

Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica

Notions of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, and their use in medical practice

Marília Pinto Federico¹, Renata Akemi Prieto Sakata², Paula Figueiredo Carvalho Pinto², Guilherme Henrique Campos Furtado²

Recebido da Universidade Federal de São Paulo, SP.

RESUMO

Foram revisados os parâmetros ou índices farmacocinéticos e farmacodinâmicos, com o objetivo de enfatizar sua importância como ferramenta de otimização da terapia antimicrobiana na prática médica. Destacam-se a ligação proteica, o *clearance* e o volume de distribuição da droga como parâmetros farmacocinéticos fundamentais, que podem ser alterados pelas características dos pacientes e da infecção. Foram apresentados ainda os parâmetros farmacodinâmicos (concentração máxima/concentração inibitória mínima, tempo > concentração inibitória mínima e área sob a curva/concentração inibitória mínima), que representam a relação dose-resposta e são determinantes para a eficácia terapêutica das drogas anti-infecciosas, considerando a dinâmica bactericida/bacteriostática dos diferentes grupos farmacológicos. Discutiu-se ainda o modelo matemático preditor de resultados prováveis para desfechos de tratamentos, como o método de Monte Carlo. Para finalizar, os índices farmacocinéticos e farmacodinâmicos foram apontados como estratégia de racionalização de antimicrobianos e redução da resistência bacteriana.

Descritores: Antibacterianos/farmacologia; Antibacterianos/farmacocinética; Infecções bacterianas; Prescrições

ABSTRACT

The pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters were reviewed with the objective to emphasise their importance as tools for optimizing antimicrobial therapies in medical practice. The protein binding, clearance and drug distribution volume

are highlighted as fundamental pharmacokinetic parameters that can be altered according to the characteristics of the patient or infection. We present the pharmacodynamic parameters (maximum concentration/minimal inhibitory concentration, time > minimal inhibitory concentration, and area under the curve/minimal inhibitory concentration) that represent the dose-response ratio and are determinants for the therapeutic efficacy of the antimicrobial drugs, considering the bactericidal/bacteriostatic dynamics of the different pharmacological groups. We also commented on the predictive mathematical model for probable results for treatment outcomes, such as Monte Carlo method. Finally, the pharmacokinetic and pharmacodynamics indexes were shown as a strategy for antimicrobial rationalization and reduction of bacterial resistance.

Keywords: Anti-bacterial agents/pharmacology; Anti-bacterial agents/pharmacokinetics; Bacterial infection; Prescriptions

INTRODUÇÃO

Para a Organização Mundial da Saúde, a principal causa de resistência bacteriana é o consumo excessivo de antimicrobianos, que aumenta a pressão seletiva em benefício dos microrganismos farmacoresistentes.⁽¹⁾ Assim, o uso adequado desse grupo farmacológico, como estratégia de promoção da saúde, é imprescindível para melhorar a situação preocupante de resistência bacteriana que se apresenta no cenário mundial.

A terapia bem-sucedida com antibióticos em doentes em estado grave requer concentrações suficientes do fármaco no local da infecção para inibir o crescimento bacteriano. Para uma antibioticoterapia ideal, é importante considerar os parâmetros ou índices farmacocinéticos e farmacodinâmicos (PK/PD), que representam a relação entre a exposição aos antibióticos e o alcance dos efeitos terapêuticos,⁽²⁾ ou seja, a relação dose-concentração-resposta dos fármacos.⁽³⁾

Os termos farmacocinético e farmacodinâmico são oriundos das palavras *pharmacokinetic* e *pharmacodynamic*, e foram introduzidos na literatura científica na década de 1950, quando Harry Eagle verificou uma melhor atividade antimicrobiana da penicilina, quando esta permanecia mais tempo no sangue, em uma concentração acima da concentração inibitória mínima (CIM).⁽⁴⁾

A eficácia terapêutica dos antimicrobianos não é baseada apenas nos testes de sensibilidade (potência *in vitro*),⁽⁵⁾ mas também

1. Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, BA, Brasil.

2. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 06/07/2015 – Data de aceite: 15/07/2015

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Guilherme Henrique Campos Furtado
Rua Napoleão de Barros, 690 – 2º andar – Vila Clementino
CEP: 040024-002 – São Paulo, SP, Brasil
Tel./Fax: 5576-4463 – E-mail: mfederico@uol.com.br

nos índices PK/PD (exposição *in vivo*), ou seja, na capacidade da droga ter menor indução de citocinas e menor indução de resistência bacteriana *in vivo*. Essas referências devem ser utilizadas na prática clínica, para nortear a terapia antimicrobiana, empírica ou dirigida, e minimizar a toxicidade dos fármacos.

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

A farmacocinética é o estudo quantitativo do desenvolvimento temporal dos processos de absorção, distribuição, metabolização ou biotransformação e excreção dos fármacos,⁽⁶⁾ que acontecem em sequência e simultaneamente, e que determinam uma curva concentração-tempo.

Os parâmetros farmacocinéticos de maior relevância são: o pico plasmático, que representa a concentração máxima (C_{max}); a meia-vida ($t_{1/2}$), que é o tempo que uma droga leva para reduzir sua concentração plasmática à metade, independe da dose administrada; e a área sob curva (AUC, do inglês *area under the curve*),⁽⁷⁾ que representa a medida fiel da quantidade da droga que penetra no sangue.

Ademais, também é importante ter informações sobre a ligação proteica, o volume de distribuição (Vd) e o *clearance* dos antimicrobianos, pois as condições fisiopatológicas dos pacientes graves podem alterar esses parâmetros farmacocinéticos e comprometer o desfecho clínico.

LIGAÇÃO PROTEICA

As drogas necessitam se ligar às proteínas para circularem no organismo e a fração livre (não ligada à proteína) é a responsável por sua eficácia farmacológica e toxicidade, além de ser a fração disponível para a depuração, por meio de vias de eliminação. Usando princípios estabelecidos de PK, o aumento da droga livre deve resultar em um Vd maior, como observado nos beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e glicopeptídeos.⁽⁸⁾

Estudo envolvendo 450 pacientes na Europa detectou alta variabilidade da fração livre da teicoplanina em pacientes graves, principalmente nos que apresentavam hipoalbuminemia.⁽⁹⁾ Tal situação reforça a necessidade de se individualizar a antibioticoterapia, pois cada paciente apresenta características particulares.

VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

As propriedades físico-químicas dos fármacos, incluindo peso molecular, grau de ionização, ligação às proteínas e lipo e hidrossolubilidade, são fatores determinantes na distribuição dos antibióticos.⁽¹⁰⁾ O Vd da droga pode ser aumentado por sua lipossolubilidade e, quando isso acontece, indica uma alta concentração tecidual e baixa concentração plasmática.

Os antimicrobianos lipofílicos, como fluoroquinolonas, tigeciclina e macrolídeos, possuem um grande Vd, com boa penetração intracelular e nos tecidos. Já os hidrofílicos com menor Vd, como os betalactâmicos, aminoglicosídeos, glicopeptídeos e oxazolidinonas, são distribuídos principalmente no espaço extracelular. No entanto, alguns estudos já demonstraram aumento no Vd dos aminoglicosídeos, beta-lactâmicos, daptomicina e glicopeptídeos quando administrados em pacientes graves.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

O volume de distribuição da droga fornece a informação sobre seu poder de penetração no organismo, ou seja, se a mesma será capaz de chegar ao sítio da infecção com uma concentração adequada para combater o microrganismo.

Drogas lipofílicas apresentam melhor penetração no sistema nervoso central que as hidrofílicas. No entanto, o estado infeccioso nesse sítio aumenta a solubilidade de alguns fármacos hidrofílicos, favorecendo sua penetração, porém estes devem ser administrados em dose máxima para uma boa resposta terapêutica.⁽⁷⁾ Em outros sítios especializados, como pulmão, próstata e osso também devem ser utilizadas doses máximas para as drogas com pouca penetração.

CLEARANCE

Muitos antibióticos prescritos comumente são eliminados/depurados do organismo por meio da eliminação renal, incluindo beta-lactâmicos,⁽¹⁵⁾ aminoglicosídeos⁽¹⁶⁾ e vancomicina⁽¹⁷⁾ (hidrofílicos), enquanto que os lipofílicos têm *clearance* predominantemente hepático.⁽¹⁸⁾ Logo, no caso de pacientes com insuficiência renal ou hepática, pode haver aumento da concentração plasmática, em consequência de menor depuração das drogas excretadas por essas vias.

A terapia de substituição renal intermitente ou contínua aplicada na insuficiência renal aguda confunde significativamente a dosagem de antibióticos. A farmacocinética das drogas nesses pacientes é altamente variável e regimes de dosagem relevantes para a prática institucional devem ser estabelecidos. Dados atuais sugerem que a dose para beta-lactâmicos deve ser semelhante à dose empregada em pacientes com função renal normal, nas primeiras 48 horas de tratamento.⁽¹⁹⁾

No caso de pacientes submetidos à hemodiálise, é importante saber que algumas drogas não necessitam de suplementação de dose após o procedimento, tal como a polimixina B, moxifloxacina e a levofloxacina.⁽²⁰⁾ Também é recomendável conhecer quais as drogas que passam pela membrana filtrante do equipamento de hemodiálise utilizado na unidade, para identificar a necessidade de se fazer ou não sua suplementação.

Para as drogas com eliminação mista, ou seja, excretadas pelo rim e pelo fígado, como é o caso da ceftriaxona, geralmente não há necessidade de ajuste posológico na insuficiência renal ou hepática, pois, na falta de um órgão excretor, há aumento compensatório da eliminação da droga por outro órgão excretor.⁽⁷⁾

PARÂMETROS FARMACODINÂMICOS

A farmacodinâmica, que estuda a dose-resposta, apresenta a relação entre o perfil farmacocinético do antimicrobiano e a suscetibilidade *in vitro* do patógeno, sendo que a curva concentração-tempo é determinada em função da concentração inibitória mínima (CIM), que é a concentração do antimicrobiano capaz de inibir ou eliminar a bactéria. Os parâmetros farmacodinâmicos são expressos em função da CIM: C_{max}/CIM, AUC/CIM e T>CIM (Figura 1).⁽⁷⁾

Tais parâmetros também são descritos como *f*C_{max}/CIM, *f*AUC/CIM e *f*T>CIM, sendo que o uso do prefixo *f* indica

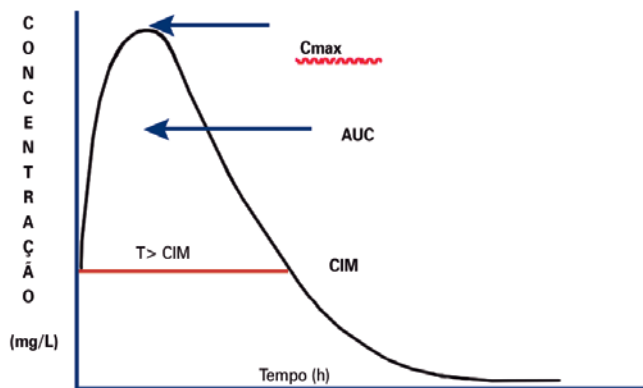


Figura 1. Parâmetros farmacodinâmicos dos antimicrobianos. Cmax: concentração máxima; AUC: área sob a curva; T: tempo; CIM: concentração inibitória mínima. Fonte: adaptado de ANVISA.⁽²⁰⁾

que os valores para os índices PK/PD foram calculados considerando-se a fração da droga não ligada às proteínas (fração livre), responsável por sua ação terapêutica.⁽²¹⁾

Para que um antimicrobiano exerça sua atividade terapêutica, é necessário que, quando atingir o sítio de ligação, esteja em uma concentração acima da CIM, suficiente para eliminar o microrganismo. Para tanto, os índices de PK/PD devem ser utilizados com o objetivo de otimizar a atuação do antimicrobiano e reduzir rapidamente a carga bacteriana, com consequente redução da exposição ao antimicrobiano e do risco da ocorrência de resistência.⁽²²⁾

DINÂMICA BACTERICIDA/BACTERIOSTÁTICA

Cada grupo farmacológico de antimicrobiano possui um mecanismo de ação peculiar, e os parâmetros farmacodinâmicos ótimos dessas drogas devem ser apreciados com a finalidade de se obter a melhor eficácia terapêutica.

Aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina), lipopeptídeos (daptomicina) e nitroimidazólico (metronidazol), dentre outros, têm ação bactericida concentração-dependente, e sua capacidade bactericida é mais eficaz quando são utilizadas concentrações mais elevadas, principalmente em infecções com alta carga bacteriana. O pico e, posteriormente, a AUC alcançados estão relacionados com o sucesso clínico, mesmo depois da queda das concentrações a níveis menores que a CIM, quando não há crescimento bacteriano significativo, devido ao seu efeito pós-antibiótico.⁽⁷⁾

Apesar da falta de consenso, a administração de aminoglicosídeos em dose única diária parece mostrar melhor eficácia terapêutica quando comparada às doses fracionadas, visto que possibilita aumentar a relação Cmax/CIM.^(7,22,23) No entanto, para a endocardite e a neutropenia, o uso de múltiplas doses ainda é recomendado.⁽¹⁸⁾

O parâmetro farmacodinâmico ótimo para os beta-lactâmicos é $T > CIM$, ou seja, sua eficácia máxima se dá quando o microrganismo fica exposto por um tempo prolongado com uma concentração em torno de quatro vezes acima da CIM no sítio da infecção; por este motivo, recomenda-se a infusão prolongada.^(7,22)

O uso de meropenem em infusão prolongada entre pacientes com pneumonia relacionada à ventilação mecânica (PAV) resultou em taxas de cura maiores quando comparado com infusão intermitente,⁽²⁴⁾ ratificando a relação tempo-dependência dessa droga. Vale lembrar que, devido à instabilidade do medicamento, é recomendável infundir os carbapenêmicos em até 2 a 3 horas.⁽²⁵⁾

Resultados favoráveis também foram achados em relação à piperacilina+tazobactam. A mortalidade entre pacientes graves infectados com *Pseudomonas aeruginosa* foi menor quando utilizada a infusão de 4 horas.⁽²⁶⁾

Quando utilizada a infusão prolongada, a porcentagem de tempo do intervalo da dose que o nível sérico do fármaco livre deve exceder a CIM ($fT > CIM$), para obter uma máxima eficácia bactericida, é de, no mínimo, 60 a 70% para as cefalosporinas, 50% para as penicilinas e 40% para os carbapenêmicos.⁽²⁷⁾

Manter a concentração da droga suficiente ao longo do intervalo de dosagem representa uma abordagem lógica, ao prescrever drogas tempo-dependentes.⁽²⁸⁾ As opções incluem administração mais frequente ou uso de infusões contínuas ou prolongadas. Para a administração intermitente, os intervalos entre as doses são determinados pela depuração de drogas, que, muitas vezes, é fortemente influenciada pela função renal.^(29,30)

No entanto, segundo a opinião de alguns pesquisadores, ainda não há consenso em relação ao modo de infusão, visto que as evidências disponíveis não são suficientes para generalizar essa prática para todos os pacientes, pois os estudos retrospectivos sinalizam que os maiores benefícios foram observados entre pacientes graves.⁽³¹⁾

Os antimicrobianos com parâmetro farmacodinâmico ótimo demonstrado pela AUC/CIM apresentam atividade terapêutica concentração-dependente com tempo-dependência, ou seja, concentração elevada dependente do tempo. Essa situação foi observada entre as fluoroquinolonas, que, com uma AUC/CIM igual a 125 ou 250, promoveu a lise bacteriana em aproximadamente 7 dias, mas, quando essa relação aumentou para valores superiores (>250), a erradicação aconteceu em cerca de 2 dias.⁽³²⁾

O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é um dos patógenos mais frequentes em infecções da corrente sanguínea e endocardite infecciosa. O antimicrobiano de primeira escolha para essas infecções é a vancomicina, sendo recomendada uma relação AUC 24 horas/CIM > 400 para alcançar a eficácia clínica.⁽³³⁾

Também há registro na literatura que a relação de vancomicina AUC/CIM > 373 , no prazo de 96 horas, esteve associada com a redução de mortalidade em infecções pelo *S. aureus* em bacteremias. Todavia, os autores concluíram que a grande variabilidade dos resultados em estudos semelhantes aponta para a possibilidade de que a relação entre a AUC da vancomicina e a CIM pode diferir nos desfechos observados, a depender do tipo e do local da infecção.⁽³⁴⁾

DOSE DE ATAQUE

As doses de ataque são utilizadas principalmente para garantir que as concentrações terapêuticas sejam alcançadas rapidamente, promovendo rápido efeito bactericida. Matematicamente,

mente, esta dose é expressa como o produto da concentração plasmática desejado pelo aparente V_d .⁽²⁾

Em estudos com aminoglicosídeos, foi verificado que a relação C_{max}/CIM com valores altos estava fortemente associada com o sucesso terapêutico.⁽³⁵⁾ Em pacientes com função renal normal, a dose ajustada ao peso é uma medida obrigatória para se garantir o alcance do parâmetro farmacodinâmico ótimo.⁽³⁶⁾

MÉTODO DE MONTE CARLO

Alguns modelos matemáticos podem ser empregados para análise de probabilidades de diferentes abordagens terapêuticas e para auxiliar na tomada de decisão, utilizando os índices PK/PD.

O método de Monte Carlo é um desses modelos e se caracteriza essencialmente pelo uso de um *software* que, com plataformas de simulação, expande o tamanho da amostra de um estudo e fornece previsões dos resultados prováveis para o desfecho do tratamento ou, mais precisamente, o alvo terapêutico, considerando situações diversas, como alterações de dose ou frequência da droga.

No contexto da administração de antibióticos, os principais requisitos para executar o método de Monte Carlo são um modelo farmacocinético bem avaliado e robusto, com a distribuição definida e a covariância dos parâmetros farmacocinéticos; um modelo de covariável que forneça informações sobre a forma como os parâmetros farmacocinéticos mudam, em relação aos sinais, sintomas e dados demográficos do paciente; e um modelo farmacodinâmico, com uma inter-relação definida entre farmacocinética e farmacodinâmica.⁽³⁷⁾

Um exemplo de utilização dessa ferramenta para avaliação do uso de antimicrobianos é o estudo conduzido pela Universidade do Estado de Ohio, que desenvolveu um modelo farmacocinético e utilizou o método de Monte Carlo para avaliar a capacidade de cefepime e carbapenêmicos (meropenem, imipenem e doripenem) atingirem atividade bactericida contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. Dentre os resultados, foi encontrado que a dose padrão de cefepime utilizada na instituição (2g a cada 12 horas, infusão rápida) atingiu apenas 78% da fração cumulativa de resposta. A fração cumulativa de resposta é a probabilidade de que o regime proposto atinja o alvo farmacodinâmico na totalidade das cepas em estudo. Portanto, apesar de 91% das cepas de *Pseudomonas aeruginosa* em questão serem sensíveis a cefepime, o método de Monte Carlo mostrou que este esquema terapêutico não possuía alta probabilidade de atingir o alvo para todos os valores de CIM considerados.⁽³⁸⁾ Estudos conduzidos no Canadá e na China também demonstram a aplicabilidade do método na otimização do uso de antimicrobianos.^(39,40)

CONCLUSÃO

Os parâmetros ou índices farmacocinéticos e farmacodinâmicos constituem importante estratégia para a racionalização de antimicrobianos e a consequente redução da resistência bacteriana.

Não existe uma “receita universal” para se determinar qual é o melhor fármaco anti-infeccioso e sua posologia ótima, pois

esse processo é dinâmico e dependente diretamente das características do paciente e do agente etiológico.

No entanto, utilizar essa ferramenta é uma opção que se tem para escolher com maior fundamentação a droga mais indicada e como esta deve ser administrada, de modo que a terapia antimicrobiana seja otimizada.

Visto que as particularidades dos pacientes podem alterar a farmacocinética das drogas, interferindo também na relação farmacocinético/farmacodinâmico, é recomendável que as informações sobre os medicamentos sejam utilizadas no cotidiano da prática médica à beira do leito, possibilitando, desse modo, que seja feita uma terapia antimicrobiana individualizada, gerando melhores desfechos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia mundial para contener la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Ginebra: OMS; 2001 [citado 2016 Feb 9]. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/SpGlobal2.pdf>
2. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in critically ill. *Int Care Med*. 2013; 39(12):2070-82.
3. Meibohm B, Derendorf H. Conceitos básicos de farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) modelagem. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1997;35(10):401-13.
4. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. *Am J Med*. 1950;9:280-99.
5. Santos Filho L, Kuti JL, Nicolau DP. Employing pharmacokinetic and pharmacodynamic principles to optimize antimicrobial treatment in the face of emerging resistance. *Braz J Microbiol*. 2007; 38(2):183-93.
6. Barcellos NMS. Farmacocinética. In: Gomes MJ, Reis AM (organizadores). Ciências farmacêuticas. Uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2001. p.125-146.
7. Beltrán BC. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. *Rev Chil Infectol*. 2004;21(Suppl 1):39-44.
8. Nix DE, Goodwin SD, Peloquin CA, Rotella DL, Schentag JJ. Antibiotic tissue penetration and its relevance: impact of tissue penetration on infection response. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(10):1953-9.
9. Roberts JA, Stove V, De Waele JJ, Sipinkoski B, McWhinney B, Ungerer JP, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study Authors. Variability in protein binding of teicoplanin and achievement of therapeutic drug monitoring targets in critically ill patients: Lessons from the DALI Study. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(5):423-30.
10. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Get smart for healthcare [Internet]. [cited 2016 Feb 9]. Available from: http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/ha/12steps_HA.htm
11. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruijning HA. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Int Care Med*. 2002;28(7):936-42.
12. Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong EL, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(4):421-9.
13. Mohr JF 3rd, Ostrosky-Zeichner L, Wainright DJ, Parks DH, Hollenbeck TC. Pharmacokinetic evaluation of single dose intravenous daptomycin in patients with thermal burn injury. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(5):1891-3.

14. del Mar Fernández de Gatta Garcia M1, Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Int Care Med*. 2007;33(2):279-85.
15. Conil JM, Georges B, Fourcade O, Seguin T, Houin G, Saivin S. Intermittent administration of ceftazidime to burns patients: influence of glomerular filtration. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45(3):133-42.
16. Conil JM, Georges B, Breden A, Segonds C, Lavit M, Seguin T, et al. Increased amikacin dosage requirements in burn patients. *Antimicrob Agents*. 2006;28(3):226-30.
17. Pea F, Porreca L, Baraldo M, Furlanut M. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45(3):329-35.
18. Roberts JA, Lipman. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *J Crit Care Med*. 2009;37(3):840-51; quiz 859.
19. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, De Backer D, Macours P, Vincent JL, Jacobs F. Recommended betalactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care*. 2011;15:R137.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Uso de antimicrobianos em populações especiais. Brasília, DF: Anvisa; 2008 [citado 2016 Fev 9]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo4/doses_renal.htm
21. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(5):601-7.
22. Lisboa T, Nagel F. Infecção por patógenos multi-resistentes na UTI: como escapar? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(2):120-4
23. Aliño Santiago M, López Esquirol J, Navarro Fernández R, Duperval Maletá P. [Aminoglycosides: a present look based on their history]. *Rev Cubana Pediatr [Internet]*. 2007 [citado 2016 Fev 9];79(2). Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312007000200009&lng=es
24. Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, Jimenez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to Gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother*. 2006;40(2):219-23.
25. dos Santos RP, Nagel F, Gastal SL, Sander GB, Jacobi TS, Konkewicz LR, et al. Política de Antimicrobianos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – 2010. Comissão De Controle De Infecção Hospitalar. *Rev HCPA*. 2010;30(1):13-21.
26. Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: Clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):357-63.
27. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(4):289-300
28. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(4):345-51
29. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermitente bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(1):142-50.
30. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(1):11-8.
31. Mah GT, Mabasa VH, Chow I, Ensom MH. Evaluating outcomes associated with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother*. 2012;46(2):265-75
32. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(5):1073-81
33. Brown J, Brown K, Forrest A. Vancomycin AUC₂₄/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its association with attributable mortality during hospitalization. *Agentes Antimicrob Chemother*. 2012;56(2):634-8.
34. NE, Turnidge JD, WJ, Robinson JO, TM, MV et al. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1654-63.
35. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis*. 1987;155(1):93-9
36. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(3):623-9.
37. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(2):227-31.
38. Goff DA, Nicolau DP. When pharmacodynamics trump costs: an antimicrobial stewardship program's approach to selecting optimal antimicrobial agents. *Clin Ther*. 2013;35(6):766-71.
39. Zelenitsky SA, Rubinstein E, Ariano RE, Zhanel GG; Canadian Antimicrobial Resistance Alliance. Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and MIC distributions to assess changing antimicrobial activity against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* causing infections in Canada hospitals (CANWARD). *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(Suppl 1):i67-72.
40. Wang T, Chen S, Sun J, Cai J, Cheng X, Dong H, et al. Identification of factors influencing the pharmacokinetics of voriconazole and the optimization of dosage regimens based on Monte Carlo Simulation in patients with invasive fungal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(2):463-70.