunossupressão**
3. **Redução do número de óbitos** pelo choque séptico de infecções graves
4. **Desfecho clinico atingido** pelo ajuste de dose em tempo real
5. **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 - Associacão Medica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes: Queimaduras. 2002. Disponivel em: http://www.projetodiretrizes.org.br, acessado em: 25/10/2012.

BRASIL. Resolução n 899, de29 de maio de 2003. Diário Oficial da União, Brasília, 02 de junho de 2003. Seção 1. [A Agencia Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Guia para validação de métodos analíticos e bioanaliticos. 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. Comparasion 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 carbapenemics 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 □-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. Wich 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.