

**Otimização da antibioticoterapia por exposição aumentada em pacientes críticos ou conforme teste de suscetibilidade aos antimicrobianos.**

Optimization of antibiotic therapy by augmented exposition in critical patients or according to the antimicrobial susceptibility test.

João Vitor Burtet<sup>1</sup>, André Igor Oliveira Prado<sup>2</sup>

(1)Residência Integrada Multiprofissional em Saúde, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - UFSC - Florianópolis (SC), Brasil.

(2)Unidade de Farmácia Clínica, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - UFSC/EBSERH - Florianópolis (SC), Brasil.

**Endereço para correspondência:**

**Fonte de financiamento:**

**Conflito de interesses:**

**ORCID:**

## RESUMO

Terapia antimicrobiana adequada é fundamental em pacientes críticos ou quando dirigida contra microrganismo identificado por cultura e teste de sensibilidade aos antimicrobianos, onde se verificam concentrações inibitórias mínimas elevadas, requerendo regimes de tratamento personalizados caso a caso. Em meio a essas questões torna-se imprescindível a otimização no uso dos antimicrobianos, através da seleção, dose e administração adequadas. Conforme a última atualização do BrCAST de março de 2021, que revisou os pontos de corte de dose para os testes de sensibilidade antimicrobiana, elaboramos um manual com informações referentes aos antimicrobianos padronizados no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, fazendo revisão integrativa que contou com total de 200 artigos, sendo 49 destes, incluídos. Além da elaboração citada, foram levantados pontos referentes às questões da resistência microbiana, falhas terapêuticas, antimicrobianos de espectro restrito, condutas frente a essa problemática, refletindo não apenas a realidade institucional, mas também global. Por fim, foi possível verificar o espaço para atuação do farmacêutico clínico nessas atividades e sua inserção na equipe multiprofissional, além de considerar caminhos a seguir, como maneira de lidar com a resistência microbiana e suas repercussões.

Palavras-chave: Otimização de Antibióticos, BrCAST, Infecções graves, MIC elevada.

## ABSTRACT

Appropriate antimicrobial therapy is essential in critical patients or when it's directed against a microorganism identified by culture and antimicrobial susceptibility testing, where high minimum inhibitory concentrations are found, and requiring personalized treatment regimens on a case-by-case approach. Amongst these issues, the optimization of the antimicrobial use become essential, through selection, dose and appropriated administration. According the last March 2021 BrCAST update, which revised the dose cutpoints for antimicrobial susceptibility testing, we created a guideline with information regarding standardized antimicrobials at the Polydoro Ernani de São Thiago University Hospital, based on an integrative review involving a total of 200 articles, which 49 were included. In addition, questions were raised regarding the issues of microbial resistance, therapeutic failures, narrow spectrum drugs, approaches to this problem, reflecting not only the institutional reality, but also the global one. Finally, it was possible to verify the role of the clinical pharmacist in these activities and their insertion in the multidisciplinary team, showing possible paths to be followed to deal with microbial resistance and its repercussions.

Key-words: Antimicrobial optimization, BrCAST, Serious infections, High MIC.

## INTRODUÇÃO

Há milênios utilizam-se alternativas para prevenção de doenças, como na Sérvia, China, Grécia e Egito há 2000 anos, usavam cataplasmas com fungos oriundos do pão no tratamento de feridas abertas. Porém, foi a partir do século 20 a grande revolução da medicina, com a utilização na prática clínica de antibióticos. Em 1910, Salvarsan, primeiro antibiótico a ser implantado para o tratamento da sífilis, desenvolvido por Paul Ehrlich, era o precursor desse grande avanço na ciência médica. Posteriormente foram desenvolvidos diversos outros fármacos antibacterianos, fazendo com que em pouco mais de 100 anos esse caminho evolutivo das drogas antibacterianas mudasse drasticamente<sup>(1)</sup>.

Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são locais de extrema importância quando o assunto é resistência microbiana e infecções graves, principalmente pelo fato da criticidade dos pacientes internados em conjunto com a invasão de diversos dispositivos, como cateteres, sondas, os quais são possíveis focos infecciosos, além do contato intenso com diferentes profissionais de saúde de diversas áreas, outro fator que potencializa a ocorrência de infecções relacionadas à assistência<sup>(2)</sup>. Adicionalmente aos fatores de risco mencionados, estudos indicam que por volta de 30-60% dos antibióticos prescritos em UTI são desnecessários, inapropriados ou subterapêuticos, sendo sem dúvidas não só excessiva ou inadequada essas prescrições, mas também um agravante, que em determinadas situações favorece o desfecho negativo no paciente, através da utilização inadequada<sup>(3)</sup>.

Terapia antimicrobiana apropriada, é fundamental para assegurar um desfecho positivo em pacientes críticos nas unidades de terapia intensiva, pois a falha nessa terapia, é devastadora e ocasionada devido a diversos fatores, dentre eles: concentração sérica subterapêutica, tempo de administração inadequado, falta de

ajustes conforme alterações cinéticas do paciente<sup>(4)</sup>. O uso de dose padrão para alguns pacientes críticos, por exemplo, acaba por limitar a qualidade do tratamento, sendo necessário para o melhor rendimento do esquema terapêutico, a administração precoce de um agente antimicrobiano adequado, junto com a otimização da dose<sup>(5)</sup>.

A otimização de dose, requer boa noção dos princípios de farmacocinética e farmacodinâmica, e tem mostrado o seu valor quando esses índices para assegurar concentração máxima são atingidos, proporcionando vantagens no desfecho, como a cura clínica e diminuição na mortalidade<sup>(6)</sup>.

As características bactericidas dos antimicrobianos, caracterizam-se na maior parte em termos de dependência, por concentração e tempo (Tabela 1). Antimicrobianos tempo-dependentes necessitam expor a bactéria, a uma concentração maior que a concentração inibitória mínima (MIC), por maior período de tempo ( $T > MIC$ ). Enquanto, nos fármacos concentração-dependentes, o máximo de efeito antibacteriano ocorre quando o pico de concentração da droga alcança concentrações de 8 a 10 vezes maior que a MIC<sup>(7)</sup>.

Tais esquemas terapêuticos em sua maior parte, devem basear-se no resultado do Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA), que traz informações relacionadas às características bacterianas como resistência intrínseca e adquirida, concentração inibitória mínima (MIC) e libera os resultados baseados em fenótipos e genes relacionados ao desenvolvimento de resistência, conforme cada classe antimicrobiana e seus respectivos mecanismos de ação<sup>(8)</sup>.

No Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU/EBSERH/UFSC), o setor de microbiologia do laboratório de análises clínicas segue a tabela de pontos de corte para interpretação de MICs e diâmetro de halos, conforme o *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Test* (BrCAST), o qual

passou por mudanças em sua nova versão, válida desde 15/03/2021. Desde então, a liberação do resultado dos microrganismos com perfil Intermediário passou a ser informada como sensível aumentando a exposição. Nessa situação há uma alta probabilidade de sucesso terapêutico devido ao aumento da exposição, ajustando o regime de dosagem ou sua concentração no local de infecção<sup>(9)</sup>.

Dentre os antimicrobianos contidos na lista de medicamentos padronizados do nosso hospital, encontram-se diferentes classes, entre elas estão: Beta-Lactâmicos (Penicilinas, Carbapenêmicos, Monobactâmicos, Cefalosporinas); Macrolídeos; Aminoglicosídeos; Sulfonamidas; Quinolonas; Polimixinas; Nitroimidazólicos; Oxazolidinonas; Glicopeptídeos; Nitrofuranos; Tetraciclina e Gliciliclinas, os quais são encontrados em diferentes formas farmacêuticas, desde Intravenoso (IV), Via oral (VO), Intramuscular (IM), além de haver a possibilidade de administração por vias alternativas<sup>(10)</sup>.

Além da questão fundamental da otimização da dose conforme os parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos para melhor efeito terapêutico, esse recurso tem grande valor no controle do desenvolvimento de resistência bacteriana, por permitir a escolha adequada e efetiva, ao mesmo tempo permitindo a escolha direcionada da opção terapêutica com um espectro dirigido, evitando o uso desnecessário de antimicrobianos de amplo espectro<sup>(11)</sup>.

## OBJETIVOS GERAIS

Elaborar protocolo com sugestões de uso para os antibióticos padronizados na instituição, destacando fatores relacionados à resistência microbiana e às falhas terapêuticas, conforme a última atualização do BrCAST de março de 2021, que revisou os pontos de corte de dose para os testes de sensibilidade antimicrobiana.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar os antibióticos padronizados na instituição conforme características farmacocinéticas e farmacodinâmicas.
2. Determinar a dose, posologia e administração mais adequada para cada medicamento.
3. Levantar pontos envolvidos na resistência microbiana e falha terapêutica de acordo com a realidade institucional.

## METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de revisão integrativa a partir de fontes secundárias como a base de dados Pubmed/MEDLINE e o aplicativo *Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* (Sanford), cujo intuito das informações encontradas é o de promover a otimização no uso de antimicrobianos, além da aplicação dos resultados obtidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, especialmente em suas Unidades de Terapia Intensiva. Para a idealização e elaboração do trabalho foram seguidas as seguintes etapas: definição de uma pergunta de pesquisa com base na prática clínica; definição das bases de dados e pesquisa na literatura através de palavras-chave; avaliação e análise dos dados obtidos e elaboração de manual a partir das informações analisadas.

Para a realização da pesquisa dos antibióticos, foi utilizada como base a seleção de medicamentos padronizados no HU/UFSC, relação revisada de 2021, onde consta a lista com 37 antibióticos padronizados. Foram considerados três critérios de exclusão da lista: 1. Sem apresentação intravenosa, 2. Uso em profilaxia/protocolo ou pouco uso na prática clínica, 3. Não liberado TSA de rotina ou perfil de sensibilidade é representado por outro agente da classe. Dos 37 antibióticos padronizados, 20 foram excluídos da pesquisa por se enquadrarem nos critérios acima citados (Tabela 1).

Usando a base de dados PubMed/MEDLINE, foram buscadas as informações através das palavras chave: (((("nome do medicamento") AND (*optimizing*)) AND (*criticallly ill*)) AND (*pharmacokinetics*)) AND (*dosing*), no período de 2016 a 2021. Para os antibióticos que não obtiveram artigos selecionados na pesquisa, utilizou-se como literatura cinzenta o aplicativo Sanford, para a construção do manual com as orientações de uso. A seleção dos artigos baseou-se primariamente na análise de

título, posteriormente no resumo e por fim na avaliação do artigo completo. Foram incluídos os trabalhos completos que, de alguma forma, responderam à pergunta norteadora e tiveram como público pacientes adultos que apresentaram informações referentes a dosagem e administração, expostas com o intuito de máximo rendimento de cada antibiótico para o paciente crítico ou com infecções causadas por microrganismos de MIC elevada. Foram excluídos os trabalhos que tiveram como público-alvo populações específicas, tais como pacientes com disfunções renais ou hepáticas ou que necessitam de ajustes de dose específicos.

Para a construção do protocolo, além da tabela com as informações de uso elaborada a partir dos dados obtidos da literatura, foram incluídas sugestões para a prática clínica, considerando as questões estruturais e organizacionais da instituição.

**Quadro 1.** Listagem dos antibióticos padronizados, incluídos e excluídos e os respectivos critérios.

| <b>Excluídos</b>                                 | <b>Incluídos</b>        |
|--|-------------------------|
| Amoxicilina (1);                                 | Ampicilina              |
| Amoxicilina + Clavulanato (2)                    | Ampicilina+Sulbactam    |
| Penicilinas: Benzatina, Potássica e Procaína (1) | Piperacilina+Tazobactam |
| Doxiciclina (1)                                  | Cefepima                |
| Axetilcefuroxima (1)                             | Ceftazidima             |
| Cefalexina (1)                                   | Ceftriaxona             |
| Cefalotina (2)                                   | Aztreonam               |
| Cefazolina (2)                                   | Meropenem               |
| Cefotaxima (3)                                   | Amicacina               |
| Cefuroxima (2)                                   | Gentamicina             |
| Claritromicina (1)                               | Ciprofloxacino          |
|  | Levofloxacino           |

|                     |                               |
|---------------------|-------------------------------|
| Neomicina (1)       | Polimixina B                  |
| Norfloxacino (1)    | Tigeciclina                   |
| Fosfomicina (1)     | Sulfametoxazol + Trimetoprima |
| Nitrofurantoína (1) | Vancomicina                   |
| Linezolida (3)      | Oxacilina                     |
| Clindamicina (2)    |                               |
| Azitromicina (3)    |                               |

1. Sem apresentação intravenosa, 2. Uso em profilaxia/protocolo ou pouco uso na prática clínica, 3. Não liberado TSA de rotina ou perfil de sensibilidade é representado por outro agente da classe

## RESULTADOS

Do total de 200 artigos encontrados (Quadro 2.), 49 foram incluídos e utilizados, enquanto 151 foram excluídos, tendo como critério de exclusão o conteúdo direcionado para populações específicas (34), definidas como: índios, asiáticos, australianos, crianças e neonatos e pacientes não críticos; validação de métodos (15) como cromatografia; pacientes em terapia de substituição renal, hemodiafiltração e membranas de oxigênio (38); sem informações adequadas (64), por não responder a pergunta de interesse do trabalho (Quadro 3.).

**Quadro 2.** Palavras-chave e respectivos antibióticos pesquisados com o número de artigos encontrados na PubMed/MEDLINE

| Palavras-chave   | Antibiótico             | Artigos encontrados |
|--|-------------------------|---------------------|
| (((("nome do medicamento") AND (optimizing)) AND (critically ill)) AND (pharmacokinetics)) AND (dosing): | Ampicilina              | 17                  |
|  | Ampicilina+Sulbactam    | 1                   |
|  | Oxacilina               | 0                   |
|  | Piperacilina+Tazobactam | 25                  |
|  | Ceftriaxona             | 5                   |
|  | Cefepima                | 16                  |
|  | Ceftazidima             | 11                  |
|  | Ceftriaxona             | 5                   |
|  | Aztreonam               | 2                   |
|  | Meropenem               | 46                  |
|  | Amicacina               | 11                  |
|  | Gentamicina             | 10                  |
|  | Ciprofloxacino          | 2                   |
|  | Levofloxacino           | 2                   |
| Polimixina B   | 3                       |                     |

|  |                             |            |
|--|-----------------------------|------------|
|  | Sulfametoxazol+Trimetoprima | 2          |
|  | Tigeciclina                 | 4          |
|  | Vancomicina                 | 38         |
|  |                             | <b>200</b> |

**Quadro 3.** Artigos excluídos conforme respectivos critérios:

| <b>Artigos excluídos</b>  | <b>Número de artigos excluídos conforme cada critério</b> |
|---|---|
| Populações específicas  | 34  |
| Validação de métodos  | 15  |
| Terapia de substituição renal, hemodiafiltração ou membrana de oxigênio | 38  |
| Sem informações adequadas   | 64  |
|   | <b>151</b>  |

As orientações referentes ao nome, dosagem e forma farmacêutica disponível na instituição, esquema de doses e processo de administração conforme características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de cada antibiótico, foram estruturadas no quadro 4 para facilitar o processo de prescrição, no intuito de diminuir erros relacionados aos antimicrobianos.

**Quadro 4.** Esquema de administração e doses.

| Antibiótico  | Classificação                               | Dose      | Situações especiais   | Observações   |
|--|---|-----------|---|---|
| Ampicilina <sup>(12)</sup>   | Tempo-dependente                            | 2g 4/4h   |   |   |
| Ampicilina+Sulbactam<br>(1,5g e 3g IV) <sup>(12)</sup>                             | Tempo-dependente                            | 3g 6/6h   | PAV por Acinetobacter: 9g<br>(6g ampicilina + 3g sulbactam)<br><br>8/8h IP 4h<br><br>*Não utilizar em monoterapia |   |
| Oxacilina <sup>(12)</sup>  | Tempo-dependente                            | 2g 4/4h   |   | Alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas (90-94%), se hipoalbuminemia, usar dose máxima |
| Piperacilina+<br>Tazobactam<br>(2,25g e 4,5g IV) <sup>(13-14-15-16-17-18-19)</sup> | Tempo-dependente<br><br>IP (3h) ou IC (24h) | 4,5g 6/6h | Pacientes críticos ou MIC elevada:<br><br>Ataque de 4,5g + 4,5g 6/6h IC em sequência                              |   |
| Cefepima (2g IV)<br><br><sup>(20-21)</sup>   | Tempo-dependente<br><br>IP (3h) ou IC (24h) | 2g 8/8h   | Pacientes críticos ou MIC elevada:<br><br>Ataque de 2g + 2g 8/8h IC em sequência                                  |   |
| Ceftazidima<br>(1g IV) <sup>(22-23)</sup>  | Tempo-dependente<br><br>IP (3h) ou IC (24h) | 2g 8/8h   | Pacientes críticos ou MIC elevada:<br><br>Ataque de 2g + 2g 8/8h IC em sequência                                  |   |

| Antibiótico   | Classificação  | Dose  | Situações especiais  | Observações                            |
|---|--|---|--|--|
| Ceftriaxona (1g IV) <sup>(24)</sup>   | Tempo-dependente<br>IC (24h)   | 2g 24/24h   | Pacientes críticos ou MIC elevada: Infusão contínua                          |  |
| Aztreonam<br>(1g IV e IM) <sup>(12)</sup>                                   | Tempo-dependente IP<br>(4h)  | 2g 8/8h   | Pacientes críticos ou MIC elevadas: 2g 6/6h                                  |  |
| Meropenem<br>(500mg e 1g IV)<br><small>(25-26-27-28-29-30-31-32,19)</small> | Tempo-dependente<br>IP (3h) ou IC (24h)                                      | 2g 8/8h   | Pacientes críticos ou MIC elevada: Ataque de 2g + 2g 8/8h<br>IC em sequência | IC aumenta a eficácia em MICs elevadas |
| Amicacina<br>(100 e 500mg IV)<br><small>(33-34-35-36-37)</small>            | Concentração<br>-dependente<br><br>Dose única diária =<br>Otimização da dose | Ataque: 20 a 30mg/kg/dia<br><br>Manutenção:<br>15mg/kg/dia<br><br>Em pacientes obesos (IMC >30), utilizar peso ajustado (ABW) |  |  |
| Gentamicina<br>(20, 40 e 80mg IV)<br><small>(12,34,36-37-38-39)</small>     | Concentração dependente<br><br>Dose única diária =<br>Otimização da dose     | 5-7mg/kg/dia<br><br>Em pacientes obesos (IMC >30), utilizar peso ajustado (ABW)   |  |  |

| Antibiótico   | Classificação                       | Dose  | Situações especiais                   | Observações   |
|---|-------------------------------------|---|---------------------------------------|---|
| Ciprofloxacino<br>(200mg IV) <sup>(40)</sup>                      | Concentração-<br>dependente         | 400mg 8/8h  |                                       |   |
| Levofloxacino<br>(500mg IV) <sup>(12)</sup>                       | Concentração-<br>dependente         | 750mg 24/24h  |                                       |   |
| Polimixina B<br>(500mg IV) <sup>(41-42)</sup>                     | Concentração e tempo-<br>dependente | Ataque: 20.000 a 25.000<br>UI/kg<br><br>Manutenção: 15.000 UI/kg<br>12/12h IV                         | Baixa penetração no trato<br>urinário |   |
| Sulfametoxazol e<br>trimetropima<br>(400+80mg IV) <sup>(12)</sup> |                                     | 15mg/kg/dia (Calculado pela<br>trimetropima) 6/6h, 8/8h ou<br>12/12h                                  |                                       |   |
| Tigeciclina<br>(50mg IV) <sup>(42-43-44)</sup>                    | Bacteriostático                     | Ataque:200mg<br><br>Manutenção:<br>100mg 12/12h<br><br>Disfunção hepática grave,<br>verificar ajuste. |                                       | Sem atividade contra<br><br>Pseudomonas<br><br>aeruginosa |

| Antibiótico  | Classificação    | Dose  | Situações especiais | Observações                   |
|--|------------------|---|---------------------|-------------------------------|
| <p>Vancomicina</p> <p>(500mg e 1g IV) <sup>(45-46-47-48-49-50-51-52)</sup></p> | Tempo-dependente | <p>Ataque:</p> <p>20-30mg/kg (Peso total) -<br/>Máximo 3g</p> <p>Manutenção:</p> <p>15-20 mg/kg</p> <p>12/12h ou 8/8h conforme<br/>resposta clínica</p> |                     | IC pode reduzir injúria renal |

## DISCUSSÃO

No atual cenário infecto epidemiológico global devido à pandemia ocasionada pela COVID-19, seus efeitos relacionados à morbimortalidade e as mudanças implicadas nos hábitos e costumes socioculturais ao redor do mundo, fizeram com que uma outra pandemia, que há muitas décadas já vem ocorrendo com cada vez mais intensidade e reflexos no tocante a saúde coletiva e a assistência à saúde, fosse estabelecida em segundo plano. Pandemia essa definida pelas infecções causadas por bactérias multirresistentes, juntamente com um arsenal antimicrobiano cada vez mais restrito em termos de eficácia e potencial terapêutico, tornando-se assim imprescindível o uso racional dessas opções terapêuticas disponíveis, otimizando ao máximo esse potencial<sup>(53)</sup>.

Fatores envolvidos englobando o processo do antimicrobiano, desde a testagem da sensibilidade frente ao patógeno identificado, a escolha do tratamento, prescrição, dispensação, administração, até o cuidado durante a infusão no paciente, foco do cuidado e da assistência multiprofissional, são passos primordiais para assegurar uma antibioticoterapia efetiva e segura. As falhas e equívocos ocorridos nesse processo implicam em danos graves, muitas vezes tendo o desfecho desfavorável como resultado<sup>(54)</sup>. Sendo assim, frente a mudança adotada pelo BrCAST em março de 2021, visualizamos como uma oportunidade de renovar informações e processos relacionados ao uso dos antimicrobianos na instituição, através do presente estudo.

Os resultados obtidos por meio da revisão realizada, permitiram aplicar alguns cuidados e pontos importantes a serem considerados durante o processo acima citado, dentre eles o tempo de infusão para beta lactâmicos como Cefotaxima, Cefepima, Meropenem e Piperacilina-Tazobactam, apresentando “*Probability of*

*Target Attainment*” (PTA) em níveis muito maiores quando infundidos por um período estendido ou até mesmo de forma contínua. Detalhe como esse, simples e acessível para realização, muitas vezes na prática acaba sendo “esquecido” ou negligenciado, o que acarreta inefetividade e probabilidade altíssima de falha terapêutica. Da mesma forma, a dose e a posologia dos fármacos como os Aminoglicosídeos, Fluoroquinolonas, que se não minuciosamente prescritos, valorizando o perfil concentração-dependente, não tem sua total capacidade terapêutica atingida. Isso motivou a realização do estudo, o fato de muitas vezes termos uma excelente opção terapêutica à disposição, mas desperdiçarmos o que ela tem a oferecer, por desconhecermos detalhes simples, porém, indispensáveis para seu uso.

Dos 17 fármacos incluídos no trabalho, destacam-se os resultados para antimicrobianos de amplo espectro como Meropenem, Piperacilina+Tazobactam e Vancomicina, verificando-se a grande quantidade de publicações referentes a otimização de uso e maneiras de contornar a problemática da resistência microbiana, sendo bem exploradas as características PK/PD e até mesmo aspectos microbiológicos do processo de identificação e de microrganismos específicos. Isso nos traz perguntas e respostas sobre falhas terapêuticas, tratamentos prolongados ou respostas aquém do esperado durante a utilização dessas drogas na nossa instituição, alertando para a necessidade de uma imersão mais profunda sobre as características desses antibióticos.

Porém, ao mesmo tempo observa-se a preocupação secundária com antimicrobianos de espectro restrito e a sua implicação na prática clínica. O número reduzido de artigos encontrados e incluídos, demonstra pouco interesse e conhecimento limitado sobre estes fármacos. O fato de não explorar o espectro mais restrito em sua potencialidade, corrobora com a resistência microbiana, como em

muitos casos, quando uma infecção complicada ou até mesmo relacionada a assistência, poderia ser tratada com escolhas primárias e assim trazer benefícios ao paciente, desde preservá-lo da toxicidade proveniente do uso de drogas mais agressivas até diminuir a seletividade microbiana. Outra questão, são os pacientes que internam frequentemente, sendo fundamental poupar esses antibióticos de “reserva” para uma situação futura de maior gravidade.

A principal fragilidade encontrada com os dados do trabalho, reflete muito bem a realidade institucional, direcionando para a necessidade do cuidado e controle do uso do antimicrobiano nas enfermarias e a nível de porta de entrada, também a necessidade de melhor conhecermos a epidemiologia microbiana do nosso hospital, servindo como um “farol” nos rumos da antibioticoterapia. Trabalhos como o realizado por Telles et al<sup>(55)</sup>, que através de revisão sistemática compararam a eficácia da utilização de Ceftriaxona em dose diária de 1g e 2g, chegando a conclusão de não haver diferença estatística significativa entre as duas concentrações, e Leegwater et al<sup>(24)</sup>, mostrando o PTA mais alto na infusão contínua de Ceftriaxona 2g/dia, do que intermitente na dose 2g 12/12h, saindo do clássico padrão estabelecido pelas plataformas de conteúdo, apoiando-nos na importância de melhor entendermos e explorarmos as questões de PK/PD dos antibióticos padronizados.

*Klebsiella pneumoniae*, patógeno frequentemente causador de infecções graves e produtor de diversos mecanismos de resistência<sup>(56-57)</sup>, nos fez buscar recursos para lidar com a falta de opções terapêuticas sensíveis ao microrganismo, assim encontramos dados como os publicados por Xie et al.<sup>(43)</sup>, Heavner et al.<sup>(42)</sup> e Wang et al.<sup>(44)</sup>, passando a utilizar Tigeciclina no tratamento de infecções em sítios com menor penetração do fármaco, por meio da dose dobrada, favorecendo a penetração e concentração no alvo terapêutico.

Rougier et al.<sup>(58)</sup> expõe o cuidado com a Amicacina em relação a nefrotoxicidade, sendo a administração da dose diária em único horário, um meio seguro para evitar nefrotoxicidade e assegurar boas concentrações terapêuticas conforme o perfil concentração dependente. Grucz et al.<sup>(34)</sup>, Kovacevic et al.<sup>(38)</sup>, Hodiamont et al.<sup>(39)</sup>, Duong et al.<sup>(36)</sup> e Roger et al.<sup>(37)</sup>, permitiram assegurar doses em concentrações efetivas e personalizadas, como no caso do ajuste para pacientes obesos por meio do peso ajustado. Mensa et al.<sup>(59)</sup> descreve a utilização da Amicacina com doses de 30mg/kg nas primeiras 48-72h em pacientes graves com infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, no ideal de diminuir a carga bacteriana precocemente e abrandar o potencial patogênico do microrganismo. Assim torna-se mais seguro e efetivo o uso da Amicacina, dessa forma reconstruindo a confiança da equipe em sua utilização.

Vancomicina, outro fármaco conhecido pelo potencial nefrotóxico tem tido seu uso evitado, devido ao receio da ocorrência de situações adversas desse tipo, aliado ao fato de não ser realizada a vancocinemia no hospital. Os resultados obtidos ofereceram doses personalizadas por peso conforme cada paciente, facilitando o uso. Yamada et al.<sup>(60)</sup> e Flannery et al.<sup>(61)</sup> concluem que a infusão contínua de Vancomicina em pacientes internados em UTI reduz em muito a possibilidade de nefrotoxicidade, além de explorar a cinética tempo-dependente do fármaco, assegurando PTA alto em situações críticas, opção viável frente a nossa realidade institucional.

Abdulla et al.<sup>(40)</sup> trouxe informações a respeito das doses de Ciprofloxacino, que também gera receio em relação aos efeitos adversos, mostrando resultados com doses seguras e efetivas e ligando o alerta para a possibilidade do uso em doses ainda maiores em situações especiais, como no caso de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* com MICs elevadas, trazendo a motivação para melhor

entender e estudar, essa possível opção terapêutica para situações críticas onde há necessidade de medidas diferenciadas.

Frente a diversas limitações encontradas para a realização do trabalho, como o número limitado de artigos analisados sobre alguns dos antibióticos padronizados, os resultados geraram contribuições interessantes, pelo fato da ideia de o trabalho ter sido proposta conforme necessidades identificadas nas atividades práticas de rotina. Mesmo em meio a esses percalços, o intuito de fornecer informações sobre os recursos já disponíveis através de informações científicas, creio ter sido alcançado, por apresentar noções farmacológicas aprofundadas dos antibióticos estudados, além de medidas novas e atualizadas do arsenal científico referente ao conteúdo.

Não menos importante, foram os pontos levantados para a necessidade de uma ampla testagem e pesquisas mais profundas, referentes a utilização de doses maiores do que as trazidas em bulas como Klastrup et al.<sup>(15)</sup> no uso de Piperacilina+Tazobactam em pacientes com hiper *clearance*; a exploração de novas vias de administração como na área dos inalatórios, Erhmann et al.<sup>(62)</sup> estudaram os tipos de dispositivos inalatório em paralelo as características PK/PD de alguns antimicrobianos, mostrando suas potencialidades; utilização dos antimicrobianos em situações especiais como “life-threatening” através de doses direcionadas por meio de MICs e microrganismo específicos, exemplo do Ciprofloxacino e Amicacina (Abdulla et al.<sup>(40)</sup> e Rougier et al.<sup>(58)</sup>); diferentes maneiras de infusão, Leegwater et al.<sup>(24)</sup> mostrou possíveis benefícios com a ceftriaxona infundida de maneira contínua, a qual não tem por cultura infusões desse tipo; além de maior profundidade no estudo das classes terapêuticas de espectro restrito.

Sem dúvidas, essas informações discutidas tem relevância imensurável pelo fato de nos colocar frente a frente com a problemática vivenciada e a realidade não

só institucional, mas em termos globais da resistência microbiana, refletindo o quanto estamos longe de conhecermos e utilizarmos os recursos disponíveis da melhor maneira, como no caso dos antibióticos de espectro restrito, o que conseqüentemente traz a interrogação na postura global frente a isso, que visa desenvolver maiores espectros com associações enzimáticas como solução dessa questão. Essa situação também mostrou a importância e o espaço para a atuação do farmacêutico clínico, contribuindo nos desfechos e conseqüências desse uso, na educação e conscientização, além da criação e implementação de ferramentas para auxiliar esse controle, juntamente à equipe multidisciplinar<sup>(63-64,53)</sup>.

Por fim, cabe a nós, no todo, a educação continuada acerca dos antimicrobianos, estruturando uma base forte como medida para evitar a expansão dessa “pandemia”, começando pela nossa realidade e com os nossos recursos, para assegurar melhores desfechos e garantir a diminuição do uso indevido dos antimicrobianos.

## CONCLUSÃO

Essa revisão comprovou a ideia da necessidade de melhor conhecer as características antimicrobianas e da educação continuada para os profissionais envolvidos no processo de uso, além de mostrar as mudanças necessárias na cultura do uso de antibióticos, conforme a última atualização do BrCAST de março de 2021, que revisou os pontos de corte de dose para os testes de sensibilidade antimicrobiana. Trouxe respostas e questões a serem refletidas, em relação ao contexto atual da situação dos microrganismos multirresistentes, permitindo visualizar um possível direcionamento através do estudo das drogas de espectro restrito, utilização de doses e infusão adequada, além do cuidado com os antimicrobianos de reserva, e reforço das medidas de controle, sendo essas possíveis iniciativas, um meio de corroborar resultados salutareos em relação ao problema levantado.

Por fim, concluímos que a renovação dos hábitos de prescrição e uso, juntamente com uma nova perspectiva acerca dos antibióticos, se mostrou como um ótimo caminho a seguir, visando o êxito sob o ponto de vista clínico e terapêutico, com maior segurança e eficácia, mas também sob a ótica da saúde pública e da ecologia, a possibilitar um meio de combate a crescente resistência microbiana.

## REFERÊNCIAS

1. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Current opinion in microbiology*. 2019 Oct 1;51:72-80.
2. Plantinga NL, Wittekamp BH, Van Duijn PJ, Bonten MJ. Fighting antibiotic resistance in the intensive care unit using antibiotics. *Future microbiology*. 2015 Mar;10(3):391-406.
3. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Critical care*. 2014 Oct;18(5):1-2.
4. Champion M, Scully G. Antibiotic use in the intensive care unit: optimization and de-escalation. *Journal of intensive care medicine*. 2018 Dec;33(12):647-55.
5. Williams P, Cotta MO, Roberts JA. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of  $\beta$ -lactams and therapeutic drug monitoring: from theory to practical issues in the intensive care unit. In *Seminars in respiratory and critical care medicine 2019 Aug* (Vol. 40, No. 04, pp. 476-487). Thieme Medical Publishers.
6. Hoo GS, Liew YX, Kwa AL. Optimisation of antimicrobial dosing based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. *Indian journal of medical microbiology*. 2017 Jul 1;35(3):340-6.
7. Stewart SD, Allen S. Antibiotic use in critical illness. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2019 May;29(3):227-38.
8. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, Mouton JW, Nordmann P, Rodloff AC, Rossolini GM, Soussy CJ. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013 Feb 1;19(2):141-60.
9. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, BrCAST. Tabela pontos de corte clínicos, março/2021. Disponível em: <http://brcast.org.br/documentos/>. Acesso em: 18/11/2021.
10. Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, EBSEH/UFSC, Florianópolis. Lista de medicamentos padronizados HU/UFSC-Ebserh, Classificação ATC 2021. Disponível em: <http://www.hu.ufsc.br/setores/cft/wp-content/uploads/sites/19/2014/12/LISTA-PADRONIZADOS-2021-FORMATADA-27.10.21.pdf>. Acesso em: 18/11/2021
11. Gill CM, Nicolau DP. Pharmacologic optimization of antibiotics for Gram-negative infections. *Current opinion in infectious diseases*. 2019 Dec 1;32(6):647-55.
12. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy App. Disponível em: <https://www.sanfordguide.com/products/digital-subscriptions/all-access/>. Acesso em: 18/11/2021.
13. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, Bellomo R, Lipman J. Continuous versus intermittent  $\beta$ -lactam infusion in

severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016 Sep 15;194(6):681-91.

14. Kalaria SN, Gopalakrishnan M, Heil EL. A population pharmacokinetics and pharmacodynamic approach to optimize tazobactam activity in critically ill patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020 Feb 21;64(3):e02093-19.
15. Klastrop V, Thorsted A, Storgaard M, Christensen S, Friberg LE, Öbrink-Hansen K. Population pharmacokinetics of piperacillin following continuous infusion in critically ill patients and impact of renal function on target attainment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020 Apr 13;64(7):e02556-19.
16. Carrie C, Legeron R, Petit L, Ollivier J, Cottenceau V, d'Houdain N, Boyer P, Lafitte M, Xuereb F, Sztark F, Breilh D. Higher than standard dosing regimen are needed to achieve optimal antibiotic exposure in critically ill patients with augmented renal clearance receiving piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion. *Journal of critical care*. 2018 Dec 1;48:66-71.
17. Leon L, Guerci P, Pape E, Thilly N, Luc A, Germain A, Butin-Druoton AL, Losser MR, Birckener J, Scala-Bertola J, Novy E. Serum and peritoneal exudate concentrations after high doses of  $\beta$ -lactams in critically ill patients with severe intra-abdominal infections: an observational prospective study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020 Jan 1;75(1):156-61.
18. Aardema H, Panday PN, Wessels M, van Hateren K, Dieperink W, Kosterink JG, Alffenaar JW, Zijlstra JG. Target attainment with continuous dosing of piperacillin/tazobactam in critical illness: a prospective observational study. *International journal of antimicrobial agents*. 2017 Jul 1;50(1):68-73.
19. Esteve-Pitarch E, Padullés-Zamora A, Maisterra-Santos K, Colom-Codina H, Cobo-Sacristán S. OTAC: Optimization of Antibiotic Therapy in Critically ill patients. Using beta-lactam antibiotics by continuous infusion. *Farmacia Hospitalaria*. 2019;43(5):151-7.
20. Al-Shaer MH, Neely MN, Liu J, Cherabuddi K, Venugopalan V, Rhodes NJ, Klinker K, Scheetz MH, Peloquin CA. Population pharmacokinetics and target attainment of cefepime in critically ill patients and guidance for initial dosing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020 Jun 29;64(9):e00745-20.
21. Kassel LE, Van Matre ET, Foster CJ, Fish DN, Mueller SW, Sherman DS, Wempe MF, MacLaren R, Neumann RT, Kiser TH. A randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of every 8-hour and 12-hour dosing strategies of vancomycin and cefepime in neurocritically ill patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018 Sep;38(9):921-34.
22. Stein GE, Smith CL, Scharmen A, Kidd JM, Cooper C, Kuti J, Mitra S, Nicolau DP, Havlichek DH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ceftazidime/avibactam in critically ill patients. *Surgical infections*. 2019 Jan 1;20(1):55-61.

23. Werumeus Buning A, Hodiament CJ, Lechner NM, Schokkin M, Elbers PW, Juffermans NP, Mathôt RA, de Jong MD, van Hest RM. Population Pharmacokinetics and Probability of Target Attainment of Different Dosing Regimens of Ceftazidime in Critically Ill Patients with a Proven or Suspected *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Antibiotics*. 2021 Jun;10(6):612.
24. Leegwater E, Kraaijenbrink BV, Moes DJ, Purmer IM, Wilms EB. Population pharmacokinetics of ceftriaxone administered as continuous or intermittent infusion in critically ill patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020 Jun 1;75(6):1554-8.
25. Ahmed N, Jen SP, Altshuler D, Papadopoulos J, Pham VP, Dubrovskaya Y. Evaluation of meropenem extended versus intermittent infusion dosing protocol in critically ill patients. *Journal of intensive care medicine*. 2020 Aug;35(8):763-71.
26. Abdulla A, Dijkstra A, Hunfeld NG, Endeman H, Bahmany S, Ewoldt TM, Muller AE, van Gelder T, Gommers D, Koch BC. Failure of target attainment of beta-lactam antibiotics in critically ill patients and associated risk factors: a two-center prospective study (EXPAT). *Critical Care*. 2020 Dec;24(1):1-2.
27. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, Bellomo R, Lipman J. Continuous versus intermittent  $\beta$ -lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016 Sep 15;194(6):681-91.
28. Mathew SK, Mathew BS, Neely MN, Naik GS, Prabha R, Jacob GG, Subramani K, Fleming DH. A nonparametric pharmacokinetic approach to determine the optimal dosing regimen for 30-minute and 3-hour meropenem infusions in critically ill patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2016 Oct 1;38(5):593-9.
29. Mattioli F, Fucile C, Del Bono V, Marini V, Parisini A, Molin A, Zuccoli ML, Milano G, Danesi R, Marchese A, Polillo M. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of meropenem in critically ill patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2016 Jul;72(7):839-48.
30. Bastida C, Hernández-Tejero M, Aziz F, Espinosa C, Sanz M, Brunet M, López E, Fernández J, Soy D. Meropenem population pharmacokinetics in patients with decompensated cirrhosis and severe infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020 Dec;75(12):3619-24.
31. Minichmayr IK, Roberts JA, Frey OR, Roehr AC, Kloft C, Brinkmann A. Development of a dosing nomogram for continuous-infusion meropenem in critically ill patients based on a validated population pharmacokinetic model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018 May 1;73(5):1330-9.
32. Luque S, Benítez-Cano A, Larrañaga L, Sorlí L, Navarrete ME, Campillo N, Carazo J, Ramos I, Adalia R, Grau S. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem by Extended or Continuous Infusion in Low Body Weight Critically Ill Patients. *Antibiotics*. 2021 Jun;10(6):666.

33. Boidin C, Bourguignon L, Cohen S, Roger C, Lefrant JY, Roberts JA, Allaouchiche B, Lepape A, Friggeri A, Goutelle S. Amikacin initial dose in critically ill patients: a nonparametric approach to optimize a priori PK/PD target attainments in individual patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019 Sep 3.
34. Grucz TM, Kruer RM, Bernice F, Lipsett PA, Dorman T, Sugrue D, Jarrell AS. Aminoglycoside Dosing and Volume of Distribution in Critically Ill Surgery Patients. *Surgical infections*. 2020 Dec 1;21(10):859-64.
35. Šíma M, Hartinger J, Cikánková T, Slanař O. Estimation of once-daily amikacin dose in critically ill adults. *Journal of Chemotherapy*. 2018 Jan 2;30(1):37-43.
36. Duong A, Simard C, Wang YL, Williamson D, Marsot A. Aminoglycosides in the Intensive Care Unit: What Is New in Population PK Modeling?. *Antibiotics*. 2021 May;10(5):507.
37. Roger C, Louart B, Elotmani L, Barton G, Escobar L, Koulenti D, Lipman J, Leone M, Muller L, Boutin C, Amour J. An international survey on aminoglycoside practices in critically ill patients: the AMINO III study. *Annals of intensive care*. 2021 Dec;11(1):1-9.
38. Kovačević T, Avram S, Milaković D, Špirić N, Kovačević P. Therapeutic monitoring of amikacin and gentamicin in critically and noncritically ill patients. *Journal of basic and clinical pharmacy*. 2016 Jun;7(3):65.
39. Hodiamont CJ, Janssen JM, de Jong MD, Mathôt RA, Juffermans NP, van Hest RM. Therapeutic drug monitoring of gentamicin peak concentrations in critically ill patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2017 Oct 1;39(5):522-30.
40. Abdulla A, Rogouti O, Hunfeld NG, Endeman H, Dijkstra A, van Gelder T, Muller AE, de Winter BC, Koch BC. Population pharmacokinetics and target attainment of ciprofloxacin in critically ill patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2020 Jul;76(7):957-67.
41. Yu XB, Jiao Z, Zhang CH, Dai Y, Zhou ZY, Han L, Wen X, Sheng CC, Lin GY, Pan JY. Population pharmacokinetic and optimization of polymyxin B dosing in adult patients with various renal functions. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021 Apr;87(4):1869-77.
42. Heavner MS, Claeys KC, Masich AM, Gonzales JP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antibiotics of last resort in treating gram-negative infections in adult critically ill patients. *Current infectious disease reports*. 2018 May;20(5):1-0.
43. Xie J, Roberts JA, Alobaid AS, Roger C, Wang Y, Yang Q, Sun J, Dong H, Wang X, Xing J, Lipman J. Population pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients with severe infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017 Jul 25;61(8):e00345-17.
44. Wang G, Yu W, Cui Y, Shi Q, Huang C, Xiao Y. Optimal empiric treatment for KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in critically ill patients with

normal or decreased renal function using Monte Carlo simulation. *BMC infectious diseases*. 2021 Dec;21(1):1-1.

45. Masich AM, Kalaria SN, Gonzales JP, Heil EL, Tata AL, Claeys KC, Patel D, Gopalakrishnan M. Vancomycin Pharmacokinetics in Obese Patients with Sepsis or Septic Shock. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2020 Mar;40(3):211-20.
46. Turner RB, Kojiro K, Won R, Chang E, Chan D, Elbarbry F. Prospective evaluation of vancomycin pharmacokinetics in a heterogeneous critically ill population. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2018 Dec 1;92(4):346-51.
47. Vu DH, Nguyen DA, Delattre IK, Ho TT, Do HG, Pham HN, Dao XC, Tran NT, Nguyen GB, Van Bambeke F, Tulkens PM. Determination of optimal loading and maintenance doses for continuous infusion of vancomycin in critically ill patients: Population pharmacokinetic modelling and simulations for improved dosing schemes. *International journal of antimicrobial agents*. 2019 Dec 1;54(6):702-8.
48. Pongchaidecha M, Changpradub D, Bannalung K, Seejuntra K, Thongmee S, Unnual A, Santimaleeworagun W. Vancomycin Area under the Curve and Pharmacokinetic Parameters during the First 24 Hours of Treatment in Critically Ill Patients using Bayesian Forecasting. *Infection & Chemotherapy*. 2020 Dec;52(4):573.
49. Medellín-Garibay SE, Romano-Moreno S, Tejedor-Prado P, Rubio-Álvaro N, Rueda-Naharro A, Blasco-Navalpotro MA, García B, Barcia E. INFLUENCE OF MECHANICAL VENTILATION ON VANCOMYCIN PHARMACOKINETICS ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION IN CRITICALLY ILL PATIENTS. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017 Sep 11.
50. Álvarez O, Plaza-Plaza JC, Ramirez M, Peralta A, Amador CA, Amador R. Pharmacokinetic assessment of vancomycin loading dose in critically ill patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017 Aug 1;61(8):e00280-17.
51. Heffernan AJ, Germano A, Sime FB, Roberts JA, Kimura E. Vancomycin population pharmacokinetics for adult patients with sepsis or septic shock: are current dosing regimens sufficient?. *European journal of clinical pharmacology*. 2019 Sep;75(9):1219-26.
52. Droege ME, Van Fleet SL, Mueller EW. Application of antibiotic pharmacodynamics and dosing principles in patients with sepsis. *Critical care nurse*. 2016 Apr;36(2):22-32.
53. Rawson TM, Ming D, Ahmad R, Moore LS, Holmes AH. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2020 Aug;18(8):409-10.
54. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *International journal of clinical pharmacy*. 2018 Oct;40(5):948-52.

55. Telles JP, Cieslinski J, Gasparetto J, Tuon FF. Efficacy of ceftriaxone 1 g daily versus 2 g daily for the treatment of community-acquired pneumonia: a systematic review with meta-analysis. *Expert review of anti-infective therapy*. 2019 Jul 3;17(7):501-10.
56. Martin RM, Bachman MA. Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2018 Jan 22;8:4.
57. Effah CY, Sun T, Liu S, Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: An increasing threat to public health. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2020 Dec;19(1):1-9.
58. Rougier F, Claude D, Maurin M, Sedoglavic A, Ducher M, Corvaisier S, Jelliffe R, Maire P. Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003 Mar;47(3):1010-6.
59. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, Bou G, del Castillo JG, Maseda E, Azanza JR, Pasquau J. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Revista Española de Quimioterapia*. 2018 Feb;31(1):78.
60. Yamada CH, Telles JP, Oliveira DD, Cieslinski J, Ribeiro VS, Gasparetto J, Tuon FF. Comparison of intermittent versus continuous-infusion vancomycin for treating severe patients in intensive care units. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2020 Oct 2;24:356-9.
61. Flannery AH, Bissell BD, Bastin MT, Morris PE, Neyra JA. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin and the risk of acute kidney injury in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. 2020 Mar 25;48(6):912-8.
62. Ehrmann S, Chastre J, Diot P, Lu Q. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: a challenge for translational research from technology to clinical care. *Annals of intensive care*. 2017 Dec;7(1):1-2.
63. Parente DM, Morton J. Role of the pharmacist in antimicrobial stewardship. *Medical Clinics*. 2018 Sep 1;102(5):929-36.
64. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial resistance: a one health perspective. *Microbiology spectrum*. 2018 Mar 29;6(2):6-2.