

Dose máxima dos antimicrobianos em sepse ou choque séptico

Evidências que justificam meropeném em dose otimizada

Por Dr. James Albiero, CRF 9-4855

A sepse, com ou sem choque séptico, é uma síndrome clínica grave desencadeada por infecção e responsável por altas taxas de morbidade e mortalidade. Já tivemos muitos estudos e avanços no tratamento da sepse nas últimas décadas e os antimicrobianos continuam sendo o principal pilar no tratamento da doença, desde que usados apropriadamente, com a seleção de um agente eficaz e administrado em dose adequada nos primeiros sinais e sintomas da doença¹⁻³.

Um regime de doses adequado é fator crucial para o sucesso terapêutico, mas defini-lo corretamente é desafiador, já que pacientes com sepse ou choque séptico apresentam farmacocinética bastante variável e instável, como também, raramente fazem parte da fase dos estudos pivotais que definem posologias⁴. Meropeném é um antimicrobiano de amplo espectro, hidrofílico, frequentemente utilizado nas unidades de terapia intensiva, de concentração sérica bastante variável na sepse, necessitando assim considerar vários fatores para definir sua posologia⁵.

A NECESSIDADE DE DOSE OTIMIZADA DOS ANTIMICROBIANOS

O objetivo da posologia antimicrobiana é fornecer concentração plasmática capaz de eliminar o patógeno no sítio de infecção, direcionada por índices de farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD). A regularidade na administração das doses é outro fator preponderante para a eficácia do tratamento em pacientes não graves, com farmacocinética conservada. Entretanto, para pacientes com sepse em que as concentrações séricas do agente variam durante o tratamento, torna-se um grande desafio definir uma posologia eficaz devido às seguintes razões⁶⁻¹⁰:

- Pacientes graves raramente participam dos estudos que definem as posologias regulares⁷.
- Aumentos no volume de distribuição (VD) e Clearance (CLR), principalmente no início da sepse (24 - 48 horas), reduzem as concentrações sobretudo dos agentes hidrofílicos, como β -lactâmicos, glicopeptídeos e aminoglicosídeos **figura 01**^{8,10}.
- A hipoalbuminemia, comum na sepse, causa maior distribuição e excreção dos agentes, particularmente daqueles altamente ligados à albumina⁶.
- Os fármacos inotrópicos aumentam o débito cardíaco, causando maior excreção renal⁶.
- A infusão de grandes volumes de cristaloides aumenta o volume de distribuição, sobretudo dos antimicrobianos hidrofílicos⁶.
- A hipoperfusão da microcirculação exige maiores concentrações do agente para compensá-la⁶.
- A presença de patógenos menos suscetíveis em infecções de origem hospitalar⁶.
- A posologia ideal deve proporcionar concentração plasmática suficiente para a eficácia terapêutica, sem causar toxicidade ou gerar concentrações subterapêuticas, ineficazes, que podem selecionar patógenos resistentes⁶.

Volume de Distribuição (VD)

Concentração Sérica do Antimicrobiano

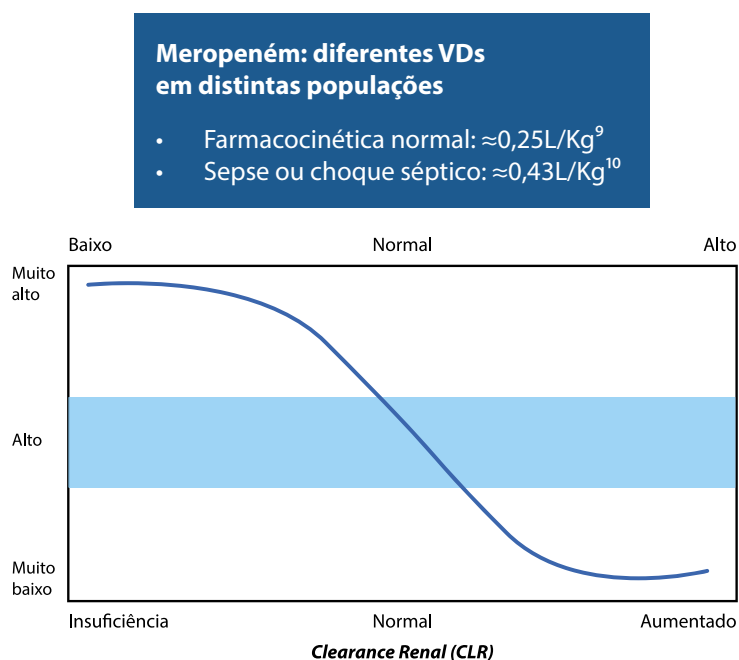


Figura 01: Adaptado de Blot SI et al. Ilustração da influência do VD e CLR aumentados reduzindo a concentração sérica do antimicrobiano hidrofílico (linha azul). Faixa azulada representa a concentração alvo⁸.

O meropeném faz parte dos agentes hidrofílicos, excretado pela via renal e, portanto, sofre redução das concentrações plasmáticas em pacientes com VD e CLR aumentados. Esse agente é bastante utilizado nas UTIs para tratar infecções graves em vários sítios de infecção, e embora tenham sido desenvolvidos novos antimicrobianos (β -lactâmicos + Inibidor de β -lactamase) nos últimos anos, nenhum conseguiu demonstrar superioridade ao meropeném⁵.

Conforme o BrCast, bacilos Gram negativos (BGN) sensíveis ao meropeném apresentam concentração inibitória mínima (CIM) $\geq 2\text{mcg/mL}$, Intermediário $4\text{-}8\text{mcg/mL}$ e Resistente $>8\text{mcg/mL}$ ¹¹.

Sua ação farmacodinâmica é tempo dependente ($T > \text{CIM}$), com índice de PK/PD preditivo de eficácia em pacientes graves ($\%fT > \text{CIM} = 80 - 100\%$), significando que regimes de doses com máxima atividade bactericida são as que fornecem ao paciente concentrações superiores à CIM por 80% a 100% do período entre as doses⁴.

Estudos em pacientes de UTI mostram que antimicrobianos β -lactâmicos, incluindo o meropeném, quando administrados por infusão estendida ou por infusão contínua nas doses de manutenção, aumentam a penetração tecidual, ampliam a exposição efetiva e a cobertura farmacodinâmica, resultando em maiores taxas de cura clínica e redução de mortalidade^{3,12-13}.

Suas posologias aprovadas são de 0,5 g a 2,0 g de 8/8h para pacientes com função renal normal. Porém, esses regimes de dose não foram avaliados e planejados para pacientes com farmacocinética variável, como aqueles em sepse ou choque séptico^{7,8}.

Diante das incertezas se as posologias aprovadas do meropeném fornecem valores farmacodinâmicos preditivos de eficácia ($\%fT > \text{CIM}: \geq 80\%$), para pacientes com sepse ou choque séptico, foram realizados estudos clínicos farmacodinâmicos comparando regimes de doses, formas de administração (bolus ou infusão estendida) e direcionados a várias CIMs de BGNs, usando dados farmacocinéticos dessa população colhidos nas primeiras 24 horas de tratamento, como no exemplo a seguir:

Foi realizado um estudo com 9 pacientes em sepse ou choque séptico recebendo meropeném em monoterapia ou terapia combinada, com coleta de sangue nas primeiras 24 horas de terapia fase inicial da sepse para analisar o impacto no CLR e VD, e posterior avaliação por simulação de Monte Carlo (SMC), analisando se as posologias aprovadas alcançam o alvo farmacodinâmico ($\%fT > \text{CIM}: \geq 80\%$).

Para a avaliação, foi simulada uma população de 10.000 pacientes na fase inicial da sepse, sendo consideradas adequadas os regimes de doses com ($\%fT > \text{CIM}: \geq 80\%$ na $\text{CIM} \geq 2\text{mcg/mL}$) para $\geq 90\%$ dessa população (≥ 9.000). Seus

resultados demonstrados na **tabela 01 e figura 02** mostram que as doses de 1 g 8/8h (infusão em 1h) alcançam apenas CIMs $\leq 0,25$ mcg/mL, e somente doses de 2 g 8/8h (infusão em 4h) alcançaram PTA $> 90\%$ para patógenos CIM = 2mcg/mL (*breakpoint* sensível). Os resultados sugerem que o tratamento para pacientes com sepse ou choque séptico sem disfunção renal usando meropeném deve ser iniciado com dose máxima (2 g), administrado em bolus (infusão em ≤ 1 h) e continuado com doses de 2 g 8/8h administradas por infusão estendida¹⁴.

Probabilidade de atingir o alvo (% $fT > CIM: \geq 80\%$) dos regimes de doses aprovadas para o meropeném em pacientes com sepse ou choque séptico.

CIM mcg/ML	PTA - Probabilidade de alcançar o alvo (%/T>CIM $\geq 80\%$) 80% $fT > MIC$					
	Infusão (1h)			Infusão (4h)		
	0,5 g	1 g	2 g	0,5 g	1 g	2 g
0,125	93,23	95,26	96,80	98,61	99,29	99,57
0,25	89,73	92,91	95,20	97,41	98,58	99,23
0,5	84,01	89,46	93,11	94,41	97,19	98,53
1	75,22	83,89	89,73	88,55	94,49	97,31
2	60,47	74,43	84,32	74,69	88,49	94,72
4	37,44	59,51	75,19	45,36	74,63	88,64
8	11,04	36,54	60,13	9,02	45,49	75,08
16	0,72	11,31	37,27	0,11	8,79	45,95
32	0,01	0,67	11,83	0,00	0,10	8,70
64	0,00	0,00	0,66	0,00	0,00	0,09

Tabela 01: Adaptado de Jaruratanasirikul et al. Destacado em azul escuro: maior valor de CIM (0,25 mcg/mL) alcançado pela posologia 1 g 8/8h (inf1h); Destacado em azul claro: maior valor de CIM (2,0 mcg/mL-breakpoint BrCast) alcançado pela posologia 2 g 8/8h (inf 4h).¹⁴

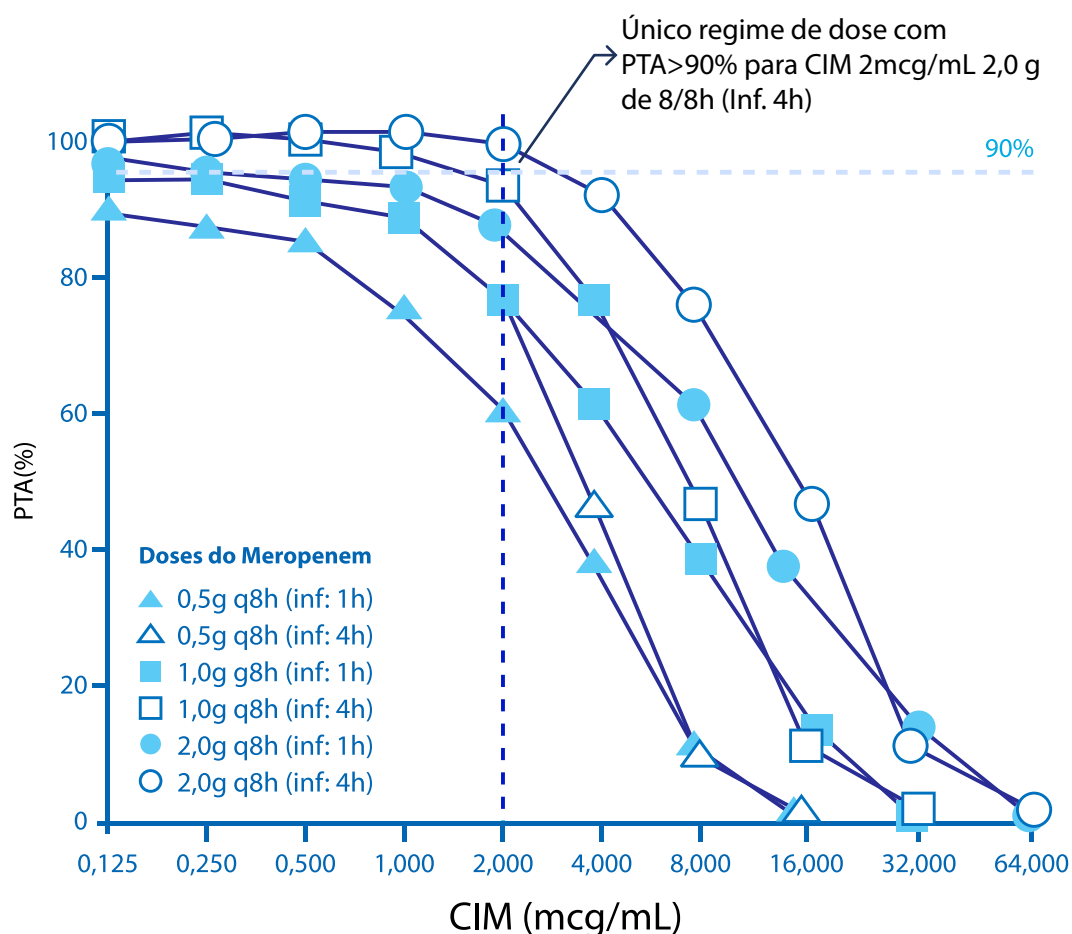


Figura 02: Adaptado de Jaruratanasirikull et al. Probabilidade de atingir o alvo (PTA:%fT>CIM: 80%) das posologias de meropeném (aprovadas), administradas por infusão em 1h (figuras cheias) ou por infusão em 4h (figuras vazias) contra os valores das CIMs de BGN. A seta aponta para a posologia com alcance na CIM = 2 mcg/mL com PTA >90%(2,0 g q8h - Inf 4h).

Conclusão:

A sepse, com ou sem choque séptico, causa aumento significativo no VD e CLR, sobretudo na fase inicial da doença, exigindo que o meropeném, por sua característica hidrofílica, seja iniciado com dose máxima (2 g em bolus) e continuado com 2 g de 8/8 h (infusão estendida)³.

O estudo apresentado, apesar de avaliar poucos pacientes (fato comum nas análises farmacocinéticas), demonstrou resultados muito consistentes e alinhados com a diminuição da concentração sérica do antimicrobiano em pacientes com sepse ou choque séptico, corroborando com a necessidade de doses aumentadas do meropeném.

Referências

1. Rudd KE - Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *thelancet.com* Vol 395 January 18, 2020.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic Shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247.
3. ILAS. Campanha de obrevivência à sepse: Atualização das Diretrizes Internacionais para o Manejo da Sepse e Choque Séptico. 2022.
4. Ehmann L - Development of a dosing algorithm for meropenem in critically ill patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis-*International Journal of Antimicrobial Agents* 54(2019)309-317.
5. Cojutti PG Impact of Maximizing C_{ss}/MIC Ratio on Efficacy of Continuous Infusion Meropenem Against Documented Gram-Negative Infections in Critically Ill Patients and Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis to Support Treatment Optimization. *Front Pharmacol.* 2021 Dec 8;12:781892.
6. Cotta MO - Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva.* 2015 Dec;39(9):563-72.
7. Delattre IK, et al. What is the optimal loading dose of broad-spectrum B-lactam antibiotics in septic patients? Results from pharmacokinetic simulation modelling. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Oct;56(4):106113.
8. Blot SI et al. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill - concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Ver.* 2014 Nov 20; 77:3-11
9. Meropenem 0,5 g; 1,0 g, Eurofarma Bula profissional.
10. Taccone et al. Insufficient B-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(4):R126.
11. BrCast. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2023
12. Roberts JA, et al. Continuous versus Intermittent b-Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Sep 15;194 (6):681-91
13. Nabeela Ahmed, et al. - Evaluation of Meropenem Extended Versus Intermittent Infusion Dosing Protocol in Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med.* 2020 Aug;35(8):763-771).
14. Jaruratanasirikul S, et al. Population Pharmacokinetics and Monte Carlo Dosing Simulations of Meropenem during the Early Phase of Severe Sepsis and Septic Shock in Critically Ill Patients in Intensive Care Units. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):2995-3001.