

Alterações farmacocinéticas de antimicrobianos em situações especiais: uma revisão narrativa

Antimicrobial pharmacokinetic changes in special situations: A narrative review

Camila Tavares de SOUSA¹  0000-0001-8946-1820

Virginia Paula FRADE¹  0000-0002-8769-3297

Letícia VIEIRA¹  0000-0003-0411-3136

Thais Lorena Souza SALES¹  0000-0002-1571-3850

Gabrielle Kéfrem Alves GOMES¹  0000-0002-0960-1238

Cristina SANCHES¹  0000-0002-8562-1337

RESUMO

Até o ano de 1940, as doenças infecciosas eram uma das principais causas de morte no Brasil. Atualmente, apesar de um grande declínio, a mortalidade ainda é elevada em relação a países desenvolvidos e a outros países da América Latina. Dessa maneira, o objetivo do presente trabalho foi relatar as alterações fisiológicas em condições específicas, as consequências na farmacocinética dos antimicrobianos e ainda o impacto do ajuste de

¹ Universidade Federal de São João del-Rei, Núcleo de Pesquisa em Assistência Integral à Saúde. Campus Centro-Oeste Dona Lindu-CCO. R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, 35501-296, Divinópolis, MG, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: VP FRADE. E-mail: <virginiafrade20@yahoo.com.br>.

Apoio: Núcleo de Pesquisa em Assistência Integral à Saúde–NuPAIS. Divinópolis, MG, Brasil.

Como citar este artigo/How to cite this article

Sousa CT, Frade VP, Vieira L, Sales TLS, Gomes GKA, Sanches C. Alterações farmacocinéticas de antimicrobianos em situações especiais: uma revisão narrativa. Rev Ciênc Med. 2018;27(3):135-155. <http://dx.doi.org/10.24220/2318-0897v27n3a4014>

dose em tais situações. Realizou-se uma revisão narrativa de artigos publicados sobre a utilização de antimicrobianos nas seguintes situações: doença crítica e sepse, alcoolismo, tabagismo, extremos de idade, obesidade, nutrientes, polimorfismo genético, gravidez e lactação, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática e renal. Observou-se que as alterações fisiológicas em tais situações afetam a farmacocinética dos antimicrobianos, modificando os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, os quais dependem muitas vezes da natureza do fármaco, podendo requerer ajuste de dose. Pôde-se concluir que as alterações observadas reduzem a precisão de uma dose terapêutica eficaz, evidenciando, dessa maneira, a importância do ajuste de dose.

Palavras-chave: Anti-infecciosos. Farmacocinética. Infecções.

ABSTRACT

Until the year 1940, infectious diseases were one of the main causes of death in Brazil. Currently, despite a large decline, mortality is still high in comparison to developed countries and other Latin American countries. Thus, the objective of the present study was to report the physiological changes under specific conditions, the consequences on the pharmacokinetics of antimicrobials and also the impact of the dose adjustment in such situations. A review of published articles on the use of antimicrobials was conducted in the following situations: critical illness and sepsis, alcoholism, smoking, age extremes, obesity, nutrients, genetic polymorphism, pregnancy and lactation, heart failure, hepatic and renal failure. It has been observed that the physiological changes in such situations affect the pharmacokinetics of antimicrobials, modifying the absorption, distribution, metabolism and excretion processes, and which often depend on the nature of the drug, which may require dose adjustment. It could be concluded that the observed changes reduce the accuracy of an effective therapeutic dose, thus evidencing the importance of the dose adjustment.

Keywords: Anti-infective agents. Pharmacokinetics. Infections.

INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas apresentam no Brasil uma prevalência de 33 óbitos para cada 100 mil habitantes, sendo de extrema necessidade a adoção de políticas que visem à prevenção e ao tratamento adequados [1]. Os antimicrobianos constituem uma classe de medicamentos amplamente utilizados para o tratamento dessas doenças e seu uso inadequado é um dos principais fatores que contribuem para o surgimento da resistência bacteriana [2-4].

Em algumas condições clínicas (como, por exemplo, doença crítica e sepse, alcoolismo, tabagismo, extremos de idade, obesidade, nutrientes, polimorfismo genético, gravidez e lactação, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática e insuficiência renal), além do risco aumentado para o desenvolvimento de infecções, observam-se alterações na farmacocinética

dos antimicrobianos, as quais podem ser influenciadas pelas características físico-químicas destes [5,6]. Conhecer quais alterações farmacocinéticas estão ocorrendo é crucial para a determinação de esquemas posológicos adequados, aumentando a eficácia antimicrobiana e diminuindo seus efeitos adversos e tóxicos, além do desenvolvimento de resistência microbiana [6,7].

Desse modo, o presente trabalho pretende apresentar uma revisão narrativa da literatura, descrevendo as principais alterações na farmacocinética dos antimicrobianos e o impacto no ajuste de dose em situações específicas.

Doença crítica e sepse

Os pacientes em estado crítico apresentam maior complexidade terapêutica e maior propensão

para o surgimento de infecções, o que os torna vulneráveis ao desenvolvimento de sepse [8]. A sepse é definida como uma resposta sistêmica do organismo às infecções, sendo capaz de resultar em danos aos tecidos, órgãos e sistemas [9,10].

Os pacientes em choque séptico apresentam redução da perfusão sanguínea em diversas regiões do organismo, com consequentes disfunções no trato gastrointestinal, fígado, rins, tecidos periféricos, entre outros problemas. No entanto, a fase inicial da sepse é marcada por condições hiperdinâmicas, em que há aumento do débito cardíaco e consequente aumento da perfusão sanguínea para órgãos vitais [11-14]. Os microrganismos induzem a produção de citocinas e outros mediadores inflamatórios, desencadeando a presença de danos ao endotélio, o que leva ao aumento da permeabilidade vascular, processo responsável pela redução dos níveis de albumina no plasma [15,16].

Alterações fisiopatológicas muito peculiares observadas nos pacientes críticos com sepse passam a gerar um forte impacto sobre o comportamento farmacocinético dos antimicrobianos, resultando no comprometimento dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção [17,18] (Quadro 1).

Em estudo realizado por Joukhadar *et al.* [42], os pacientes com choque séptico apresentaram concentrações subinibitórias de piperacilina no espaço intersticial, mesmo diante de concentrações eficazes no plasma, o que evidencia a penetração inadequada do antimicrobiano na região onde se localizam os agentes infecciosos. A partir dos resultados obtidos por Marik [43], verificou-se um aumento do volume de distribuição para antimicrobianos hidrofílicos, como os aminoglicosídeos, nos pacientes críticos com sepse. Esse estudo demonstrou uma relação positiva entre o aumento do volume de distribuição e a gravidade da doença, reforçando, assim, a importância de elevar e individualizar a dose dos antimicrobianos para atingir níveis terapêuticos eficazes.

Estudos conduzidos com a ceftriaxona e a flucloxacilina demonstraram aumento no volume

de distribuição e presença de níveis plasmáticos subterapêuticos em pacientes criticamente doentes com sepse e hipoalbuminemia, havendo ineficácia e a necessidade de aumentar a dose administrada [44-46]. Campassi *et al.* [47] observaram um aumento da depuração renal em 28% dos pacientes com doença crítica. Os mesmos autores, ao avaliarem o impacto desse achado sobre a concentração plasmática de vancomicina, mostraram uma redução na concentração mesmo diante de doses mais elevadas.

Nesse cenário, as alterações fisiológicas e farmacocinéticas reduzem a probabilidade de prever com precisão uma dose terapêutica eficaz, sendo necessário o ajuste de dose dos antimicrobianos, a fim de evitar a presença de concentrações subterapêuticas, toxicidade e resistência microbiana [48,49]. Os antimicrobianos hidrofílicos, como os aminoglicosídeos, β -lactâmicos, glicopeptídeos e lipopeptídeos, necessitam de modificações específicas, sendo requeridas maiores doses de ataque e aumento nas doses de manutenção [19].

Alcoolismo

Mundialmente, estima-se um consumo médio de 6,2 litros de álcool por ano em indivíduos com idade superior a 15 anos [50]. No Brasil, o consumo de bebidas alcoólicas é observado em 50% da população adulta [51]. O seu uso é associado à presença de modificações fisiológicas consideráveis e pode gerar efeitos prejudiciais em diferentes sistemas no organismo [52]. Estudos demonstram que a ingestão de álcool em concentrações de 4%, 10% e 40% (v/v) é responsável pelo retardo do esvaziamento gástrico e da redução da motilidade intestinal [53,54]. O seu consumo é capaz também de gerar lesões nas células hepáticas e alterar as enzimas metabólicas presentes no fígado [52].

Nesse contexto, sabe-se que as alterações fisiopatológicas geradas pelo álcool são capazes de afetar a farmacocinética de diversos fármacos, resultando em modificações principalmente sobre a absorção, metabolismo e excreção [55] (Quadro

Quadro 1. Alterações farmacocinéticas em situações especiais.

1 de 2

	Absorção	Distribuição	Metabolismo	Excreção	Referências
Doença crítica e sepsis	Fármaco hidrofílico ↓	↑	↓(devido a inibição enzimática)	↑ (devido à redução das proteínas de ligação); ↓ (na presença de disfunção renal)	Blot et al. [19] Smith et al. [18] Hosein [20] Paepe [21]
	Fármaco lipofílico ↓	↔	↓ (na presença de disfunção hepática)	↓ (na presença de disfunção hepática)	
Alcoolismo	Uso agudo ↓ Uso crônico ↓	AI AI	↓ (devido a inibição enzimática) ↑ (devido a indução enzimática)	↓ ↑	Cone et al. [22] Fraser [23] Lane [24]
Tabagismo	Uso agudo ↓ Uso crônico ↓	↑ ↑	↓ (devido a inibição enzimática) ↑ (devido a indução enzimática)	↓ ↑	Cone et al. [22] Anderson [25] Miller [26]
Recém-nascido	Pré-termo básicos ↑ Fármacos ácidos ↓ Via intramuscular ↓	Fármacos fracamente básicos ↑ Fármacos ácidos ↑ (Mais baixa que no recém-nascido a termo) Fármacos hidrossolúveis ↑ Fármacos lipossolúveis ↓	↓ Fármacos com alta ligação a proteínas plasmáticas ↑ Fármacos lipofílicos ↓ Barreira hematoencefálica - fármacos lipofílicos ↑	↓ (quando comparado ao recém-nascido a termo)	Silva et al. [27] Kimura et al. [28]
A termo	↓	Fármacos com alta ligação a proteínas plasmáticas ↑ Fármacos hidrofílicos ↑ Fármacos lipofílicos ↓ Barreira hematoencefálica - fármacos lipofílicos ↑	↓	↓	
Idoso	↓	Fármacos lipofílicos ↑ Fármacos hidrofílicos ↓	↓	↓	Catão et al. [29] Moreira et al. [30] Wynne & Blagburn [31]
Obesidade	Fármacos hidrofílicos Fármacos lipofílicos ↑	↓ ↑	AI AI	AI AI	Medico [32] Wojcicki [33]
Insuficiência hepática	Especificações no Quadro 1	↑ (Casos de ascite e fármacos hidrofílicos) ↓ (de acordo com a indução ou inativação das enzimas do citocromo P450)	↑ ou ↓ (de acordo com a indução ou inativação das enzimas do citocromo P450)	↓ Excreção biliar ↔ Eliminação total	Wolfgang & Kearns [34] Rodighiero [35]

Quadro 1. Alterações farmacocinéticas em situações especiais.

2 de 2

	Absorção	Distribuição	Metabolismo	Excreção	Referências
Doença renal	AI	↑ (na presença de edemas)	AI	↓ (a depender do estágio da doença, características do fármaco ou do método de TRS utilizado).	Stein <i>et al.</i> [36] Lorenzen <i>et al.</i> [37]
	Fármacos hidrofílicos				
	Fármacos lipofílicos	AI	AI	↓ (a depender do estágio da doença, características do fármaco ou do método de TRS utilizado).	
Gravidez	↓ Administrados por via oral		↓ hepática dos que não são excretados predominantemente na forma inalterada		Sá del Fiol & Silva [38] Brasil [39]
Lactação	NA	NA	NA	↑ na fase do colostro. Favorece a excreção de antimicrobianos básicos ou fracamente ácidos. ↓ na fase mais tardia (leite maduro). Favorece a excreção de fármacos mais lipossolúveis.	Chaves <i>et al.</i> [40] Reali <i>et al.</i> [41]

Nota: ↑: Aumentado (a); ↓: Reduzido (a); ↔: Inalterado (a); AI: Ausência de informações; NA: Não se Aplica.

1). Estudos envolvendo antimicrobianos como a penicilina, amoxicilina e ciprofloxacino não demonstram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos antes e depois do uso de álcool [56-58]. Por outro lado, o seu uso em associação com eritromicina e tetraciclina resulta em alterações, sendo que a eritromicina apresenta menores concentrações plasmáticas na presença de álcool, enquanto a tetraciclina apresenta aumento significativo na concentração máxima, necessitando de ajuste de dose para ambas [59,60].

Tabagismo

O uso de produtos derivados do tabaco é comum em diversos países e apresenta-se como um fator de risco à saúde dos indivíduos [61]. Estimativas indicam que em 2015 mais de 1,1 bilhão de pessoas fumavam em todo o mundo, sendo o tabagismo responsável pela morte de cerca de 6 milhões de pessoas a cada ano [62,63]. No Brasil, a prevalência de fumantes na população adulta foi 16,9% em 2012 [51].

As substâncias químicas ativas provenientes do tabaco, mesmo em doses baixas, provocam uma série de alterações fisiológicas [64]. O tabagismo encontra-se associado a distúrbios gastrointestinais e apresenta efeitos relevantes sobre o atraso do esvaziamento gástrico [65,66]. A ação da nicotina e demais constituintes do tabaco é capaz de alterar os sítios de ligação das proteínas plasmáticas [67]. A fumaça do cigarro contém milhares de constituintes químicos, entre os quais os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, que são os principais responsáveis pela alteração de enzimas hepáticas [68]. Adicionalmente, durante a cessação do tabagismo, algumas alterações fisiológicas, como a rápida redução da atividade da enzima CYP1A2, também são observadas [25]. As alterações fisiopatológicas presentes no tabagismo podem afetar os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção [22,26] (Quadro 1).

As principais classes de fármacos que têm sua farmacocinética alterada no tabagismo são os analgésicos/antipiréticos, anticoagulantes, anti-

depressivos, antipsicóticos, benzodiazepínicos, cardiovasculares e opioides, dentre outras [68]. Não foram encontrados estudos que avaliem as alterações farmacocinéticas dos antimicrobianos pelo consumo de produtos derivados do tabaco. Dessa forma, verifica-se ausência de informações sobre o ajuste de dose para os antimicrobianos em tal situação.

Extremos de idade

Os pacientes nos extremos de idade apresentam elevados riscos de infecção e são mais susceptíveis ao desenvolvimento de infecção hospitalar [5,69]. Em um estudo realizado por Nagata *et al.* [70], observou-se incidência de 50,6% de infecção hospitalar em neonatos internados em unidade de tratamento intensivo neonatal e uma taxa de mortalidade de 24,1% entre aqueles que desenvolveram a infecção. Nos idosos, as doenças infecciosas são responsáveis por 30,0% das mortes, sendo de maior gravidade e complicação quando comparadas a indivíduos jovens [30].

Recém-nascido

Os primeiros vinte e oito dias de vida do RN compreendem o período neonatal, sendo classificado como pré-termo (idade gestacional menor que 37 semanas) ou a termo (idade gestacional entre 37 e 42 semanas) [71,72]. Mudanças fisiológicas ocorrem durante o desenvolvimento do recém-nascido (Quadro 2) e afetam a habilidade do corpo para absorver, distribuir, metabolizar e eliminar substâncias do organismo [73] (Quadro 1).

Como muitos antimicrobianos são eliminados por via renal, as doses iniciais geralmente são determinadas com base na função renal e, embora o ajuste de dose em RN seja necessário devido à imaturidade do sistema, os regimes de dose ainda não são bem definidos para essa população [28].

As doses de vancomicina, por exemplo, são altamente variáveis, e o tratamento é iniciado com dose empírica e posterior ajuste de dose [74,75]. Machado *et al.* [75] concluíram, em seu estudo,

Quadro 2. Mudanças fisiológicas observadas nos recém-nascidos e idosos.

1 de 2

Processos	Alteração fisiológica
Recém-nascidos	
Absorção	
pH gástrico	Pré-termos: acloridria ao nascimento; entre 1 e 3 nas próximas 24 horas. A termo: iniciam a secreção de ácido alguns minutos após o nascimento. pH do adulto aos três anos de idade.
Lipase	Diminuída ao nascimento.
Esvaziamento gástrico	Lento.
Motilidade gastrointestinal	Lenta e irregular.
Pele	Menos espessa, fibras de colágeno de menor tamanho, fibras elásticas imaturas e secreção sebácea aumentada durante o primeiro mês de vida.
Distribuição	
Água corporal	75% ao nascimento, diminuindo para 60% aos três meses. Extracelular: 40-45% ao nascimento, diminuindo para 30% no primeiro ano.
Gordura corporal	Elevada. A termo: aumento de 16%, picos de 25% em 6-9 meses pós-natal.
Fluxo sanguíneo no músculo esquelético	Reduzido e concentrações musculares ineficientes.
Barreira hematoencefálica	Incompleta.
Proteínas plasmáticas	Diminuídas.
Metabolismo	
Fase I	Deficiente.
Fase II	Deficiente. Glucoronidação deficiente ao nascimento, atingindo níveis adultos na 3ª a 4ª semana. Sulfatação ativa.
Biotransformação	Vias alternativas, taxas mais baixas.
Eliminação	
Taxa de filtração glomerular	Pré-termos: mais baixa que a dos recém-nascidos a termo durante as duas primeiras semanas pós-parto. Nefrogênese incompleta, comprometendo a função glomerular. Diminuída até o primeiro ano de vida.
Secreção tubular	Diminuída até o primeiro ano de vida.
pH da urina	Baixos valores.
Idosos	
Absorção	
Secreção gástrica	Diminuição da capacidade de secreção gástrica do estômago.
Esvaziamento gástrico	Tempo de esvaziamento gástrico aumentado.
Motilidade gastrointestinal	Diminuída.
Pele	Ressecamento do extrato córneo.
Distribuição	
Água corporal	Diminui com o decorrer da idade.
Gordura corporal	Aumento do tecido adiposo. Mulheres: aumento de 33-48%. Homens: 18-33%.
Massa magra	Diminuição da massa magra.
Fluxo sanguíneo	Para os rins, fígado e trato gastrointestinal é diminuído.
Proteínas plasmáticas	Albumina possui sua concentração reduzida com o aumento da idade.
Metabolismo	

Quadro 2. Mudanças fisiológicas observadas nos recém-nascidos e idosos.

2 de 2

Processos	Alteração fisiológica
Figado	Peso reduzido em 50%; fluxo sanguíneo reduzido em 40-45% na fase entre 25 a 65 anos e atividade enzimática diminuída.
Eliminação	
Taxa de filtração glomerular	Diminuída.
Secreção tubular	Diminuída.
Fluxo renal	Diminui cerca de 50% no período dos 20 aos 90 anos.
Creatinina	Níveis reduzidos.

Fonte: Scheuplein *et al.* [72].

que a concentração plasmática de vancomicina em RN varia de acordo com a idade pós-concepcional e pós-natal de pré-termos, necessitando dessa forma de monitoramento das concentrações plasmáticas para ajuste de dose. Rocha *et al.* [76] evidenciaram uma elevada variabilidade nos níveis séricos de gentamicina em RN. Dos 49 recém-nascidos estudados, 49% apresentaram níveis tóxicos, com vale superior a 2mg/L, e 15% apresentaram concentrações subterapêuticas, com pico menor que 6mg/L.

Idosos

Os antimicrobianos são amplamente utilizados pelos idosos [77]. Um estudo realizado com pacientes hospitalizados com idade superior a 80 anos mostrou necessidade de ajuste de dose de antimicrobianos em 34% das prescrições analisadas [30].

Durante o processo de envelhecimento, ocorre uma série de alterações fisiológicas no organismo, as quais podem afetar tanto a farmacocinética quanto a farmacodinâmica dos antimicrobianos (Quadros 1 e 2). Antimicrobianos como aminoglicosídeos, β -lactâmicos, vancomicina e quinolonas, estão associados a um aumento de perfil de eventos adversos nessa população [78]. Para as fluorquinolonas, o ajuste de dose é necessário para que se evitem concentrações tóxicas [79].

Obesidade

Em 2014, mais de 1,9 bilhão de adultos estavam acima do peso, sendo 600 milhões clas-

sificados como obesos [80]. Porém, apesar de bem estabelecido que a obesidade e o sobrepeso são um problema de saúde pública mundial, os indivíduos com essas características não participam de pesquisas clínicas durante o processo de desenvolvimento de um medicamento [81]. Dessa forma, são muito limitadas as informações sobre o impacto da obesidade na farmacocinética e farmacodinâmica de grande parte dos fármacos.

Na obesidade, são observadas alterações fisiopatológicas na composição corporal, no fluxo sanguíneo e na ligação a proteínas plasmáticas, podendo afetar a farmacocinética dos fármacos [82]. O conhecimento dessas alterações e das propriedades físico-químicas dos fármacos é um requisito fundamental para garantir a segurança do paciente e a efetividade do tratamento [81], conforme destacado no Quadro 1.

Na literatura, as medidas antropométricas são as mais utilizadas para o ajuste de doses. Embora o Índice de Massa Corporal (IMC) seja uma medida estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), ele não leva em consideração a raça, o sexo e os extremos de musculaturas [83]. Assim, utilizam-se outras medidas antropométricas para corrigir o impacto da obesidade, visando o ajuste posológico de fármacos: o Peso Corporal Total (PCT), o Peso Corporal Ideal (PCI), o Percentual sobre Peso Ideal (%PCI), o Peso Corporal Ajustado (PCA), o Peso de Massa Magra (PMM) e a área de Superfície Corporal (SC). Tanto PCI quanto %PCI, PCA e PMM apresentam cálculos variados [84].

A grande maioria dos antimicrobianos apresenta características hidrofílicas, e, como o conteúdo de água no tecido adiposo é baixo (aproximadamente 30%), o Volume de Distribuição (VD) dos medicamentos corresponde a apenas 30% do VD nos demais tecidos. Tal condição justifica a necessidade de aumento da dose, proporcionalmente ao excesso de peso corporal, sendo utilizado o fator de correção da dose com o peso (FCDP): $FCDP = (PCT - PCI) + PCI$, onde PCT é o Peso Corporal Total, e PCI é o Peso Corporal Ideal [85].

Os medicamentos cuja distribuição é restrita a tecidos magros devem ter sua dosagem estipulada por meio do peso corporal ideal. Já para os que possuem boa distribuição no tecido adiposo, recomenda-se ajustar a dose por meio do PCT [85]. No caso dos antimicrobianos, a dose de vancomicina, por exemplo, deve ser calculada por meio do PCT [86].

O volume de distribuição e depuração do ciprofloxacino é menor em indivíduos obesos em comparação aos não obesos, mas a concentração plasmática permanece dentro da faixa ideal. A dose deve ser baseada no PCI juntamente com o FCDP de 0,45 [87]. Piperacilina/tazobactam, cefazolina, cefepima, daptomicina utilizam o PCT como medida para o ajuste de dose. Porém, não se conhece a forma de ajuste em alguns antimicrobianos, como o ertapenem, meropenem, levofloxacino, moxifloxacino, eritromicina, claritromicina, doxiciclina, metronidazol [88].

Nutrientes

Quando um medicamento é administrado juntamente com alimento, existe a possibilidade de alterações na sua farmacocinética ou farmacodinâmica, além de alterações no estado nutricional de seus usuários. Tal interação é denominada fármaco-nutriente [89]. Essas alterações vão afetar a biotransformação e a eliminação dos fármacos, devido ao fluxo sanguíneo, mobilidade gastrointestinal e atividade enzimática alterados. No entanto, essas modificações podem variar intra e/ou inter-indivíduos e normalmente são imprevisíveis [90].

Dessa forma, no tratamento com antimicrobianos, a administração concomitante com o alimento deve ser cuidadosamente avaliada [90,91].

Segundo Gura [90], a interação fármaco-nutriente pode ser classificada em quatro tipos, com base em sua natureza e mecanismo: Tipo I: reações bioquímicas ou físicas, geralmente no dispositivo de administração; são mais comuns quando o medicamento é administrado por via intravenosa ou através de sondas de alimentação (complexação, hidrólise, neutralização, oxidação e precipitação); Tipo II: alterações na biodisponibilidade e absorção do fármaco, sendo as mais comuns; Tipo III: envolvem a distribuição sistêmica, ocorrendo após o fármaco ou nutriente terem sido absorvidos e podem levar a alterações no transporte ou penetração do fármaco no órgão alvo; Tipo IV: alteração na eliminação ou na excreção do fármaco ou nutriente, além de possíveis alterações na eliminação renal e entero-hepática.

As interações variam de acordo com cada fármaco, sendo que o albendazol, atazanavir, cefuroxima, claritromicina, eritromicina e nitrofurantoína sofrem aumento da absorção. Já no caso da ampicilina, azitromicina, cefaclor, cefixima, cefalexina, ciprofloxacino, doxiciclina, isoniazida, nafcilina, norfloxacino, ofloxacina, penicilina G ou V, rifampicina e tetraciclina, ocorre uma diminuição/retardo na absorção [90]. O Quadro 3 apresenta as principais interações com alguns antimicrobianos.

Polimorfismo genético

Variações genéticas em enzimas de metabolização e em proteínas de transporte de medicamentos podem ser uma das explicações para parte das variabilidades interindividuais observadas durante o tratamento farmacológico [94]. Assim, variações na expressão dos genes que expressam o CYP estão relacionadas com as doses a serem prescritas, uma vez que afetam o metabolismo individual, podendo causar toxicidade severa ou falha terapêutica [95,96].

As enzimas metabolizadoras dos fármacos são afetadas pelo polimorfismo genético, permitindo classificar os indivíduos em três subgrupos. O primeiro

Quadro 3. Influência dos alimentos/nutrientes no processo de absorção e de biotransformação de fármacos.

Fármacos	Alimentos/Nutrientes	Mecanismos/Efeitos	Recomendações
Rifampicina	Dieta geral	Retarda o esvaziamento gástrico, a liberação e a dissolução.	Administrar 2h antes ou 3h depois das refeições.
Eritromicina-base e estearato	Dieta hiperlipídica	Retarda o esvaziamento gástrico, a liberação e a dissolução.	Administrar 2h antes ou 3h depois das refeições ou usar preparações que não são afetadas pelos alimentos.
Ampicilina, amoxicilina, penicilina	Dieta geral	Retarda o esvaziamento gástrico.	Administrar 1h antes ou 2h depois das refeições.
Ciprofloxacina	Leite, iogurte, alimentos ricos em Fe, Mg, Zn e Ca	Diminui absorção por complexação com cátions divalentes.	Administrar 2h antes ou 3h depois das refeições.
Tetraciclina	Dieta geral	Retarda o esvaziamento gástrico, a liberação e a dissolução; cria barreira física.	Administrar 2h antes ou 3h depois das refeições.
Griseofulvina	Dieta hiperlipídica	Aumenta a excreção de sais biliares e solubilidade.	Administrar com as refeições.
Isoniazida	Dieta geral	Retarda o esvaziamento gástrico; aumenta pH gástrico; diminui solubilidade.	Administrar com estômago vazio, se tolerado.
Cefalosporinas	Dieta geral	Altera a motilidade e o tempo de trânsito no trato GI, reduzindo e retardando os níveis séricos do antimicrobiano.	Administrar 2h antes ou 3h depois das refeições.
Nitrofurantoina	Dieta geral	Diminui o esvaziamento gástrico.	Administrar com alimento ou leite.

Fonte: Adaptado de Moura & Reyes [92] e Bobroff *et al.* [93].

é composto por indivíduos capazes de metabolizar os fármacos com eficiência, sendo chamados de metabolizadores rápidos. Já aqueles indivíduos que apresentam deficiência no metabolismo são denominados metabolizadores lentos. E, por fim, aqueles que apresentam superexpressão das enzimas são chamados metabolizadores ultrarrápidos [97].

Segundo Ingelman-Sundberg *et al.* [98], CYP2D6 e CYP2C19 são as principais isoformas em que ocorre polimorfismo genético. A primeira, porém, apresenta uma característica autossômica recessiva, sendo a frequência de metabolizadores lentos, de 5% a 10% na população caucasiana. A segunda apresenta o mesmo caráter autossômico, mas varia de 2% a 3% na mesma população e pode atingir até 23% da população oriental. Outra enzima que apresenta papel importante é a CYP3A4, responsável por 30% a 40% do metabolismo de fármacos [99].

Dessa forma, é necessário identificar a qual subgrupo o indivíduo pertence. Por um lado, aqueles classificados como metabolizadores lentos podem apresentar reações adversas, toxicidade ou diminuição da eficácia quando administradas doses padrão de um medicamento. Por outro lado, no caso de um metabolizador ultrarrápido, a dose usual pode não atingir o efeito esperado, ou ainda, se o metabólito for a substância ativa, essa dose padrão pode levar a um quadro de toxicidade pelo fato de o organismo atingir de forma mais abrupta as concentrações plasmáticas quando comparado ao de um indivíduo normal [97].

Alguns antimicrobianos são capazes de induzir ou inibir essas isoenzimas. A rifampicina é capaz de induzir a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2D6 e CYP3A4. Já a claritromicina inibe fortemente a CYP3A4, e o ciprofloxacino, a CYP1A2, enquanto a eritromicina é um inibidor moderado da CYP3A4 [100].

Um inibidor forte é aquele que provoca um aumento de >5 vezes nos valores de área sob a curva (ASC) no plasma ou mais de 80% de diminuição na depuração. Assim, no caso da administração concomitante de outro fármaco que for metabolizado pela CYP3A4, pode ocorrer elevação da concentração, podendo aumentar ou prolongar os efeitos terapêuticos e adversos do medicamento. Já o inibidor moderado é aquele que provoca um aumento >2 vezes nos valores de ASC no plasma ou uma diminuição de 50-80% na depuração [100].

A isonizida é um exemplo de fármaco que sofre alteração devido ao polimorfismo genético. O gene responsável pela alteração é o NAT2, e a enzima é a N-acetil transferase 2, em que os indivíduos homozigóticos para polimorfismos de acetilação lenta são mais suscetíveis à toxicidade causada por esse fármaco. Já para a claritromicina, o gene que sofre alteração é o KCNE2, e o canal de cálcio operado por voltagem é o responsável pela alteração da resposta farmacológica. Os pacientes heterozigotos para o polimorfismo são mais propícios a terem arritmias com risco à vida [95].

Além das isoenzimas CYP, existem outras que podem sofrer alterações genéticas, com consequências farmacocinéticas que também podem ser observadas na expressão da glicoproteína P (Pgp). Tais modificações genéticas podem afetar o tratamento da eritromicina, levofloxacina e tetraciclina, antimicrobianos que são substratos da glicoproteína P. A farmacocinética de tais fármacos será alterada, reduzindo ou aumentando a biodisponibilidade, de acordo com a alteração [94,101].

Doença renal crônica

A Doença Renal Crônica (DRC) compreende o resultado final de múltiplos sinais e sintomas da incapacidade dos rins de manter a homeostasia do organismo [102]. De acordo com o Ministério da Saúde [103], após o diagnóstico de DRC, os pacientes devem ser classificados de acordo com o estágio da doença, que varia de 1 a 5 conforme a taxa de filtração glomerular.

A progressão da DRC pode levar a um quadro de uremia ou inadequado volume de diurese, casos em que os pacientes são encaminhados para a Terapia Renal Substitutiva (TRS) ou para transplante renal. Encontram-se disponíveis diferentes modalidades de TRS, como hemodiálise intermitente, TRS contínuas (que incluem técnicas de hemodiálise estendida como a *Slow Low Efficient Dialysis* (SLED), diálise peritoneal e, ainda, troca terapêutica do plasma [102,104,105].

Contudo, tendo em vista as alterações que podem levar a um quadro de insuficiência renal, bem como a relevância desse sistema para a eliminação de substâncias do organismo, observa-se a importância de se conhecerem as alterações que podem ocorrer na farmacocinética dos antimicrobianos, com o intuito de otimizar a farmacoterapia nessa condição clínica (Quadro 1).

De acordo com Blot *et al.* [106], a redução da dose inicial pode não estar indicada em todos os casos de insuficiência renal. No caso da cefalosporina, o ajuste de dose de acordo com o acometimento renal mostra-se importante apenas após as primeiras 24 horas de tratamento. Já a tigeciclina, que possui amplo volume de distribuição que se correlaciona com *clearance* de creatinina (ClCr), não necessita de ajustes posológicos de acordo com a função renal. No tratamento com vancomicina, o monitoramento terapêutico é o mais indicado para a otimização da dose. Contudo, é necessário levar em conta a farmacocinética de cada medicamento, bem como a alta variabilidade interpaciente [106].

Ao se tratar da dose inicial ou dose de ataque, esta deve ser fundamentada no volume do fluido extracelular. Em situações em que há presença de ascite ou edema, pode haver a necessidade de indicação de dose maior. Dessa forma, antimicrobianos hidrofílicos como os aminoglicosídeos, β -lactâmicos e glico-peptídeos, em dose empírica, podem apresentar concentrações séricas reduzidas, ao passo que, em situações de desidratação, a redução da dose pode ser a melhor opção [38,107].

O VD elevado também interfere na efetividade de antimicrobianos dose-dependentes, como os aminoglicosídeos e as quinolonas. Naqueles que pos-

suem perfil farmacocinético tempo-dependentes, a elevação do Vd prolonga a meia-vida do fármaco e isso pode ser vantajoso [106,107].

Quando se trata do estágio da doença, os ajustes de dose são aplicados para antimicrobianos excretados por via renal quando o ClCr apresentar valores abaixo de 50 ml/min. Sendo assim, é necessário prolongar o intervalo de dosagem, a fim de evitar eventos adversos [107].

Para indivíduos nos estágios 3A, 3B, 4 e 5 não dialítico, o ajuste de dose dos antimicrobianos deve ser realizado de acordo com a Taxa de Filtração Glomerular (TFG), enquanto para aqueles que já se encontram em TRS, o ajuste deve ser realizado conforme as peculiaridades de cada modalidade dialítica, uma vez que não existem critérios estabelecidos para todas as técnicas [103].

A diretriz comumente utilizada é o “Guia de Sanford para a Terapia Antimicrobiana” [108] para dosagens de antimicrobianos em diferentes modalidades dialíticas. Contudo, Mushatt *et al.* [109] propõem que, para antibióticos administrados a cada 24 horas, uma dose suplementar deve ser considerada após diálise prolongada, ou essa mesma dose pode servir como alternativa à dose diária. Já para fármacos administrados a cada 12 horas, uma dose deve ser feita após a diálise prolongada, e outra após 12 horas. No entanto, para fármacos como vancomicina e gentamicina, os níveis séricos devem ser avaliados imediatamente após a diálise, para então ser determinada a necessidade de reposição da dose [109].

O ajuste de dose de antimicrobianos na TRS possui diversas particularidades que estão relacionadas às características do fármaco, do paciente e também do próprio método utilizado [35]. Em relação às características do fármaco, é necessário observar a sua biodisponibilidade, o VD e a natureza lipofílica ou hidrofílica da molécula, a taxa de ligação proteica e seu tamanho molecular [36]. Por exemplo, antimicrobianos com peso molecular inferior a 5000Da, baixa ligação às proteínas plasmáticas, pequeno VD e baixo clearance são removidos efetivamente por meio de hemofiltração [110].

No que se refere ao método de diálise, é necessário levar em consideração o fluxo imposto para a remoção de volume, área de superfície e tipo de membrana, o princípio físico utilizado, bem como a dose da solução de reposição (no caso de hemofiltração) ou dialisato (no caso de hemodiálise) [111]. Membranas de alto fluxo e com maior permeabilidade para moléculas de tamanho médio apresentam capacidade maior de remoção de fármacos de alto peso molecular em comparação a membranas de baixo fluxo [112]. Outra peculiaridade da membrana dialisante é sua capacidade de adsorção, aspecto em que as membranas sintéticas hidrofóbicas possuem maior capacidade, e as de acetato de celulose mostram menor capacidade [105].

Os antimicrobianos gentamicina, meropenem e cefepima são removidos por hemodiálise e, imediatamente após o término da sessão, uma nova dose deve ser administrada. Ao contrário, a vancomicina não é removida por diálise peritoneal convencional por ser uma molécula pequena [36]. Vancomicina, carbapenêmicos, linezolida, ampicilina e sulbactam devem ter suas doses suplementadas após a SLED [111].

Estudos recentes têm mostrado uma variabilidade significativa nas concentrações séricas dos antibióticos em pacientes durante a TRS, ocorrendo baixa concentração no início da terapia e acúmulo do fármaco no organismo nos dias subsequentes [113,114]. No entanto, os dados sobre a remoção são escassos, bem como as configurações de fluxo da diálise que influenciam nas concentrações dos fármacos. As indicações atuais são respaldadas em estudos com amostras limitadas de pacientes, submetidos a diferentes técnicas de TRS [113].

Foram avaliados os efeitos dos ajustes de TRS contínua com uma taxa de fluxo de ultrafiltração elevada (1500-2000mL/min) na farmacocinética de cefepime, e uma dose de 2g administrada três vezes ao dia, ou 1g quatro vezes ao dia, foi considerada adequada para atingir a concentração plasmática, além de minimizar a probabilidade de subdosagem ou toxicidade [115]. Por outro lado, ao se utilizar taxa

de ultrafiltração menor ($\leq 1000\text{mL/h}$), a dose pode ser diminuída para 1g, três vezes ao dia. No entanto, grande variabilidade nas concentrações interpacientes reforçam a importância da monitorização terapêutica [116].

No caso do meropenem, 50% são eliminados por hemodiálise intermitente e entre 13% e 53% por TRS contínua [117,118]. As polimixinas também necessitam de ajuste de dose na doença renal. Porém, os aminoglicosídeos apresentam nefrotoxicidade e exigem cautela para sua utilização [119]. No caso da fosfomicina e da nitrofurantoina, são contraindicadas em casos de DRC [120].

Insuficiência hepática

A hepatopatia consiste em um conjunto de lesões clínicas como inflamação (hepatite), necrose, fibrose (manifestada em casos de cirrose), colestase e Insuficiência Hepática (IH). De maneira geral, os medicamentos e seus metabólitos podem ocasionar lesão aos hepatócitos devido a uma interrupção da homeostasia do cálcio, lesão canalicular, lesão das mitocôndrias e, ainda, indução de apoptose [34]. Dessa forma, uma exposição contínua do tecido hepático a esses xenobióticos pode desencadear uma hepatopatia induzida por fármacos [121].

Fatores como o fluxo sanguíneo hepático e a atividade enzimática do citocromo P450 influenciam diretamente a capacidade de metabolização do fígado. Na IH o metabolismo de fármacos que possuem efeito de primeira passagem pode ser alterado de forma significativa [122]. Adicionalmente, na IH ocorre redução na síntese de proteínas, resultando em menores concentrações de proteínas plasmáticas, especialmente a albumina. Os fármacos que possuem altas taxas de ligação a proteínas plasmáticas apresentam maiores concentrações livres em indivíduos com IH, aumentando consequentemente a probabilidade de toxicidade [123,124]. De forma geral, as alterações observadas na IH resultam em aumento da concentração plasmática e da meia-vida dos antimicrobianos [125].

Em situações nas quais a Extração (E) hepática inicial (que é a relação entre o clearance do fármaco e o fluxo sanguíneo hepático) obedece à cinética de primeira ordem, a disponibilidade máxima do fármaco após administração oral será a diferença entre a unidade e a depuração inicial, dada pela fórmula $F=1,0-E$ [38,126].

Ao contrário do que se observa sobre o ajuste de dose na DRC, em casos de insuficiência hepática não há critérios bem estabelecidos que orientem doses adequadas de antimicrobianos ou intervalos de administração [124]. De maneira geral, utiliza-se redução da dose de forma inversamente proporcional ao grau da insuficiência hepática, porém a maior dificuldade consiste na determinação do grau da disfunção, bem como do mecanismo alterado [126]. O Quadro 4 reúne mais informações sobre as consequências farmacológicas de acordo com as condições fisiopatológicas.

Uma ampla gama de antimicrobianos pode ser utilizada com segurança em indivíduos com insuficiência hepática, desde que não haja alterações renais concomitantes. Esse é o caso dos aminoglicosídeos, anfotericina B, doxiciclina, fosfomicina, tianfenicol, penicilinas e cefalosporinas (exceto as cefalosporinas de segunda e terceira geração com radical metiltiotetraozil em sua molécula, como cefperazona, cefamandol, cefmenoxina e moxolactam). Por outro lado, a doxiciclina é contraindicada em indivíduos com obstrução das vias biliares, devido às altas concentrações que podem ser encontradas na bile [128]. Os sulfamídicos e a griseofulvina também são contraindicados para indivíduos com IH. Em casos específicos do uso de perfloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, norfloxacina e isoniazida, indica-se o ajuste de dose em pacientes com IH [113].

Além das contraindicações e ajustes de dose, existem ainda aqueles antimicrobianos que são intensamente metabolizados no fígado e apresentam alta hepatotoxicidade. Fármacos como ampicilina, cefalexina, cetoconazol, dapsona, flucitosina, metronidazol, minociclina, oxacilina, pirazinamida, sulfadiazina e sulfadiazina/pirimetamina devem ser

Quadro 4. Consequências farmacológicas de acordo de anormalidades fisiopatológicas em doenças hepáticas.

Condição fisiopatológica	Consequência farmacológica
Diminuição do fluxo sanguíneo hepático (Insuficiência cardíaca, cirrose, trombose da veia porta)	↓ <i>Clearance</i> sistêmico para fármacos com alta extração hepática ($E > 0,7$).
Redução da massa de células hepáticas (cirrose, intoxicação aguda por álcool)	↓ Efeito de primeira passagem para fármacos com alta extração hepática ($E > 0,7$); ↓ <i>Clearance</i> sistêmico para fármacos com baixa extração hepática ($E < 0,3$).
Diminuição da ligação às proteínas (hepatite, colestase, cirrose)	↑ Distribuição de fármacos no fígado e outros tecidos (aumento da eliminação).
Colestase (cirrose biliar primária, obstrução do ducto comum, induzida por fármacos)	Metabolismo prejudicado.
Shunt portal-sistêmico (cirrose, trombose da veia porta, operação de derivação)	↑ Biodisponibilidade sistêmica de fármacos com alta extração hepática ($E < 0,7$).

Fonte: Wolfgang & Kearns [127].

evitados, sempre que possível, em indivíduos com hepatopatia crônica e naqueles com insuficiência hepática grave. De outro lado, os fármacos que podem causar colestase aguda são: amoxicilina, ácido clavulânico, anfotericina B, cotrimoxazol, eritromicina, etionamida, fluconazol, nitrofurantoína, rifampicina e tetraciclina [113].

Gravidez e lactação

A gestação compreende uma condição única, na qual a exposição a determinados agentes exógenos envolve duas vidas. As respostas feto/mãe diferem entre si, podendo resultar em toxicidade fetal, com lesões de variada relevância, sendo algumas delas irreversíveis [129]. Dessa forma, as gestantes constituem um grupo particularmente vulnerável para o qual os riscos do uso de medicamentos devem ser avaliados isoladamente [130].

O período gestacional é um estágio complexo no qual ocorrem inúmeras adaptações fisiológicas no corpo materno [120]. Estas são decorrentes das alterações das funções cardíaca, pulmonar, hepática e renal [131,132] (Quadro 5). Todas essas adaptações podem interferir na disposição cinética dos fármacos [37] (Quadro 1).

Além das alterações na farmacocinética dos fármacos na gestante, outra preocupação

adicional são os possíveis efeitos teratogênicos sobre o desenvolvimento fetal e neonatal [130]. A placenta permite que os medicamentos e seus metabólitos sejam transferidos por difusão simples para o conceito e retornem ao organismo materno [37,134]. O período embriogênico (2^a a 12^a semana) é o mais sensível, devido à velocidade de multiplicação celular, que facilita a ocorrência de malformações. A partir desse período ocorre um amadurecimento progressivo dos órgãos, favorecendo os processos de metabolização e excreção, diminuindo assim a probabilidade de tais ocorrências. A teratogênese causada por medicamentos é prevenível, dependendo de seu uso racional [134].

Os antimicrobianos são os medicamentos majoritariamente utilizados durante a gestação [135]. A maioria deles atravessa a barreira placentária, e os dados relacionados à teratogenicidade e toxicidade embrionária, fetal e neonatal são limitados [136]. O maior obstáculo para se obterem informações farmacocinéticas sobre o seu uso adequado provém do número limitado de ensaios clínicos, estando o maior número de informações baseadas em estudos com animais [38]. Alguns antimicrobianos são sabidamente teratogênicos e, nesse caso, devem ser expressamente proibidos. Estes incluem: estreptomicina, canamicina, aminoglicosídeos, tetraciclina [137], o antifúngico voriconazol e o

Quadro 5. Alterações fisiológicas na gestação.

Alteração fisiológica	Período
Aumento do débito cardíaco, volume sistólico e frequência cardíaca	Início da gestação, cerca de 75% até o final do primeiro trimestre.
Diminuição da resistência vascular sistêmica	Terceiro trimestre, à medida que o CO aumenta.
Diminuição da pressão osmótica	A partir de 6-8 semanas de gestação, com pico na 32ª semana, devido à queda de albumina associada ao aumento do volume sanguíneo.
Aumento do volume corrente	Terceiro trimestre.
Diminuição da capacidade pulmonar	À medida que ocorre o aumento da pressão intra-abdominal do útero, que empurra o diafragma 4-5cm para cima.
Aumento do fluxo sanguíneo hepático	Terceiro trimestre.
Aumento da taxa de filtração glomerular e diminuição da creatinina sérica	A partir da 14ª semana.

Fonte: Feghali & Mattison [132]; Constantine [133].

antiparasitário quinina [136]. Já a amoxicilina, as penicilinas G e V e a gentamicina necessitam de intervalos de dose mais curtos e/ou doses aumentadas [130].

Outro período que merece atenção especial no que diz respeito à prescrição de antimicrobianos é o da amamentação [39]. Existem três tipos de leite materno: o colostro, o leite de transição e o maduro, que variam em sua composição. O colostro é produzido a partir da 24ª semana de gestação, tem baixo teor de lactose e gordura e é rico em proteínas. Nesse período os fármacos transferem-se mais facilmente para o leite materno. Já o leite maduro tem um maior teor de gordura e menores quantidades de proteínas [39,40,138], que estão diretamente relacionadas com a quantidade excretada de fármaco através do leite [39]. A passagem dos fármacos ocorre tanto do plasma para o leite, quanto do leite para o plasma, ou seja, o seu fluxo é bidirecional [139]. De acordo com a classificação de Hale, o ácido nalidíxico, cloranfenicol, dapsona, grepafloxacino, trovafloxacino e os antiparasitários pirimetamina e quinacrina são contraindicados nesse período, pois são potencialmente perigosos para o lactente [39,140]. Já a amoxicilina, ciprofloxacino, clindamicina, gentamicina, levofloxacino, penicilina G e VK e rifampicina têm seu uso geralmente seguro. A doxicilina quando utilizada em curtos períodos

(1 semana) e a vancomicina, apesar da pouca evidência disponível, apresentam relativa segurança. O cloranfenicol, por sua vez, apresenta efeitos desconhecidos, mas a concentração que atinge no leite materno pode ser motivo de preocupação [140].

Insuficiência cardíaca

As Doenças Cardiovasculares (DCV) constituem a principal causa de morte em nível mundial, sendo que mais de três quartos dos óbitos ocorrem em países de baixa e média renda. Estima-se que, em 2012, 17,5 milhões de pessoas morreram de DCV, correspondendo a 31% de todas as mortes globais [141].

As respostas fisiopatológicas estruturais, funcionais e biológicas que ocorrem como consequências da Insuficiência Cardíaca (IC) causam reações adaptativas e desadaptativas [142,143]. Os mecanismos de compensação são desenvolvidos no sentido de corrigir a queda da função ventricular e melhorar o DCV [142,144]. Esses mecanismos são mediados pela ativação de hormônios, mediadores neurais e peptídeos que têm ação sobre os rins, vasculatura periférica e miocárdio. Outro mecanismo decorrente da intensa reação imune é a liberação de citocinas, mediadores inflamatórios e fatores de crescimento que têm ações sistêmicas e teciduais

[142] que perpetuam a disfunção ventricular e pioram o prognóstico. Nesse sentido, na resposta inicial, as alterações fisiopatológicas proporcionam vasodilatação arterial e, conseqüentemente, melhora da função cardíaca. Já no caso de danos mais extensos, ocorre o desencadeamento do efeito vasoconstritor, que leva ao aumento da resistência e piora da função cardíaca [144].

As alterações fisiopatológicas que ocorrem na IC levam a alterações nos parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos. A absorção oral dos fármacos é reduzida devido à diminuição da motilidade e do esvaziamento gástrico, assim como da perfusão sanguínea [145,146], que pode estar associada a congestionamento e edema intestinal. A absorção em outros locais também é alterada, pois depende da circulação geral e do fluxo sanguíneo, que é reduzido na IC grave [145]. A distribuição, o metabolismo e a eliminação encontram-se reduzidos devido à hipoperfusão [125,147]. De uma forma geral, na IC, as concentrações plasmáticas dos fármacos encontram-se elevadas [125]. Não foram encontrados dados na literatura avaliando as alterações cinéticas nos antimicrobianos, apontando para a necessidade de mais estudos.

CONCLUSÃO

No cenário atual, o aumento da resistência dos microrganismos a múltiplos fármacos tem evidenciado a importância de garantir maior efetividade do tratamento com antimicrobianos. Nas situações específicas abordadas nesta revisão, observaram-se alterações fisiológicas que comprometem a farmacocinética dos mesmos, podendo afetar substancialmente sua efetividade. Nesse aspecto, torna-se fundamental promover uma individualização terapêutica adequada, a fim de subsidiar modificações na farmacoterapia e ajuste de dose, necessários aos pacientes em situações específicas.

COLABORADORES

CT SOUSA, VP FRADE, L VIEIRA, TLS SALES e GKA GOMES foram responsáveis pela concepção e desenho,

análise, interpretação dos dados e revisão. C SANCHES participou da revisão e aprovação da versão final do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Araújo JD. Polarização epidemiológica no Brasil. *Epidemiol Serv Saúde*. 2012;21(4):533-8.
2. Abrantes PM, Magalhães SMS, Acúrcio FA, Sakurai E. A qualidade da prescrição de antimicrobianos em ambulatórios públicos da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, MG. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13:711-20.
3. Carneiro M, Ferraz T, Bueno M, Koch BE, Foresti C, Lena VF, *et al.* O uso de antimicrobianos em um hospital de ensino: uma breve avaliação. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(4):421-4.
4. Pina E, Ferreira E, Marques A, Matos B. Infecções associadas aos cuidados de saúde e segurança do doente. *Rev Port Saúde Pública*. 2010;10:27-39.
5. Lima MEL, Andrade D, Hass VJ. Avaliação prospectiva da ocorrência de infecção em pacientes críticos de Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(3):342-7.
6. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;73(1):27-36.
7. Buffé C, Araújo BV, Dalla Costa T. Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos na otimização de terapias antimicrobianas. *Cad Farm*. 2001;17(2):97-109.
8. Vicent JL, Bassetti M, François B, Karam G, Chastre J, Torres A, *et al.* Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care*. 2016;20(133):1-13.
9. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
10. Remick DG. Biological perspectives: Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol*. 2007;170(5):1435-44.
11. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*. 2011;27:19-34.
12. McKindley DS, Hanes S, Boucher BA. Hepatic drug metabolism in critical illness. *Pharmacotherapy*. 1998;18(4):759-78.
13. Spapen H. Liver perfusion in sepsis, septic shock and multiorgan failure. *Anat Rec*. 2008;291:714-20.

14. Schumer W. Pathophysiology and treatment of septic shock. *Am J Emerg Med.* 1984;2(1):74-7.
15. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med.* 2010;363(7):689-91.
16. Fleck A, Hawker F, Wallace PI, Raines G, Trotter J, Ledingham IMCA, *et al.* Increased vascular permeability: A major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet.* 1985;781-3.
17. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock - does the dose matter? *Crit Care.* 2009;3(3):1-13.
18. Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest.* 2012;141(5):1327-33.
19. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient: Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;77:3-11.
20. Hosein S, Udy AA, Lipman J. Physiological changes in the critically ill patient with sepsis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12:1991-5.
21. Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(14):1135-51.
22. Cone EJ, Fant RV, Henningfield JE. Nicotine and tobacco. In: Mozayani A, Raymond L, editors. *Handbook of drug interactions: A clinical and forensic guide.* New York: Humana Press; 2012.
23. Fraser AG. Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1997;33(2):79-90.
24. Lane EA, Guthrie S, Linnoila M. Effects of ethanol on drug and metabolite pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10:228-47.
25. Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products. *Clin Pharmacokinet.* 2016;1-16.
26. Miller LG. Cigarettes and drug therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin Pharm.* 1990;9(2):125-35.
27. Silva WM, Dodt RCM, Carvalho REFL, Nogueira AO, Farias LGO, Chaves EMC. Implications of antibacterial scheduling in newborns in clinical nursing practice. *Rev Rene.* 2015;16(6):809-16.
28. Kimura T, Sunakawa K, Matsuura N, Kubo H, Shimada S, Yago K. Population pharmacokinetics of arbekacin, vancomycin, and panipenem in neonates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(4):1159-67.
29. Catão MHCV, Xavier AFC, Pinto TCAP. O impacto das alterações do sistema eletromagnético na nutrição do idoso. *Rev Bras Ciênc Saúde.* 2011;9(29):73-8.
30. Moreira IPB, Amado LEB, Bersani ALF, Bersani-Amado CA, Caparroz-Assef SM. Principais aspectos do tratamento das infecções no idoso. *Ciênc Cuid Saúde.* 2007;6(s2):488-95.
31. Wynne HA, Blagburn J. Drug treatment in an ageing population: Practical implications. *Maturitas.* 2010;66:246-50.
32. Medico CJ, Walsh P. Pharmacotherapy in the critically ill obese patient. *Crit Care Clin.* 2010;26:679-88.
33. Wojcicki J, Jaroszynska M, Drozdziak M, Pawlik A, Gawronska-Szklarz B, Sterna R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol and atenolol in normolipidaemic and hyperlipidaemic obese subjects. *Biopharm Drug Dispos.* 2003;24:211-18.
34. Wolfgang AR, Kearns GL. *Handbook of Basic Pharmacokinetics.* 7th ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2009.
35. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics: An update. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37(5):399-431.
36. Stein IH, Kunihiro M, Yingying SMS. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA.* 2012;308(22):2349-60.
37. Lorenzen JM, Broll M, Kaever V, Burhenne H, Hafer C, Clajus C, *et al.* Pharmacokinetics of ampicillin/sulbactam in critically ill patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:385-90.
38. Sá Del Fiol F, Silva A. Uso de tetraciclina durante a gestação. *Ciênc Biol Saúde.* 2005;7(1):55-8.
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso de antimicrobianos em populações especiais. Brasília: ANVISA; 2008 [citado 10 de out. 2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/atm_racional/modulo4/introducao.htm
40. Chaves RG, Lamounier JA, César CC. Medicamentos e amamentação: atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil. *Rev Paul Pediatr.* 2007;25(3):276-88.
41. Reali A, Ximenes A, Cuzzolin L, Fanos V. Antibiotic therapy in pregnancy and lactation. *J Chemother.* 2005;17(2):123-30.
42. Joukhadar C, Frossard M, Mayer B, Brunner M, Klein N, Siostrzonek P, *et al.* Impaired target site penetration of β -lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29(2):385-91.
43. Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21(2):172-83.
44. Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong Ely, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:421-9.

45. Ulldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: Special emphasis on unbound pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1771-8.
46. Ulldemolins M, Rello J. The relevance of drug volume of distribution in antibiotic dosing. *Current Pharm Biotechnol.* 2011;12:1996-2001.
47. Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD. Augmented renal clearance in critically ill patients: Incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(1):13-20.
48. Roberts JA, Aziz MHA, Lipman J, Mouton JW, Vinks A, Felton TW, *et al.* Challenges and potential solutions: Individualised antibiotic dosing at the bedside for critically ill patients: a structured review. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6):498-509.
49. Pea F. Plasma pharmacokinetics of antimicrobial agents in critically ill patients. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8:5-12.
50. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva: WHO; 2014 [cited 2016 Oct 16]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf?ua=1
51. Laranjeira R, Madruga CS, Pinsky I, Caetano R, Mitsuhiro SS. Segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD): relatório 2012. São Paulo: INPAD; 2014.
52. Souza-Smith FM, Lang CH, Nagy LE. Physiological processes underlying organ injury in alcohol abuse. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;311:605-19.
53. Franke A, Teyssen S, Harder H, Singer MV. Effect of ethanol and some alcoholic beverages on gastric emptying in humans. *Scand J Gastroenterol.* 2004;7:638-44.
54. Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3374-82.
55. Chan LN, Anderson GD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(12):1115-36.
56. Lindberg RL, Huupponen RK, Viljanen S, Pihlajamäki KK. Ethanol and the absorption of oral penicillin in man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1987;25(10):536-48.
57. Morasso MI, Hip A, Márquez M, González C, Arancibia A. Amoxicillin kinetics and ethanol ingestion. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988;26(9):428-31.
58. Kamali F. No influence of ciprofloxacin on ethanol disposition: A pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;47(1):71-4.
59. Morasso MI, Chávez J, Gai MN, Arancibia A. Influence of alcohol consumption on erythromycin ethylsuccinate kinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1990;8(10):426-9.
60. Seitz C, Garcia P, Arancibia A. Influence of ethanol ingestion on tetracycline kinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995;33(8):462-4.
61. World Health Organization. Tobacco health topic. Geneva: WHO; 2016 [cited 2016 Oct 19]. Available from: <http://www.who.int/topics/tobacco/en>
62. World Health Organization. Global health observatory data: Prevalence of tobacco use. Geneva: WHO; 2015 [cited 2016 Nov 20]. Available from: <http://www.who.int/gho/tobacco/use/en>
63. World Health Organization. Global report on trends in prevalence of tobacco smoking. Geneva: WHO; 2015 [cited 2016 Oct 19]. Available from: <http://www.who.int/gho/tobacco/use/en>
64. Scollo MM, Winstanley MH. Tobacco in Australia: Facts and issues. Melbourne: Cancer Council Victoria; 2012 [cited 2016 Oct 20]. Available from: www.tobaccoinustralia.org.au
65. Thomas GAO, Rhodes J, Ingram JR. Mechanisms of disease: Nicotine - a review of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2(11):536-44.
66. Gritz ER, Ippoliti A, Jarvik ME, Rose JE, Shiffman S, Harrison A, *et al.* The effect of nicotine on the delay of gastric emptying. *Aliment Pharmacol.* 1988;2:173-8.
67. Cone EJ, Fant RV, Henningfield JE. Nicotine and tobacco. In: Mozayani A, Raymond L, editors. *Handbook of drug interactions: A clinical and forensic guide.* New Jersey: Humana Press; 2004.
68. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking: An update. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36(6):425-38.
69. Turrini RNT. Infecção hospitalar e mortalidade. *Rev Esc Enferm.* 2002;36(2):177-83.
70. Nagata E, Brito ASJ, Matsuo T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: Incidence and risk factors. *Am J Infect Control.* 2002;30(1):26-30.
71. Silva ND, Vieira MRR. A atuação da equipe de enfermagem na assistência ao recém-nascido de risco em um hospital de ensino. *Arq Ciênc Saúde.* 2008;15(3):110-6.
72. Martins CP, Tapia CEV. A pele do recém-nascido prematuro sob a avaliação do enfermeiro: cuidado norteando a manutenção da integridade cutânea. *Rev Bras Enferm.* 2009;62(5):778-83.
73. Scheuplein R, Charnley G, Dourson M. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2002;35:429-47.
74. Aigrain EJ, Zhao W, Sharland M, Van Den Anker JN. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18:28-34.

75. Machado JKK, Feferbaum R, Kobayashi CE, Sanches C, Santos SRCJ. Vancomycin pharmacokinetics in preterm infants. *Clinics*. 2007;62(4):405-10.
76. Rocha MJ, Almeida AM, Afonso E, Martins V, Leitão F, Santos J, *et al*. Recém-nascidos e monitorização sérica de gentamicina. *Acta Méd Port*. 2003;16:389-94.
77. Sousa KC, Pinto ACG, Silva MV, Soler O, Cuentro V, Andrade M. Tendências de prescrição de antimicrobianos em idosos hospitalizados em um hospital universitário. *Rev Saúde Pesqui*. 2015;8(3):501-8.
78. Rajagopalan S, Yoshikawa TT. Antimicrobial therapy in the elderly. *Med Clin North America*. 2001;85(1):133-47.
79. Herring AR, Williamson JC. Principles of antimicrobial use in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(3):481-97.
80. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: WHO; 2016 [cited 2016 Nov 10]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
81. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*. 2010;9(2):71-87.
82. Blouin RA, Warren GW. Pharmacokinetic considerations in obesity. *J Pharm Sci*. 1999;88:1-7.
83. World Health Organization Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004;363:157-63.
84. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Pharmacol*. 2004;52(8):119-33.
85. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis*. 1997;25(1):112-8.
86. Bearden DB, Rodvold KA. Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: Applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(5):415-426.
87. Allard S, Kinzig M, Boivin G, Sorgel F, LeBel M. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(4):368-73.
88. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(6):634-49. <http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e328359a4c1>
89. Genser D. Food and drug interaction: Consequences for the nutrition/health status. *Ann Nutr Metab*. 2008;52(1):29-32.
90. Gura KM. Antibiotics and drugs: Drug-nutrient interactions. In: Caballero B, Finglas P, Toldra F. *Encyclopedia of Food and Health*. Amsterdam: Academic Press; 2015. p.174-91.
91. Lopes EM, Oliveira EAR, Lima LHO, Formiga LMF, Fretas MF. Interações fármaco-alimento/nutriente potenciais em pacientes pediátricos hospitalizados. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2013;34(1):131-5.
92. Moura MRL, Reyes FGR. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Rev Nutr*. 2002;15(2):223-38.
93. Bobroff LB, Lentz A, Turner RE. Food/drug and drug/nutrient interactions: What you should know about your medications. Florida: University of Florida; 2009.
94. Gonzalez TP, Schiengold M, Chies JAB. Implicações clínicas dos polimorfismos do gene de resistência a múltiplas drogas MDR1 (ABCB1). *Rev Bras Biociênc*. 2006;4(3/4):27-38.
95. Gracia BH, Ambrosio EP, Della-Rosa VA. O polimorfismo dos genes *cyp2c9* e *vkorc1* e suas influências na ação anticoagulante da varfarina. *Rev Saúde Biol*. 2014;9(2):93-103.
96. Autrup H. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response. *Mutat Res*. 2000;464:65-76.
97. Norton RM. Clinical Pharmacogenomics: Applications in pharmaceutical R & D. *Drug Discov Today*. 2001;6(4):180-5.
98. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: An opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci*. 1999;20:342-9.
99. Klein K, Zanger UM. Pharmacogenomics of cytochrome P450 3A4: Recent progress toward the "missing heritability" problem. *Front Genetics*. 2013;4:1-15.
100. Micromedex® Healthcare Series. Greenwood Village: Thomson Healthcare [cited 2017 Jan 11]. Available from: <http://www-micromedexsolutions.com.ez32.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>
101. Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter Superfamily. *Genome Res*. 2001;11:1156-66.
102. Weinstein JR, Sharaon MD. Aging Kidney: Physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(4):302-7.
103. Ministério da Saúde. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica: DRC no sistema único de saúde. Brasília; 2014 [citado 2017 jan 15]. Disponível em: <http://sonerj.org.br/wp-content/uploads/2014/03/diretriz-cl-nica-drc-versao-final2.pdf>
104. Bouman CSC. Antimicrobial dosing strategies in critically ill patients with acute kidney injury and high-dosecontinuous veno-venous hemofiltration. *Curr Opin Crit Care*. 2009;14:654-9.
105. Zamoner W, Freitas FM, Garms DSS, De Oliveira MG, Balbi AL, Ponce D. Pharmacokinetics and

- pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients. *Pharmacol Res Perspect.* 2016;4(6):5.
106. Blot S, Lipman J, Roberts DM, *et al.* The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: Are dose reductions always necessary? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79:77-84.
 107. Brown JR, Parikh CR, Ross CS, Kramer RS, Magnus PC, Chaisson K, *et al.* Impact of perioperative acute kidney injury as a severity index for thirty-day readmission after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(1):111-7.
 108. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy.* 44th ed. Dallas: Antimicrobial Therapy; 2014.
 109. Mushatt DM, Mihm LB, Dreisbach AW, Simon EE. Antibiotic dosing in slow extended daily dialysis. *Clin Infect Dis.* 2009;49:433-7.
 110. Petejova N, Martinek A, Zahalkova J, Duricova J, Brozmanova H, Urbanek K, *et al.* Vancomycin removal during low-flux and high-flux extended daily hemodialysis in critically ill septic patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012;156(4): 342-7.
 111. Bogard KN, Peterson NT, Plumb TJ. Antibiotic dosing during sustained low-efficiency dialysis: Special considerations in adult critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011;39(3):560-70.
 112. Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:226-35.
 113. Beumier M, Casu GS, Hites M, Seyler L, Cotton F, Vincent JL, *et al.* β -lactam antibiotic concentrations during continuous renal replacement therapy. *Crit Care.* 2014;18:10.
 114. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, *et al.* Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: A multicenter pharmacokinetic study. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1523-8.
 115. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of cefepime during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(11):3148-55.
 116. Carlier M, Tacconec FS, Beumierc M, Seyler L, Cotton F, Jacobs F, *et al.* Population pharmacokinetics and dosing simulations of cefepime in septic shock patients receiving continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(4):413-9.
 117. Thalhammer F, Hörnl WH. Pharmacokinetics of meropenem in patients with renal failure and patients receiving renal replacement. *Ther Clin Pharmacokin.* 2000;39(4):271-9.
 118. Deshpande P, Chen J, Gofran A. Meropenem removal in critically ill patients undergoing sustained low-efficiency dialysis (SLED). *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:2632-6.
 119. Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW, *et al.* Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2008;168:609-16.
 120. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006;42(S1):S35-9.
 121. Benedetti MS, Whomsley R, Poggesi I, Cawello W, Math FX, Delporte ML, *et al.* Drug metabolism and pharmacokinetics. *Drug Metab Rev.* 2009;41(3):344-90.
 122. Mehrotra R, Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med.* 2004;30:2145-56.
 123. Oetl K, Birner-Gruenberger R, Spindelboeck W. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: Relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol.* 2013;59:978-83.
 124. Terada T, Hira D. Intestinal and hepatic drug transporters: Pharmacokinetic, pathophysiological, and pharmacogenetic roles. *J Gastroenterol.* 2015;50:508-19.
 125. Poggesi I, Benedetti MS, Whomsley R, Le Lamer S, Molimard M, Watelet JB. Pharmacokinetics in special populations. *Drug Metabolism.* 2009;41(3):422-54.
 126. Almazroo OM, Miah MK, Venkataramanan R. Drug metabolism in the liver. *Clin Liver Dis.* 2017;21(1):1-20.
 127. Wolfgang A, Kearns GL, *Handbook of basic pharmacokinetics.* 7th ed. American Pharmacists Association; 2009.
 128. Delco F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Safety.* 2005;28(6):529-45.
 129. Gomes KRO, Moron AF, Silva RS, Siqueira AAF. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez e relações com as características maternas. *Rev Saúde Pública.* 1999;33(3):246-54.
 130. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: What is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obst Gynecol.* 2006;107(5):1120-38.
 131. Rodrigues AVP, Terrengui LCS. Uso de medicamentos durante a gravidez. *Rev Enferm.* 2006;7:9-14.
 132. Feghali MN, Mattison, DR. Clinical therapeutics in pregnancy. *J Biomed Biotechnol.* 2011;1-13.
 133. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* 2014;5:1-5.

134. Kulay Junior L, Lapa AJ, editores. *Drogas na gravidez: manual de orientação*. São Paulo: Ponto; 2003.
135. Nordeng S, Nordeng H, Hoye S. Bruk av antibiotika i svangerskapet. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2016;136(4):317-21.
136. Vallano A, Arnau JM. Antimicrobianos y embarazo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(9):536-42.
137. Norwitz ER, Greenberg JA. Antibiotics in Pregnancy: Are They Safe? *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(3):135-6.
138. Marks JM, Spatz DL. Medications and lactation: What PNs need to know. *J Pediatr Health Care*. 2003;17:311-7.
139. Chaves RG, Lamounier JA. Uso de medicamentos durante a lactação. *J Pediatr*. 2004;80(S5):S189-98.
140. Hale TW. *Medications and mother's milk*. 12th ed. Amarillo: Pharmasoft Publishing; 2006.
141. World Health Organization. *Cardiovascular Diseases: Fact sheet (317)*. Geneva: WHO; 2015 [cited 2017 Mar 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en>
142. Souza CSM, Pires CN, Rocha RM. Insuficiência cardíaca aguda. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto*. 2009;8(2):58-66.
143. Maciver DH, Dayer MJ, Harrison AJ. A general theory of acute and chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;165:25-34.
144. Barretto ACP, Ramires JAF. Insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71(4):635-42.
145. Shammass FV, Dickstein K. Clinical pharmacokinetics in heart failure: An updated review. *Clin Pharmacokinet*. 1988;15(2):94-113.
146. Ueda CT, Dzindzio BS. Bioavailability of quinidine in congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11:571-7.
147. Pentel P, Benowitz N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in drug therapy of cardiac emergencies. *Clin Pharmacokinet*. 1984;9:273-308.

Recebido: agosto 17, 2017
Versão Final: novembro 6, 2018
Aprovado: novembro 28, 2018