

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Nadine Arnold Steffens

**MONITORAMENTO TERAPÊUTICO E FARMACOCINÉTICA
POPULACIONAL DA AMICACINA ADMINISTRADA EM PACIENTES
INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA**

Santa Maria, RS

2022

Nadine Arnold Steffens

**MONITORAMENTO TERAPÊUTICO E FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL DA
AMICACINA ADMINISTRADA EM PACIENTES INTERNADOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de concentração Análises Clínicas e Toxicológicas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências Farmacêuticas**.

Orientadora: Prof.^a Dr^a Natália Brucker

Orientador: Dr Estevan Sonego Zimmermann

Santa Maria, RS

2022

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

Arnold Steffens, Nadine
MONITORAMENTO TERAPÊUTICO E FARMACOCINÉTICA
POPULACIONAL DA AMICACINA ADMINISTRADA EM PACIENTES
INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA /
Nadine Arnold Steffens.- 2022.
79 p.; 30 cm

Orientadora: Natália Brucker
Coorientador: Estevan Sonego Zimmermann
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências Farmacêuticas, RS, 2022

1. Amicacina 2. Monitoramento Terapêutico 3.
Farmacocinética populacional I. Brucker, Natália II.
Sonego Zimmermann, Estevan III. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Declaro, NADINE ARNOLD STEFFENS, para os devidos fins e sob as penas da lei, que a pesquisa constante neste trabalho de conclusão de curso (Dissertação) foi por mim elaborada e que as informações necessárias objeto de consulta em literatura e outras fontes estão devidamente referenciadas. Declaro, ainda, que este trabalho ou parte dele não foi apresentado anteriormente para obtenção de qualquer outro grau acadêmico, estando ciente de que a inveracidade da presente declaração poderá resultar na anulação da titulação pela Universidade, entre outras consequências legais.

Nadine Arnold Steffens

**MONITORAMENTO TERAPÊUTICO E FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL DA
AMICACINA ADMINISTRADA EM PACIENTES INTERNADOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de concentração Análises Clínicas e Toxicológicas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Ciências Farmacêuticas**.

Aprovada em 13 de Setembro de 2022

**Natália Brucker, Dr^a (UFSM)
(Presidente/Orientador)**

**Estevan Sonogo Zimmermann, Dr
(Coorientador)**

**Izabel de Almeida Alvez, Dr^a (UFBA)
(Videoconferência)**

Letícia Cruz, Dr^a (UFSM)

Santa Maria, RS

2022

“As conquistas dependem 50% de inspiração, criatividade e sonhos e 50% de disciplina, trabalho árduo e determinação. São duas pernas que devem caminhar juntas.”

Augusto Cury

AGRADECIMENTOS

A concretização desse trabalho não seria possível sem o apoio e incentivo de algumas pessoas. Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram durante minha caminhada para conclusão deste estudo, de maneira especial agradeço primeiramente agradeço a Deus e a Nossa Senhora Aparecida por todas as bênçãos concedidas, pelo que conquistei até agora e por me dar sabedoria para conquistar muito mais.

A minha amada orientadora, Natália, tomo a liberdade de citar um trecho do livro O pequeno príncipe: “Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas.” Não tenho palavras para agradecer todas as oportunidades e o conhecimento que pude adquirir durante os quatro anos em que faço parte do NuPAFTC. Obrigada por todo auxílio, preocupação e carinho de mãe que tiveste comigo. Agradeço também ao meu coorientador, Estevan Zimmermann, que com muita paciência me guiou pelos caminhos da farmacometria. Foram vários meets, dicas de cursos, workshops e áudios de whatsapp mas aqui temos o resultado. Agradeço também a banca por aceitar o convite e participar dessa etapa tão importante, contribuindo através dos apontamentos que engrandecem esse trabalho.

Aos parceiros do Laboratório de Análises Toxicológicas da Feevale pela colaboração com o método de cromatografia líquida empregado na quantificação das concentrações plasmáticas da amicacina. A farmacêutica Adriana Streher França, do laboratório Biolab, pela disponibilização do equipamento COBAS INTEGRA para realização das análises por imunoensaio. Agradeço ainda ao farmacêutico Victor Coden Azevedo pela instrução quanto a operação de tal equipamento e pela assessoria nessas análises.

Ao farmacêutico Luis Junior Finatto que tanto nos auxiliou na busca pelos pacientes no sistema informatizado do Hospital Universitário, tornado diversas das coletas possíveis. Grata por todo apoio e palavras de incentivo. A equipe do Setor de Vigilância e Segurança do Paciente e Controle de Infecção Hospitalar do HUSM pela disponibilidade em sanar dúvidas e disponibilizar computadores para o acesso aos prontuários eletrônicos. Ainda, as enfermeiras das diversas unidades do HUSM pela atenção e ajuda sempre que buscávamos informações sobre o paciente e a administração da amicacina. Não poderia deixar de agradecer aos pacientes que aceitaram participar do nosso estudo, nada seria possível sem o seu aceite.

Aos meus pais, Clasi e Dario, pelo apoio e incentivo que sempre me deram. Obrigada por nunca medir esforços para me auxiliar a concretizar meus objetivos, por tantas palavras de carinho, pelo amor incondicional e por sempre estarem presentes, não importando os quilômetros que nos separassem, me tranquilizando e torcendo pelo meu sucesso. Vocês são meu exemplo e meu orgulho. Ao meu irmão, Vitor, agradeço por ser esse cara sensacional que tanto me apoia. Obrigada pelo incentivo e por acreditar tanto na tua maninha. Amo vocês !

Não poderia deixar de agradecer aos colegas o Núcleo de Pesquisa Aplicada em Farmacologia e Toxicologia Clínica, com os quais dividi longos dias de trabalho, artigos, análises e cafés. Em especial, agradeço aos colegas Lucas e Rodrigo que tiveram de ouvir várias lamurias quando as coisas pareciam não dar certo, o incentivo e companhia de vocês ajudaram a caminhada a ser mais leve.

As minhas amigas, que foram minha família em Santa Maria durante esses sete anos. Obrigada por todos os bons momentos que vivenciamos, por dividir um pouquinho do seu dia a dia comigo, por me aturarem nos momentos de ansiedade e nervosismo, pelas palavras de incentivo e todo carinho. Ainda, aos amigos que fiz na pós-graduação, com quem dividi as angústias, os perrengues e alegrias da vida de pesquisadora. Essa etapa não seria a mesma sem vocês.

Agradeço a Coordenação de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida, possibilitando a dedicação integral a essa pesquisa. Ainda, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Santa Maria, coordenação e todo seu corpo docente.

Por fim, agradeço a Universidade Federal de Santa Maria, minha segunda casa por sete anos, pelo ensino público e de qualidade, todo auxílio e por todas as oportunidades ofertadas. O crescimento pessoal e profissional adquirido dentro dessa instituição de ensino são imensuráveis. Tenho orgulho de dizer que #SouUFSM

RESUMO

MONITORAMENTO TERAPÊUTICO E FARMACOCINÉTICA POPULACIONAL DA AMICACINA ADMINISTRADA EM PACIENTES INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA

AUTORA: Nadine Arnold Steffens

ORIENTADORA: Natália Brucker

Infecções graves em ambiente hospitalar, sobretudo em pacientes em situações críticas, continuam a ser um problema significativo para o sistema de saúde associados a altas taxas de morbidade e mortalidade. A amicacina é uma importante aliada no tratamento de infecções graves e por microrganismos multirresistentes. Suas concentrações plasmáticas após a administração de uma dose variam amplamente entre os pacientes. Devido o comportamento farmacocinético diverso dos antimicrobianos na população, há um interesse crescente na utilização do monitoramento terapêutico de fármacos. Nesse sentido, o objetivo deste estudo foi quantificar as concentrações plasmáticas do antimicrobiano amicacina através de duas metodologias distintas em pacientes atendidos pelo Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Adicionalmente, realizar uma abordagem de farmacocinética populacional para identificação de covariáveis e avaliação do impacto destas sobre os principais parâmetros farmacocinéticos. Amostras sanguíneas dos pacientes foram obtidas em momentos distintos, no pico e no vale. A quantificação dos fármacos no plasma foi realizada por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas e o imunoensaio de fluorescência polarizada. A determinação dos parâmetros farmacocinéticos individuais e populacionais foi obtida através do *software* Monolix®. Ao todo, 43 pacientes participaram do estudo e foram coletadas 132 amostras de sangue. As concentrações no momento de vale foram de, em média, 8,55 µg/mL (0,5 – 57,91 µg/mL). Já no pico, a média foi de 42,87 µg/mL (0,5 – 113,6 µg/mL). As metodologias de quantificação das concentrações plasmáticas de amicacina foram avaliadas estatisticamente através de regressão não-linear de Passing-Bablok e pelo gráfico de Bland-Altman e mostraram ser comparáveis, com uma diferença média de 0,271 µg/mL entre seus resultados, possibilitando a aplicação de ambas na rotina hospitalar. Modelos de farmacocinética populacional de um compartimento foram construídos com base nos dados obtidos para pacientes com função renal normal e com declínio da função renal. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos foram clearance de 3,44 L/h e volume de distribuição de 23,41 L e clearance de 1,03 e volume de distribuição de 19,6 L, respectivamente. Dentre as covariáveis avaliadas, apenas a diálise foi significativa para os pacientes com declínio na função renal. Os resultados obtidos nesse estudo corroboram para a recomendação do monitoramento terapêutico da amicacina na rotina clínica, principalmente para populações especiais como pacientes críticos e com disfunção renal. Ainda, os modelos popPK construídos podem ser úteis para ajuste de dose e tomada de decisão baseada em evidência.

Palavras-chave: Amicacina. Monitoramento terapêutico. Farmacocinética populacional.

ABSTRACT

THERAPEUTIC DRUG MONITORING AND POPULATION PHARMACOKINETICS OF AMIKACIN ADMINISTERED IN PATIENTS INTERNED AT UNIVERSITY HOSPITAL OF SANTA MARIA

AUTHOR: Nadine Arnold Steffens
ADVISOR: Natália Brucker

Serious infections in a hospital environment, especially in critically ill patients, continue to be a significant problem for the health systems associated with high morbidity and mortality rates. Amikacin is an important ally in treating serious infections and multidrug-resistant microorganisms. Amikacin plasmatic concentrations after administration of a dose vary widely among patients. Due to the variable pharmacokinetic behavior of antimicrobials in the population, there is a growing interest in the use of therapeutic drug monitoring. In this sense, this study aimed to quantify the plasma concentrations of the antimicrobial amikacin through two different methodologies in patients treated at the University Hospital of Santa Maria (HUSM). Additionally, perform a population pharmacokinetic approach to identify covariates and assess their impact on the main pharmacokinetic parameters. Blood samples from the patients were obtained at different times, in the peak and in trough. The quantification of amikacin in plasma was performed by liquid chromatography coupled to mass spectrometry and fluorescence polarized immunoassay. The determination of individual and population pharmacokinetic parameters was obtained using the Monolix® software. In all, 43 patients participated in the study, and 132 blood samples were collected. The mean trough concentrations was 8.55 µg/mL (0.5 – 57.91 µg/mL). At the peak, the mean was 42.87 µg/mL (0.5 – 113.6 µg/mL). The methodologies for quantifying plasma amikacin concentrations were statistically evaluated by non-linear Passing-Bablok regression and the Bland-Altman plot and showed to be comparable, with an average difference of 0.271 µg/mL between their results, allowing the application of both in the hospital routine. One-compartment population pharmacokinetic models were constructed based on data obtained for patients with normal renal function and with declining renal function. The pharmacokinetic parameters obtained were clearance of 3.44 L/h and volume of distribution of 23.41 L and clearance of 1.03 and volume of distribution of 19.6 L, respectively. Among the covariates evaluated, only dialysis was significant for patients with a decline in renal function. The results obtained in this study support the recommendation for therapeutic monitoring of amikacin in clinical routine, especially for special populations such as critically ill patients and those with renal dysfunction. Furthermore, the constructed popPK models can be useful for dose adjustment and evidence-based decision making.

Keywords: Amikacin. Therapeutic drug monitoring. Population pharmacokinetic.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Estrutura química do sulfato de amicacina	18
FIGURA 2 – Esquema das fases do monitoramento terapêutico de fármacos.....	23
FIGURA 3 – Distribuição das concentrações plasmáticas de amicacina obtidas das amostras coletadas no momento de vale.....	31
FIGURA 4 – Distribuição das concentrações plasmáticas de amicacina obtidas das amostras coletadas no momento de pico.....	32
FIGURA 5 – Gráfico de Bland-Altman para avaliação da concordância entre os métodos de quantificação das concentrações plasmáticas de amicacina por LC-MS/MS e FPIA.....	36
FIGURA 6 – Análise de regressão por Passing-Bablok comparando a quantificação das concentrações plasmáticas de amicacina por LC-MS/MS e FPIA.....	37
b	

MANUSCRITO

FIGURA 7 – Fig. 1: Goodness of fits plot (GOF): observed amikacin concentrations versus population predictions for group 1 (A) and group 2 (C); observed amikacin concentrations versus individual predictions for group 1(B) and group 2 (D). Graphical (A) and (B) correspond to group 1 and (C) and (D) correspond to group 2.....	61
FIGURA 8 – Fig. 2: Individual weighted residuals (IWRES) versus time for group 1 (A) and group 2 (C); IWRES versus individual predictions for group 1(B) and group 2 (D).....	62
FIGURA 9 – Fig. 3: Visual Predictive Check (VPC) of amikacin plasma concentrations versus time for the final model of group 1 (A) and group 2 (B).....	63
FIGURA 10 – Fig. 4: Probability to achieve the pharmacokinetic target ($C_{max}/MIC \geq 8$) for group 1 (A) and group 2 (B) according to the single-dosing day regimen administered through 1h and the theoretical MIC of the strain in the Monte Carlo simulation.....	64

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Características do sulfato de amicacina.....	18
TABELA 2 – Dados demográficos dos pacientes participantes do estudo.....	29
TABELA 3 - Microrganismos mais comumente identificados na população estudada.....	30

MANUSCRITO

TABELA 3 – Table 1: Clinical and demographic characteristics of patients enrolled in the study.....	60
TABELA 4 – Table 2: Final amikacin population pharmacokinetic parameters in group 1 (Normal CrCl) and group 2 (Altered CrCl).....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organização mundial da saúde
EPA	Efeito pós-antibiótico
MTF	Monitoramento terapêutico de fármacos
PK/PD	Farmacocinético/farmacodinâmico
C _{max} /CIM	Concentração máxima/concentração inibitória mínima
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CIM	Concentração inibitória mínima
popPK	Modelo farmacocinético populacional
PK	Farmacocinética
V _d	Volume de distribuição
Cl	Clearance
FM	Fase móvel
LC-MS/MS	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrômetro de massas
FPIA	Imunoensaio de fluorescência polarizada
HFBA	Ácido heptafluorobutírico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	OBJETIVOS.....	16
1.1.1	Objetivo geral.....	16
1.1.2	Objetivos específicos.....	17
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1	Amicacina.....	18
2.2	Monitoramento Terapêutico de Fármacos.....	22
2.3	Modelagem farmacocinética populacional.....	25
3	CAPÍTULO 1 – Monitoramento Terapêutico da amicacina.....	28
4	CAPÍTULO 2 – Comparação entre metodologias para quantificação das concentrações plasmáticas de amicacina por LC-MS/MS e FPIA.....	34
5	CAPÍTULO 3 – MANUSCRITO.....	39
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
	REFERÊNCIAS.....	67
	ANEXO I – APROVAÇÃO NO CEP.....	73
	ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	76
	ANEXO III – TERMO DE ASSENTIMENTO.....	78

1 INTRODUÇÃO

Infecções associadas a assistência a saúde são eventos adversos frequentes em ambiente hospitalar e representam um sério problema para saúde pública (ECDC, 2017; PADOVEZE; FORTALEZA, 2014). Diversos microrganismos podem estar envolvidos, sendo os mais comumente relacionados os gram-negativos. Essas infecções estão relacionadas com um aumento no tempo de internação e as taxas de mortalidade hospitalar (CORCIONE et al., 2021; KANJ et al., 2022; MAGNASCO et al., 2021). O início rápido do tratamento, com o antimicrobiano correto, na dose correta favorece as chances de sucesso da terapia, além de reduzir os riscos do desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos adotados (DE WINTER et al., 2018; HEFFERNAN et al., 2018; PEA; VIALE; FURLANUT, 2005; ROBERTS et al., 2012).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) relatam que a resistência bacteriana a antimicrobianos é uma ameaça à saúde pública, e recomendam que ações sejam desenvolvidas para o uso racional destes fármacos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Com a recente pandemia da COVID-19, o uso de diversos antimicrobianos para controle da doença e tratamento de infecções secundárias tornou-se prática necessária e aumenta o alerta para propagação da resistência bacteriana aos fármacos a disposição para o tratamento de diversas infecções (AFSHINNEKOO et al., 2021; CHALICHEM; BETHAPUDI; MUNDKINAJEDDU, 2020; RAWSON et al., 2020).

Amicacina atualmente é um dos poucos antimicrobianos disponíveis para o tratamento de infecções por microrganismos multirresistentes, em combinação com outros fármacos (DUSZYNSKA et al., 2013; YAMADA et al., 2021). A resistência adaptativa das bactérias é descrita na literatura em relação a amicacina por sua inativação através de enzimas, pela redução da permeabilidade bacteriana, bombas de efluxo ou, ainda, ligação ao ribossomo bacteriano diminuída. Alguns dos fatores relacionados a essa resistência estão, ainda, associados ao regime posológico, tempo de tratamento sem justificativas e concentrações plasmáticas inadequados (BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; GERMOVSEK; BARKER; SHARLAND, 2017).

Alterações fisiopatológicas são comuns em pacientes críticos, tendo um impacto significativo na farmacocinética dos fármacos (DASGUPTA; KRASOWSKI, 2020a; DELATTRE et al., 2010; HEFFERNAN et al., 2018; TACCONE et al., 2011). Alterações no balanço hídrico e na função renal impactam significativamente na

farmacocinética da amicacina, levando a uma alta variabilidade no perfil de concentração plasmática encontrado nos pacientes, sobretudo em pacientes críticos, o que dificulta na escolha do regime posológico mais adequada para o paciente (GRUCZ et al., 2020; HEFFERNAN et al., 2018; MARSOT et al., 2020).

Pacientes com declínio na função renal podem apresentar concentração plasmáticas elevadas de amicacina com uso de regimes de dose padrão, devendo ser realizado o ajuste conforme a função renal. Por outro lado, pacientes recebendo grandes volumes de fluidoterapia, edemaciados, queimados, apresentam variação das concentrações circulantes do fármaco diluído no organismo (KATO et al., 2021; PEA; VIALE; FURLANUT, 2005). Concentrações muito baixas podem ser ineficazes para o combate da infecção, em contrapartida concentrações elevadas acarretam em risco de toxicidade, sobretudo a nefrotoxicidade e ototoxicidade (ROGER et al., 2015; RYBAK et al., 1999; VAN ALTENA et al., 2017; YAMADA et al., 2021).

O monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) é uma alternativa para contornar essas questões. O MTF de antimicrobianos surgiu como um importante aliado no uso racional desses medicamentos. Uma vez que possibilita monitorar as concentrações plasmáticas do fármaco alcançadas durante o tratamento no organismo do paciente, com base nessa informação e algumas informações clínicas, é possível realizar o ajuste do regime de dosagem. Esse ajuste visa garantir tanto a eficácia da terapia empregada, bem como prevenir reações adversas e de toxicidade relacionadas com altas concentrações dos fármacos (CLARKE, 2016; KANG; LEE, 2009; ROBERTS et al., 2012).

Com relação a amicacina, o uso de seu MTF na rotina pode trazer benefício. Como um fármaco hidrofílico, alterações fisiopatológicas impactam significativamente na farmacocinética da amicacina, levando a uma alta variabilidade intra e interindividual. Ainda, apresenta estreita faixa terapêutica, e, quando em altas concentrações por longos períodos, pode levar a nefrotoxicidade e ototoxicidade. Já concentrações subterapêuticas são indicativo para falha terapêutica, sendo seu MTF recomendado, prevenindo toxicidade e favorecendo a eficácia (ABDUL-AZIZ et al., 2020; DUONG et al., 2021; DUSZYNSKA et al., 2013; MEDELLÍN-GARIBAY et al., 2022).

Dados obtidos do monitoramento terapêutico de fármacos podem ser utilizados para estudos de farmacocinética, seja ela populacional, farmacocinética/farmacodinâmica ou baseada na fisiologia. A farmacocinética

populacional (popPK) é uma ferramenta que nos possibilita definir o melhor regime de dosagem a ser adotado. Por meio de estudos da popPK podemos identificar as fontes de variabilidade nas concentrações plasmáticas de medicamentos na população, e, com base nesses achados personalizar a farmacoterapia a ser empregada favorecendo a sua eficácia e diminuindo os riscos de efeitos adversos (CHARLES, 2014; ETTE; WILLIAMS; LANE, 2004). O uso da popPK permite compreender melhor a relação dose – concentração – efeito (DE VELDE et al., 2018; SHEINER; WAKEFIELD, 1999).

Os pacientes em tratamento hospitalar apresentam uma alta prevalência de infecções por bactérias, muitas vezes apresentando um alto risco de desenvolvimento de dano renal e outras reações adversas devido a suas condições clínicas e a toxicidade dos medicamentos utilizados no seu tratamento. Este risco é ampliado com o uso de fármacos nefrotóxicos, como a amicacina (BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; PEA; VIALE; FURLANUT, 2005). Tal condição pode ser minimizada com ajuste das doses terapêuticas para a manutenção dos níveis séricos adequados. O uso do monitoramento terapêutico, juntamente com a avaliação farmacocinética são uma abordagem interessante para auxiliar na otimização dos cuidados de saúde prestados ao paciente, principalmente quando se trata de fármacos com uma faixa terapêutica estreita. Os resultados obtidos por essa abordagem podem ser de grande valia para corroborar em decisões clínicas realizadas no hospital, com o foco na individualização da terapêutica, para melhorar a assistência ao paciente e protocolos clínicos, além de diminuir o risco de toxicidade e conduzir a uma possível redução do tempo de internação e, conseqüentemente, dos custos. Desse modo, este trabalho teve como objetivo realizar o monitoramento terapêutico e abordagem farmacocinética populacional da amicacina em pacientes em tratamento no Hospital universitário de Santa Maria.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Realizar o monitoramento terapêutico das concentrações plasmáticas do antibiótico amicacina em tratamento no Hospital Universitário de Santa Maria, bem como realizar um estudo da farmacocinética populacional para identificação de covariáveis e avaliação do impacto destas sobre os principais parâmetros farmacocinéticos.

1.1.2 Objetivos específicos

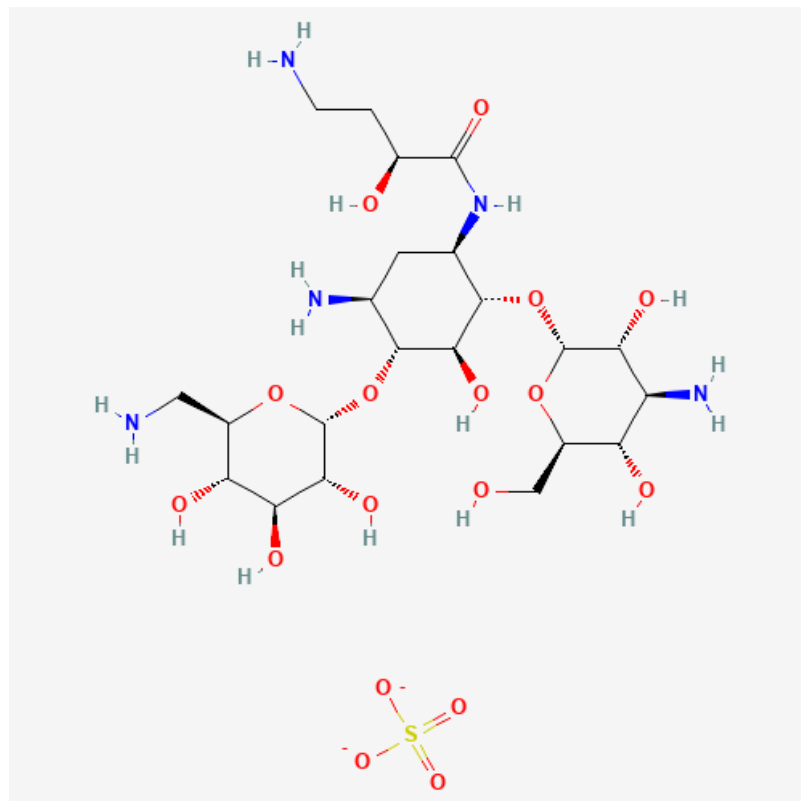
- Quantificar as concentrações plasmáticas de amicacina em pacientes internados no Hospital Universitário de Santa Maria através de método bioanalítico empregando cromatografia líquida acoplado a espectrometria de massas e imunoensaio;
- Comparar estatisticamente as metodologias de imunoensaio e cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas disponíveis para o monitoramento terapêutico da amicacina;
- Avaliar a ocorrência de toxicidade com o uso de tratamento empírico de doses.
- Construir um modelo de farmacocinética populacional para identificar covariáveis, servindo de base para aprimoramento e atualização de protocolos clínicos em populações especiais, associados à análise bayesiana usando amostras biológicas colhidas em condições de pico e vale, empregando o *software* Monolix®.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Amicacina

A amicacina é um antimicrobiano da classe dos aminoglicosídeos que apresenta um amplo espectro de ação. É efetiva no tratamento de infecções ocasionadas, principalmente, por microrganismos gram-negativos e alguns gram-positivos quando em associação a outros antimicrobianos. É um fármaco hidrofílico que apresenta uma estrutura química complexa (figura 1), sendo um aminoglicosídeo semissintético derivado da canamicina (BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; DUONG et al., 2021; GERMOVSEK; BARKER; SHARLAND, 2017). Atualmente a amicacina é um dos poucos antimicrobianos disponíveis para o tratamento de infecções por microrganismos multirresistentes, combinada com betalactâmicos (DUSZYNSKA et al., 2013; PÉREZ-BLANCO et al., 2021; VAN ALTENA et al., 2017).

Figura 1: Estrutura química do sulfato de amicacina



Fonte: PUBCHEM

Os aminoglicosídeos são pouco absorvidos no trato gastrointestinal, por serem cátions polares. Amicacina é um fármaco hidrofílico que, administrada por via intravenosa, é rapidamente distribuída pelos tecidos atingindo um pico plasmático em aproximadamente 30 minutos. Assim como para outros aminoglicosídeos, é um fármaco polar e, desse modo, é pouco distribuída para o tecido adiposo, sendo esta uma característica que deve ser considerada quando empregada em esquemas de posologia baseada no peso para tratamento de pacientes obesos. Apresenta baixa ligação as proteínas plasmáticas (inferior a 10%). Sua eliminação ocorre majoritariamente por via renal, de forma inalterada, por meio de filtração glomerular. Apresenta um tempo de meia-vida em torno de duas a três horas, que pode se estender em casos de declínio da função renal em até seis vezes (ARÉCHIGA-ALVARADO et al., 2020; BARROS; BARROS, 2010; BLASER et al., 1983; BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; GERMОВSEK; BARKER; SHARLAND, 2017; KATZUNG; MASTERS, 2017).

Pacientes com fibrose cística apresentam a depuração dos aminoglicosídeos aumentada e, conseqüentemente, seu tempo de meia-vida é diminuído. Desse modo, muitas vezes requerem o uso de doses mais elevadas para o adequado tratamento da doença (BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; ILLAMOLA et al., 2018a; ROHANI et al., 2021). Já pacientes que apresentam a função renal diminuída podem apresentar níveis elevados de amicacina, acarretando risco de toxicidade (ARÉCHIGA-ALVARADO et al., 2020; KATO et al., 2021; MEDELLÍN-GARIBAY et al., 2022). A tabela 1 apresenta algumas das características do sulfato de amicacina disponível para uso hospitalar.

Tabela 1: Características do sulfato de amicacina

Característica	
Forma de apresentação	Ampola 50mg/mL e 250mg/mL
Dose	15 mg/kg/dia máximo
Vias de administração	Intramuscular ou Intravenosa
Tipo de infusão	Infusão lenta (30 a 60 minutos) em dose única ou doses múltiplas

Interações medicamentosas	Furosemida, Manitol, Anfotericina B, Cefalotna, Vancomicina, anti-inflamatórios não esteroidais, Ciclosporina, Enflurano, Metoxiflurano, Ácido etacrínico
Incompatibilidades	Alopurinol, Aminofilina, Anfotericina B, Cefalosporinas, Cloreto de potássio, Dexametasona, Eritromicina, Fenitoína, Heparina, Penicilinas e Tiopental

A amicacina, assim como outros aminoglicosídeos, tradicionalmente é administrada em regime de duas a três doses distribuídas igualmente durante o dia. A administração de dose única mostrou ser igualmente eficaz, sem aumentar os riscos de toxicidade, sendo o regime mais adotada nos dias atuais (BARROS; BARROS, 2010; BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; KATZUNG; MASTERS, 2017; STANKOWICZ; IBRAHIM; BROWN, 2015). O regime de dose máxima recomendado é de 15 mg/kg/dia. Com a crescente resistência antimicrobiana, estudos recentes têm demonstrado que para um adequado tratamento de infecções microbianas com amicacina doses maiores, de 25 a 35 mg/kg, podem ser necessárias (BARROS; BARROS, 2010; BOYER et al., 2021; GÁLVEZ et al., 2011; LOGRE et al., 2020).

Considerado um antimicrobiano bactericida, a amicacina exerce a sua ação por meio da inibição irreversível da síntese proteica bacteriana. Essa inibição ocorre através da ligação do fármaco à unidade 30S do ribossomo bacteriano, interrompendo a síntese de proteínas bacterianas que levam a erros de leitura, incorporação incorreta de aminoácidos ou, ainda, terminação precoce da tradução do mRNA bacteriano (BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; DRUSANO; CRAIG, 2012; KATZUNG; MASTERS, 2017).

Amicacina apresenta uma faixa terapêutica estreita, sendo recomendado o monitoramento da terapia para prevenir falha terapêutica ou a ocorrência de efeitos adversos relacionados a sua toxicidade. É considerada um fármaco concentração-dependente, ou seja, seu efeito sobre a morte das bactérias está diretamente relacionado com as concentrações alcançadas no organismo durante a terapia. (AVENT et al., 2011; BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; DUONG et al., 2021; GERMOVSEK; BARKER; SHARLAND, 2017)

Além disso, apresenta o fenômeno de efeito pós-antibiótico concentração-dependente (EPA), fenômeno em que morte bacteriana permanece mesmo quando as concentrações sanguíneas de vale caem abaixo da CIM. Assim quanto maiores as

concentrações, mais prolongado é o EPA. Esse efeito reflete o tempo envolvido no retorno ao crescimento logarítmico como ocorre antes do seu tratamento. Alguns mecanismos são apontados como responsáveis por tal fenômeno, sendo eles: (1) recuperação lenta das estruturas celulares bacterianas após lesão não letal reversível; (2) permanência do fármaco ligado em sítio de ligação ou dentro do espaço periplasmático da bactéria e (3) necessidade da sintetização de novas enzimas bacterianas necessárias a retomada de seu crescimento. Essa propriedade é responsável pela eficácia dos esquemas de doses altas dos aminoglicosídeos em intervalos estendidos, isto é, intervalos de 24 horas mesmo quando as concentrações caem a níveis subinibitórios (BARROS; BARROS, 2010; FUCHS; WANNMACHER, 2017; KATZUNG; MASTERS, 2017; PÉREZ-BLANCO et al., 2021).

Como um medicamento concentração-dependente, o melhor parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico (PK/PD) relacionado a sua ação é a razão entre a concentração máxima e a concentração inibitória mínima do patógeno (C_{max}/CIM) (ABDUL-AZIZ et al., 2020; BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; DUSZYNSKA et al., 2013; JENKINS et al., 2016). Uma razão de $C_{max}/MIC > 8$ tem sido recomendada por diversos autores e especialistas (ABDUL-AZIZ et al., 2020; DE VELDE et al., 2018; DUONG et al., 2022; KATO et al., 2017; PÉREZ-BLANCO et al., 2021). A resistência a amicacina é descrita na literatura por pela ocorrência de enzimas que inativam o fármaco, pela redução da permeabilidade bacteriana, bombas de efluxo ou, ainda, diminuição da ligação ao ribossomo bacteriano (BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; DRUSANO; CRAIG, 2012; FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Os aminoglicosídeos são conhecidos por seus efeitos adversos, sobretudo, nefrotoxicidade e ototoxicidade. A nefrotoxicidade da amicacina está relacionada ao acúmulo do fármaco nas células tubulares renais, ocasionando lesão das mesmas e reduzindo a taxa de filtração glomerular. O comprometimento renal é reversível com a cessação da terapia, devido a capacidade de regeneração das células tubulares proximais (BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; FUCHS; WANNMACHER, 2017; GERMOVSEK; BARKER; SHARLAND, 2017).

A ototoxicidade ocasionada pela amicacina geralmente é irreversível e ocorre devido ao seu acúmulo na perilinfa e endolinfa. Esse acúmulo leva a danos vestibulares ou nas células cocleares. Os efeitos vestibulares originam uma destruição progressiva destas células sensoriais, podendo ter início tardio e agravar-se mesmo

após a suspensão da administração do fármaco. As chances de ocorrência de ototoxicidade são maiores quando há um dano renal presente e estão relacionadas a quadros de uso prolongado de aminoglicosídeos, com doses e concentrações plasmáticas elevadas por longos períodos de tratamento (BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; FUCHS; WANNMACHER, 2017; VAN ALTENA et al., 2017).

Concentrações plasmáticas de amicacina no momento de vale $> 10 \mu\text{g/mL}$ têm sido relacionadas com uma maior incidência de nefrotoxicidade (ABDUL-AZIZ et al., 2020; YAMADA et al., 2021). Para precaver-se da ocorrência de tal toxicidade, é recomendado que as concentrações plasmáticas no vale sejam mantidas $< 5 \mu\text{g/mL}$ (BOYER et al., 2021) Alguns autores, entretanto, tem adotado considerado concentrações de vale $< 2,5 \mu\text{g/mL}$ mais adequadas (CLARKE, 2016). A administração em dose única, uma vez ao dia mostrou reduzir as chances de nefrotoxicidade quando comparada com a administração intermitente da mesma dose em curtos intervalos durante o dia, enquanto também otimiza a morte bacteriana (BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; DRUSANO; CRAIG, 2012; FUCHS; WANNMACHER, 2017; JAYAKUMAR et al., 2020; STANKOWICZ; IBRAHIM; BROWN, 2015).

2.2 Monitoramento Terapêutico de Fármacos

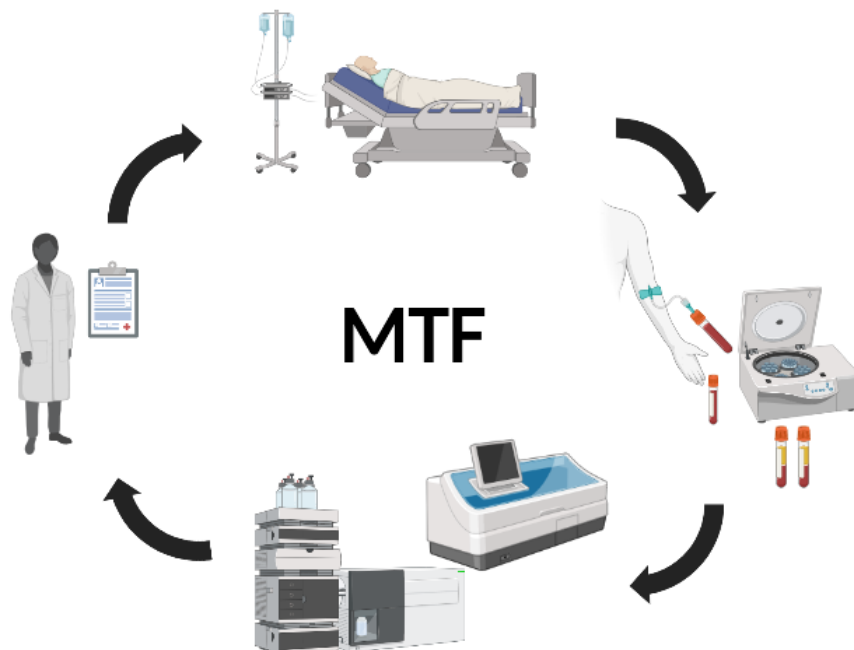
O monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) é uma prática que possibilita monitorar a terapia com certos medicamentos por meio da quantificação laboratorial das concentrações deste que circulam no organismo do paciente. Essa prática permite o ajuste mais adequado e a individualização do tratamento farmacológico do paciente, com foco em melhores desfechos clínicos e minimizando possíveis efeitos adversos. Todo processo do MTF é baseado na suposição de que há uma relação definível entre dose – concentração sanguínea – efeito terapêutico (CATTANEO et al., 2022; CLARKE, 2016; KANG; LEE, 2009).

Alguns critérios são considerados para avaliar a necessidade da aplicação do MTF, como por exemplo: fármacos que apresentam índice terapêutico estreito; fármacos que apresentam grande variabilidade interindividual da relação dose-concentração plasmática e farmacocinética não linear (BARROS; BARROS, 2010; CLARKE, 2016; KANG; LEE, 2009; ROBERTS et al., 2012).

Certas farmacoterapias em pacientes com condições clínicas específicas requerem a realização de MTF de rotina. A figura 2 retrata as fases envolvidas na realização do MTF. Pacientes criticamente doentes representam um desafio para o

tratamento antimicrobiano devido ao impacto fisiopatológico da doença na farmacocinética dos medicamentos. De acordo com a resolução nº2.271/2020 do Conselho Federal de Medicina, paciente crítico é aquele que encontra-se em ameaça de perder a vida ou órgão/função do corpo humano, bem como aquele paciente que se apresenta em condição clínica frágil requerendo cuidados clínicos imediatos. Esses pacientes apresentam instabilidades cardiovasculares, respiratórias, neurológicas, renais, metabólicas ou ainda patológicas que podem levar a instabilidade de todo organismo e afetam a farmacocinética dos medicamentos (BRASIL, 2020). Neste sentido, o MTF é uma ferramenta útil para a individualização da dose, através do ajuste da dose terapêutica efetiva e otimização da resposta clínica de pacientes com infecções bacterianas, sendo importante na prática clínica de rotina realizada em hospitais, sobretudo, para aqueles fármacos que apresentam elevadas taxas de toxicidade (ABDUL-AZIZ et al., 2020; DASGUPTA; KRASOWSKI, 2020b; DUONG et al., 2022; MARSOT et al., 2020). Diversas metodologias podem ser empregadas para realização do MTF da amicacina. Dentre as principais podemos destacar os imunoensaios e os métodos cromatográficos (SHIPKOVA; JAMOUISSI, 2022).

Figura 2 – Esquema das fases do monitoramento terapêutico de fármacos.



Fonte: elaborado pela autora com o uso do Biorender.

Diversos métodos estão disponíveis atualmente para a realização do MTF. Métodos cromatográficos são considerados o padrão ouro, devido a maior especificidade e sensibilidade. Contudo, requerem profissionais treinados, e muitos laboratórios hospitalares não possuem equipamentos de cromatografia devido a seus custos. Ainda, requer um pré-tratamento de amostra e apresentar um tempo de resposta maior quando comparado a outros métodos. Os imunoenaios são os métodos mais comumente empregados na rotina clínica, visto que, na maioria dos casos, não necessitam de um pré-tratamento da amostra e tem rápido tempo de resposta. Ainda, o equipamento necessário comumente está disponível no laboratório. (MARKEY, 2007; SHIPKOVA; JAMOUISSI, 2022).

Para um adequado MTF recomenda-se que as coletas de amostras de sangue do paciente sejam realizadas em dois momentos distintos: no pico e no vale. O pico corresponde a concentração máxima plasmática do fármaco alcançada após a administração da dose. Esta recomendação baseia-se no pressuposto de que as concentrações plasmáticas máximas do paciente não devem ultrapassar as concentrações terapêuticas. Já para avaliação das concentrações de vale (consideradas as concentrações mínimas obtidas após a administração do fármaco), as amostras devem ser coletadas em torno de trinta minutos antes da administração da dose seguinte. Este parâmetro é utilizado para evitar sinais e sintomas de toxicidade relacionados ao medicamento (BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2019; WONG et al., 2014). Essas coletas devem ser realizadas, idealmente, quando o fármaco já atingiu o estado de equilíbrio (*steady-state*), fase que se assume terem decorrido pelo menos 4 a 5 vezes seu tempo de meia-vida. A hora exata da administração do medicamento e das coletas de amostras deve ser registrada para adequada interpretação dos resultados (DASGUPTA; KRASOWSKI, 2020b).

As concentrações terapêuticas recomendadas são selecionadas de acordo com a severidade da infecção. Para amicacina, concentrações de pico no *steady-state* de 25 – 30 µg/mL são indicadas para tratamento de infecções por bactérias com elevados CIM (*P. aeruginosa*). Em contrapartida, no tratamento de infecções por bactérias suscetíveis, 12 – 15 µg/mL são considerados níveis adequados (BARROS; BARROS, 2010; CLARKE, 2016). Estudos mais recentes têm indicado, no entanto, que concentrações mais elevadas são necessárias para o

adequado tratamento das infecções. Esses trabalhos indicam que a razão entre pico e a concentração inibitória mínima do patógeno deve ser superior ou igual a oito ($C_{max}/CIM \geq 8$). Assim, para infecções ocasionadas por microrganismos com uma CIM de oito, concentrações plasmáticas de amicacina de 64 µg/mL são recomendadas (ABDUL-AZIZ et al., 2020; KATO et al., 2021; WHITE; LOMAESTRO; PAI, 2015).

Em termos de toxicidade da amicacina, as concentrações de vale no *steady-state* são os parâmetros amplamente monitorados, de maneira em que com uma dose convencional as concentrações plasmáticas devem ser mantidas < 5 µg/mL em infecções graves. No entanto, alguns estudos recomendam manter concentrações de vale < 2,5 µg/mL como um alvo mais adequado (ABDUL-AZIZ et al., 2020; BARROS; BARROS, 2010; CLARKE, 2016).

A quantificação dos níveis plasmáticos de pico e vale pode ser útil para adequado manejo e a evolução do tratamento. Contudo, alguns locais utilizam esses dados para realizar ajuste de dose empiricamente, por meio do que chamamos de “tentativa e erro”. Tal estratégia pode ser muito imprecisa, devido ao risco de expor o paciente a concentrações de fármaco inadequadas e elevar o custo do tratamento. O uso de ferramentas computacionais, baseadas em análises de regressão linear (modelo de 1 compartimento), métodos populacionais ou ainda métodos de estimativa bayesiana são recomendados (ABDUL-AZIZ et al., 2020; DE VELDE et al., 2018). Além da quantificação dos níveis plasmáticos dos fármacos é necessária a adequada interpretação destes dados, isto é, elementos adicionais relacionados com o quadro clínico do paciente, informações quanto regime posológico sendo administrado e o momento no qual a amostra foi obtida para garantir que as concentrações comunicadas sejam significativas, interpretáveis e clinicamente aplicáveis.

2.3 Modelagem farmacocinética populacional

A farmacometria, de acordo com Ette e colaboradores (2006), é a ciência de se desenvolver e aplicar métodos estatísticos e matemáticos para caracterizar, entender e prever a farmacocinética, farmacodinâmica e de resultados de biomarcadores de um medicamento. Através dela podemos estudar o comportamento o impacto de diversas doses no organismo, antes mesmo de seu uso em seres vivos, racionalizando a tomada de decisões com base em conhecimentos prévios assim estabelecidos (BARRETT et al., 2008; ETTE; WILLIAMS, 2006). Os modelos de

farmacocinética populacional são uma das ferramentas que fazem parte da farmacometria.

Modelos de farmacocinética populacional (popPK) são uma maneira pelo qual podemos estudar a farmacocinética de um fármaco em um nível populacional, baseando-se em dados provenientes de diversos indivíduos avaliados simultaneamente. Por meio destes modelos podemos identificar fontes de variabilidade e como estas podem impactar no perfil de concentração de fármacos na população. Dados obtidos em estudos de popPK podem auxiliar na elaboração de protocolos clínicos, visando um adequado manejo da terapia farmacológica a ser empregada (CHARLES, 2014; MOULD; UPTON, 2013; SHEINER; WAKEFIELD, 1999).

Modelos farmacocinéticos populacionais são constituídos por três partes: (i) o modelo estrutural, (II) o modelo estatístico e (III) modelo de covariáveis. O modelo estrutural consiste em descrever a concentração de determinado fármaco durante um intervalo de tempo dentro da população em estudo. O modelo estatístico é responsável pela avaliação das variabilidades inexplicáveis (consideradas aleatórias), que podem ser provenientes do sujeito, do método analítico empregado, da coleta das amostras dentre outros dentro dessa população em estudo. Já o modelo de covariáveis é aquele que explica as variabilidades previstas no perfil de concentração relacionadas com características do sujeito (covariáveis) (MOULD; UPTON, 2013).

As fontes de variabilidade populacional podem ser demográficas (idade, sexo, peso corporal), biológicas (relacionadas a biomarcadores de efeito), genéticas ou ainda ligadas a condições patológicas. A melhor compreensão de como estes fatores se relacionam com a exposição do indivíduo ao fármaco pode impactar diretamente no sucesso do tratamento farmacológico (SHEINER & WAKEFIELD, 1999; MOULD & UPTON, 2013).

Uma das vantagens do uso de modelos popPK para o estudo da farmacocinética dos fármacos quando comparados aos estudos de farmacocinética mais tradicionais é a possibilidade de se trabalhar com dados esparsos, ou, ainda, a combinação de dados (CHARLES, 2014; ETTE; WILLIAMS, 2006; MOULD; UPTON, 2013). Diversos estudos da popPK da amicacina, abordando múltiplas populações já foram realizados, abordando modelos de um ou dois compartimentos. Estes estudos já identificaram algumas das principais fontes de variabilidade na farmacocinética da

amicacina (JANG et al., 2011; KATO et al., 2021; LIM et al., 2020; MARSOT et al., 2017).

Aminoglicosídeos são fármacos hidrofílicos eliminados majoritariamente pela via renal, apresentando volume de distribuição (Vd) e clearance (Cl) baixos e proporcionais à taxa de filtração glomerular (ABDUL-AZIZ et al., 2020). Marsot e colaboradores (2017), em um artigo de revisão de modelos de popPK da amicacina em pacientes críticos, destacam pontos em comum e divergências entre os modelos disponíveis e algumas das covariáveis mais relatadas pelos autores. Os autores observaram que a covariável mais comumente relatada nos modelos como sendo significativa no estudo de farmacocinética (PK) da amicacina foi o clearance de creatinina (CrCl), estando este diretamente ligado ao clearance do fármaco do organismo. Ainda, o peso corporal total, sepse e trauma também são bastante abordados com impacto em Cl e Vd.

A sepse e o trauma provocam alterações como edema, hipoalbuminemia, necessidade de grandes volumes de fluidoterapias, ascite que impactam no Vd e podem impactar, ainda, no Cl dos fármacos. Ainda, alterações na função renal tem impacto significativo na PK da amicacina podendo levar a concentrações elevadas do fármaco, mesmo com o uso de doses padrão em casos em que há um decréscimo da função renal. Já pacientes que apresentam função renal aumentada podem apresentar concentrações subterapêuticas de amicacina (ARÉCHIGA-ALVARADO et al., 2020; BLASER et al., 1983; DELATTRE et al., 2010; PEA; VIALE; FURLANUT, 2005; ROGER et al., 2016).

O uso de ferramentas como a farmacometria e modelagem popPK associados ao MTF proporciona compreender melhor a relação dose-concentração-efeito no contexto clínico. Esses modelos permitem, ainda, simular regimes de dose alternativos com base nas características observadas, possibilitando aprimorar o regime de dosagem a ser empregado (BARRETT et al., 2008; CHARLES, 2014; DASGUPTA; KRASOWSKI, 2020a; DE VELDE et al., 2018). Cada vez mais o uso de ferramentas como essa no ambiente hospitalar vem sendo estimulado, visando melhorias no tratamento do paciente e redução no tempo de internação e nos custos.

3 Capítulo 1 - MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DA AMICACINA

O capítulo a seguir apresenta os dados relacionados ao monitoramento terapêutico da amicacina em pacientes internados no Hospital Universitário de Santa Maria e tem como objetivo quantificar as concentrações plasmáticas de amicacina nesses pacientes e avaliar se essas concentrações se encontram dentro das recomendações sugeridas por guidelines, além de avaliar a ocorrência de toxicidade.

Este é um estudo prospectivo observacional, realizado com pacientes críticos e não-críticos internados para tratamento no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). O monitoramento terapêutico de amicacina não é uma análise realizada na rotina do HUSM, assim, os pacientes participantes desse estudo foram convidados a participar por meio de assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TLCE). Todos os pacientes em tratamento com amicacina por um período de, no mínimo, três dias foram convidados a participar do estudo. Critérios de exclusão para seleção dos participantes foram: crianças menores de um ano, gestantes e pacientes queimados. Apenas tiveram o MTF de amicacina realizado aqueles pacientes que assinaram o TCLE. As análises estatísticas foram realizadas com o software GraphPad Prism[®] versão 5.01. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (CAAE: 83200618.7.0000.5346), e pela Gerência de Ensino e Pesquisa do HUSM.

Amostras de sangue para quantificação das concentrações plasmáticas de amicacina foram coletadas em dois momentos distintos, no período de maio de 2018 a fevereiro de 2020. Essas coletas foram realizadas quando o medicamento já atingiu o *steady-state*, em tubos de 4 mL contendo anticoagulante EDTA. Uma amostra foi coletada em momento de vale, ou seja, 30 minutos antes da administração da dose do fármaco. Outra amostra em momento, de pico, foi coletada 30 minutos após o término da infusão. Pacientes recebiam a amicacina em dose única ou doses fracionadas, em infusão que varia de 30 minutos a uma hora, a depender de características clínicas de cada paciente. Após a coleta, essas amostras foram centrifugadas a 2500 rpm por 10 minutos e o plasma separado e armazenadas à -80°C até o momento da análise. Concentrações plasmáticas de vale são indicadas para avaliar a segurança do tratamento. Já as concentrações no momento de pico são utilizadas pensando na eficácia.

As concentrações plasmáticas de amicacina foram quantificadas pelo método de cromatografia líquida acoplada a espectrômetro de massas, conforme descrito por

da Silva et al (2019). Essa quantificação foi realizada em parceria com o Laboratório de Análises Toxicológicas da Universidade Feevale (Novo Hamburgo, RS). Para isso, as amostras de plasma passaram por uma etapa de pré-tratamento que se consistiu em precipitação das proteínas com acetonitrila, seguida de extração líquido-líquido com ácido fórmico 0,1%. O sobrenadante obtido foi utilizado para as análises. As análises foram efetuadas em um sistema cromatográfico Acquity UPLC I-Class acoplado a um espectrômetro de massas Xevo TQD triplo quadrupolo da Waters Technologies (Milford, EUA). A coluna utilizada foi uma Acquity HSS T3 (Waters, 100 x 2,1 mm, p.d 1,8 µm) mantida a 40°C. A fase móvel (FM) se constituiu-se de FM A = ácido fórmico 0,1% com ácido heptafluorobutírico (HFBA) 0,01% em água purificada e FM B = acetonitrila-ácido fórmico 0,1%-HFBA 0,01%, com eluição em gradiente. O fluxo foi de 0,4mL/min, com tempo total de corrida de 5,5 min. Os limites de quantificação do método são de 0,5 µg/mL a 100 µg/mL. (DA SILVA et al., 2019)

Ao total, 43 pacientes aceitaram participar do estudo. Esses pacientes foram provenientes de diversas unidades internação do HUSM. A idade média desses pacientes foi de 48,37 anos. As informações demográficas da população estudada estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes participantes do estudo.

Informação	
N total	43
Idade (anos)	48.37 (4 – 80)
Sexo (F/M)	7/36
CrCl (mL/min)	91.58 (14.82 – 517.97)
Dose (mg/dia)	240 – 1500
Comorbidades	(n)
Cirrose	2
Diabetes mellitus II	8
DPOC	2
Doença renal	6
Hipertensão arterial sistêmica	18

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; CrCl, clearance de creatinina.

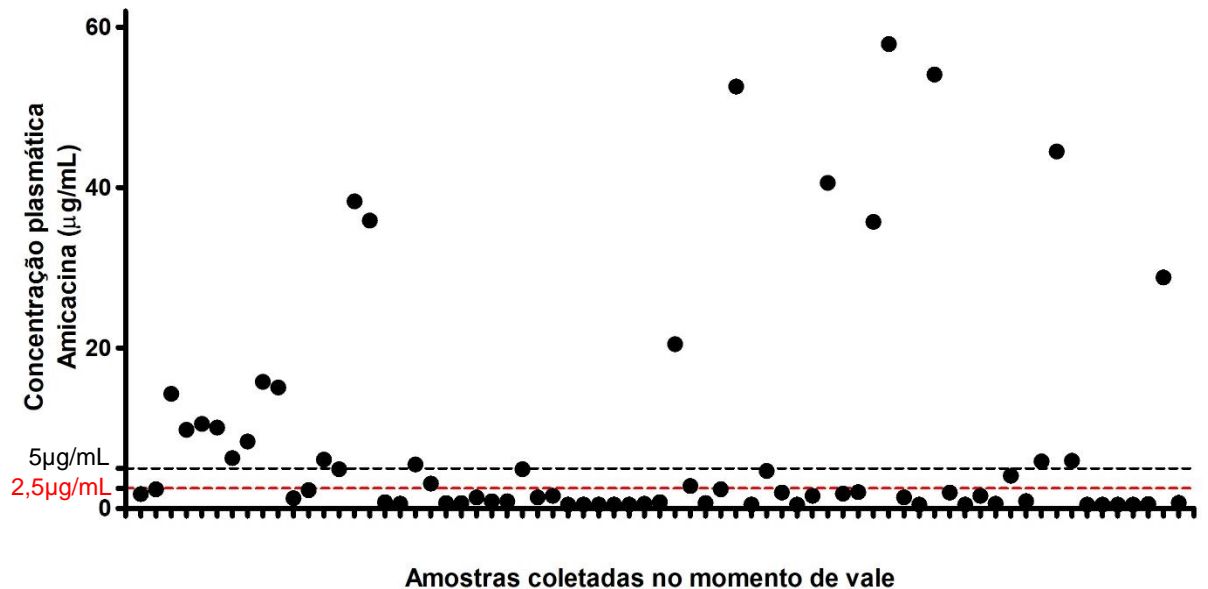
A maioria dos pacientes apresentou infecção grave e outras comorbidades, resultando em maior vulnerabilidade a reações adversas e podendo impactar na farmacocinética dos medicamentos utilizados em seu tratamento. Os dados microbiológicos estão apresentados na tabela 2. Dentre as comorbidades apresentadas, as mais comuns foram hipertensão arterial sistêmica (41,86%) e diabetes mellitus II (18,60%). Dos 43 pacientes incluídos no estudo, 10 (23,25%) vieram a óbito durante o período de internação, contudo, não podemos correlacionar esses óbitos as concentrações plasmáticas de amicacina observadas.

Tabela 2 – Microrganismos mais comumente identificados na população estudada.

Microrganismo identificado	Nº de pacientes
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
<i>Klesiella pneumoniae</i> spp	23
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9
<i>Morganella morganii</i>	2

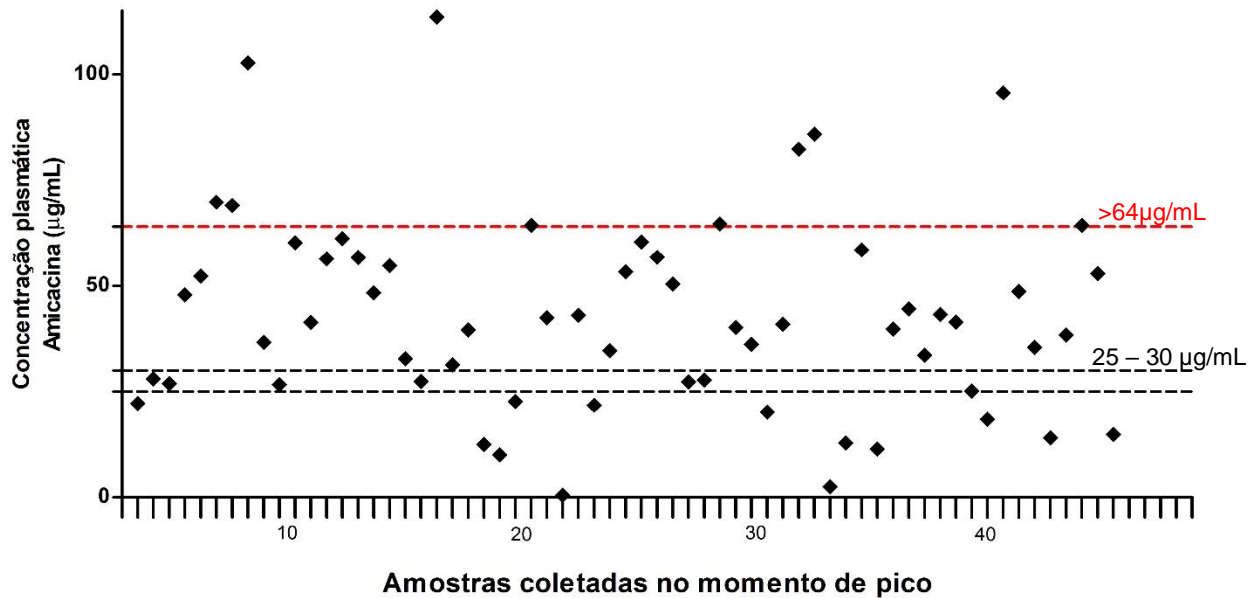
Ao todo, 132 amostras de sangue foram coletadas. Foram analisadas 69 amostras coletadas em momento de vale. A concentração média de vale obtida dos pacientes foi de 8,55 µg/mL (0,5 – 57,91 µg/mL). A figura 2 apresenta a distribuição das concentrações no momento de vale obtidas dos pacientes. Podemos observar que 31,88% das amostras estão acima da concentração recomendada de < 5 µg/mL (linha tracejada preta) para prevenir efeitos adversos relacionados a altas concentrações do fármaco. Quando consideramos como referência concentrações < 2,5 µg/mL (linha tracejada vermelha), 40,57% das amostras estão fora da faixa. Este resultado indica para um maior risco de efeitos adversos relacionados a toxicidade da amicacina. Apesar disso, apenas um paciente apresentou reação adversa (ototoxicidade) relacionada a amicacina relatada no prontuário médico.

Figura 3 – Distribuição das concentrações plasmáticas de amicacina obtidas das amostras coletadas no momento de vale.



Do momento de pico foram analisadas 63 amostras. A concentração média de pico obtida dos pacientes foi de 42,87µg/mL (0,5 – 113,6 µg/mL). A figura 3 apresenta a distribuição das concentrações obtidas dos pacientes. Apenas 7 amostras coletadas estão dentro da faixa de 25 – 30 µg/mL (faixa pontilhada em preto) relatada como alvo para tratamento de infecções suscetíveis por alguns autores. Um total de 10 (15,87%) das amostras está na faixa de concentração ≥ 64 µg/mL (linha tracejada em vermelho), que corresponde a um $C_{max}/CIM \geq 8$ para enterobactérias sensíveis de acordo com o EUCAST e *Pseudomonas aeruginosa*, conforme recomendado por painel de especialistas (ABDUL-AZIZ et al., 2020; DE WINTER et al., 2018; EUCAST, 2022). Das 63 amostras avaliadas, 13 (20%) estão com concentração abaixo de 25 µg/mL, sendo este um risco elevado para falha terapêutica quando se trata de infecções por microrganismos com CIM elevado.

Figura 4 – Distribuição das concentrações plasmáticas de amicacina obtidas das amostras coletadas no momento de pico.



Duszynska e colaboradores (2013) encontraram concentrações plasmáticas de amicacina semelhantes em seu estudo, com doses de 18 a 30 mg/kg e ajuste da terapia conforme MTF. Concentrações de vale $> 5 \mu\text{g/mL}$ ocorreram, em sua maioria, em pacientes com alterações na função renal. Ainda, a proporção de pacientes com cura clínica aumentou significativamente quando estes atingiram o alvo de $C_{\text{max}}/\text{MIC} > 8$ já no início da terapia.

Avaliando a terapia antimicrobiana com amicacina em pacientes idosos, Sadeghi et al (2018) encontraram concentrações plasmáticas de amicacina na faixa de $30,4 \mu\text{g/mL}$ a $52,3 \mu\text{g/mL}$. Essas concentrações foram provenientes de regimes de dosagem de 15 mg/kg/dia (considerado em muitos locais como o regime de dose padrão) e de um regime mais elevado, de 25 mg/kg/dia. O regime adotado na maioria dos pacientes envolvidos no presente estudo foi o regime padrão de 15 mg/kg, seguindo o preconizado no protocolo do HUSM.

Podemos constatar dentre diversos estudos analisados que, com doses de 15 mg/kg poucos pacientes atingem a concentração alvo de uma $C_{\text{max}} \geq 64 \mu\text{g/mL}$ (correspondente ao $C_{\text{max}}/\text{MIC} \geq 8$ para enterobactérias e *Pseudomonas aeruginosa*)

(DE WINTER et al., 2018; SADEGHI et al., 2018). O mesmo acontece com os pacientes avaliados neste estudo, pois embora não tenham atingido o alvo apresentaram recuperação clínica da infecção. Tal fato pode estar relacionado diretamente com o valor da CIM da bactéria envolvida na infecção, dado que não foi possível recuperar dos prontuários físicos de diversos pacientes.

Embora as concentrações no momento de vale estivessem acima dos 5 µg/mL alvo em 31,88% das amostras, apenas um paciente envolvido no estudo teve relato de toxicidade registrado em seu prontuário. Segundo avaliação clínica o paciente apresentou suspeita de ototoxicidade e a terapia com amicacina, conseqüentemente, foi suspensa. Esse paciente apresentou concentrações no momento de vale em média de 37,1 µg/mL.

É consenso que o MTF da amicacina na rotina clínica traz benefícios significativos, tanto terapêuticos como econômicos. Esses benefícios provêm de um manejo mais adequado do regime de dose a ser prescrito, ao adequar-se à terapia a características específicas de cada paciente, impactando no tempo de prescrição do antimicrobiano e, ainda, no tempo de internação. Ao avaliar os dados obtidos da população abordada no Hospital Universitário de Santa Maira podemos observar que a introdução do monitoramento terapêutico de aminoglicosídeos como a amicacina pode trazer benefícios para os pacientes e instituição, tanto em questão relacionadas a toxicidade, eficácia e resistência microbiana quanto em questão de farmacoeconomia não avaliadas em nosso trabalho. Populações especiais, como pacientes críticos, sépticos, com doença renal, queimados são os mais indicados para realização dessa avaliação durante a terapia antimicrobiana, por apresentarem uma farmacocinética mais conturbada.

4 Capítulo 2 – Comparação entre metodologias de quantificação das concentrações plasmáticas de amicacina por LC-MS/MS e FPIA.

O presente capítulo relata os dados de comparação entre metodologias analíticas disponíveis para realização do monitoramento terapêutico da amicacina. Para aplicação do monitoramento terapêutico de fármacos é importante que os métodos analíticos sejam adequados e que possibilitem a obtenção do resultado em tempo hábil para possibilitar o rápido manejo da terapia antimicrobiana (ABDUL-AZIZ et al., 2020; KANG; LEE, 2009; SHIPKOVA; JAMOSSI, 2022). Considerando que nem todo hospital dispõem de equipamento de cromatografia líquida, além dos custos de manutenção e necessidade de mão de obra qualificada para execução das análises em tal equipamento, realizamos a comparação das concentrações plasmáticas quantificadas pelos métodos de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrômetro de massas (LC-MS/MS) e um imunoenensaio de fluorescência polarizada (FPIA), visando avaliar a intercambialidade entre esses métodos analíticas para uso na rotina clínica.

Este estudo é prospectivo observacional, realizado com pacientes internados para tratamento no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). O monitoramento terapêutico de amicacina não é uma análise realizada na rotina do HUSM, assim, os pacientes participantes abordados nesse estudo concordaram em participar de tal por meio de assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Todos os pacientes em tratamento com amicacina por um período de, no mínimo, três dias foram convidados a participar do estudo. Critérios de exclusão para seleção dos participantes foram: crianças menores de um ano, gestantes e pacientes queimados. Apenas tiveram o MTF de amicacina realizado aqueles pacientes que assinaram o TCLE. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (CAAE: 83200618.7.0000.5346), e pela Gerência de Ensino e Pesquisa do HUSM.

Amostras de sangue para quantificação das concentrações plasmáticas de amicacina foram coletadas em dois momentos distintos, no período de agosto de 2018 a fevereiro de 2020. Essas coletas foram realizadas quando o medicamento já atingiu o *steady-state*, em tubos contendo anticoagulante EDTA de 4 mL. Uma amostra foi coletada em momento de vale, ou seja, 30 minutos antes da administração da dose do fármaco. Outra amostra em momento, de pico, foi coletada 30 minutos após o

término da infusão. Após a coleta, essas amostras foram centrifugadas a 2500 rpm por 10 minutos e o plasma separado em alíquotas de 2mL cada e armazenadas à -80°C até o momento das análises por cada metodologia.

Com base em 53 amostras providas de 29 pacientes internados no Hospital Universitário de Santa Maria que participaram do monitoramento terapêutico da amicacina, realizamos a comparação das concentrações plasmáticas quantificadas pelos métodos de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrômetro de massas (LC-MS/MS) e um imunoenensaio de fluorescência polarizada (FPIA), visando avaliar a intercambialidade dos métodos para rotina clínica. As amostras foram obtidas em dois momentos distintos, vale (30 minutos antes da administração do fármaco) e pico (30 minutos após o término da administração).

A quantificação pelo método FPIA foi realizada em um equipamento automatizado COBAS INTEGRA 400 plus (Roche). Os limites de quantificação são de 0,3 µg/mL a 40 µg/mL. O método FPIA consiste na quantificação da polarização da fluorescência emitida pela molécula. Antígenos marcados com fluorescência competem com os antígenos da amostra (analito) pela ligação a um anticorpo do teste. Assim, quanto maior a concentração de analito, menor será o sinal da polarização. A quantificação das concentrações do analito se dá, assim, pela medida da quantidade de luz polarizada. Quanto menor a luz polarizada maior a sua concentração (SMITH; EREMIN, 2008).

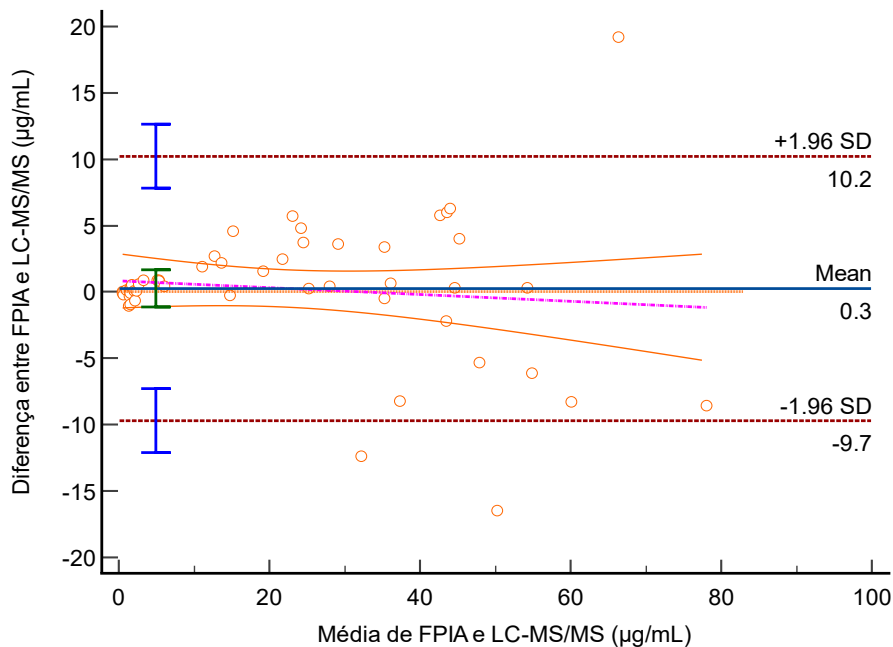
Já a quantificação pelo método de LC-MS/MS foi realizada de acordo com a metodologia descrita por da Silva e colaboradores (2019). As análises foram desenvolvidas em um sistema cromatográfico Acquity UPLC I-Class acoplado a um espectrômetro de massas Xevo TQD triplo quadrupolo da Waters Technologies (Milford, EUA). A coluna utilizada foi uma Acquity HSS T3 (Waters, 100 x 2,1 mm, p.d 1,8 µm) mantida a 40°C, com tempo total de corrida de 5,5 min. O preparo de amostra foi realizado por meio de precipitação de proteínas com acetonitrila seguida de extração líquido-líquido. Os limites de quantificação do método são de 0,5 µg/mL a 100 µg/mL.

A concordância entre as concentrações plasmáticas obtidas pelos métodos de LC-MS/MS e FPIA foi avaliada estatisticamente por meio da análise de regressão de Passing-Bablok, com os respectivos intervalos de confiança (95% IC) para interseção e inclinação da reta. O gráfico de Bland-Altman, traçando as diferenças em concentração em relação as concentrações médias do analito, também foi analisado

para avaliar as diferenças relativas entre os dois métodos com seus $\pm 1,96$ desvios padrão (BILIĆ-ZULLE, 2011; MARTIN BLAND; ALTMAN, 1986; PASSING; BABLOK, 1983). Estas análises foram realizadas utilizando o software MedCalc® (Ostend, Bélgica).

A diferença média entre os valores obtidos por LC-MS/MS e FPIA foi de 0,271 $\mu\text{g/mL}$. Nas 53 determinações analisadas, apenas 3 apresentaram valor fora da faixa de ± 1.96 desvios-padrão da média das diferenças entre os métodos (Figura 5). Os valores obtidos por FPIA (faixa de 0,5 a 82,37 $\mu\text{g/mL}$) apresentaram uma diferença, em média, de -1.63% dos valores obtidos por LC-MS/MS (faixa de 0,5 a 76,0 $\mu\text{g/mL}$). A relação entre os valores obtidos foi expressa pela equação $\text{LC-MS/MS} = -0.116875 + 0.953472x$, com r de 0,976, denotando uma elevada proporcionalidade entre os valores. A correlação entre os dados não diverge da linearidade ($P=0,28$).

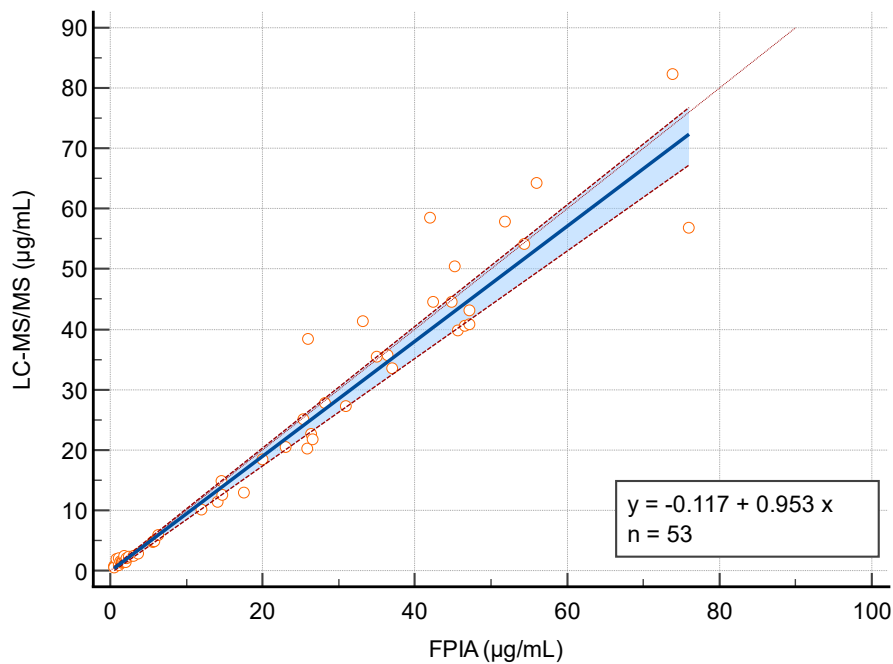
Figura 5 – Gráfico de Bland-Altman para avaliação da concordância entre os métodos de quantificação das concentrações plasmáticas de amicacina por LC-MS/MS e FPIA.



A análise da regressão, avaliando os intervalos de confiança da inclinação (0,8907 a 1,0082) e do intercepto (-0,4675 a 0,1546), demonstra que os métodos não

divergem por um valor constante e que existe uma pequena diferença proporcional entre os métodos. Através da representação gráfica da regressão de Passing-Bablok (Figura y), observa-se que a diferença entre os métodos de determinação de amicacina está relacionada com as suas concentrações, embora não existam diferenças significativas entres os resultados.

Figura 6 – Análise de regressão por Passing-Bablok comparando a quantificação das concentrações plasmáticas de amicacina por LC-MS/MS e FPIA.



Quando comparadas com as concentrações obtidas pelo imunoensaio, os valores obtidos por LC-MS/MS tendem a ser em média 0,271 µg/mL menores, conforme demonstrado pela interseção da reta obtida pela regressão. Estes resultados estão de acordo com os descritos por Brozmanová et al (2017) e Yoshikawa et al (2020), que compararam o emprego de metodologias de cromatografia líquida e imunoensaios para o monitoramento das concentrações de vancomicina e metotrexato, respectivamente. Até o presente momento nenhum trabalho de comparação entre metodologias de cromatografia líquida e imunoensaio

para quantificação das concentrações plasmáticas de amicacina foi publicado. As pequenas diferenças entre os resultados obtidos por LC-MS/MS e FPIA demonstram que os resultados obtidos por ambas as metodologias são comparáveis, possibilitando que sejam adotados na rotina, conforme a capacidade do laboratório envolvido. (BROZMANOVÁ et al., 2017; YOSHIKAWA et al., 2021)

5 Capítulo 3 – Manuscrito “Therapeutic drug monitoring-based population pharmacokinetics of amikacin in critically and non-critically ill patients”

O capítulo a seguir constitui-se do manuscrito final redigido e submetido a revista *The Journal of Clinical Pharmacology*.

Therapeutic drug monitoring-based population pharmacokinetics of amikacin in critically and non-critically ill patients.¹

Nadine Arnold Steffens, MSc Student, Graduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil.

Estevan Sonogo Zimmermann, PhD, Center for Pharmacometrics and Systems Pharmacology, University of Florida, Florida, USA.

Rafael Linden, PhD, Laboratory of Analytical Toxicology, Feevale University, Novo Hamburgo, Brazil.

Luis Junior Finatto, Pharmacist, University Hospital of Santa Maria, Santa Maria, Brazil.

Lilian Feltraco Lizot, Msc , Laboratory of Analytical Toxicology, Feevale University, Novo Hamburgo, Brazil.

Roberta Zilles Hahn, PhD , Laboratory of Analytical Toxicology, Feevale University, Novo Hamburgo, Brazil.

Anelise Schneider, Pharmacist, Laboratory of Analytical Toxicology, Feevale University, Novo Hamburgo, Brazil.

Alexandre Vargas Schwarzbald, PhD, University Hospital of Santa Maria, Santa Maria, Brazil.

Liliane Souto Pacheco, MSc, University Hospital of Santa Maria, Santa Maria, Brazil.

Natália Brucker, PhD, Graduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, Brazil.*

***Corresponding author:** Dr. Natália Brucker. Federal University of Santa Maria.
Address: Av. Roraima, 1000, Camobi, Zip Code: 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil.
Phone: + 55 55 32208342. E-mail: natalia.brucker@ufsm.br

Word count: 3425

Number of references: 44

Aggregate number of figures: 4

Aggregate number of tables: 2

¹Manuscrito submetido ao jornal *The Journal of Clinical Pharmacology*.

ABSTRACT

To integrate therapeutic drug monitoring and a populational pharmacokinetic model to assess the optimal dose regimen and respective plasma exposure. A single-center observational prospective study with patients treated for several types of infections. Plasma levels of amikacin were determined by LC-MS/MS. The pharmacokinetic parameter was estimated using a nonlinear mixed effect modeling implemented in the Monolix[®] software, with patients divided into two groups according to creatinine clearance. A total of 126 amikacin *steady-state* concentrations provided by 42 patients were enrolled. A one-compartment model with proportional error best described amikacin pharmacokinetic parameters for both groups. The final model was evaluated through the objective function value and visual inspections. The probability of target attainment was determined using the Simulx[™] software. Two population pharmacokinetic models were developed capable of characterizing the pharmacokinetic profile of amikacin in Brazilian patients who underwent therapeutic drug monitoring. The probability of target attainment $\geq 90\%$ of patients was achieved with doses of 30 mg/kg until a MIC of 8 $\mu\text{g/mL}$. These data suggested that amikacin therapeutic drug monitoring is associated with population pharmacokinetic in dose optimization and individualization, helping maintain appropriate drug exposure in special populations such as critically ill patients. This strategy may contribute to enhancing clinical outcomes.

Keywords: aminoglycosides; popPK; drug monitoring; antibiotics

Introduction

Antibiotic resistance is a growing health problem, with multidrug-resistant pathogens (MDR) becoming more common every year in hospitals around the world ¹. Hospital-acquired infections, sometimes related to MDR pathogens, are a significant cause of morbidity and mortality worldwide, being a challenge for public health ². Amikacin (AMK) is an aminoglycoside antibiotic used to treat life-threatening infections, being one of the options effective against gram-negative and multidrug-resistant pathogens such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ³⁻⁵.

Critical illness may affect the pharmacokinetics of drugs due to pathophysiological changes that occur in patients, affecting their behavior in the organism and leading to subtherapeutic concentrations or toxic effects ^{3,6}. Achieving ideal plasma concentration with the correct antibiotic is essential in treating infections ⁷⁻⁹.

Aminoglycosides, such as AMK, are concentration-dependent drugs and have bactericidal action through the irreversible inhibition of protein synthesis ¹⁰. This antibiotic presents a narrow therapeutic index, with a pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) target of peak concentration/minimum inhibitory concentration (C_{max}/MIC) ratio ≥ 8 considered favorable for positive clinical outcomes ^{5,6,8,11}. Amikacin presents a risk of toxicity enrolled with exposure to high concentrations. Nephrotoxicity and ototoxicity are of significant concern, the first reversible after discontinuing the drug and the latter irreversible ¹²⁻¹⁴. Trough concentrations $\leq 4 \mu\text{g/mL}$, or $\leq 2.5 \mu\text{g/mL}$, have been linked to lower odds of toxicity ^{3,8,15}.

Therapeutic drug monitoring (TDM) can avoid such problems, helping adjust dose and dosage intervals, ensuring that patients achieve therapeutic concentration exposures ^{7,16-18}. TDM is defined as the measurement of drug concentration in the laboratory that, with

appropriate interpretation, can aid in prescribing procedures and treatment compliance monitoring. When associated with pharmacokinetic analysis, whether populational pharmacokinetic (popPK) or PK/PD, it can support individualization of therapy, improving dose strategies^{19,20}. Recent studies suggest that higher-than-standard doses are required to reach adequate targeted concentrations for critically ill patients^{9,21,22}.

Without regard to the widespread use, limited data are available on AMK disposition in different patients, especially Brazilian patients. In this context, this study aimed to integrate therapeutic drug monitoring with the popPK model capable of characterizing the pharmacokinetic profile of amikacin in critically and non-critically ill Brazilian patients. The optimal dose regimen and respective plasma exposure that may result in adequate exposure affecting life-threatening infections were also assessed.

Material and methods

Patients

This is a single-center observational prospective study including critically and non-critically ill patients admitted to the Hospital Universitario de Santa Maria - Brazil (HUSM) between May 2018 and February 2020. Patients treated with AMK for several infections for at least three days were invited to participate in the study through an informed consent form. Exclusion criteria were burns, pregnancy, and those who refused to sign the informed consent. This study was approved by the Federal University of Santa Maria Ethics Committee (CAAE: 83200618.7.0000.5346).

Blood samples and amikacin quantification

Blood samples were collected with EDTA anticoagulant to quantify AMK plasma concentrations: one sample was collected 30 minutes before drug administration (trough). Another sample was collected 30 minutes after the end of the infusion time (peak). These samples were obtained after at least three days of therapy, at *steady-state* concentrations, considering an AMK half-life of approximately 2 hours¹⁹. As AMK therapeutic drug monitoring (TDM) is not routine analysis in HUSM, samples were centrifuged, and plasma was stored at -80 °C until the analysis. Plasma concentrations of AMK were determined after liquid-liquid extraction by a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method (LC-MS/MS) previously validated²³. Results were expressed in µg/mL.

Data collection

Patient medical records were individually reviewed using a standardized data collection model to collect information on therapy outcomes and adverse events. Clinical and demographic data were evaluated, such as gender, age, body weight, body mass index, diagnosis, comorbidities, biochemical and microbiological tests, and serum creatinine. Creatinine clearance was estimated according to the Cockcroft-Gault equation performed using the nephrological calculator from the website of the Brazilian Society of Nephrology²⁴. In addition, therapy data such as dose regimen, infusion time, and the treatment period were evaluated. All data were used for the population pharmacokinetic analysis with Monolix software. Results were expressed as mean ± standard deviation (SD).

Population Pharmacokinetic (popPK) Analysis

Model construction and evaluation

A population pharmacokinetic (popPK) model was developed based on non-linear mixed effects modeling approach. The pharmacokinetic parameters of amikacin were estimated using MonolixSuite™ software version 2020R1 (Lixoft, Antony, France), based on individual plasma concentrations, using the stochastic approximation expectation-maximization (SAEM) algorithm.

The model consists of two components: (1) a structural model that characterizes the concentration-time relationship and (2) a random-effects model that includes intra and interindividual variabilities and measurement errors in the pharmacokinetic (PK) parameters. To estimate the residual random errors of the model, which includes assay errors, model misspecification, and individual changes in the pharmacokinetic parameter, additive, proportional and combined error models were evaluated. The influence of some covariates such as sex, age, body mass index (BMI), creatinine clearance, dialysis, and the presence of comorbidities on amikacin PK parameters was tested by a forward inclusion backward elimination stepwise method. A decrease in the objective function value (OFV) of at least 3.84 ($p < 0.05$) was required to keep the covariate in the model. The Akaike criterion (AIC) was also observed. Model comparison and selection of final model were based upon numerical comparisons of OFV values, visual evaluation of basic goodness-of-fit plots, and visual predictive checks (VPCs).

Evaluation of Amikacin Doses by Monte Carlo Simulation

After defining the final model, the estimated distribution of amikacin PK parameters was used to simulate concentrations of three amikacin dosing regimens to determine the probability of target attainment (PTA). The following dose regimens were simulated: 15, 25, and 30 mg/kg/day, commonly standard doses adopted, and a higher dose ^{4,5,9}. For the

simulation of these alternative scenarios, we used the Simulx™ software version 2020R1 (Lixoft, Antony, France). A $C_{max}/MIC \geq 8$ target considering EUCAST MICs distribution of most prevalent microorganisms was adopted. A probability of $\geq 90\%$ attainment was selected as our threshold for optimal treatment like prominent authors do ^{4,9,15,25,26}.

Results

Patients

During the study period, 42 patients were included in the analysis. Demographic and clinical data from the subjects are described in Table 1. Most patients were male (n= 36, 83.72%). The mean age of the patients was 48.59 years, ranging from 4 to 80. *Klebsiella pneumoniae* (n= 23 cases) and *Pseudomonas aeruginosa* (n= 9 cases) were the most common microorganisms. Amikacin doses ranged from 225 mg to 1500 mg, administered every 12, 24, 48, or 72 hours. The most common regimen was 1000 mg administered every 24 hours (n=15, 35.7%). Nine patients died during the hospital stay; it has not been assessed whether these deaths are related to the failure of treatment with amikacin.

A total of 126 amikacin concentrations were obtained, ranging from 2 – 6 samples per subject, 60 samples from the peak, and 66 samples from the trough. Mean \pm SD amikacin blood concentrations were 43.72 ± 23.52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 8.66 ± 14.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for peak and trough, respectively.

Amikacin popPK model

First, different structural models were tested for all patients without covariates. When evaluating the results of this fitting, it was decided to divide the patients into two groups

according to creatinine clearance (CrCl): Group 1- Normal CrCl ($\text{CrCl} \geq 60 \text{ mL/min}$) and Group 2- Altered CrCl ($\text{CrCl} \leq 59 \text{ mL/min}$), to better estimate the pharmacokinetics of our population and explore dose regimens. Then, these groups were fitted to the one- and two-compartment models, still without adopting covariates. The result of this analysis suggested that for de group 1 and group 2, the one-compartment model, with linear elimination and a proportional error model, presented a good description of the data. The basic parameters estimated for these two groups were total body clearance (Cl) and volume of distribution (Vd), with initial PK values for group 1 of 2.76 L/h (RSE% 13.8), 67.52 L (RSE% 20.3), and for group 2 of 0.71 L/h (RSE% 15.7) and 64.3 L (RSE% 20.1), respectively.

Subsequently, were explored intra- and interindividual random effects in these populations. The data indicated that only Ω in Cl was significant for group 1 (-208.31 decrease in the OFV value). For group 2, Ω in Cl and Vd were significant (-56.67 decrease in the OFV value), improving the adjustments of the base models. The final estimates for the population PK parameters are summarized in table 2. Group 1 presented an inter-individual variability estimated at 46% for Cl.

When analyzing the inclusion of some covariates, only group 2 had some related to de PK parameters. Cl was related to covariate Dialysis for this group, which was biologically plausible, with a β value of 0.76 (RSE% 41.2) and a decrease of -5.09 in the OFV value.

Model Evaluation

The goodness-of-fit plots (GOF) were verified for model evaluation. Figure 1 shows the individual and populational observed *versus* predicted concentrations for group 1 and group

2. Figure 2 shows the individual weighted residual (IWRES) versus time y population predictions. The plots revealed that the models presented no significant trend and indicated that the model fitted the data well.

The VPC plots (figure 3) showed satisfactory predictive performance of the models, even though the variability in the percentiles was large. Still, IWRES show that the model presents no tendency, confirming it. Residuals were normally distributed ($p= 0.004$ for group 1 and $p = 0.183$ for group 2 at the Shapiro-Wilk test from normalized prediction distribution errors (NPDE) and were symmetrical around zero ($p=0.127$ for group 1 $p = 0.093$ for group 2 at the symmetry test for NPDE).

Probability of Target Attainment (PTA)

After evaluating of the model, based on the popPK parameters estimated, three dose regimens were simulated using Simulx™. A $C_{max}/MIC \geq 8$ in $\geq 90\%$ of 100 simulated patients was chosen as our target based on expert recommendations for routine amikacin TDM. This is still the most adopted target in several studies ^{4,8,9,27}.

Figure 4 presents the PTA results of these simulations for different MIC values. The EUCAST MIC values for the pathogens most prevalent in our population were considered (*Pseudomonas aeruginosa* sensible MIC ≤ 16 and resistant MIC > 16 ; *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase sensible MIC ≤ 8 and resistant MIC > 8) ²⁶. Amikacin 15 mg/kg/day was sufficient to achieve the target in $\geq 90\%$ of patients for a MIC of 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or less for both normal and altered CrCl groups. For 25mg/kg/day, the target was reached only until a MIC value of 6

$\mu\text{g}/\text{mL}$ in normal CrCl and a MIC of 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for altered CrCl. For MIC values $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$, none of the doses simulated was sufficient to reach a $\geq 90\%$ target attainment.

Considering a trough target to avoid amikacin nephrotoxicity of $C_{\text{trough}} \leq 2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ as also adopted in other studies, the PTA achieved the target in $\geq 90\%$ for all doses simulated in both groups^{9,15}.

Discussion

Amikacin is essential in antimicrobial treatments and one of the weapons in combating life-threatening infections. Intra and inter-individual PK variability due to pathophysiological changes in patients turns complicated to accurately define the optimal dosage to be prescribed²⁸. However, few studies assess the TDM profile of amikacin Brazilian patients. In this present study, the popPK model characterizing the pharmacokinetic profile of amikacin in critically and non-critically ill Brazilian patients with different creatinine clearance, who underwent TDM, was developed. We also evaluated the probability of different dose regimens to achieve a PK/PD target of $C_{\text{max}}/\text{MIC} > 8$ for clinically relevant pathogens.

According to the literature, several popPK models of AMK have been developed over the years, describing variabilities and significant differences in PK/PD in special populations such as elderly and critically ill patients and patients with cystic fibrosis and burns, and some factors that may impact it, such as renal function, state of the disease, comorbidities, and others^{6,10,29–32}. Based on the characteristics of the patients in this study, the critically and non-critically ill patients were divided into two groups according to CrCl due to the impact on the PK of AMK. CrCl is a relevant covariate in studies involving popPK and PK/PD models for antimicrobials^{27,28}. In addition, there is a physiological relationship between drug

concentrations eliminated almost entirely by the renal pathway and CrCl since this is a marker of renal dysfunction^{10,27,33–35}.

Creatinine clearance is a biomarker of glomerular filtration rate (GFR) estimated by the Cockcroft-Gault equation. According to the results, patients were divided into five groups: normal GFR (CrCl \geq 90 mL/min), a slight decline in GFR (60-89 mL/min), a moderate decline in GFR (30-59 mL/min), a severe decline in GFR (15-29 mL/min), and end-stage renal disease (\leq 15mL/min) (COCKCROFT; GAULT, 1976). However, by performing some statistical tests and preliminary popPK modeling, we found that this division did not bring significant results, probably due to the low number of patients in each group. Therefore, the division was adjusted according to our sample size, dividing them only into patients with normal/increased renal function (group 1; CrCl \geq 60 mL/min) and patients with declining renal function (group 2; CrCl \leq 59 mL/min). In the present study, patients in group 1 presented an AMK Cl of 3.34L/h. Marsot et al. (2020) and Siebinga et al. (2020) found similar Cl values in their studies^{9,36}. Clearance values of AMK in other studies ranged from 2.25 L/h to 6.90 L/h^{27,28,30}.

The PK parameters of Vd and Cl estimated in the present study are consistent with those reported by others previously published in the literature^{28,30,36}. Vd values described in literature is 17.0 L to 41.5 L^{10,28}. Patients from group 1 showed a Vd of 23.41 L. Boidin et al. (2019) demonstrated a similar result of this parameter, with a Vd of 23.0 L¹⁵. Group 2 presented a Vd similar to 18.0L reported by a study with elderly patients³⁰. Higher Vd values can be related to increased cardiac index, modifications in extracellular fluids, obesity, and intravenous fluids^{5,8,9}.

Aminoglycosides, such as AMK, are almost completely eliminated by the renal pathway via glomerular filtration. Modifications in the renal function directly affect AMK elimination. When testing categorical covariates to be included in the model, the only statistically

significant was dialysis in the group with $\text{CrCl} \leq 59\text{mL/min}$, which also presents a biological plausibility²⁷.

VPCs show a good agreement between model prediction and experimental data in this study. However, the median and percentile bands are slightly oversized and reflect the variability of the data. The limited number of experimental points for each patient (only peak and trough) and the sample collection from our non-routine TDM practice are potential sources of variability in the present study. It is essential to highlight that residual plots indicate no trend, and residuals were normally distributed. This data supports that PK parameters for AMK were correctly estimated, with standard error deviations below 30%. The GOF plots also present no tendency, supporting that the model was correctly developed. Nevertheless, it is necessary to perform a post-verification performance intended to guarantee the model's validity in terms of clinical application and dose suggestions.

Therapeutic drug monitoring associated with popPK model analysis is a helpful tool to investigate new scenarios and dose regimens, enabling to plan of treatment strategies according to specific PK characteristics and comparing these different regimens, providing an individualized dosing approach. This strategy can help improve clinical outcomes while avoiding toxicity^{15,28}. TDM performed in routine can improve clinical outcomes and prevent the increase in bacterial resistance since the clinicians adequately adjust doses when necessary, considering the patient's pharmacokinetic and the pharmacodynamic intended with treatment.

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic indices describe the relation of dose-concentration-effect of drugs in organisms. These PK/PD indices have been addressed in antibiotics therapies enrolling exposures with clinical efficacy and safety⁷. The success of the amikacin treatment has been mainly associated with reaching two different targets: peak

concentration/minimum inhibitory concentration (C_{max}/MIC) ratio $\geq 8 - 10$ or an area under the concentration-time curve (AUC) 80 – 120 mg. h/L.^{7,8,27} However, most studies applied C_{max}/MIC as a clinical efficacy target^{15,25,37}.

Trough concentrations (C_{trough}) are associated with toxicity, being commonly adopted as a target C_{trough} ranging from ≤ 2.5 to ≤ 5.0 $\mu\text{g/mL}$ ^{7,15,30,38}. We adopted the C_{trough} ≤ 2.5 $\mu\text{g/mL}$ as a target. In the PTA evaluation, $\geq 90\%$ of patients reached this target in both groups. A similar result is reported by Marsot et al. (2020)⁹. Other studies demonstrated that PTAs around $>$ of 30% patients reaching toxic concentrations > 4 $\mu\text{g/mL}$ when evaluating the same dose regimens^{4,5,30}.

As sometimes patients can present a diminished clearance, increasing AMK concentrations, an alternative of extending the interval between the administrations was previously mentioned²⁵. On the other hand, patients with increased renal clearance may present lower AMK concentrations, requiring higher doses¹⁵. Pérez-Blanco et al. (2021) developed a user-friendly and accessible amikacin doses and nomogram web application tools, allowing to do easy evaluations of AMK initial dosage regimens based on primary patient and treatment information^{5,39}.

Several amikacin dosage regimens have been studied by others aiming to reach a C_{max} 64 $\mu\text{g/mL}$ corresponding to a C_{max}/MIC ≥ 8 related to MIC breakpoints for *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* by EUCAST^{4,15,22,26,30}. Higher doses with a more extended administration interval have been an option suggested by many authors, especially for critical and elderly patients^{10,22,30,37,40}. We only evaluated the probability of target attainment of some dose regimens previously addressed by other studies without making any dose suggestions. Results showed that the C_{max}/MIC ≥ 8 ratio was achieved in $\geq 90\%$ of patients with the

standard dose of 15mg/kg for both groups 1 and 2 for MICs of 4 µg/mL or less. These data were consistent with the findings of Kato et al. (2017)⁴.

Regarding MICs of 8 ug/mL, the PTA was achieved in ≥ 90% of patients with de 30 mg/kg for group 1, and for group 2 in the 25 mg/kg or 30 mg/kg dose regimen. A study conducted with Mexican patients with different renal functions showed similar results for a MIC of 8 µg/mL, were only with doses of 30 mg/kg or higher the target was almost 90% attained ²⁷. These results were also similar to the study described by Boidin et al. (2019) ¹⁵. Several studies demonstrated that increased renal clearance might lead to therapeutic failure, especially of antibiotics eliminated by the renal pathway, leading to decreased plasma concentrations ^{27,37,41-43}. PTA was most easily achieved in patients from group 2, even in higher MICs, probably due to the reduced AMK Cl in this group, which makes high concentrations favorable even in standard regimens ⁴⁴. Thus, the higher the CrCl, the higher the AMK dose for optimal plasma concentrations.

There are some limitations to our study. First, the pharmacokinetic model construction was performed with data from TDM, which provided no information about the complete profile of blood concentrations. A second limitation is that the multiple collections of biological samples decrease the number of patient participants since they need to accept and sign the informed consent form, which may have limited the identification of other significant covariates that could impact AMK's PK. AMK's PK profile can be described by one- and two-compartment models. Two-compartment PK profiles provide more PK parameters but are challenging to build adequately with samples from routine TDM.

Conclusions

In conclusion, two popPK models capable of characterizing the pharmacokinetic profile of amikacin in critically and non-critically ill Brazilian patients who underwent TDM were developed in this study. The PTA \geq 90% of patients was achieved with a standard dose of 15 mg/kg until MICs 4 μ g/mL in both groups. With doses of 25mg/kg or higher, it was possible to reach this target until a MIC of 8 μ g/mL. Patients with decreased renal clearance can reach PK/PD target most easily, even with standard doses. These models should further undergo predictive verification on a large number of patients to ensure their predictive performance for clinical applicability, helping to maximize the likelihood of achieving efficacy and safety at AMK therapy. Routine AMK TDM associated with popPK models is a great tool in providing valuable information on AMK disposition. This tool can help define the most appropriate dose regimen, especially in populations such as the critically ill, and support appropriate drug exposure. This strategy may contribute to enhancing clinical outcomes.

Declarations:

Ethical approval: The study protocol was submitted and approved by the Teaching and Research Management of the University Hospital of Santa Maria and the Federal University of Santa Maria Ethics Committee research (CAAE: 83200618.7.0000.5346).

Informed consent: Written informed consent was obtained from all patients.

Funding: This study was supported by CNPq/Universal Grant Number: 420239/2018-9; This study was also financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001, who provided a research fellowship to Nadine Arnold Steffens.

Author Contributions Statement: NB and ESZ were involved in the concept and design of the study. NAS, LJF, LSP and AVS were involved in patient recruitment. NAS collected the blood samples and patients' medical records. RL, LFL, RZH and AS conducted the analyses of AMK plasma concentrations. NAS, NB and ESZ conducted the popPK analysis. NAS wrote the first draft of the manuscript, and all authors contributed to subsequent drafts and gave final approval of the version to be published.

Competing interests: None.

Availability of data and materials: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, NB, upon request.

REFERENCES

1. Harikumar G, Krishanan K. The growing menace of drug resistant pathogens and recent strategies to overcome drug resistance: A review. *J King Saud Univ Sci.* 2022;34(4):101979. doi:10.1016/J.JKSUS.2022.101979
2. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Economic evaluations of interventions to prevent healthcare-associated infections. Stockholm: ECDC. Published online 2017. doi:10.2900/4617
3. ben Romdhane H, ben Fredj N, Chaabane A, et al. Interest of therapeutic drug monitoring of aminoglycosides administered by a monodose regimen. *Nephrol Ther.* 2019;15(2):110-114. doi:10.1016/j.nephro.2018.08.004
4. Kato H, Hagihara M, Hirai J, et al. Evaluation of Amikacin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Optimal Initial Dosing Regimen. *Drugs in R and D.* 2017;17(1):177-187. doi:10.1007/s40268-016-0165-5
5. Pérez-Blanco JS, Sáez Fernández EM, Calvo MV, Lanao JM, Martín-Suárez A. Evaluation of Current Amikacin Dosing Recommendations and Development of an Interactive Nomogram: The Role of Albumin. *Pharmaceutics.* 2021;13(2):264. doi:10.3390/pharmaceutics13020264
6. Ruiz J, Ramirez P, Company MJ, et al. Impact of amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic index on treatment response in critically ill patients. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;12:90-95. doi:10.1016/j.jgar.2017.09.019
7. Abdul-Aziz MH, Brady K, Cotta MO, Roberts JA. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics: Defining the Therapeutic Range. *Ther Drug Monit.* 2022;44(1):19-31. doi:10.1097/FTD.0000000000000940
8. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127-1153. doi:10.1007/s00134-020-06050-1
9. Marsot A, Hraiech S, Cassir N, et al. Aminoglycosides in critically ill patients: which dosing regimens for which pathogens? *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(4):106124. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106124
10. Medellín-Garibay SE, Romano-Aguilar M, Parada A, et al. Amikacin pharmacokinetics in elderly patients with severe infections. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2022;175:106219. doi:10.1016/J.EJPS.2022.106219
11. Duong A, Thirion DJG, Williamson D, Simard C, Marsot A. Aminoglycosides' dosing and monitoring practices in critically ill patients in Quebec hospitals. *Journal of Chemotherapy.* 2022;34(5):1-4. doi:10.1080/1120009X.2022.2040771
12. Germovsek E, Barker CI, Sharland M. What do i need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017;102(2):89-93. doi:10.1136/archdischild-2015-309069
13. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(7):1549-1555. doi:10.1128/AAC.43.7.1549-ASSET/19476F31-E564-4F60-B8B0-62F7C5F692F2/ASSETS/GRAPHIC/AC0790606001.JPEG

14. van Altena R, Dijkstra JA, van der Meer ME, et al. Reduced Chance of Hearing Loss Associated with Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):1-10. doi:10.1128/AAC.01400-16
15. Boidin C, Bourguignon L, Cohen S, et al. Amikacin initial dose in critically ill patients: A nonparametric approach to optimize a priori pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainments in individual patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(11). doi:10.1128/AAC.00993-19/SUPPL_FILE/AAC.00993-19-S0001.PDF
16. de Velde F, Mouton JW, de Winter BCM, van Gelder T, Koch BCP. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. *Pharmacol Res*. 2018;134:280-288. doi:10.1016/J.PHRS.2018.07.005
17. Hagel S, Fiedler S, Hohn A, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin/tazobactam to improve outcome in patients with sepsis (TARGET): a prospective , multi-centre , randomised controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):1-10. doi:10.1186/s13063-019-3437-x
18. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy. *Ther Drug Monit*. 2019;41(3):261-307. doi:10.1097/FTD.0000000000000640
19. Dasgupta A, Krasowski MD. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. In: *Therapeutic Drug Monitoring Data*. Elsevier; 2020:1-17. doi:10.1016/B978-0-12-815849-4.00001-3
20. Ette EI, Williams PJ. *Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology*.; 2006. doi:10.1002/9780470087978
21. Roger C, Louart B, Elotmani L, et al. An international survey on aminoglycoside practices in critically ill patients: the AMINO III study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):49. doi:10.1186/s13613-021-00834-4
22. Sadeghi K, Hamishehkar H, Najmeddin F, et al. High-dose amikacin for achieving serum target levels in critically ill elderly patients. *Infect Drug Resist*. 2018;Volume 11:223-228. doi:10.2147/IDR.S150839
23. da Silva ACC, de Lima Feltraco Lizot L, Bastiani MF, Antunes MV, Brucker N, Linden R. Ready for TDM: Simultaneous quantification of amikacin, vancomycin and creatinine in human plasma employing ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem*. 2019;70:39-45. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.06.011
24. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580
25. Duszynska W, Taccone F, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela-Hojeńska A, Kübler A. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care*. 2013;17(4):R165. doi:10.1186/cc12844
26. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, <http://www.eucast.org>. Published online 2022. Accessed July 17, 2022. Version 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>.
27. Aréchiga-Alvarado NA, Medellín-Garibay SE, Milán-Segovia RDC, Ortiz-Álvarez A, Magaña-Aquino M, Romano-Moreno S. Population pharmacokinetics of amikacin administered once daily in patients with different renal functions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(5). doi:10.1128/AAC.02178-19/ASSET/2CD2DB4E-3052-41A5-B637-E1AD0D095AB9/ASSETS/GRAPHIC/AAC.02178-19-F0003.JPEG

28. Marsot A, Guilhaumou R, Riff C, Blin O. Amikacin in Critically Ill Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Studies. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(2):127-138. doi:10.1007/S40262-016-0428-X/TABLES/5
29. Illamola SM, Huynh HQ, Liu X, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in adult patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(10). doi:10.1128/AAC.00877-18
30. Kato H, Parker SL, Roberts JA, et al. Population Pharmacokinetics Analysis of Amikacin Initial Dosing Regimen in Elderly Patients. *Antibiotics*. 2021;10(2):100. doi:10.3390/antibiotics10020100
31. Liu X, Smits A, Wang Y, et al. Impact of Disease on Amikacin Pharmacokinetics and Dosing in Children. *Ther Drug Monit*. 2019;41(1):44-52. doi:10.1097/FTD.0000000000000568
32. Rohani R, Hoff B, Jain M, et al. Defining the Importance of Age-Related Changes in Drug Clearance to Optimizing Aminoglycoside Dosing Regimens for Adult Patients with Cystic Fibrosis. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2021 47:2. 2021;47(2):199-209. doi:10.1007/S13318-021-00734-9
33. Burger R, Guidi M, Calpini V, et al. Effect of renal clearance and continuous renal replacement therapy on appropriateness of recommended meropenem dosing regimens in critically ill patients with susceptible life-threatening infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(12):3413-3422. doi:10.1093/jac/dky370
34. Dasgupta A, Krasowski MD. Therapeutic drug monitoring of antimicrobial, antifungal and antiviral agents. In: *Therapeutic Drug Monitoring Data*. Elsevier; 2020:159-197. doi:10.1016/B978-0-12-815849-4.00010-4
35. Delattre IK, Musuamba FT, Nyberg J, et al. Population pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategy for bayesian estimation of amikacin exposure in critically ill septic patients. *Ther Drug Monit*. 2010;32(6):749-756. doi:10.1097/FTD.0B013E3181F675C2
36. Siebinga H, Robb F, Thomson AH. Population pharmacokinetic evaluation and optimization of amikacin dosage regimens for the management of mycobacterial infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;75(10):2933-2940. doi:10.1093/JAC/DKAA277
37. Carrié C, Delzor F, Roure S, et al. Population Pharmacokinetic Study of the Suitability of Standard Dosing Regimens of Amikacin in Critically Ill Patients with Open-Abdomen and Negative-Pressure Wound Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4). doi:10.1128/AAC.02098-19
38. Boyer A, Timsit JF, Klouche K, et al. Aminoglycosides in Critically Ill Septic Patients With Acute Kidney Injury Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: A Multicenter, Observational Study. *Clin Ther*. 2021;43(6):1116-1124. doi:10.1016/j.clinthera.2021.04.011
39. Pérez-Blanco JS, Fernández EMS, Calvo MV, Lanao JM, Martín-Suárez A. Amikacin initial dosage in patients with hypoalbuminaemia: an interactive tool based on a population pharmacokinetic approach. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(8):2222-2231. doi:10.1093/JAC/DKAA158
40. Roger C, Wallis SC, Muller L, et al. Influence of Renal Replacement Modalities on Amikacin Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4901-4909. doi:10.1128/AAC.00828-16
41. Cook AM, Hatton-Kolpek J. Augmented Renal Clearance. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;39(3):346-354. doi:10.1002/phar.2231

42. Ehmann L, Zoller M, Minichmayr IK, et al. Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*. 2017;21(1):263. doi:10.1186/s13054-017-1829-4
43. Usman M, Frey OR, Hempel G. Population pharmacokinetics of meropenem in elderly patients: dosing simulations based on renal function. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(3):333-342. doi:10.1007/s00228-016-2172-4
44. Blaser J, Rüttimann S, Bhend H, Lüthy R. Increase of amikacin half-life during therapy in patients with renal insufficiency. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983;23(6):888-891. doi:10.1128/AAC.23.6.888

Tables:

Table 1: Clinical and demographic characteristics of patients enrolled in the study.

Age	48.59 ± 18.12
Sex (Male/Female)	35/7
BMI (kg/m ²)	24.66 ± 7.34
Serum creatinine (mg/dL)	1.54 ± 1.27
CrCl (mL/min) ^a	90.42 ± 76.40
Amikacin dosage (mg/day)	907.0 ± 345.8
Duration of amikacin therapy (days)	15 ± 11.10
Microrganisms isolates	
<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>	23
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
<i>Morganella morganii</i>	2
<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Staphylococcus haemophilus</i>	1
Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Enterococcus spp</i>	3
<i>Citrobacter freundii</i>	1

Numerical data are shown as mean ± standard deviation (SD).

CrCl, creatinine clearance; BMI, body mass index; SD, standard deviation.

^aCrCl estimated according to the Cockcroft-Gault formula.

Table 2: Final amikacin population pharmacokinetic parameters in group 1 (Normal CrCl) and group 2 (Altered CrCl).

	Parameter	Estimates	RSE(%)	Estimates	RSE(%)
IIV	Cl (L/h)	3.34	13.0	1.34	17.5
	Vd (L)	23.41	14.8	18.8	19.3
	Ω Cl	0.46	15.5	0.51	22.0
	Ω Vd	-	-	0.50	38.3
	Proportional error	0.47	14.4	0.33	18.7
<i>Covariates</i>					
	β Dialysis	-	-	-0.76	41.2

Group 1: Normal CrCl; Group 2: Altered CrCl; Cl, total body clearance; Vd, volume of distribution; ΩCl, ΩVd, IIV, inter-individual variability; .

Figures:

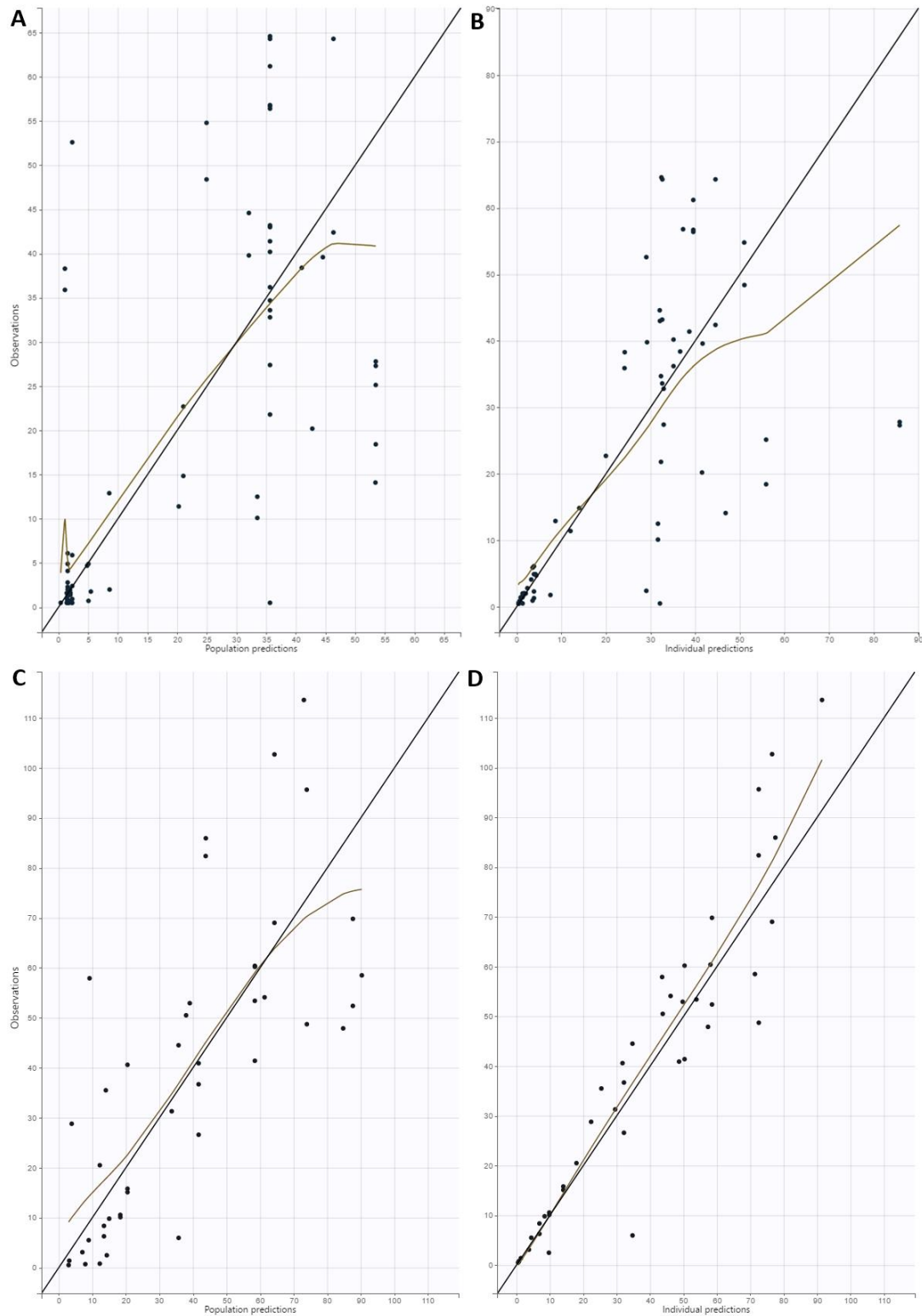


Fig 1 Goodness of fits plot (GOF): observed amikacin concentrations versus population predictions for group 1 (A) and group 2 (C); observed amikacin concentrations versus individual predictions for group 1(B) and group 2 (D). Graphs (A) and (B) correspond to group 1, and (C) and (D) correspond to group 2. The black line represents the line of identity, and the gold line is the spline line.

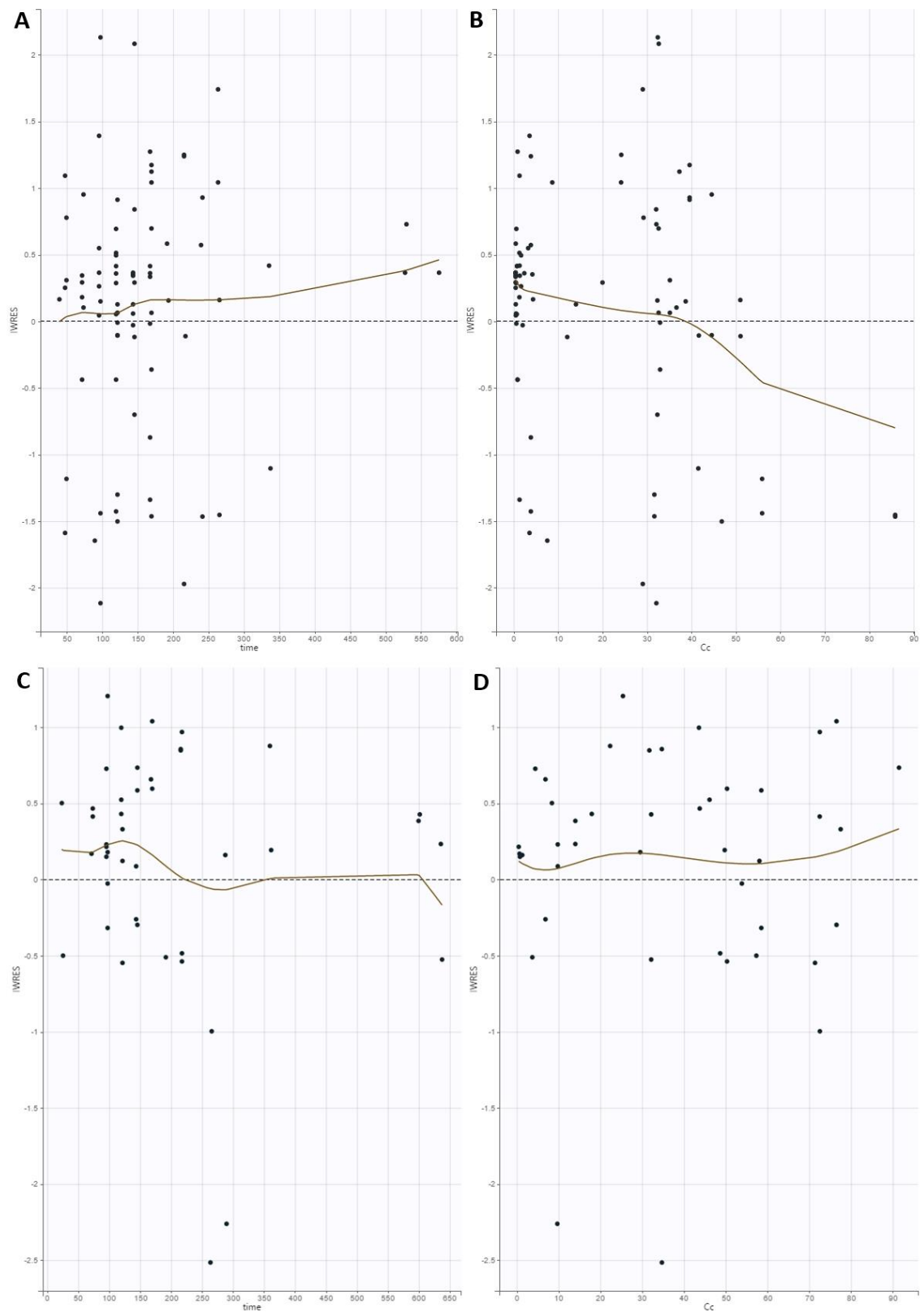


Fig 2 Individual weighted residuals (IWRES) versus time for group 1 (A) and group 2 (C); IWRES versus individual predictions for group 1(B) and group 2 (D). Graphs (A) and (B) correspond to group 1, and (C) and (D) correspond to group 2. The black dashed line represents the zero-slope line, and the gold line is the spline line.

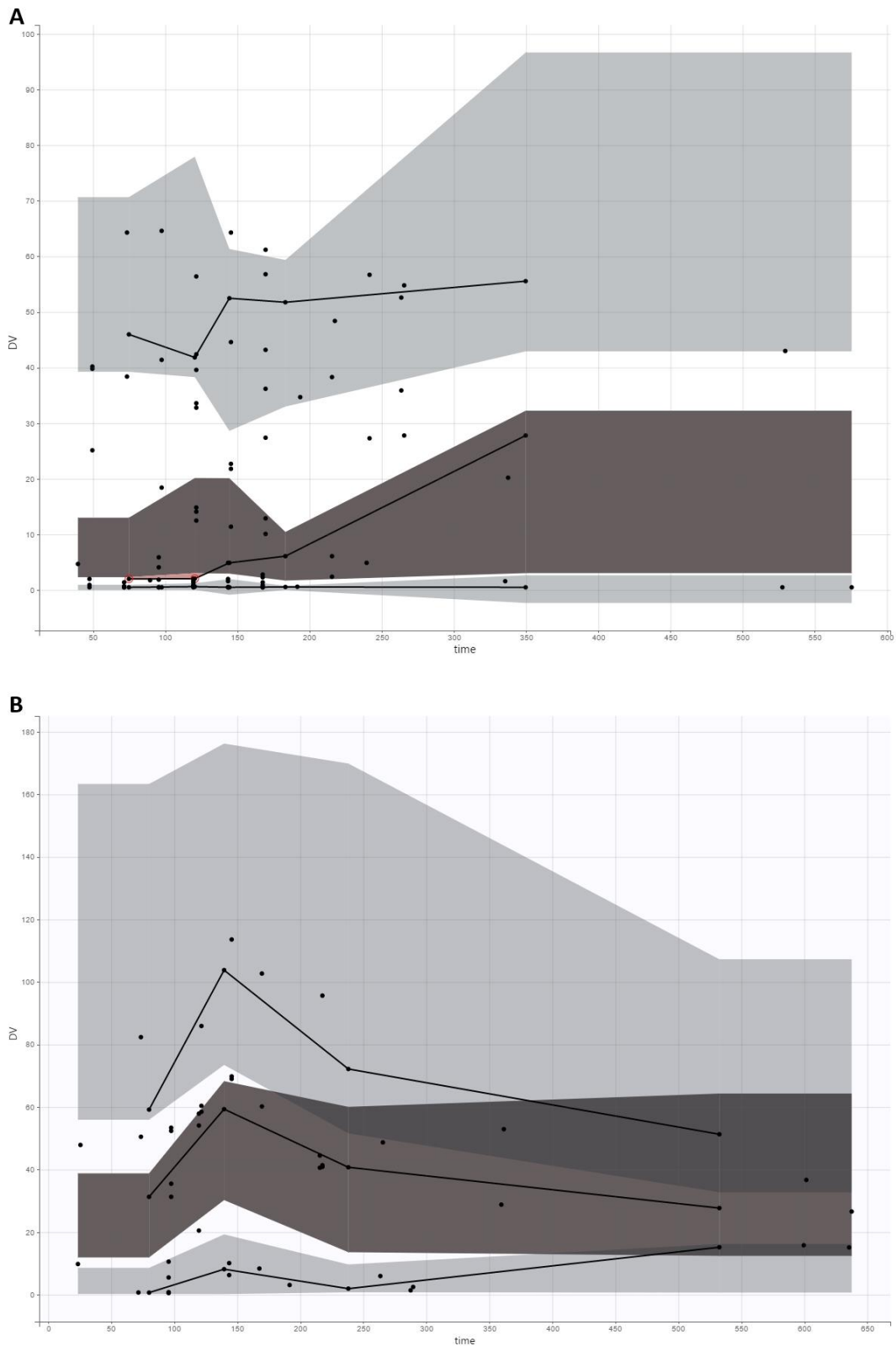


Fig 3 Visual Predictive Check (VPC) of amikacin plasma concentrations versus time for the final model of group 1 (A) and group 2 (B). Colored areas represent the prediction interval (theoretical percentiles) of simulated data from multiple Monte Carlo simulations. Grey areas correspond to the 10th and 90th percentile, and the dark

grey area corresponds to the 50th percentile. Black lines inside de colored areas correspond to the 10th, 50th, and 90th empirical percentiles of the observed data.

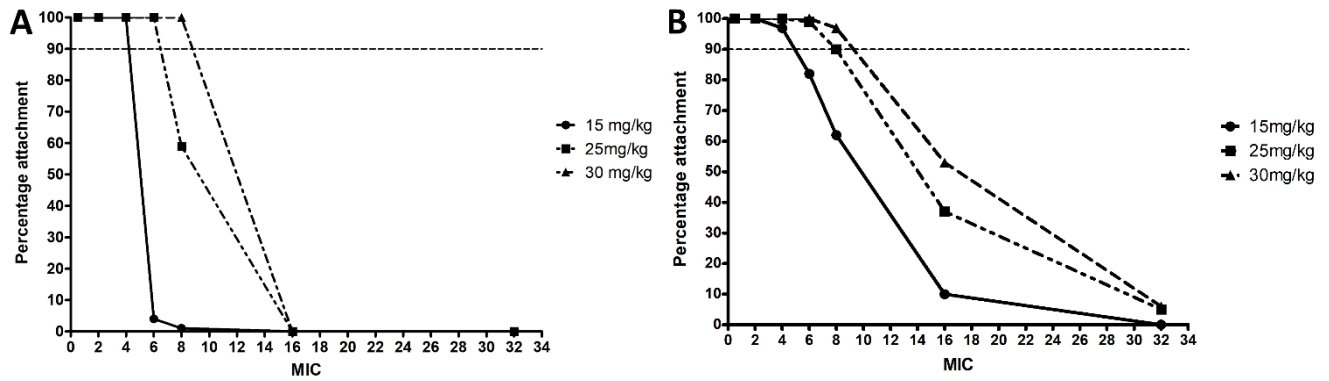


Fig 4 Probability of achieving the pharmacokinetic target ($C_{max}/MIC \geq 8$) for group 1 (A) and group 2 (B) according to the single-dosing day regimen administered through 1h and the theoretical MIC of the strain in the Monte Carlo simulation. MIC, minimal inhibitory concentration. The simulation was performed on 100 simulated patients.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos neste estudo verificaram a importância de se realizar o monitoramento terapêutico de fármacos da amicacina na rotina clínica hospitalar. O MTF da amicacina deve ser realizado, sobretudo, em pacientes criticamente enfermos, com alterações na função renal, em diálise e, ainda, naqueles que não estão respondendo adequadamente a terapia antimicrobiana visto que podem ser os mais beneficiados de tal prática. É importante considerar todas as características clínicas do paciente no momento do ajuste de dose, não apenas os resultados obtidos da quantificação das concentrações plasmáticas. Ferramentas computacionais e de modelagem PK/PD e popPK podem ser de grande auxílio na rotina clínica. Com base nos dados obtidos, construímos um modelo de popPK que foi capaz de descrever adequadamente a farmacocinética da amicacina em uma amostra da população atendida pelo HUSM. Ainda, realizamos algumas simulações de regimes alternativos de doses com base no mesmo. Conforme estas simulações, a probabilidade de $\geq 90\%$ dos pacientes alcançarem o alvo de $C_{max}/MIC > 8$ é possível com doses padrão de 15mg/kg até uma CIM de 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Doses de até 30mg/kg são necessária para alcançar a meta quando uma CIM de 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ está envolvida. Para CIM maiores essa probabilidade cai significativamente. Esse modelo necessita, ainda, ser validado para confirmar a adequada estimativa dos parâmetros e simulações de dose para sua aplicação na otimização de protocolos clínicos locais. As metodologias de quantificação das concentrações de amicacina por LC-MS/MS e FPIA no plasma de pacientes internados no hospital universitário demonstraram ser comparáveis, indicando que ambas são adequadas para emprego na rotina clínica. Cabe ao responsável por gerir o laboratório de análises clínicas decidir qual a mais adequada para o seu fluxo de trabalho, com base em questões como custos, manutenção, mão de obra disponível no local. A aplicação do MTF é tarefa multiprofissional requerendo atenção de todos os envolvidos no cuidado ao paciente. Com base nos presentes achados podemos observar que a introdução do MTF de amicacina na rotina do Hospital Universitário de Santa Maria é recomendada, podendo trazer benefícios tanto aos pacientes quanto para instituição, considerando os aspectos farmacoterapêuticos envolvidos. Ainda, há possibilidade de benefícios farmacoeconomicos envolvidos, que não foram abordados nesse estudo. Os modelos de popPK construídos mostraram ser adequados para prever os parâmetros farmacocinéticos da amicacina na

população e, após validação com um número maior de pacientes, podem ser adotados na rotina hospitalar, auxiliando na elaboração protocolos clínicos com base em evidências científicas.

REFERÊNCIAS

- ABDUL-AZIZ, M. H. et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 6, p. 1127–1153, 7 jun. 2020.
- ABDUL-AZIZ, M. H. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics: Defining the Therapeutic Range. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 44, n. 1, p. 19–31, 1 fev. 2022.
- AFSHINNEKOO, E. et al. COVID-19 drug practices risk antimicrobial resistance evolution. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 4, p. e135–e136, abr. 2021.
- ARÉCHIGA-ALVARADO, N. A. et al. Population pharmacokinetics of amikacin administered once daily in patients with different renal functions. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 5, 1 maio 2020.
- AVENT, M. L. et al. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. **Internal Medicine Journal**, v. 41, n. 6, p. 441–449, 1 jun. 2011.
- BARRETT, J. S. et al. Pharmacometrics: A Multidisciplinary Field to Facilitate Critical Thinking in Drug Development and Translational Research Settings. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 48, n. 5, p. 632–649, 1 maio 2008.
- BARROS, E.; BARROS, H. M. T. **Medicamentos na prática clínica**. Porto Alegre RS: Artmed., 2010.
- BEN ROMDHANE, H. et al. Interest of therapeutic drug monitoring of aminoglycosides administered by a monodose regimen. **Néphrologie & Thérapeutique**, v. 15, n. 2, p. 110–114, 1 abr. 2019.
- BILIĆ-ZULLE, L. Comparison of methods: Passing and Bablok regression. **Biochemia Medica**, v. 21, n. 1, p. 49–52, 15 fev. 2011.
- BLASER, J. et al. Increase of amikacin half-life during therapy in patients with renal insufficiency. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 23, n. 6, p. 888–891, jun. 1983.
- BOIDIN, C. et al. Amikacin initial dose in critically ill patients: A nonparametric approach to optimize a priori pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainments in individual patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 11, 2019.
- BOYER, A. et al. Aminoglycosides in Critically Ill Septic Patients With Acute Kidney Injury Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: A Multicenter, Observational Study. **Clinical Therapeutics**, v. 43, n. 6, p. 1116–1124, 1 jun. 2021.
- BRASIL. **Conselho Federal de Medicina RESOLUÇÃO Nº 2.271, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2020. Diário Oficial da União**, 2020. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-2.271-de-14-de-fevereiro-de-2020-253606068>>. Acesso em: 10 nov. 2022
- BROZMANOVÁ, H. et al. New liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for routine TDM of vancomycin in patients with both normal and impaired renal functions and comparison with results of polarization fluoroimmunoassay in light of varying creatinine concentrations. **Clinica Chimica Acta**, v. 469, p. 136–143, 1 jun. 2017.
- BRUNET, M. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 41, n. 3, p. 261–307, 1 jun. 2019.

BRUTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13^{ta} edição ed. [s.l.] AMGH Editora Ltda. , 2019.

BURGER, R. et al. Effect of renal clearance and continuous renal replacement therapy on appropriateness of recommended meropenem dosing regimens in critically ill patients with susceptible life-threatening infections. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 12, p. 3413–3422, 1 dez. 2018.

CARRIÉ, C. et al. Population Pharmacokinetic Study of the Suitability of Standard Dosing Regimens of Amikacin in Critically Ill Patients with Open-Abdomen and Negative-Pressure Wound Therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 4, 24 mar. 2020.

CHALICHEM, N. S. S.; BETHAPUDI, B.; MUNDKINAJEDDU, D. Aminoglycosides can be a better choice over macrolides in COVID-19 regimen: Plausible mechanism for repurposing strategy. **Medical Hypotheses**, v. 144, p. 109984, 1 nov. 2020.

CHARLES, B. Population pharmacokinetics: an overview. **Australian Prescriber**, v. 37, n. 6, p. 210–213, 1 dez. 2014.

CLARKE, W. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. Em: **Clinical Challenges in Therapeutic Drug Monitoring**. [s.l.] Elsevier, 2016. p. 1–15.

COCKCROFT, D. W.; GAULT, H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. **Nephron**, v. 16, n. 1, p. 31–41, 1976.

COOK, A. M.; HATTON-KOLPEK, J. Augmented Renal Clearance. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 39, n. 3, p. 346–354, 11 mar. 2019.

CORCIONE, S. et al. Observed concentrations of amikacin and gentamycin in the setting of burn patients with gram-negative bacterial infections: Preliminary data from a prospective study. **Therapies**, v. 76, n. 5, p. 409–414, 1 set. 2021.

DA SILVA, A. C. C. et al. Ready for TDM: Simultaneous quantification of amikacin, vancomycin and creatinine in human plasma employing ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Clinical Biochemistry**, v. 70, p. 39–45, ago. 2019.

DASGUPTA, A.; KRASOWSKI, M. D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. Em: **Therapeutic Drug Monitoring Data**. [s.l.] Elsevier, 2020a. p. 1–17.

DASGUPTA, A.; KRASOWSKI, M. D. Therapeutic drug monitoring of antimicrobial, antifungal and antiviral agents. Em: **Therapeutic Drug Monitoring Data**. [s.l.] Elsevier, 2020b. p. 159–197.

DE VELDE, F. et al. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 134, p. 280–288, 1 ago. 2018.

DE WINTER, S. et al. Higher versus standard amikacin single dose in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a randomised controlled trial. **International journal of antimicrobial agents**, v. 51, n. 4, p. 562–570, 1 abr. 2018.

DELATTRE, I. K. et al. Population pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategy for bayesian estimation of amikacin exposure in critically ill septic patients. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 32, n. 6, p. 749–756, dez. 2010.

DRUSANO, G. L.; CRAIG, W. A. Antibacterial Chemotherapy. Em: **Goldman's Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition**. [s.l.] W.B. Saunders, 2012. v. 2p. 1803–1815.

- DUONG, A. et al. Aminoglycosides in the Intensive Care Unit: What Is New in Population PK Modeling? **Antibiotics**, v. 10, n. 5, p. 507, 29 abr. 2021.
- DUONG, A. et al. Aminoglycosides' dosing and monitoring practices in critically ill patients in Quebec hospitals. **Journal of Chemotherapy**, v. 34, n. 5, p. 1–4, 3 mar. 2022.
- DUSZYNSKA, W. et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. **Critical Care**, v. 17, n. 4, p. R165, 2013.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Economic evaluations of interventions to prevent healthcare-associated infections. Stockholm: ECDC. 2017.
- EHMANN, L. et al. Role of renal function in risk assessment of target non-attainment after standard dosing of meropenem in critically ill patients: a prospective observational study. **Critical Care**, v. 21, n. 1, p. 263, 21 dez. 2017.
- ETTE, E. I.; WILLIAMS, P. J. **Pharmacometrics: The Science of Quantitative Pharmacology**. [s.l.: s.n.].
- ETTE, E. I.; WILLIAMS, P. J.; LANE, J. R. Population pharmacokinetics III: Design, analysis, and application of population pharmacokinetic studies. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 38, n. 12, p. 2136–2144, 26 dez. 2004.
- EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, <http://www.eucast.org>. 2022.
- FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica e Terapêutica, 5ª edição**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- GÁLVEZ, R. et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 38, n. 2, p. 146–151, ago. 2011.
- GERMOVSEK, E.; BARKER, C. I.; SHARLAND, M. What do i need to know about aminoglycoside antibiotics? **Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition**, v. 102, n. 2, p. 89–93, 1 abr. 2017.
- GRUCZ, T. M. et al. Aminoglycoside Dosing and Volume of Distribution in Critically Ill Surgery Patients. **Surgical infections**, v. 21, n. 10, p. 859–864, 1 dez. 2020.
- HAGEL, S. et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin/tazobactam to improve outcome in patients with sepsis (TARGET): a prospective , multi-centre , randomised controlled trial. **Trials**, v. 20, n. 1, p. 1–10, 6 dez. 2019.
- HARIKUMAR, G.; KRISHANAN, K. The growing menace of drug resistant pathogens and recent strategies to overcome drug resistance: A review. **Journal of King Saud University - Science**, v. 34, n. 4, p. 101979, 1 jun. 2022.
- HEFFERNAN, A. J. et al. How to optimize antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamics for Gram-negative infections in critically ill patients. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 31, n. 6, p. 555–565, 1 dez. 2018.
- ILLAMOLA, S. M. et al. Population Pharmacokinetics of Amikacin in Adult Patients with Cystic Fibrosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 10, 1 out. 2018a.

ILLAMOLA, S. M. et al. Population pharmacokinetics of amikacin in adult patients with cystic fibrosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 10, 1 out. 2018b.

JANG, S. B. et al. Population pharmacokinetics of amikacin in a Korean clinical population. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 49, n. 6, p. 371–381, jun. 2011.

JAYAKUMAR, I. et al. Impact of Therapeutic Drug Monitoring on Once-Daily Regimen of Amikacin in Patients With Urinary Tract Infection: A Prospective Observational Study. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 42, n. 6, p. 841–847, 1 dez. 2020.

JENKINS, A. et al. Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 10, p. 2754–2759, 1 out. 2016.

KANG, J. S.; LEE, M. H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 1, 2009.

KANJ, S. S. et al. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 60, n. 3, p. 106633, 1 set. 2022.

KATO, H. et al. Evaluation of Amikacin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics for Optimal Initial Dosing Regimen. **Drugs in R and D**, v. 17, n. 1, p. 177–187, 1 mar. 2017.

KATO, H. et al. Population Pharmacokinetics Analysis of Amikacin Initial Dosing Regimen in Elderly Patients. **Antibiotics**, v. 10, n. 2, p. 100, 20 jan. 2021.

KATZUNG, B.; MASTERS, S. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13^a ed. Porto Alegre: [s.n.].

LIM, W. X. S. et al. A Retrospective Review of the Efficiency of First-Dose Therapeutic Drug Monitoring of Gentamicin, Amikacin, and Vancomycin in the Pediatric Population. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 1, p. 7–15, 25 jan. 2020.

LIU, X. et al. Impact of Disease on Amikacin Pharmacokinetics and Dosing in Children. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 41, n. 1, p. 44–52, 1 fev. 2019.

LOGRE, E. et al. Amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic in intensive care unit: a prospective database. **Annals of intensive care**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.

MAGNASCO, L. et al. Spread of Carbapenem-Resistant Gram-Negatives and *Candida auris* during the COVID-19 Pandemic in Critically Ill Patients: One Step Back in Antimicrobial Stewardship? **Microorganisms**, v. 9, n. 1, p. 95, 3 jan. 2021.

MARKEY, S. P. Methods of Analysis of Drugs and Drug Metabolites. Em: **Principles of Clinical Pharmacology**. [s.l.] Elsevier, 2007. p. 163–178.

MARSOT, A. et al. Amikacin in Critically Ill Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Studies. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 56, n. 2, p. 127–138, 1 fev. 2017.

MARSOT, A. et al. Aminoglycosides in critically ill patients: which dosing regimens for which pathogens? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 4, p. 106124, 1 out. 2020.

MARTIN BLAND, J.; ALTMAN, D. G. STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. **The Lancet**, v. 327, n. 8476, p. 307–310, 8 fev. 1986.

- MEDELLÍN-GARIBAY, S. E. et al. Amikacin pharmacokinetics in elderly patients with severe infections. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 175, p. 106219, 1 ago. 2022.
- MOULD, D. R.; UPTON, R. N. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. **CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, v. 2, n. 4, p. 1–14, 1 abr. 2013.
- PADOVEZE, M. C.; FORTALEZA, C. M. C. B. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, n. 6, p. 995–1001, dez. 2014.
- PASSING, H.; BABLOK, W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 21, n. 11, p. 709–720, 1 jan. 1983.
- PEA, F.; VIALE, P.; FURLANUT, M. Antimicrobial Therapy in Critically Ill Patients. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 44, n. 10, p. 1009–1034, 2005.
- PÉREZ-BLANCO, J. S. et al. Amikacin initial dosage in patients with hypoalbuminaemia: an interactive tool based on a population pharmacokinetic approach. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 75, n. 8, p. 2222–2231, 2020.
- PÉREZ-BLANCO, J. S. et al. Evaluation of Current Amikacin Dosing Recommendations and Development of an Interactive Nomogram: The Role of Albumin. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 2, p. 264, 15 fev. 2021.
- RAWSON, T. M. et al. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 8, p. 409–410, 2020.
- ROBERTS, J. A. et al. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 1, p. 27–36, 1 jan. 2012.
- ROGER, C. et al. Influence of Renal Replacement Modalities on Amikacin Population Pharmacokinetics in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 8, p. 4901–4909, 1 ago. 2016.
- ROGER, C. et al. An international survey on aminoglycoside practices in critically ill patients: the AMINO III study. **Annals of Intensive Care**, v. 11, n. 1, p. 49, 19 dez. 2021.
- ROHANI, R. et al. Defining the Importance of Age-Related Changes in Drug Clearance to Optimizing Aminoglycoside Dosing Regimens for Adult Patients with Cystic Fibrosis. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics** 2021 47:2, v. 47, n. 2, p. 199–209, 9 dez. 2021.
- RUIZ, J. et al. Impact of amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic index on treatment response in critically ill patients. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 12, p. 90–95, 1 mar. 2018.
- RYBAK, M. J. et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n. 7, p. 1549–1555, 1999.
- SADEGHI, K. et al. High-dose amikacin for achieving serum target levels in critically ill elderly patients. **Infection and Drug Resistance**, v. Volume 11, p. 223–228, 13 fev. 2018.
- SHEINER, L.; WAKEFIELD, J. Population modelling in drug development. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 8, n. 3, p. 183–193, 2 jun. 1999.

SHIPKOVA, M.; JAMOSSI, H. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotic Drugs: The Role of the Clinical Laboratory. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 44, n. 1, p. 32–49, 1 fev. 2022.

SIEBINGA, H.; ROBB, F.; THOMSON, A. H. Population pharmacokinetic evaluation and optimization of amikacin dosage regimens for the management of mycobacterial infections. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 10, p. 2933–2940, 1 out. 2020.

SMITH, D. S.; EREMIN, S. A. Fluorescence polarization immunoassays and related methods for simple, high-throughput screening of small molecules. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 391, n. 5, p. 1499–1507, 10 jul. 2008.

STANKOWICZ, M. S.; IBRAHIM, J.; BROWN, D. L. Once-daily aminoglycoside dosing: An update on current literature. **American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, v. 72, n. 16, p. 1357–1364, 15 ago. 2015.

TACCONE, F. S. et al. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 37, n. 6, p. 531–535, 1 jun. 2011.

USMAN, M.; FREY, O. R.; HEMPEL, G. Population pharmacokinetics of meropenem in elderly patients: dosing simulations based on renal function. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 3, p. 333–342, 1 mar. 2017.

VAN ALTENA, R. et al. Reduced Chance of Hearing Loss Associated with Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 3, p. 1–10, 9 mar. 2017.

WHITE, B. P.; LOMAESTRO, B.; PAI, M. P. Optimizing the Initial Amikacin Dosage in Adults. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 11, p. 7094–7096, 1 nov. 2015.

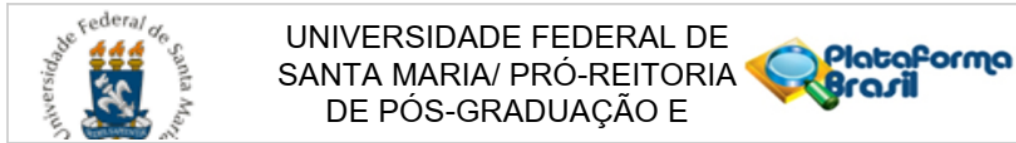
WONG, G. et al. **How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients?** **BMC Infectious Diseases**, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **No time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections>>. Acesso em: 31 ago. 2022.

YAMADA, T. et al. A meta-analysis of the target trough concentration of gentamicin and amikacin for reducing the risk of nephrotoxicity. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 27, n. 2, p. 256–261, fev. 2021.

YOSHIKAWA, N. et al. Measurement of methotrexate in human cerebrospinal fluid using a chemiluminescence immunoassay intended for serum and plasma matrices. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 35, n. 3, p. e23661, 1 mar. 2021.

ANEXO I – Aprovação no CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da farmacocinética populacional no monitoramento terapêutico de antimicrobianos aminoglicosídeos

Pesquisador: NATALIA BRUCKER

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 83200618.7.0000.5346

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Maria/ Pró-Reitoria de Pós-Graduação e

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.565.533

Apresentação do Projeto:

As altas taxas de mortalidade e morbidade associadas a infecções graves em pacientes com situações críticas continuam a ser um problema significativo para o sistema de saúde. Devido o comportamento farmacocinético diverso dos antimicrobianos nessa população, há um interesse crescente na utilização do monitoramento terapêutico de medicamentos para otimizar a dose e o tempo de uso de antimicrobianos, objetivando melhorar o desfecho clínico, além de minimizar os efeitos tóxicos e surgimento de resistência aos antimicrobianos. Os pacientes em tratamento hospitalar apresentam uma alta prevalência de infecções por bactérias, sendo os aminoglicosídeos uma das classes de fármacos antimicrobianos mais utilizada.

Muitas vezes, os pacientes internados em unidades hospitalares já apresentam um alto risco de desenvolvimento de dano renal devido a suas condições clínicas e a toxicidade dos fármacos. No entanto, este risco é amplificado com o uso de fármacos nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos. Tal condição pode ser minimizada com ajuste das doses terapêuticas para a manutenção dos níveis séricos adequados. Sendo desta forma o uso do monitoramento terapêutico, juntamente com a avaliação farmacocinética, uma abordagem interessante para auxiliar na otimização dos cuidados de saúde prestados ao paciente principalmente quando se trata de fármacos com uma estreita janela terapêutica como é o caso da ampicilina e gentamicina.

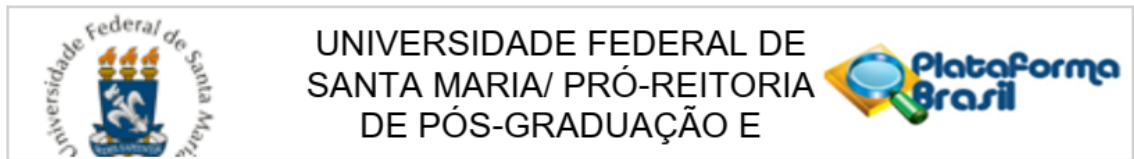
Endereço: Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar

Bairro: Camobi **CEP:** 97.105-970

UF: RS **Município:** SANTA MARIA

Telefone: (55)3220-9362

E-mail: cep.ufsm@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.565.533

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta folha de rosto, autorização institucional, registro do projeto, termo de confidencialidade, termo de confidencialidade e termo de consentimento livre esclarecido devidamente redigidos e assinados.

Recomendações:

Veja no site do CEP - <http://w3.ufsm.br/nucleodecomites/index.php/cep> - na aba "orientações gerais", modelos e orientações para apresentação dos documentos. ACOMPANHE AS ORIENTAÇÕES DISPONÍVEIS, EVITE PENDÊNCIAS E AGILIZE A TRAMITAÇÃO DO SEU PROJETO.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1077642.pdf	24/03/2018 13:16:50		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_assentimento.pdf	24/03/2018 13:15:37	NATALIA BRUCKER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	24/03/2018 13:15:25	NATALIA BRUCKER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	24/03/2018 13:15:08	NATALIA BRUCKER	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	16/02/2018 09:26:35	NATALIA BRUCKER	Aceito
Outros	Termo_confidencialidade.pdf	16/02/2018 08:53:17	NATALIA BRUCKER	Aceito
Outros	GEP_HUSM.pdf	16/02/2018 08:52:41	NATALIA BRUCKER	Aceito

Endereço: Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar

Bairro: Camobi

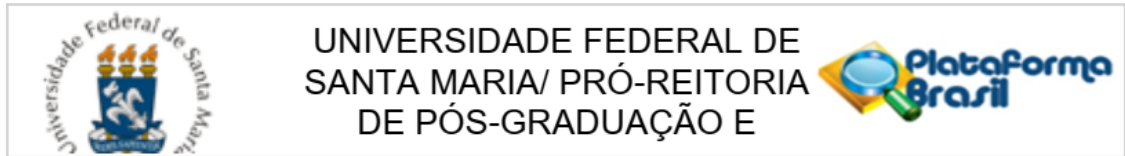
CEP: 97.105-970

UF: RS

Município: SANTA MARIA

Telefone: (55)3220-9362

E-mail: cep.ufsm@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA MARIA/ PRÓ-REITORIA
DE PÓS-GRADUAÇÃO E

Continuação do Parecer: 2.565.533

Outros	GAP.pdf	16/02/2018 08:52:24	NATALIA BRUCKER	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_institucional.pdf	16/02/2018 08:51:40	NATALIA BRUCKER	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SANTA MARIA, 27 de Março de 2018

Assinado por:
CLAUDEMIR DE QUADROS
(Coordenador)

Endereço: Av. Roraima, 1000 - prédio da Reitoria - 2º andar
Bairro: Camobi **CEP:** 97.105-970
UF: RS **Município:** SANTA MARIA
Telefone: (55)3220-9362 **E-mail:** cep.ufsm@gmail.com

ANEXO II – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: “Avaliação da farmacocinética populacional no monitoramento terapêutico de antimicrobianos aminoglicosídeos”

Pesquisador responsável: Natália Brucker

Instituição/Departamento: Universidade Federal de Santa Maria/ Departamento de Fisiologia e Farmacologia

Telefone e endereço postal completo: (55) 3220-8342. Avenida Roraima, 1000, prédio 21, sala 5102, 97105-970 - Santa Maria - RS.

Local da coleta de dados: Hospital Universitário de Santa Maria

Eu Natália Brucker, responsável pela pesquisa “Avaliação da farmacocinética populacional no monitoramento terapêutico de antimicrobianos aminoglicosídeos”, o convidamos a participar como voluntário do nosso estudo. O objetivo deste estudo é avaliar novas formas para escolher as doses do antibiótico.

Esta pesquisa pretende coletar amostras de sangue para quantificar os níveis dos fármacos gentamicina e/ou amicacina utilizados no seu tratamento e identificar através de fórmulas matemáticas o cálculo da dose. A sua participação nesta pesquisa irá contribuir para o desenvolvimento de formas mais seguras e eficazes do uso destes importantes medicamentos.

Se você concordar em participar da pesquisa, o procedimento envolvido será coletas de amostras de sangue venoso do braço (4 ml). Uma coleta de sangue ocorrerá 2 horas após o início da administração do medicamento e a outra coleta de sangue ocorrerá 12 horas após a administração do medicamento. Estas coletas acontecerão no 2º dia do seu tratamento e poderão ser repetidas no 3º, 4º ou 6º dia de tratamento, a depender do seu tratamento e da sua permissão. O possível risco ou desconforto decorrente da participação na pesquisa é que pode ocorrer manchas roxas na pele por conta da coleta de sangue venoso do braço.

Durante todo o período da pesquisa você terá a possibilidade de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento. Para isso, entre em contato com a pesquisadora responsável, Dra Natália Brucker, pelo telefone (55) 996470216, com o pesquisador Dr. Estevan Zimmermann, pelo telefone (55) 981120227, com o pesquisador Dr. Alexandre Vargas Schwarzbald, pelo telefone (55) 981129912 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria pelo telefone (55) 32209362 (Avenida Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria - 2º andar - Sala Comitê de Ética Cidade Universitária - Santa Maria – RS).

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal, pela equipe responsável pelo projeto.

Você tem garantida a possibilidade de não aceitar participar ou de retirar sua permissão a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo pela sua decisão.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e poderão ser divulgadas, apenas, em eventos ou publicações, sem a identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Todos os dados e documentos da pesquisa será mantido em arquivo, sob nossa

guarda, por 5 anos. Após este período, os mesmos serão destruídos.

Os gastos necessários para a sua participação na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores. Fica, também, garantida indenização em casos de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa.

Autorização

Eu, _____, após a leitura ou a escuta da leitura deste documento e ter tido a oportunidade de conversar com os pesquisadores para esclarecer todas as minhas dúvidas, estou suficientemente informado, ficando claro que minha participação é voluntária e que posso retirar este consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício. Estou ciente também dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetido, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade. Diante do exposto e de espontânea vontade, expresso minha concordância em participar deste estudo e assino este termo em duas vias, uma das quais foi-me entregue.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante ou testemunha

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO III – Termo de Assentimento

TERMO DE ASSENTIMENTO

Título do projeto: “Avaliação da farmacocinética populacional no monitoramento terapêutico de antimicrobianos aminoglicosídeos”

Pesquisador responsável: Natália Brucker

Instituição/Departamento: Departamento Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal de Santa Maria.

Telefone e endereço postal completo: (55) 3220-8342. Avenida Roraima, 1000, prédio 21, sala 5102, 97105-970 - Santa Maria - RS.

Local da coleta de dados: Hospital Universitário de Santa Maria

Eu Natália Brucker, professora responsável pela pesquisa “Avaliação da farmacocinética populacional no monitoramento terapêutico de antimicrobianos aminoglicosídeos”, o convidamos a participar como voluntário do nosso estudo. Queremos avaliar novas formas para escolher as doses do antibiótico. Seus pais já concordaram com a sua participação, mas se você não quiser não precisa participar. Você pode conversar com alguém antes de decidir participar.

Você foi escolhido porque está usando um medicamento importante para o seu tratamento. Se você concordar em participar da pesquisa, o procedimento envolvido será coletar sangue do braço (4 ml). Uma coleta de sangue ocorrerá 2 horas após o início do uso do medicamento e a outra coleta ocorrerá 12 horas após o uso do medicamento. Estas coletas poderão acontecer no 2º dia do seu tratamento e poderão ser repetidas no 3º, 4º ou 6º dia de tratamento, a depender do seu tratamento e da sua permissão. O possível risco ou desconforto decorrente da participação é que pode ocorrer manchas roxas na pele por conta da coleta de sangue. Há coisas boas que podem acontecer com a sua participação, como um melhor uso dos antibióticos em crianças e adolescentes.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, e não terá nenhum problema se desistir.

Caso você tenha dúvidas poderá nos procurar pelo telefone: (55) 996470216 Natália Brucker, (55) 981120227 Estevan Zimmermann, (55) 981129912 Alexandre Vargas Schwarzbald ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria pelo telefone (55) 32209362 (Avenida Roraima, 1000 - Prédio da Reitoria - 2º andar - Sala Comitê de Ética Cidade Universitária - Santa Maria – RS). *“Um comitê de ética em pesquisa em seres humanos é integrado por um grupo de pessoas que trabalham para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Se você entender que a pesquisa não está sendo realizada da forma como imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o CEP da UFSM. Caso prefira, você entrar em contato sem se identificar”.*

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos passar. Os resultados da pesquisa vão ser publicados em uma revista, mas sem identificar as crianças que participaram da pesquisa.

Ninguém ficará bravo ou desapontado com você se você disser não. A escolha é sua. Você pode pensar nisto e falar depois se você quiser. Você pode dizer sim agora e mudar de ideia depois e tudo continuará bem.

Eu, _____, aceito participar da pesquisa “Avaliação da farmacocinética populacional no monitoramento terapêutico de antimicrobianos aminoglicosídeos”. Entendi as coisas boas e ruins que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir que ninguém vai ficar bravo. Os pesquisadores tiraram as minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Assinatura da criança ou adolescente:

Assinatura dos pais/responsáveis:

Assinatura do pesquisador:

Data:/...../.....