



ISSN: 2595-1661

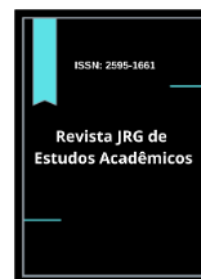
ARTIGO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://portaldeperiodicos.capes.gov.br)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



O papel essencial da farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD) na otimização da terapia antimicrobiana em unidade de terapia intensiva: estratégia fundamental na mitigação da resistência bacteriana

The essential role of pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) in optimizing antimicrobial therapy in the intensive care unit: a fundamental strategy for mitigating bacterial resistance

DOI: 10.55892/jrg.v8i19.2705

ARK: 57118/JRG.v8i19.2705

Recebido: 15/11/2025 | Aceito: 19/11/2025 | Publicado on-line: 21/11/2025

Leandro Aparecido de Souza¹

<https://orcid.org/0000-0001-8828-9918>

<http://lattes.cnpq.br/6090315154831086>

Universidade de Sorocabal, SP, Brasil

E-mail: leandro.souza@prof.uniso.br

Fernando de Sá Del Fiol²

<https://orcid.org/0000-0002-7138-0376>

<http://lattes.cnpq.br/2864595160355410>

Universidade de Sorocabal, SP, Brasil

E-mail: fernando.fiol@prof.uniso.br



Resumo

A resistência antimicrobiana (RAM) representa uma das maiores ameaças globais à saúde pública, sendo exacerbada pelo uso inadequado de antimicrobianos. No ambiente da Unidade de Terapia Intensiva (UTI), a eficácia terapêutica é comprometida pela elevada prevalência de patógenos e, crucialmente, pela instabilidade farmacocinética (PK) dos pacientes críticos. **Objetivo** Explorar os papéis essenciais da Farmacocinética e Farmacodinâmica (PK/PD) na Otimização da Terapia Antimicrobiana em Unidade de Terapia Intensiva, identificando as estratégias fundamentais na mitigação da Resistência Bacteriana, levando em consideração as variáveis fisiopatológicas do paciente grave (PK), os índices dose-resposta (PD) e características de resistência do patógeno. **Método** Trata-se de uma pesquisa de revisão da literatura, com análise qualitativa dos dados, as fontes de pesquisa utilizadas foram artigos científicos. Utilizou-se a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) como veículo de pesquisa, selecionando as evidências em saúde nas seguintes bases de dados: Bases de dados Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Base de Dados de Enfermagem (BDENF), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e Portal da Capes. Foram considerados com critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. **Resultados** A otimização posológica, guiada por índices PK/PD (como $\%fT > CIM$, fC_{max}/CIM e $fASC/CIM$) e estratégias como a infusão estendida de beta-lactâmicos e o Monitoramento Terapêutico de Fármacos (MTF), é fundamental para contrariar as alterações

¹ Graduado em Enfermagem. Mestre e Doutorando em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Sorocaba,

² Graduado em Farmácia. Mestre, Doutor e Pós Doutor em Farmacologia pela Universidade de Campinas (Unicamp)

fisiopatológicas típicas da sepse, como o aumento do volume de distribuição (V_d) e a depuração renal aumentada (ARC). **Conclusão** a otimização da terapia antimicrobiana é o resultado do equilíbrio entre: 1) o estado fisiopatológico do hospedeiro (PK), que define a concentração do fármaco no local da infecção; 2) o mecanismo de ação do fármaco (PD e índices PK/PD), que define a exposição ideal necessária para matar; e 3) a suscetibilidade do patógeno (CIM/Resistência), que estabelece a dificuldade do alvo a ser atingido.

Palavras-chave: Farmacocinética. Farmacodinâmica. Resistência Bacteriana. Terapia Intensiva. Otimização de Dose.

Abstract

*Antimicrobial resistance (AMR) represents one of the greatest global threats to public health, worsened by the inappropriate use of antimicrobials. In the Intensive Care Unit (ICU) environment, therapeutic effectiveness is compromised by the high prevalence of pathogens and, crucially, by the pharmacokinetic (PK) instability of critically ill patients. **Objective:** To explore the essential roles of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (PK/PD) in optimizing antimicrobial therapy in the Intensive Care Unit, identifying key strategies for mitigating bacterial resistance while considering the pathophysiological variables of critically ill patients (PK), dose-response indices (PD), and the resistance characteristics of pathogens. **Methods:** This study is a literature review with qualitative data analysis, based on scientific articles. The Virtual Health Library (VHL) was used as the research platform, selecting health evidence from the following databases: Online System for Search and Analysis of Medical Literature (MEDLINE), Nursing Database (BDENF), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), and the Capes Portal. Inclusion criteria considered: articles published within the last 10 years, written in Portuguese, English, or Spanish. **Results:** Dose optimization guided by PK/PD indices (such as $\%fT > MIC$, fC_{max}/MIC , and $fAUC/MIC$) and strategies such as extended infusion of beta-lactams and Therapeutic Drug Monitoring (TDM) is essential to counteract the pathophysiological alterations typical of sepsis, such as increased volume of distribution (V_d) and augmented renal clearance (ARC). **Conclusion:** Optimizing antimicrobial therapy results from a balance between: (1) the host's pathophysiological state (PK), which determines drug concentration at the infection site; (2) the drug's mechanism of action (PD and PK/PD indices), which defines the ideal exposure required for bacterial killing; and (3) pathogen susceptibility ($MIC/resistance$), which determines the difficulty of achieving the therapeutic target.*

Keywords: Pharmacokinetics. Pharmacodynamics. Bacterial Resistance. Intensive Care. Dose Optimization.

1. Introdução

A otimização do uso de antimicrobianos constitui um dos cinco objetivos estratégicos definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para combater a crescente ameaça da resistência antimicrobiana (RAM). O consumo excessivo e inadequado de antibióticos é reconhecido como o principal motor da pressão seletiva que favorece o surgimento de microrganismos farmacorresistentes, aumentando o risco de mortes (BRASIL, 2015; Rodríguez-Gascón; Solinís; Isla, 2021; Osipov *et al.*, 2025).

Em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), a situação é especialmente crítica. Este ambiente favorece a presença e disseminação de patógenos oportunistas, devido a fatores como o longo tempo de internação, o uso de dispositivos invasivos e a imunossupressão dos pacientes (Salvi *et al.*, 2022). A terapia antimicrobiana bem-sucedida em pacientes graves exige que o fármaco atinja o local da infecção em concentrações suficientes para inibir o crescimento bacteriano (Federico *et al.*, 2017). A abordagem tradicional, baseada em regimes de dose padronizados, é cada vez mais perigosa, dada a profunda e dinâmica variabilidade fisiopatológica presente no paciente crítico (Salvi *et al.*, 2022).

O papel essencial da Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD) reside na capacidade de fornecer a base científica e quantitativa para a racionalização e individualização da terapia, visando maximizar a eficácia terapêutica e, simultaneamente, mitigar a emergência de resistência bacteriana (Federico *et al.*, 2017; INSTITUTO CCIH+, 2025; Salvi *et al.*, 2022). Os índices PK/PD são apontados como uma estratégia fundamental na racionalização de antimicrobianos e consequente redução da resistência bacteriana (Rodríguez-Gascón; Solinís; Isla, 2021).

A eficácia de um antimicrobiano depende da integração de dois domínios da Farmacologia: a Farmacocinética (PK) e a Farmacodinâmica (PD). A Farmacocinética estuda o percurso do medicamento, enquanto a Farmacodinâmica estuda o mecanismo de ação do medicamento (INSTITUTO CCIH+, 2025).

A Farmacocinética (PK), descreve quantitativamente o desenvolvimento temporal dos processos de Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção. (INSTITUTO CCIH+, 2025). Parâmetros como a Concentração Máxima (C_{max}), a meia-vida ($t_{1/2}$), e a Área Sob a Curva (ASC) são fundamentais. Ademais, a ligação proteica, o volume de distribuição (V_d) e o *clearance* (depuração) são parâmetros cruciais que podem ser alterados pelas características dos pacientes graves ou da infecção, e que comprometem o desfecho clínico (Federico *et al.*, 2017; Negus, Banks 2018).

A Farmacodinâmica (PD) estuda a relação entre a concentração do fármaco no sítio de ação e a intensidade do efeito farmacológico. A medida central da PD é a Concentração Inibitória Mínima (CIM), a menor concentração capaz de inibir o crescimento visível do microrganismo *in vitro* (Federico *et al.*, 2017; INSTITUTO CCIH+, 2025). Contudo, a análise da CIM de forma isolada não pode prever o sucesso do antibiótico, pois ela é uma medida estática obtida em condições laboratoriais, que não leva em conta os processos dinâmicos *in vivo* que influenciam a morte bacteriana, como a formação de biofilmes ou a interação com o sistema imune (Osipov *et al.*, 2025).

Índices PK/PD: A relação dose-concentração-resposta. A integração PK/PD utiliza índices que relacionam a exposição (*in vivo*) com a CIM, sendo os melhores preditores de desfechos clínicos. O uso do prefixo *f* (fC_{max} , fT , $fAUC$) nos índices indica que os valores foram calculados considerando a fração livre do fármaco, ou seja, não ligada às proteínas, que é a responsável por sua ação terapêutica. Para que um antimicrobiano exerça sua atividade terapêutica, ele deve atingir o sítio de ligação em uma concentração acima da CIM (Tamma *et al.*, 2024).

Os três principais índices ditam como o fármaco deve ser administrado para otimizar sua atuação e reduzir a resistência: %fT>CIM (Tempo acima da CIM), para fármacos tempo-dependentes (ex: beta-lactâmicos); fC_{max}/CIM (Pico de Concentração/CIM), para fármacos concentração-dependentes (ex: aminoglicosídeos); e fASC/CIM (Área Sob a Curva / CIM), para fármacos exposição-dependentes (ex: vancomicina). O sucesso da terapia com beta-lactâmicos, que são tempo-dependentes, depende da duração da exposição acima da CIM (Rodríguez-Gascón; Solinís; Isla, 2021).

Os objetivos deste estudo foram explorar os papéis essenciais da Farmacocinética e Farmacodinâmica (PK/PD) na Otimização da Terapia Antimicrobiana em Unidade de Terapia Intensiva. Identificar as estratégias fundamentais na mitigação da Resistência Bacteriana, levando em consideração as variáveis fisiopatológicas do paciente grave (PK), os índices dose-resposta (PD) e características de resistência do patógeno.

2. Método

Trata-se de uma pesquisa de revisão da literatura, com análise qualitativa dos dados, onde as fontes de pesquisa utilizadas foram artigos científicos. O questionamento principal foi identificar o papel essencial da Farmacocinética e Farmacodinâmica (PK/PD) na Otimização da Terapia Antimicrobiana em Unidade de Terapia Intensiva, levando em consideração as variáveis fisiopatológicas do paciente grave.

Com base nessas definições foi estabelecida a seguinte pergunta norteadora: *Quais são as principais estratégias de terapia antimicrobiana em Unidade de Terapia Intensiva na otimização dos conceitos da Farmacocinética e Farmacodinâmica PK/PD?*

Utilizou-se a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) como veículo de pesquisa, selecionando as evidências em saúde nas seguintes bases de dados: Bases de dados Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Base de Dados de Enfermagem (BDENF), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e Portal da Capes, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): Farmacocinética; Farmacodinâmica; Resistência Bacteriana; Terapia Intensiva; Otimização de Dose, com termo booleano AND no período de publicação entre 2015 e 2025. Foram analisadas as estratégias PK/PD para otimização da terapêutica Antimicrobiana em Pacientes Graves em Unidades de Terapia Intensiva de Adultos e o levantamento e coleta de dados ocorreram no período de Novembro 2025.

Foram considerados com critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, que apresentassem o texto completo disponível e que respondessem aos objetivos do estudo.

Os critérios de exclusão foram definidos a partir dos estudos que não contemplavam ao objetivo da pesquisa, trabalhos incompletos e os que foram publicados anteriormente a 2015.

Para a consolidação do estudo seguiu-se as etapas: escolha do tema, levantamento bibliográfico preliminar, formulação do problema, elaboração do plano provisório do assunto, busca de fontes, leitura do material, fichamento, organização lógica do assunto e por fim a redação do texto.

A análise ocorreu a partir da realização de leitura sistemática dos artigos, onde foram retiradas as ideias centrais de cada estudo, sendo os resultados apresentados, em forma de quadro sinóptico que apresenta a classe dos antimicrobianos, ação prática/otimização, base PK/PD, desafio clínico e referências.

3. Resultados e Discussão

Nos pacientes graves em UTI, a farmacocinética é caracterizada por uma instabilidade dinâmica. As condições fisiopatológicas como a sepse e choque séptico, amplamente encontrados nas unidades alteram profundamente os parâmetros PK, comprometendo o desfecho clínico e a relação PK/PD. A seguir seguem as principais estratégias de dosagem otimizadas para este perfil de pacientes:

1. *Fármacos Tempo-Dependentes (Ex.: Beta-Lactâmicos)*: O parâmetro ótimo para os beta-lactâmicos é o $\%fT > CIM$, e sua eficácia máxima se dá quando o microrganismo fica exposto por um tempo prolongado a uma concentração adequada. Para maximizar este índice, a administração deve ser feita em infusão prolongada ou contínua. O uso de meropenem em infusão prolongada resultou em taxas de cura maiores em pacientes com pneumonia relacionada à ventilação mecânica (PAV), ratificando a relação tempo-dependência dessa droga. Resultados favoráveis também foram encontrados para piperacilina+tazobactam em infusão prolongada, com menor mortalidade em pacientes graves com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*. Para máxima eficácia, o $\%fT > CIM$ deve ser de 60% a 70% para cefalosporinas, 50% para penicilinas e 40% para carbapenêmicos (Asin-Prieto, Rodríguez-Gascón, Isla, 2015).

2. *Fármacos Concentração-Dependentes (Ex.: Aminoglicosídeos)*: O efeito do antibiótico depende da relação fC_{max}/CIM . Para maximizar o pico (C_{max}), recomenda-se a administração em dose única diária, que possibilita aumentar a relação C_{max}/CIM . O sucesso terapêutico está fortemente associado a valores altos de C_{max}/CIM , com alvo $\geq 8-10$ vezes a CIM (Asin-Prieto, Rodríguez-Gascón, Isla, 2015).

3. *Fármacos Exposição-Dependentes (Ex.: Vancomicina)*: Esses fármacos (como as fluoroquinolonas) apresentam atividade concentração-dependente com tempo-dependência, e sua eficácia depende da exposição total ($fASC/CIM$). Para a vancomicina, o alvo clínico para infecções graves por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) é uma relação $ASC\ 24\ horas/CIM \geq 400$. Embora haja registros de que $ASC/CIM > 373$ esteve associada à redução de mortalidade em bacteremias por *S. aureus*, a grande variabilidade dos resultados aponta que a CIM sozinha não pode prever o desfecho clínico (Asin-Prieto, Rodríguez-Gascón, Isla, 2015).

O quadro abaixo apresenta as principais informações neste contexto, caracterizando o tipo de atividade, tempo dependente, concentração dependente e exposição dependente com as estratégias posológicas e exemplos de classes antimicrobianas.

Quadro 1 Apresentação das principais características da Farmacocinética e Farmacodinâmica PK/PD nos antimicrobianos. 2025.

Índice PK/PD	Tipo de Atividade	Estratégia de Dosagem	Exemplos
$\%fT > CIM$	Tempo-dependente	Maximização do tempo em que a concentração livre permanece acima da CIM (infusão prolongada/contínua)	Beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos), Linezolida
fC_{max}/CIM	Concentração-dependente	Maximização do pico de concentração (C_{max}) (dose mais alta em intervalo longo ou única diária)	Aminoglicosídeos, Daptomicina, Metronidazol
$fASC/CIM$	Exposição-dependente	Otimização da exposição total ao longo de 24 horas (ajuste de dose e frequência)	Fluoroquinolonas, Vancomicina, Polimixinas

Fonte: Elaboração Própria. 2025.

A modelagem Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD) é uma ferramenta essencial e sofisticada para a otimização da dosagem antimicrobiana, pois integra a exposição do fármaco no organismo (Farmacocinética - PK) com a atividade terapêutica esperada contra o patógeno (Farmacodinâmica - PD). Essa abordagem visa definir o regime de dosagem (dose, frequência e modo de administração) que maximize a eficácia, minimize a toxicidade e reduza a emergência de resistência bacteriana o que diz nos estudos de Federico *et al.*, (2017), Rodríguez-Gascón, Solinís & Isla, (2021) e Salvi *et al.*, (2022). O quadro abaixo apresenta uma síntese com as principais estratégias para otimização de dosagens antimicrobianas em pacientes críticos na Unidade de Terapia Intensiva, correlacionando com os desafios clínicos encontrados beira leito nas unidades.

Quadro 2 - Estratégias PK/PD para Otimização da Dosagem Antimicrobiana em Pacientes Graves na UTI

<i>Fármacos/Exemplos</i>	<i>Otimização/Ação Prática</i>	<i>Base PK/PD</i>	<i>Desafio Clínico</i>	<i>Referências</i>
Beta-Lactâmicos (Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenêmicos, Linezolida)	Infusão estendida (3–4 horas) ou contínua para maximizar o tempo de exposição acima da CIM	Tempo-dependente: Eficácia ligada ao percentual de tempo em que a concentração livre (f) excede a CIM (%fT>CIM)	A Depuração Renal Aumentada (ARC) acelera a eliminação, resultando em subexposição com doses padrão. A infusão intermitente curta resulta em longos períodos abaixo da CIM	(Rodríguez-Gascón, Solinís & Isla, 2021; Salvi <i>et al.</i> , 2022; Federico, <i>et al.</i> , 2017)
Aminoglicosídeos, Daptomicina	Dose única diária de dose total mais alta para maximizar o pico (C _{max})	Concentração-dependente: Eficácia ligada ao pico de concentração livre (fC _{max} /CIM). O pico elevado promove morte bacteriana e Efeito Pós-Antibiótico (EPA)	Risco de nefrotoxicidade e ototoxicidade, se a administração não for otimizada	(Federico, <i>et al.</i> 2017; Rodríguez-Gascón, Solinís & Isla, 2021)
Vancomicina (glicopeptídeos), Fluoroquinolonas	Monitoramento Terapêutico de Fármacos (TDM) guiado pela Área Sob a Curva (ASC)	Exposição-dependente: Eficácia ligada à exposição total ao longo de 24 horas (fASC/CIM). Alvo para vancomicina: ASC ₂₄ /CIM ≥ 400.	O monitoramento apenas pela concentração, pode ser um preditor pobre da ASC e está associado a maior risco de nefrotoxicidade	(Federico <i>et al.</i> , 2017; Rodríguez-Gascón, Solinís & Isla, 2021; Rybak <i>et al.</i> , 2020; Instituto ccih+, 2025)
Fármacos Hidrofílicos (Beta-lactâmicos, Aminoglicosídeos)	Uso de doses de ataque mais elevadas, calculadas usando o Volume de distribuição aparente	PK: O Volume de Distribuição (V _d) deve ser compensado rapidamente para atingir concentrações terapêuticas no sítio de ação.	O Aumento do Volume de Distribuição (V _d), comum na sepse e na ressuscitação volêmica, dilui a concentração plasmática do fármaco, resultando em subexposição.	(Federico <i>et al.</i> , 2017; Rybak <i>et al.</i> , 2020)
Antimicrobianos (Todos os tipos)	TDM ou Simulação de Monte Carlo para garantir que a exposição exceda a MPC	PD: O regime deve atingir e exceder a Concentração de Prevenção Mutante (MPC)	A exposição a concentrações subterapêuticas dentro da Janela de Seleção Mutante (MSW) promove a seleção e a	(Rodríguez-Gascón, Solinís & Isla, 2021; Federico <i>et al.</i> , 2017)

Antimicrobianos (Especialmente os de eliminação renal/hidrofílicos)	Ajuste de dose ou intervalo (para disfunção) ou aumento de dose/diminuição de intervalo (para ARC)	PK: O <i>clearance</i> (depuração) determina a taxa de eliminação, sendo renal para muitos fármacos	amplificação de cepas resistentes Insuficiência renal/hepática (reduz o <i>clearance</i> , aumentando o risco de toxicidade) e Depuração Renal Aumentada (ARC) (acelera o <i>clearance</i> , causando subexposição.	(Federico et al., 2017; Rybak et al., 2020)
Fármacos com Alta Ligação Proteica (ex: Ceftriaxona)	Dosagem individualizada focada na fração livre (<i>f</i>) do fármaco, ou seja, na concentração não ligada às proteínas	PK: Apenas a fração livre é responsável pela eficácia (ação farmacológica) e depuração	Hipoalbuminemia, comum em pacientes críticos, aumenta a fração livre, o que pode levar a um Volume de distribuição maior e depuração alterada	(Federico et al., 2017; Rybak et al., 2020)

Fonte: Elaboração Própria. 2025.

De acordo com Federico *et al.*, (2017) e Salvi *et al.*, (2022). A otimização é alcançada pela consideração detalhada de três pilares: as variáveis fisiopatológicas do hospedeiro (PK), os índices dose-resposta (PD) e as características de resistência do patógeno. A seguir, assim descreve:

1. Considerações de Variáveis Fisiopatológicas (Farmacocinética - PK)

Parâmetros PK, como ligação proteica, *clearance* (depuração) e volume de distribuição (Vd), são fundamentais e podem ser alterados pelas condições fisiopatológicas dos pacientes, comprometendo o desfecho clínico, destacado por Federico *et al.*, (2017) e Salvi *et al.*, (2022).

A. Alterações no Volume de Distribuição (Vd)

O Vd determina a penetração do fármaco no organismo e se ele será capaz de alcançar o sítio da infecção em uma concentração adequada. O Vd pode ser aumentado por fatores como a sepse ou ressuscitação volêmica. Em pacientes graves, já foi demonstrado o aumento do Vd de aminoglicosídeos, beta-lactâmicos, daptomicina e glicopeptídeos (Federico *et al.*, 2017; Salvi *et al.*, 2022).

Federico *et al.*, (2017) e Salvi *et al.*, (2022) ressaltam ainda que para garantir que as concentrações terapêuticas sejam alcançadas rapidamente, promovendo um rápido efeito bactericida, o modelo PK/PD sugere o uso de doses de ataque. Matematicamente, a dose de ataque é expressa como o produto da concentração plasmática desejada pelo Vd aparente (Federico *et al.*, 2017; Salvi *et al.*, 2022).

B. Alterações no Clearance (Depuração)

Muitos antibióticos, incluindo beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e vancomicina, são eliminados predominantemente pela via renal. Rodríguez-Gascón, Solinís & isla (2021) e Salvi *et al.*, (2022) relatam que na Insuficiência Orgânica: a depuração é reduzida em pacientes com insuficiência renal ou hepática e pode aumentar a concentração plasmática exigindo ajuste de dose ou intervalo de dosagem para evitar toxicidade e manter a eficácia (Rodríguez-Gascón, Solinís & isla, 2021; Salvi *et al.*, 2022).

Rodríguez-Gascón, Solinís & isla, (2021) e Salvi *et al.*, (2022) também descreve em seus estudos que a Depuração Renal Aumentada (ARC), ou seja, quando o *clearance* de creatinina está aumentado (ARC), pode haver falha terapêutica para antimicrobianos de eliminação renal. A modelagem PK/PD, nesses casos, sugere o uso de

doses máximas ou a diminuição do intervalo de dosagens (Rodríguez-Gascón, Solinís & isla, 2021; Salvi *et al.*, 2022).

C. Ligação Proteica e Fração Livre

Somente a *fração livre*, não ligada a proteínas plasmáticas, está disponível para a depuração e é responsável pela eficácia farmacológica e toxicidade. A modelagem considera o prefixo *f* nos índices PK/PD (ex: $fT > CIM$) para indicar que os valores foram calculados considerando-se essa fração livre. A hipoalbuminemia em pacientes graves pode aumentar a fração livre de drogas altamente ligadas, o que pode aumentar o V_d e a depuração renal reforça Rodríguez-Gascón, Solinís & isla (2021) e Salvi *et al.*, (2022).

2. Otimização Baseada nos Índices PK/PD (Farmacodinâmica - PD)

Federico *et al.*, (2017) em consenso com Rybak *et al.*, (2020) descrevem que a farmacodinâmica é a relação dose-resposta, estabelecendo a relação entre o perfil PK e a suscetibilidade *in vitro* do patógeno. A Concentração Inibitória Mínima (CIM) é a métrica central de PD, representando a menor concentração capaz de inibir ou eliminar a bactéria. A eficácia terapêutica das drogas anti-infecciosas é determinada por índices expressos em função da CIM. A modelagem PK/PD otimiza o regime de dosagem para que o fármaco atinja o alvo terapêutico correto para seu mecanismo de ação: Exemplos de Otimização Específica:

- Para os beta-lactâmicos (tempo-dependentes), a eficácia máxima é alcançada quando o microrganismo fica exposto por um tempo prolongado à concentração acima da CIM. Para a máxima eficácia bactericida, o $\%fT > CIM$ deve ser de, no mínimo, 60 a 70% para as cefalosporinas, 50% para as penicilinas e 40% para os carbapenêmicos (Federico *et al.*, 2017; Rybak *et al.*, 2020)
- Para a vancomicina (exposição-dependente), o alvo recomendado para infecções graves por MRSA é uma relação $ASC\ 24\ horas/CIM > 400$ (Federico *et al.*, 2017; Rybak *et al.*, 2020).

3. Otimização em Relação à Resistência

O terceiro pilar liga diretamente os dois primeiros ao desafio de saúde pública: a *resistência antimicrobiana*. O uso adequado dos antimicrobianos, orientado pelos índices PK/PD, é essencial para reduzir a resistência bacteriana.

Osipov *et al.*, (2025) e Wen *et al.*, (2025) reforçam que os índices PK/PD são uma importante estratégia para a racionalização de antimicrobianos e a consequente redução da resistência bacteriana. A modelagem ajuda a evitar concentrações subterapêuticas, que são o principal fator para a seleção de cepas resistentes (Osipov *et al.*, 2025). Para suprimir a emergência de resistência, os índices PK/PD frequentemente precisam ser mais altos do que os necessários apenas para a eficácia clínica ressaltado por Wen *et al.*, (2025).

Osipov *et al.*, (2025) e Zou *et al.*, (2020) destacam que a resistência se relaciona com a PK/PD através da CIM como Barreira: A CIM é a base dos índices PK/PD. Se uma bactéria se torna mais resistente, sua CIM aumenta, tornando o alvo terapêutico (como o $\%fT > CIM$ ou o $fASC/CIM$) muito mais difícil de ser alcançado com a dosagem padrão.

- **Exposição Subterapêutica:** Um dos principais fatores para o surgimento e a seleção de cepas resistentes é a exposição do patógeno a concentrações insuficientes (subterapêuticas) do antimicrobiano. Quando a dose calculada falha em manter a concentração acima da CIM, especialmente devido às alterações da PK no paciente crítico, é criada uma pressão seletiva ideal para que as bactérias mais fortes (resistentes) sobrevivam e se multipliquem.
- **Previsão de Resistência**

A modelagem pode utilizar o conceito de Concentração de Prevenção Mutante (MPC), definida como a Concentração Inibitória Mínima do mutante menos suscetível. O intervalo entre a CIM e a MPC é a Janela de Seleção Mutante (MSW); quando a concentração se mantém dentro da MSW, a seleção de resistência é promovida. A otimização busca atingir exposições que excedam a MPC para evitar essa seleção, relatado nos estudos de Rodríguez-Gascón, Solinís & Isla, (2021).

- *Ferramentas de Modelagem e Monitoramento*

Método de Monte Carlo: É um modelo matemático preditor que utiliza *software* de simulação. Ele é crucial para calcular a Fração Cumulativa de Resposta (CFR), que é a probabilidade de o regime atingir o alvo farmacodinâmico contra a totalidade das cepas em estudo (Rodríguez-Gascón, Solinís & Isla, 2021).

- *Monitoramento Terapêutico de Fármacos (TDM):*

É a prática de medir as concentrações do fármaco no sangue para ajustar a dose individualmente, o que é crucial para medicamentos com estreita janela terapêutica, como vancomicina e aminoglicosídeos. Para a vancomicina, as diretrizes de 2020 recomendam o monitoramento guiado pela ASC/CIM em vez do monitoramento apenas pelo vale (Rybak et al., 2020). O TDM está se expandindo para beta-lactâmicos em pacientes críticos devido à alta variabilidade farmacocinética e ao risco de subexposição complementa Rodríguez-Gascón, Solinís & Isla, (2021).

4. Conclusão

Os parâmetros e índices farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) constituem uma estratégia indispensável para a otimização da terapia antimicrobiana e a consequente redução da resistência bacteriana. Não existe uma "receita universal" para se determinar a ótima posologia, pois esse processo é dinâmico e dependente das características do paciente e do agente etiológico.

Visto que as particularidades fisiopatológicas dos pacientes críticos (como aumento do V_d e ARC) podem alterar a farmacocinética das drogas e interferir na relação PK/PD, o uso dessa ferramenta é crucial para evitar exposições subterapêuticas, que são um fator principal na seleção de cepas resistentes.

Em resumo, a otimização da terapia antimicrobiana é o resultado do equilíbrio entre: 1) o estado fisiopatológico do hospedeiro (PK), que define a concentração do fármaco no local da infecção; 2) o mecanismo de ação do fármaco (PD e índices PK/PD), que define a exposição ideal necessária para matar; e 3) a suscetibilidade do patógeno (CIM/Resistência), que estabelece a dificuldade do alvo a ser atingido.

Portanto, a aplicação da PK/PD transforma a prescrição em um gerenciamento de exposição dinâmico e preciso, embasando intervenções como a infusão estendida de beta-lactâmicos e o Monitoramento Terapêutico de Fármacos (MTF) guiado por ASC para vancomicina. A integração da equipe interdisciplinar e o uso de ferramentas preditivas, são passos cruciais para a terapia antimicrobiana de precisão e mitigação da resistência bacteriana global.

Referências

ASÍN-PRieto, Eduardo; RODRÍGUEZ-GASCÓN, Alicia; ISLA, Aintzane. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 21, n. 5, p. 319-329, maio 2015. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.02.001. Disponível em: [https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X\(15\)00037-9/fulltext](https://www.jiac-j.com/article/S1341-321X(15)00037-9/fulltext). Acesso em: nov. 2025.

BRASIL. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Genebra: **World Health Organization**, 2015. ISBN 978-92-4-150976-3. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>. Acesso em: nov. 2025.

COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR (CCIH). **Bases para uma farmacoterapia eficaz**. Disponível em: <https://www.ccih.med.br/bases-para-uma-farmacoterapia-eficaz/>. Acesso em: nov. 2025.

COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR (CCIH). Farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD): o que todo profissional de saúde precisa compreender para decisões seguras. **CCIH.med.br**, 2025. Disponível em: <https://www.ccih.med.br/farmacocinetica-e-farmacodinamica-pk-pd-o-que-todo-profissional-de-saude-precisa-compreender-para-decisoes-seguras/>. Acesso em: nov. 2025.

FEDERICO, Marília Pinto; SAKATA, Renata Akemi Prieto; PINTO, Paula Figueiredo Carvalho; FURTADO, Guilherme Henrique Campos. Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 15, n. 3, p. 201-205, 2017. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/11/875537/sbcm_153_201-205.pdf. Acesso em: nov. 2025.

NEGUS, S. Stevens; BANKS, Matthew L. Pharmacokinetic–Pharmacodynamic (PKPD) Analysis with Drug Discrimination. In: PORTER, Jerry H.; PRUS, Albert J. (eds.). **The Behavioral Neuroscience of Drug Discrimination**. Cham: Springer, 2018, p. 245-259. DOI: 10.1007/7854_2016_36. Disponível em: https://doi.org/10.1007/7854_2016_36. Acesso em: nov. 2025.

OSIPOV, Nikolay N.; SPELNIKOV, Dmitry; BELYAEVA, Ekaterina; KULPINA, Anastasia; NAZARENKO, Mikhail; MIKHAIL, Gudkin; NIKOLAY Yu. Nikolenko; KUDLAY, Dmitry; STARSHINOVA, Anna. Drug Resistance and Comorbidities in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. **Antibiotics**, v. 14, n. 10, p. 986, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics14100986>. Acesso em: 14 nov. 2025.

RODRÍGUEZ-GASCÓN, Alicia; SOLINÍS, María Ángeles; ISLA, Arantxa. The Role of PK/PD Analysis in the Development and Evaluation of Antimicrobials. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 6, p. 833, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060833>. Acesso em: 14 nov. 2025.

RYBAK, Michael J.; LE, Jim; LODISE, Thomas P.; LEVINE, David P.; BRADLEY, John S.; LIU, Catherine; MUELLER, Bruce A.; PAI, Manjunath P.; WONG-BERINGER, Annie; ROTSCHAFFER, John C.; RODVOLD, Keith A.; MAPLES, Holly D.;

LOMASTRO, Benjamin M. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 77, n. 11, p. 835-864, 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa303. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa303>. Acesso em: out. 2025.

SALVI, Caroline Klein Maranhão; SILVA, Elissa Gonçalves de Oliveira e; FERREIRA, Vanessa Aparecida; CASTRO, Evelin Felipe de; SAITO, Danielle Maesima. Emprego dos parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) na terapia antimicrobiana de pacientes em terapia intensiva em um hospital público do interior de Rondônia. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 8, p. 59730-59749, 2022. Acesso em nov. 2025.

TAMMA, Pranita D.; HEIL, Emily L.; JUSTO, Julie Ann; MATHERS, Amy J.; SATLIN, Michael J.; BONOMO, Robert A. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. **Clinical Infectious Diseases**, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>. Acesso em: 14 nov. 2025.

WEN, Juan; OKYERE, Samuel Kumi; SHI, Yujie; QU, Yu; CHEN, Chaoxi. Phenotypic and Genotype Patterns of Antimicrobial Resistance in Non-Human Primates: An Overlooked “One Health” Concern. **Antibiotics**, v. 14, n. 10, p. 985, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics14100985>. Acesso em: 14 nov. 2025.

ZOU, Huixi; BANERJEE, Parikshit; LEUNG, Sharon Shui Yee; YAN, Xiaoyu. Application of Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling in Drug Delivery: Development and Challenges. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 997, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00997>. Acesso em: 14 nov. 2025.