

Impacto das alterações da Farmacocinética na cobertura do AM em pacientes sépticos críticos

Pediátricos

- Os resultados obtidos para o pacientes deverão ser cruzados com os **valores de referência reportados em voluntários sadios** para avaliação da extensão da alteração dos parâmetros PK no paciente.

Boeckh (1988) Vol Sadios

0,136-0,193	3,6-5,1	4,68-6,63	1,2-1,7	30-42	0,45-0,65
hora-1	horas	L/h	mL/min*kg	Litros	L/kg
kel (h-1)	t1/2	CL (L/h)	CL (mL/kg*min)	Vd (L)	Vd (L/kg)

Coleta de duas amostras sanguíneas
Ex. a partir da 3^a hora, i.é, no steady state
(equilíbrio de distribuição)

- Vancomicina: infusão de 1 hora
- Dose empírica infusão intermitente 1h
- Pacientes pediátricos: 10-15mg/kg q6h Tau: 6 horas
- Dose ajustada infusão intermitente de 1 hora
- Pacientes pediátricos: >15-20mg/kg q6h Tau: 6 hs

Abordagem PK/PD - Vancomicina

Paciente WMLS M	Idade 6 meses	Peso: 6,2kg	Altura 66cm	Scr 0,17mg/dL
-----------------	---------------	-------------	-------------	---------------

História:

Paciente com AVBEH sem Kasai em PO de transplante hepático intervivos, enxerto de 4,15% do peso (fígado reduzido). No POI evoluiu com choque hemorrágico com necessidade de laparotomia exploradora. Recebeu hemoderivados. Identificado pequenas áreas de sangramento difusos esparsas pela cavidade e grande quantidade de coágulo. Fígado de bom aspecto. Apresentava inflamação peritoneal, sem aderências ou coleções. Equipe cirúrgica optou por troca de Ampicilina + Rocefin para Meropenem + Vancomicina + Fluconazol.

Abordagem PK/PD - Vancomicina

Paciente Ped 1	M 6meses 6.2 kg 66cm WMLS Transplante hepático				
Seguimento 1_2	CLcr ml/min	Regime_dose	1ª coleta 3ª h	1ª coleta 5ª h	
S1 empirica Scr= 0,17 mg/dL	175	10mg/kg q6h	26.2 mg/L	17.1 mg/L	
S2 ajustada Scr= 0,17 mg/dL	175	15mg/kg q6h	39.3 mg/L	25.6 mg/L	
PK referência	kel (h ⁻¹)	t _{(1/2)β} (h)	CL _r (ml/min*kg)	Vd ^{ss} (L/kg)	ASC ^{ss} _{tau_} ASC ^{ss} ₀₋₂₄ (mg/L*h)
Boeck 1988	0,136-0,193	3.7-5.1	1,2-1,7	0.45-0,65	ASC ^{ss} _τ *24/τ
S1 empírica	0,213	3,25	1,1	0,30	162_647
S2 ajustada	0,214	3,23	1,1	0,29	243_972
Cobertura ALVO ASC ^{ss} ₀₋₂₄ /CIM>400 Índice de efetividade para a Vancomicina					
CIM mg/L	0,5 CLSI	1	2	4 Eucast	
S1 empírica	1295	647	324	162	
S2 ajustada	1944	972	486	243	

Abordagem PK/PD - Vancomicina

Impacto das alterações da PK na Cobertura da Vancomicina em Pediátrico

- Paciente pediátrico em PO TH intervivos: , evoluiu no POI com choque hemorrágico. Inflamação peritonial sem aderências. Equipe cirúrgica optou trocou Ampicilina +Rocefin por **Vanco-Mero-Fluco**
- ESCORES **pós-op na UTI** e Perfil inflamatório PCR 0,38 mg/l, Perfusão Lactato 9mg/dL ok (22/02) data TDM
- **22.02: choque séptico com** manutenção da estabilidade hemodinâmica. **Inflamatório:** PCR ok e leucocitose caindo
- Avaliação: dois seguimentos consecutivos do mesmo choque **função renal preservada**
- S1 – dose empírica 10mg/kg q6h garantiu cobertura contra G(+) até CIM 1mg/L **Isolados** sem isolamento
- S2 – dose ajustada 15mg/kg q6h garantiu cobertura contra G(+) até CIM 2mg/L

Abordagem PK/PD - Vancomicina

Conclusão: **Alteração na PK: redução Vd na mesma proporção encurtamento da meia vida** impactaram a cobertura (S1_2), até CIM 1 mg/L após 40mg/kg dia, estendendo para CIM 2 mg/L após dose 60mg/kg dia.

<u>CONCLUSÃO</u>	<u>Desfecho alta UTI</u>	<u>25/02</u>
-------------------------	---------------------------------	---------------------

Abordagem PK/PD - Vancomicina

- INICIA
- Planejamento e realização de coletas_equipe
- Realização da quantificação do analito_Lab.
- Estimativa da PK após administração sistêmica intermitente
- C_0 intercepto
- Taxa de eliminação k_{el}
- Meia vida biológica $t_{(1/2)\beta}$
- Depuração total corporal CL_T
- Volume aparente de distribuição Vd^{ss}

Resultados da PK - Vancomicina

- Cálculo do C0, Pico e Vale a partir da equação
 - $C_t = C_0 * \text{EXP}(-k_{el} * t)$
- Necessitamos do k_{el}
- Estimativa do k_{el} a partir de duas coletas 1 e 2
C1:T1 e C2:T2
 - $k_{el} = (\text{LN}(C1) - \text{LN}(C2)) / (T1 - T2)$

Estimativa do C_0

- Uma vez estimado o k_{el} podemos estimar o C_0
- A partir da equação da exponencial estima-se o C_0
 - $C_0 = C_1 / \text{EXP}(-k_{el} * t_1)$

Estimativa do Pico e Vale

- Uma vez obtido k_{el} e C_0 estimam-se **Pico e Vale**

- $C_{pico} = C_0 * EXP(-k_{el} * t_{pico})$ mg/L

- $C_{vale} = C_0 * EXP(-k_{el} * t_{vale})$ mg/L

Estimativa da PK - Parâmetros que dependem da reta de eliminação

- Taxa de eliminação expressa a inclinação da reta de decaimento
- $k_{el} = (\ln(C_{pico}) - \ln(C_{vale})) / (T_{pico} - T_{vale})$ hora⁻¹

Estimativa da PK - Parâmetros que dependem da reta de eliminação

- Meia vida biológica

- $t_{(1/2)\beta} = 0,693/k_{el}$ hora

Estimativa da PK – Depuração total corporal

clearance plasmático ou *clearance* sérico

- Volume hipotético de sangue depurado na unidade de tempo
 - $CL_T = \text{Dose } \tau / ASC^{ss} \tau$ Litro/hora

Estimativa da PK

Volume aparente de distribuição

- Volume hipotético de fluido extravasal capaz de sequestrar o agente terapêutico da corrente circulatória

- $V_d^{ss} = CL_T / k_{el}$ Litros