

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

**TERAPIA ANTIMICROBIANA PARA SEPSE E PNEUMONIA EM OBESOS: ALTERAÇÕES  
FARMACOCINÉTICAS E SUAS IMPLICAÇÕES**

Victória Etges Helfer

Porto Alegre, junho de 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

**TERAPIA ANTIMICROBIANA PARA SEPSE E PNEUMONIA EM OBESOS: ALTERAÇÕES  
FARMACOCINÉTICAS E SUAS IMPLICAÇÕES**

Victória Etges Helfer

Orientadora: Prof. Dra. Teresa Dalla Costa

Porto Alegre, junho de 2018.

## Resumo

Com o crescente aumento da população obesa mundial, a obesidade também se tornou mais prevalente no universo de pacientes hospitalizados. Inúmeros estudos na literatura apontam para a importância da obesidade sobre o risco de contrair diversas comorbidades e doenças, bem como evidências clínicas sugerem que pacientes obesos estão em maior risco de desenvolver infecções do que pacientes não obesos. Um grande desafio do manejo de pacientes obesos que apresentam infecções é a terapia antimicrobiana. Diversos parâmetros farmacocinéticos, tais como volume de distribuição, ligações às proteínas e *clearance* de antimicrobianos podem estar alterados na presença da obesidade, podendo levar à diminuição ou aumento da exposição tecidual aos fármacos. No entanto, é difícil prever quais parâmetros farmacocinéticos serão afetados e até que ponto as doses devem ser modificadas. Isso é particularmente importante em pacientes que apresentam quadros críticos, como pneumonia e sepse, onde as alterações fisiológicas são mais evidentes. O objetivo deste trabalho foi revisar e reunir informações descritas na literatura sobre alterações farmacocinéticas das principais classes de antimicrobianos utilizadas no tratamento de pneumonia e sepse em pacientes obesos. De modo geral, um conjunto de características físico-químicas do fármaco e fisiológicas do indivíduo obeso são determinantes para o perfil farmacocinético dos fármacos. A análise dos trabalhos revisados indica que é improvável que alterações farmacocinéticas de um antimicrobiano possam ser utilizadas para fazer generalizações sobre a farmacocinética de cada classe, apontando para a necessidade de se estudar cada fármaco individualmente.

**Palavras-chave:** Obesidade; Antimicrobianos; Infecção; Farmacocinética.

## 1. Introdução

A obesidade é uma condição crônica na qual há um acúmulo excessivo de gordura corporal, com um impacto negativo importante na saúde do indivíduo. O padrão de diagnóstico e classificação é realizado pelo parâmetro de Índice de Massa Corporal (IMC), calculado através da altura e peso corpóreo (peso (kg)/(altura (m)<sup>2</sup>) (WHO, 2017). São considerados obesos grau I pacientes que apresentarem IMC de 30 a 35 kg/m<sup>2</sup>, grau II de 35 a 40 kg/m<sup>2</sup> e grau III > 40 kg/m<sup>2</sup>. Indivíduos que apresentam IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup> são denominados, de maneira intercambiável, como severamente, extremamente ou morbidamente obesos (Joffe e Wood, 2007).

No mundo, estima-se que mais de 650 milhões de adultos acima de 18 anos sejam obesos (WHO, 2017). Na América Latina, a obesidade afeta 96 milhões de adultos, sendo que no Brasil, aproximadamente 20% dos adultos são obesos (FAO/OPS, 2016). No Brasil a frequência da obesidade é ligeiramente maior em mulheres, atingindo 24,4% das mulheres acima de 18 anos em comparação com 16,8% dos homens na mesma faixa etária (Ministério da Saúde, 2013). Nos Estados Unidos, projeções apontam que mais de 85% da população adulta estará com sobrepeso ou obesidade até 2030 e o mundo parece seguir esta mesma tendência (Hruby e Hu, 2015).

A obesidade impacta negativamente sobre a qualidade de vida da população, tendo em vista o maior risco que indivíduos obesos possuem sobre o desenvolvimento de comorbidades, como hipertensão, síndrome metabólica, diabetes e dislipidemia em comparação com indivíduos não obesos (Trivedi et al., 2016). Além de comorbidades, a obesidade também está associada a taxas aumentadas de infecções (Falagas e Kompoti, 2006). Evidências clínicas sugerem que estes sujeitos apresentam maior risco de desenvolver infecções do trato urinário, respiratório e de corrente sanguínea. Pacientes obesos tem risco até duas vezes maior de complicações cirúrgicas, como infecções de sítio cirúrgico, e aumento do tempo de permanência em unidade de terapia intensiva - UTI (Campbell et al., 2012; Smith e Smith, 2016). Estudos na literatura também correlacionam a obesidade com o risco aumentado de desenvolver pneumonia (Mica et al., 2013). Tendo em vista que o foco infeccioso mais comum para o desenvolvimento de sepse são infecções do trato respiratório, principalmente pneumonia (Mayr et al., 2014), espera-se um aumento no risco de sepse em pacientes obesos, como demonstrado por Dosset e colaboradores (2009).

O manejo de pacientes obesos apresenta desafios nos cuidados da saúde (Sakr et al., 2008). O acesso intravenoso pode ser difícil devido a quantidade excessiva de tecido subcutâneo, dificultando a visualização de veias e dificultando a palpação (Kundravi, 2010). Também, o manejo das vias aéreas destes pacientes é difícil, tendo em vista a maior espessura do pescoço e excesso de tecido, levando a maiores dificuldades de intubação endotraqueal (Kundravi, 2010). Além disso, uma das principais dificuldades encontradas nestes pacientes é a terapia medicamentosa. Doses de medicamentos administradas em ambiente hospitalar são habitualmente calculadas utilizando o peso corporal do paciente (Barras e Legg, 2017). No entanto, utilizar esta abordagem em pacientes obesos pode levar a exposições tóxicas aos

medicamentos, principalmente quando consideramos fármacos que apresentam janela terapêutica estreita. Diversos parâmetros farmacocinéticos, tais como volume de distribuição, ligações às proteínas e *clearance* de fármacos podem estar alterados em pacientes obesos, tanto aumentados como diminuídos (Falagas e Kompoti, 2006; Brill et al., 2014).

O aumento do peso corporal é acompanhado de um aumento não proporcional de massa gorda e massa magra, onde os componentes magros são responsáveis por 20 a 40% do excesso de peso corporal (Cheymol, 2000). Sendo assim, inferir que apenas fármacos lipofílicos terão seu volume de distribuição alterado em pacientes obesos é um equívoco (Hanley et al., 2010). Adicionalmente, algumas anormalidades hepáticas, histologia do fígado anormal, como esteatose, esteato-hepatite não alcóolica, fibrose e cirrose, são associadas com a obesidade e podem impactar diretamente sobre o metabolismo de fármacos (Bray, 2004). Em conjunto com possíveis alterações renais presentes na obesidade, particularmente filtração glomerular, o *clearance* de fármacos pode encontrar-se alterado (Blouin e Warren, 1999).

Em um quadro crítico, como pneumonia e/ou sepse, as alterações farmacocinéticas podem ser ainda mais agravadas. A fisiologia alterada do quadro crítico, como aumento no débito cardíaco e perfusão renal podem levar ao aumento do *clearance* (Roberts e Lipman, 2013). Com a progressão da doença, há também possibilidade de falência de órgãos, podendo levar, contraditoriamente, à diminuição desse parâmetro (Roberts e Lipman, 2013). Concomitantemente, pacientes críticos frequentemente apresentam mudanças nos fluidos corporais, que podem resultar em aumento do volume de distribuição de fármacos, principalmente hidrofílicos (Alobaid et al., 2016). Estes fatores podem levar à falha de terapia medicamentosa podendo trazer graves consequências, como aumento no tempo de estadia hospitalar, colocando o paciente em maior risco de contrair infecções nosocomiais, como também, aumento no risco de mortalidade (Rich et al., 2012).

Do ponto de vista da terapia antimicrobiana, doses inadequadas podem ter consequências ainda mais graves, incluindo incapacidade de erradicação bacteriana e emergência de microrganismos resistentes (Rich et al., 2012). A terapia antimicrobiana realizada de forma correta, como a escolha do espectro de ação adequado e dose, é fundamental para um desfecho clínico positivo. A escolha dos antimicrobianos são guiadas por dados epidemiológicos locais e suas doses são guiadas por índices farmacocinéticos e farmacodinâmicos (índices PK/PD) (Roberts e Lipman, 2013). Tendo em vista a importância dos parâmetros farmacocinéticos para a determinação do regime terapêutico adequado, o entendimento das prováveis alterações farmacocinéticas é de suma importância para o desfecho clínico de uma infecção (Roberts e Lipman, 2013).

## **2. Objetivo**

O objetivo deste trabalho foi revisar e reunir informações descritas na literatura sobre alterações farmacocinéticas das principais classes de antimicrobianos utilizadas no tratamento de pneumonia e sepsis presentes na obesidade.

## **3. Metodologia**

Para essa revisão narrativa, uma pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando as bases de dados Scopus e PubMed no período de 1978 a 2018. Combinações dos seguintes termos foram utilizadas: “obesity”, “obese”, “infection”, “risk”, “comorbidities”, “treatment”, “sepsis”, “pneumonia”, “antimicrobial”, “ $\beta$ -lactams”, “penicillin”, “cephalosporins”, “carbapenems”, “fluoroquinolones”, “glycopeptides”, “vancomycin”, “aminoglycosides”, “pharmacokinetics”, “pharmacodynamic”, “PK/PD”. Apenas artigos na língua inglesa e portuguesa com acesso gratuito que envolvessem seres humanos foram considerados. As referências dos artigos encontrados na revisão foram também acessadas. Nesta revisão foram incluídos artigos que tinham como palavras chaves obesidade, farmacocinética, antimicrobiano e infecção.

## **4. Obesidade e Infecção**

Nos dias atuais uma maior atenção tem sido dada à obesidade e os seus potenciais riscos para a saúde. Inúmeros estudos na literatura apontam para a importância da obesidade sobre o risco de contrair diversas doenças, bem como sobre os desfechos clínicos de doenças em pacientes obesos (Huttunen e Syrjänen, 2013). Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar a maior incidência de enfermidades em obesos, incluindo infecções, em indivíduos obesos, e as comorbidades relacionadas parecem ter um papel importante (Falagas e Kompoti, 2006).

Tradicionalmente, o tecido adiposo era reconhecido como um órgão de armazenamento de energia, entretanto mais recentemente também é considerado como órgão endócrino, devido à produção e secreção de adipocitocinas (Ronti et al., 2006). A presença de gordura corporal em excesso, principalmente nos depósitos intra-abdominais referidos como tecido adiposo visceral, acarreta mudanças fenotípicas do tecido adiposo, originando um estado de inflamação crônica latente (Wensveen et al., 2015; Fruh, 2017). Este estado é caracterizado por um aumento de substâncias quimioatrativas do sistema imune, como interleucinas (IL)-1 $\beta$ , IL-6, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), proteína quimioatrativa de monócitos (MCP)-1, leptina e proteína-C-reativa, e uma redução dos níveis de adiponectina (Hursting e Dunlap, 2012; Fruh, 2017). Além disso, há uma alteração no perfil lipídico do indivíduo, incluindo aumento nos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos e diminuição nos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Hursting e Dunlap, 2012; Fruh, 2017). Este estado de inflamação crônica latente, atrelado à dislipidemia decorrente da obesidade, afeta a homeostase glicêmica, a função endotelial vascular e o

sistema de coagulação, acelerando a aterosclerose e prejudicando a fibrinólise (Ronti et al., 2006; Fruh, 2017). Como consequência, há um aumento do risco de doenças cardiovasculares, como acidente vascular encefálico, tromboembolismo venoso, hipertensão, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e/ou aumento do débito cardíaco (Ronti et al., 2006; Fruh, 2017; Perderson et al. 2012).

Além dos problemas cardiovasculares, estudos científicos evidenciaram ligação entre obesidade e o desenvolvimento de malignidades. Em 2007, 6% de todos os casos de câncer nos Estados Unidos foram associados com sobrepeso e obesidade (Smith e Smith, 2016). Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar esta relação. O estado de inflamação crônica presente em indivíduos obesos pode ser uma causa para o surgimento de danos ao DNA, podendo ser correlacionado com adenocarcinoma esofágico, câncer de vesícula biliar, diferentes tipos de câncer hepático e câncer colo-retal. Dentre as citocinas e substâncias bioativas produzidas pelo tecido adiposo, os estrógenos, quando aumentados, podem estar relacionados a maiores riscos de câncer mamário, endometrial e ovariano (National Cancer Institute, 2017; CDC, 2017).

Além disso, o estado de inflamação crônica e as anormalidades lipídicas são associados à resistência à insulina. Como resposta a essa resistência à insulina dos tecidos periféricos as células  $\beta$ -pancreáticas aumentam a produção de insulina para a manutenção dos níveis de glicose sanguínea. Entretanto, fatores genéticos e ambientais podem levar a disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas, tais como mutações ou polimorfismos de nucleotídeo único em genes envolvidos em rotas metabólicas fundamentais, podendo afetar a função e sobrevivência destas células (Upadhyay et al., 2018). Em conjunto com o aumento nos níveis de ácidos graxos livres presente em obesos com consequente acúmulo de gordura no pâncreas, danos à célula  $\beta$ -pancreática podem ocorrer, também levando a diminuição na sua atividade e ocorrência de hiperglicemia. Como consequência, tem-se o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) (Kahn et al., 2006; Gallagher e LeRoith, 2015). O DM tipo 2 pode ser considerado uma das consequências médicas mais importantes da obesidade, havendo forte associação entre o aumento do IMC e o risco de desenvolver a doença. Mais de 80% dos casos de DM tipo 2 podem ser atribuídos ao sobrepeso e obesidade (Perderson et al., 2012; Smith e Smith, 2016). Além disso, o aumento nos níveis de insulina e no fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) presentes nestes indivíduos, pode promover o desenvolvimento de câncer de colo, renal, prostático e endometrial (Gallagher e LeRoith, 2015).

Além do risco aumentado de comorbidades, a obesidade também pode atuar negativamente sobre o risco de contrair infecções em geral, assim como sobre o desfecho clínico do paciente infectado (Huttunen e Syrjänen, 2013). Evidências clínicas sugerem que pacientes obesos desenvolvem mais infecções do que pacientes não obesos, apresentando risco aumentado de infecções de sítio cirúrgico, de corrente sanguínea, do trato urinário e respiratório. Pacientes obesos tem risco até duas vezes maior de complicações cirúrgicas e aumento do tempo de permanência em unidade de terapia intensiva - UTI (Campbell et al., 2012; Smith e Smith, 2016).

O aumento da incidência de infecções nosocomiais nos últimos anos tem sido associado ao sobrepeso e obesidade (Huttunen e Syrjänen, 2013). Essas infecções são importantes pois acarretam em permanência hospitalar prolongada e impactam sobre os custos dos cuidados com saúde bem como na taxa de mortalidade (Padoveze e Fortaleza, 2014). Em parte, esse aumento pode estar relacionado ao fato de que a rotina médica no cuidado do paciente não é preparada para atender pacientes obesos, faltando profissionais treinados e equipamentos adequados para atender pacientes nessa condição (Falagas e Kompoti, 2006). Por outro lado, fatores biológicos também podem estar associados, como demonstrado por Bishara e colaboradores (2013) em um estudo retrospectivo que incluiu 148 pacientes hospitalizados que apresentaram infecção por *Clostridium difficile*, causa mais comum de diarreia nosocomial infecciosa entre adultos em países desenvolvidos, em dois hospitais de Israel por um período de um ano. Os pesquisadores determinaram que a obesidade é um fator de risco independente para infecção por *Clostridium difficile* e sugerem que o desenvolvimento dessa infecção está relacionado com alterações da microbiota intestinal, que podem ser encontradas em obesos.

Índices de massa corporal elevados parecem estar associados a alto risco de infecções do trato urinário e pielonefrites (Semins et al., 2012). Em mulheres com IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, há um risco maior de contrair infecções do trato urinário pós-parto (Falagas e Kompoti, 2006). Em geral, nos pacientes hospitalizados, as infecções do trato urinário estão associadas ao uso de cateter urinário. Em pacientes obesos tem-se observado que o número de dias de uso de cateter urinário é consideravelmente maior do que em pacientes não obesos, contribuindo para que o obeso contraia infecções urinárias (Bochicchio et al., 2006).

O *Staphylococcus aureus* é o mais comum em infecções de sítio cirúrgico, sendo a colonização nasal por esta bactéria um fator de risco importante para o desenvolvimento de infecções de sítio cirúrgico em cirurgia limpas (Humphreys et al., 2016). Relatos da literatura indicam que a colonização das vias aéreas parece ser mais comum em obesos do que em indivíduos com peso proporcional à altura (Campbell et al., 2012). Como consequência, o risco de infecções de pele e tecidos moles após cirurgias encontra-se aumentado em pacientes obesos (Huttunen e Syrjänen, 2013). Quando comparados com pacientes que apresentam IMC ideal, obesos mórbidos apresentam chance 2,6 vezes maior de infecções de sítio cirúrgico e 3,5 vezes mais chance de apresentar deiscência da ferida (Campbell et al., 2012). Um aumento do tecido adiposo, com consequente aumento do trauma tecidual local e prolongamento do tempo de cirurgia em obesos podem contribuir para esse resultado (Falagas e Kompoti, 2006). Outros fatores associados a maior incidência de infecções de sítio cirúrgico em obesos são as alterações nas funções de barreira cutânea, no sistema linfático e na estrutura e função do colágeno que prejudicam a cicatrização de feridas (Huttunen e Syrjänen, 2013). Além disso, a oxigenação tecidual é especialmente importante nas horas imediatamente após a contaminação bacteriana, visto que a morte oxidativa por neutrófilos é um mecanismo importante na defesa do hospedeiro (Kabon et al., 2004). Em decorrência da obesidade, o tecido subcutâneo apresenta alterações na macro e microcirculação, levando a um suprimento vascular prejudicado e uma redução na

sua oxigenação, com conseqüente redução da pressão parcial de oxigênio, causando uma redução na capacidade dos neutrófilos de produzirem espécies reativas de oxigênio, fundamentais na erradicação bacteriana no local da incisão cirúrgica (Huttunen e Syrjänen, 2013, Falagas e Kompoti, 2006).

Pacientes obesos apresentam um aumento no tempo de permanência em hospitais e em unidades de terapia intensiva, além de um aumento no tempo em que permanecem em ventilação mecânica e cateterizados (Campbell et al., 2012; Newell et al., 2007, Mica et al., 2013; Serrano e Khuder, 2010). Em conjunto com as alterações do sistema imune presentes na obesidade, que levam a uma resposta imune celular mediada por células T e B prejudicada, além de alterações em uma variedade de mediadores imunológicos, pacientes obesos estão predispostos à maior risco de contrair infecções nosocomiais quando comparados a pacientes não obesos, particularmente infecção associada a cateter, sepse e pneumonias (Falagas e Kompoti, 2006; Dossett, 2009; Kornum et al., 2010; Phung et al., 2013).

## **5. Pneumonia e Sepse em Pacientes Obesos**

Pneumonia é uma causa importante de morbidade, mortalidade e custo com cuidado no mundo todo (Kornum et al., 2010). A obesidade é um fator de risco importante para pneumonia (Phung et al., 2013). Diversos estudos propõem explicações para o aumento do risco de pneumonia em pacientes obesos. Dentre elas, uma série de alterações do sistema respiratório desses pacientes, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, síndrome de hipoventilação da obesidade, embolia pulmonar e apneia obstrutiva do sono podem levar a uma suscetibilidade aumentada a infecções do trato respiratório (McClellan et al., 2008; Harpsøe et al., 2016). Na obesidade também ocorre um aumento na incidência de refluxo gastroesofágico, aumentando o risco de aspiração do fluido gástrico, resultando em pneumonia (Kornum et al., 2010; Nie et al., 2014).

Em um estudo retrospectivo com 628 pacientes politraumatizados, subdivididos em três categorias de IMC (< 25; 25 a 30; e > 30 kg/m<sup>2</sup>), o aumento do IMC foi associado com maior incidência de pneumonia (Mica et al., 2013). Kornum e colaboradores, em um estudo prospectivo com 48.551 dinamarqueses, divididos conforme as categorias de IMC utilizadas pela OMS, encontraram uma relação entre obesidade e hospitalização decorrente de pneumonia, com um risco de 1,4 vezes maior em pacientes obesos (Kornum et al., 2010). Uma meta-análise de Nie e colaboradores (2014), que incluiu treze estudos sobre o risco de pneumonia e dez estudos sobre mortalidade, sugere que pacientes obesos podem estar em um risco aumentado de pneumonia, porém com menor risco de mortalidade associada.

Infecções do trato respiratório, principalmente pneumonia, são o foco infeccioso mais comum para o desenvolvimento de sepse, sendo a sepse a condição que requer maior assistência ao paciente em UTIs (Mayr et al., 2014; Machado et al., 2017). Evidências sugerem que a obesidade está associada a uma maior incidência de sepse e maior risco de mortalidade entre os pacientes com bacteremia (Twig et al., 2018).

Um estudo populacional, com 30.239 estadunidenses com idade  $\geq 45$  anos, determinou que a obesidade estava associada à sepse independentemente das características sociodemográficas e condições médicas crônicas (Wang et al., 2013).

Há diversos desafios no manejo de pacientes com obesidade no cenário dos cuidados intensivos, inclusive, dificuldade de acesso venoso (Huttunen e Syrjänen, 2013; Trivedi et al., 2015). A maior frequência de infecções relacionadas a cateter observada em pacientes obesos pode estar relacionada ao maior número de punções cutâneas durante a inserção do cateter venoso, além do maior tempo de uso do cateter devido à dificuldade de obter e manter o acesso venoso (Falagas e Kompoti, 2006). Em um estudo retrospectivo que avaliou 169 pacientes adultos com suporte mecânico circulatório de uma unidade de saúde Americana, Zahr e colaboradores (2011) encontraram uma maior incidência de sepse em pacientes obesos quando comparados com pacientes não obesos (64,5% vs. 34,7%, respectivamente).

Apesar dos achados clínicos associarem a obesidade com aumento de risco para contrair infecções, diversos estudos demonstram que pacientes com sobrepeso ou obesos internados em UTIs apresentam mortalidade reduzida ou semelhante a pacientes não obesos (Newell et al., 2007; Frat et al., 2008; Giles et al., 2010; Ng e Eikermann 2017; De Jong et al., 2017). Esse achado é conhecido como “paradoxo da obesidade” (Ng e Eikermann, 2017; Dobner e Kaser, 2018). Por outro lado, alguns estudos demonstram uma maior mortalidade em pacientes obesos (Vachharajani e Vital, 2006; Trivedi et al., 2015; Papadimitriou-Olivgeris et al., 2016).

Esses resultados controversos podem, de certa forma, ser explicados. O IMC, frequentemente utilizado para categorizar os pacientes quanto ao peso, não reflete necessariamente o teor total de gordura corporal, além de não levar em consideração a idade, o sexo, a estrutura óssea, a distribuição de gordura ou massa muscular do paciente (Kornum et al., 2010; Dobner e Kaser, 2018). Desta maneira, o índice assume que pessoas com o mesmo valor de IMC possuem o mesmo percentual de gordura corporal, que pode não ser verdade, por exemplo, no caso de pessoas com altos percentuais de massa muscular, como os atletas. Em um estudo populacional que incluiu 30.239 indivíduos com idade  $\geq 45$  anos de todo o território americano, Wang e colaboradores (2013) identificaram a circunferência abdominal, e não o IMC, como um melhor preditor de eventos sépticos futuros. Tendo em vista que a obesidade abdominal central e visceral tem fortes correlações com anormalidades metabólicas e cardiovasculares, a medida da circunferência abdominal pode ser uma medida mais confiável de obesidade do que o IMC (Wang et al., 2013).

Por outro lado, a menor mortalidade de pacientes obesos em UTIs pode estar relacionada a razões biológicas (Arabi et al., 2013). O alto estresse catabólico presente em quadros de pneumonia e sepse, por exemplo, podem levar a desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes que não possuem reservas metabólicas e falham em responder ao aumento da demanda energética, como no caso de indivíduos não obesos (Papagianni e Tziomalos, 2017; Ng e Eikermann, 2017). Adicionalmente, em função dos pacientes

obesos apresentarem alterações imunológicas e um estado inflamatório crônico, é possível que quando expostos a um estímulo inflamatório agudo, a resposta seja diferente daquela observada em pacientes não obesos, podendo levar a lesões alveolares ou a quadros de sepse menos graves (Vachharajani e Vital, 2006; King et al., 2013).

As explicações da menor mortalidade de pacientes obesos com pneumonia e sepse podem ser também referentes a razões estatísticas e epidemiológicas (Arabi et al., 2013). Devido à alta prevalência de doenças crônicas e comorbidades na população obesa, é possível que médicos sejam mais propensos a hospitalizar pacientes obesos com infecções do que pacientes não obesos (Kornum et al., 2010). Como viés, têm-se pacientes obesos mais “saudáveis”, e em situações menos críticas, quando comparados com pacientes não obesos hospitalizados pelo mesmo diagnóstico (Arabi et al., 2013).

Um grande desafio do manejo de pacientes obesos que apresentam infecções é a terapia antimicrobiana (Falagas e Kompoti, 2006). Um estudo com três hospitais de Londres analisou a relação entre obesidade e terapia antimicrobiana “complicada”, quando dois ou mais dos seguintes critérios ocorriam: (I) uso de segunda ou terceira linha de tratamento, de acordo com o protocolo local; (II) terapia intravenosa quando a terapia oral seria apropriada; (III) tempo de duração da terapia maior do que o recomendado, de acordo com o protocolo local; (IV) repetição de terapia para tratar a mesma infecção; e (V) consulta à especialista em terapia antimicrobiana fornecido pelas equipes de microbiologia e doenças infecciosas. Dentre os 1014 pacientes incluídos no estudo, os pacientes obesos foram mais propensos a receber regimes de terapia antimicrobiana complicada nos hospitais incluídos no estudo, mesmo após o ajuste de variáveis como faixa etária, comorbidades (diabetes e hipertensão) e o tipo de infecção. Apesar disso, nenhum ajuste de doses foi realizado na prescrição de antimicrobianos para obesos (Charani et al., 2015), o que pode levar o paciente a um maior risco de receber doses subterapêuticas, podendo levar a seleção de microrganismos resistentes.

Diversos parâmetros farmacocinéticos, tais como volume de distribuição, ligações às proteínas e clearance de antimicrobianos podem estar alterados em pacientes obesos, podendo levar à diminuição da exposição tecidual ao fármaco (Falagas e Kompoti, 2006; Brill et al., 2014) ou ao aumento da mesma (Gironi, 2017) o que certamente impacta no desfecho clínico da pneumonia e sepse. Portanto, o conhecimento das possíveis alterações farmacocinéticas dos antimicrobianos em obesos é um fator determinante para o sucesso do desfecho clínico das infecções nesses pacientes (Alobaid et al., 2016).

## **6. Alterações Farmacocinéticas na Obesidade**

O monitoramento terapêutico e a individualização de regime de doses são práticas necessárias para fármacos que apresentam janela terapêutica estreita e/ou cuja farmacocinética e resposta são altamente variáveis em decorrência da variabilidade interindividual (Rowland e Tozer, 2009). Em geral,

ensaios clínicos para determinar a janela terapêutica de um fármaco, definir concentrações e doses seguras, são conduzidos em voluntários saudáveis (Blot et al., 2014). Contudo, a presença de alterações fisiológicas, comorbidades e/ou doenças, tais como em pacientes com sepse, trauma grave ou queimaduras, obesidade, hipertensão e outros, podem alterar a farmacocinética, levando a necessidade de alterações de doses (Blot et al., 2014; Sime et al. 2015). No entanto, é difícil prever quais parâmetros farmacocinéticos serão afetados e até que ponto as doses devem ser modificadas (Sime et al. 2015). Portanto, é evidente a importância da caracterização de como as alterações patofisiológicas do paciente, no caso obesos, podem afetar a exposição ao fármaco.

A distribuição de um fármaco pelo organismo é influenciada por vários fatores, incluindo aqueles relacionados com as propriedades físico-químicas do fármaco, tais como peso molecular, lipofilicidade, grau de ionização, ligação a proteínas plasmáticas ou teciduais e a habilidade de cruzar membranas biológicas; como também, o fluxo sanguíneo e a perfusão tecidual do indivíduo (Cheymol, 2000; Hanley et al., 2010; Cho et al., 2013). A fisiologia modificada dos indivíduos obesos, como diferenças na massa de tecido adiposo, massa magra corporal, massa de órgão e débito cardíaco, quando comparados com indivíduos não obesos de mesma idade, altura e sexo, pode alterar o padrão de distribuição de um fármaco pelos tecidos (Cheymol, 2000; Jain et al., 2011). Como o volume de distribuição (Vd) de um fármaco determina sua dose de ataque, é preciso um melhor entendimento de como esse parâmetro é alterado na presença da obesidade (Hanley et al., 2010).

Geralmente, os volumes de distribuição de fármacos mais lipofílicos, com maiores valores de coeficiente de partição octanol/água (Log P), são mais afetados pela obesidade (Blouin e Warren, 1999; Hanley et al., 2010). Como esperado, ao correlacionar as razões de Vd normalizado pelo peso corporal total (PCT)  $[(Vd/PCT)_{obesos}/(Vd/PCT)_{n\grave{a}o\ obesos}]$  com o Log P de diferentes fármacos, utilizando dados da literatura, Jain e colaboradores (2011) encontraram um aumento no Vd de fármacos mais lipofílicos (verapamil, diazepam e trazodona), e uma diminuição do Vd de fármacos mais hidrofílicos (amicacina, tobramicina e ranitidina) nos sujeitos obesos. Evidentemente, há exceções para esta generalização, uma vez que a afinidade de cada fármaco pelos tecidos é única e não depende apenas deste parâmetro (Blouin e Warren, 1999; Hanley et al., 2010). Digoxina e ciclosporina, por exemplo, são fármacos mais lipofílicos que apresentaram valores de Vd diminuídos nos sujeitos obesos. Através destes resultados, pode-se perceber que um único fator, como a lipofilicidade, não deve ser utilizado para prever a direção e a magnitude das alterações do Vd que podem ocorrer em obesos (Jain et al., 2011).

O aumento do peso corporal é acompanhado de um aumento não proporcional de massa gorda e massa magra, onde os componentes magros são responsáveis por 20 a 40% do excesso de peso corporal (Cheymol, 2000). A perfusão sanguínea não é a mesma nesses dois tecidos. O fluxo sanguíneo no tecido adiposo é pobre e recebe aproximadamente 5% do débito cardíaco, comparado com 73% no tecido visceral e 22% no tecido magro (Leykin, 2011). Além disso, a redução na performance cardíaca induzida pela obesidade pode reduzir a perfusão tecidual, bem como o fluxo sanguíneo por grama de gordura, que é

significativamente menor em obesos mórbidos do que em obesos moderados ou não obesos (Leykin et al., 2011; Hites e Taccone, 2018). Como consequência, essas alterações hemodinâmicas podem potencialmente alterar a distribuição de fármacos, seja através do excesso de massa magra ou através do excesso de massa gorda presente nos indivíduos obesos (Blouin e Warren, 1999; Hanley et al., 2010).

Outro determinante importante do Vd do fármaco é a ligação a proteínas plasmáticas (Blouin e Warren, 1999). Alterações nas concentrações ou na afinidade de ligação as proteínas plasmáticas podem afetar o movimento do fármaco pelo corpo (Blouin e Warren, 1999). Os efeitos da obesidade sobre este fenômeno ainda não estão bem esclarecidos (Leykin et al., 2011). Estudos demonstram que as concentrações de albumina, principal proteína de ligação de fármacos ácidos, são inalteradas em pacientes obesos (Jain et al., 2011). Como consequência, tem sido observado que a fração livre plasmática de fármacos como tiopental e fenitoína, principalmente ligados a albumina, não é significativamente alterada na população obesa (Cho et al., 2013). Entretanto, no que diz respeito à glicoproteína  $\alpha_1$ -ácida, importante sítio de ligação para fármacos básicos, os resultados têm sido contraditórios (Hanley et al., 2010; Hites e Taccone, 2018). Tanto aumento como diminuição nas concentrações séricas de glicoproteína  $\alpha_1$ -ácida em amostras plasmáticas de indivíduos obesos tem sido relatado, entretanto, o efeito destas alterações sobre a fração livre plasmática dos fármacos permanece inconclusivo (Jain et al., 2011).

Indivíduos obesos frequentemente apresentam alterações nas concentrações plasmáticas de lipoproteínas, estruturas compostas por grupos hidrofílicos e fosfolípidos, colesterol e apoproteínas, responsáveis pelo transporte de lipídeos e outras moléculas hidrofóbicas na circulação (Ascenzi et al., 2014; Hites e Taccone, 2018). Alguns fármacos são conhecidos por se ligarem às lipoproteínas, como, por exemplo, ciclosporina, amiodarona e anfotericina B (Ascenzi et al., 2014). Além disso, esses indivíduos frequentemente têm níveis aumentados de ácidos graxos livres, que podem afetar a ligação de fármacos que se ligam às lipoproteínas (Jain et al., 2011). No entanto, as consequências desta potencial alteração do padrão de ligação às lipoproteínas não estão bem elucidadas (Jain et al., 2011).

Ao contrário do Vd, as propriedades físico-químicas têm pouco impacto sobre o *clearance* (CL) de fármacos, sendo a fisiologia do indivíduo o principal influenciador desse parâmetro (Hanley et al., 2010). Sabendo que CL é definido como volume de sangue do qual o fármaco é completamente removido em um intervalo de tempo, o CL de um fármaco vai depender basicamente de dois fatores: fluxo sanguíneo para o órgão em questão e habilidade do órgão de extrair o fármaco do sangue (Hanley et al., 2010). Os principais órgãos envolvidos com o CL de fármacos são o fígado e os rins.

Muitos fármacos apresentam como mecanismo de eliminação a metabolização hepática, através de enzimas responsáveis por modificações estruturais ou conjugação com substituintes endógenos (Hanley et al., 2010, Brill et al., 2012). Algumas anormalidades hepáticas, incluindo hepatomegalia, enzimas hepáticas elevadas e histologia do fígado anormal, como esteatose, esteato-hepatite não alcoólica, fibrose e cirrose, são associadas à obesidade (Bray, 2004). Estima-se que 20% da população obesa e até 50%

dos indivíduos com obesidade mórbida apresentam esteato-hepatite não alcoólica (Brill et al., 2012). Como consequência, provocam alterações no fluxo sanguíneo hepático e na atividade enzimática, podendo impactar no CL hepático de fármacos (Hanley et al., 2010).

O metabolismo hepático ocorre predominantemente através de dois grupos principais de reação: reações de fase I, responsáveis pela oxidação, redução ou hidrólise; e reações de fase II, responsáveis pelas conjugações (glucuronidação, sulfatação ou acetilação) (Hites e Taccone, 2018). A maioria das enzimas envolvidas nas reações de fase I fazem parte da família do citocromo P450 (CYP) e contribuem para aproximadamente 75% de todo o metabolismo de fármacos (Jain et al., 2011; Brill et al., 2012). A isoenzima CYP2E1 está intimamente ligada à obesidade, em virtude do seu papel na oxidação de ácidos graxos (Cho et al., 2013). Exposições crônicas a este substrato levam à indução da sua atividade, com decorrente aumento do CL de moléculas metabolizadas via CYP2E1 em obesos. Em contrapartida, o CL de fármacos metabolizados via CYP3A4, analisado por Brill e colaboradores (2012) em artigo de revisão de estudos clínicos, apresenta-se reduzido em pacientes obesos comparados com não obesos. Considerando o grande número de fatores genéticos e ambientais que influenciam a atividade das enzimas da família do CYP, a influência da obesidade sobre a atividade de outras isoenzimas têm alcançado resultados inconclusivos, com pouca relevância estatística (Blouin e Warren, 1999; Brill et al., 2012).

No que diz respeito ao metabolismo de fase II, as enzimas que se destacam fazem parte da família da uridina difosfato glucuronosiltransferase, que são responsáveis por aproximadamente 50% das conjugações (Cho et al., 2013). Estudo de quatro fármacos metabolizados por estas enzimas (paracetamol, garenoxacina, oxazepam e lorazepam), conduzido por Brill e colaboradores (2012), demonstraram um aumento significativo do CL em indivíduos obesos comparados com não obesos. O mecanismo deste fenômeno permanece não esclarecido, mas deve-se considerar que muitas dessas enzimas são expressas em tecidos extra-hepáticos, incluindo trato gastrointestinal, rins e tecido adiposo, onde a extensão da glucuronidação pode ser relevante.

A excreção de fármacos e seus metabólitos ocorre majoritariamente através dos rins e é governada, basicamente, por três processos: filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular (Cho et al., 2013). Alterações morfológicas têm sido encontradas nos rins de pessoas com obesidade e as implicações sobre a função renal têm sido amplamente debatidas (Blouin e Warren, 1999; Jain et al., 2011). Acredita-se que a obesidade pode afetar a função renal de maneiras distintas (Jain et al., 2011). Por um lado, estudos encontram o CL renal de fármacos aumentado em obesos, como observado por Brill e colaboradores (2012) para vancomicina, carboplatina e algumas heparinas de baixo peso molecular, excretadas majoritariamente por filtração glomerular, e procainamida, cisplatina e ciprofloxacino, parcialmente excretados via secreção tubular. Em parte, esse aumento pode ser explicado pela elevação do fluxo plasmático renal e aumento da perfusão dos néfrons, resultando em aumento da pressão intracapilar glomerular e hiperfiltração, com consequente aumento da taxa filtração glomerular e secreção tubular encontrada em obesos (Brill et al., 2012, Gerchman et al., 2009).

Em contrapartida, o tecido adiposo visceral pode comprimir fisicamente os rins e aumentar a pressão intrarrenal. As pressões intrarrenais aumentadas, por sua vez, comprimem as alças de Henle, diminuindo assim o fluxo nos túbulos renais e aumentando a reabsorção tubular (Hall et al., 2004). Além disso, doenças renais crônicas podem estar relacionadas com a obesidade, devido à maior predisposição à nefropatia diabética, nefrosclerose hipertensiva e glomerulosclerose segmentar e focal nesta população (Silva Junior et al., 2017; Jain et al., 2011). Como consequência da evolução destas lesões renais ao longo do tempo, há uma redução do CL renal (Jain et al., 2011). De certo modo, as alterações renais provocadas pela obesidade são difíceis de prever, pois dependem de vários fatores, como grau da obesidade e a presença de comorbidades associadas, além de estar intimamente associado ao processo de excreção do fármaco em particular (Blouin e Warren, 1999).

## 7. Antimicrobianos e Obesidade

A eficácia de uma terapia antimicrobiana vai além da eficácia do antimicrobiano determinada *in vitro* através da concentração inibitória mínima (MIC). O sucesso terapêutico depende da interação entre o microrganismo, o hospedeiro e o fármaco (Asín-Pietro et al., 2015). Análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas (PK/PD) têm sido utilizadas para integrar essas informações auxiliando na determinação do regime posológico mais adequado para o sucesso da terapia antimicrobiana (Asín-Pietro et al., 2015).

De maneira geral, os antimicrobianos têm sido classificados em três categorias com base nas suas características farmacodinâmicas (Nielsen et al., 2011). Aqueles que exibem morte bacteriana dependente da concentração possuem efeito máximo quando picos de concentrações são atingidos e, sendo assim, a eficácia clínica é diretamente relacionada à razão pico de concentração plasmática/MIC -  $C_{m\acute{a}x}/MIC$  (Asín-Pietro et al., 2015). Para estes casos, doses únicas diárias são preferíveis, com o intuito de alcançar maiores picos de concentrações plasmáticas. Quando a morte bacteriana é dependente do tempo, o índice PK/PD que melhor se correlaciona com a eficácia é o tempo em que as concentrações livres do antimicrobiano excedem a MIC ( $fT > MIC$ ), normalmente expresso como percentual do intervalo de doses (Asín-Pietro et al., 2015). Consequentemente, estratégias de dose que mantenham a duração da exposição ao fármaco por mais tempo são alternativas adequadas, como por exemplo, uma maior frequência na administração do antimicrobiano ou uso de infusão contínua (Levison e Levison, 2009). Para os casos em que a morte bacteriana é dependente de ambos concentração e tempo, a relação entre área sob a curva de concentração/tempo por um período de 24 h ( $AUC_{0-24}$ ) e a MIC ( $AUC_{0-24}/MIC$ ) passa a ser o índice PK/PD mais adequado, onde as doses totais diárias, em uma ou mais administrações, passam a ser o principal parâmetro a ser modificado nas estratégias de determinação de posologia (Scaglione, 2002; Jarrell et al., 2015).

Tendo em vista a importância dos parâmetros farmacocinéticos para a determinação do regime terapêutico adequado para antimicrobianos, o entendimento das prováveis alterações farmacocinéticas é de suma importância para o desfecho clínico de uma infecção (Roberts, 2011). A escolha do regime de doses de antimicrobianos mais adequado para pacientes críticos é um desafio na prática clínica, considerando as frequentes alterações fisiológicas que estes pacientes podem apresentar (Roberts, 2011). Como visto anteriormente, essas alterações podem resultar em variabilidade farmacocinética, impactando nos parâmetros de Vd e CL. Isso é particularmente importante em pacientes que desenvolvem sepse, que geralmente apresentam disfunção endotelial e o extravasamento capilar pode ocorrer, resultando em deslocamento de fluido do compartimento intravascular para o espaço intersticial, possivelmente resultando em aumento do Vd de antimicrobianos, em especial os mais hidrofílicos (Alobaid et al., 2016). Além disso, estes pacientes frequentemente apresentam hipotensão em decorrência da resposta inflamatória exacerbada e o manejo inicial envolve a administração de fluidos intravenosos e agentes inotrópicos com a tentativa de elevar a pressão sanguínea (Roberts e Lipman, 2006). Como consequência destas intervenções, o aumento do CL renal pode ocorrer (Roberts e Lipman, 2006). Em contrapartida, se o quadro de sepse persistir, falência de órgãos pode ocorrer, implicando em alterações nas funções hepáticas e renais, principais órgãos envolvidos no CL, resultando em diminuição do CL de antimicrobianos (Roberts e Lipman, 2006). A dificuldade no manejo de pacientes críticos pode ser ainda maior na presença da obesidade. Se em indivíduos saudáveis a obesidade está associada com alterações farmacocinéticas que dificultam a escolha do regime de doses mais adequado, a situação pode ser agravada na presença de doenças críticas. As possíveis implicações da obesidade no quadro de doenças críticas permanece não esclarecida.

A seguir serão apresentadas as principais observações encontradas na literatura sobre as diferenças farmacocinéticas presentes em indivíduos obesos para as principais classes de antimicrobianos utilizadas para o tratamento de pneumonia e sepse de acordo com guias preconizados pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) (Mandell et al., 2007; Mermel et al., 2009), bem como o Guia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo 2012-2014.

As Tabelas 1 a 4 trazem os resumos dos trabalhos citados nessa revisão para cada classe de antimicrobianos.

### **7.1 $\beta$ – Lactâmicos**

Os  $\beta$ -lactâmicos são frequentemente prescritos para infecções graves em unidades de terapia intensiva (Wong et al., 2014). Apesar da ampla janela terapêutica que apresentam, o monitoramento terapêutico desta classe vem sendo cada vez mais utilizado em pacientes críticos, tendo em vista as prováveis alterações farmacocinéticas que podem estar presentes neste contexto (Wong et al., 2014). Uma vez que apresentam eficácia tempo dependente, o alvo terapêutico desejado é manutenção da

concentração livre acima da MIC por 40 a 100% do tempo do intervalo entre doses (40 a 100%  $fT > MIC$ ) (Alobaid et al., 2016).

### 7.1.1 Penicilinas - Piperacilina/Tazobactam

Estudos sobre o uso de penicilinas em indivíduos obesos são limitados e, dentre os antimicrobianos desta classe, a associação piperacilina/tazobactam é a que apresenta mais estudos em pacientes obesos (Meng et al., 2017). Os primeiros relatos são referentes a estudos de caso. Newman et al., em 2007, relataram o caso de um paciente hospitalizado com IMC 50 kg/m<sup>2</sup> e, mais tarde, Deman et al., (2012), relataram o caso de um paciente crítico com IMC 55 kg/m<sup>2</sup>. Em ambos os casos, aumento do CL e Vd foram encontrados em comparação com dados da literatura para pacientes não obesos saudáveis (ver Tabela 1). Da mesma maneira, em estudo com 14 pacientes obesos (IMC 35,4 ± 1,4 kg/m<sup>2</sup>) hospitalizados que receberam piperacilina/tazobactam para uma infecção bacteriana suspeita ou documentada, Vd (33,4 ± 14,0 L) e CL (13,7 ± 5,2 L/h) estavam aumentados em comparação com dados da literatura (Cheatham et al., 2013).

Em um estudo com pacientes hospitalizados (11 não obesos com IMC 24,6 ± 3,3 kg/m<sup>2</sup> e 16 obesos com IMC 50,5 ± 11,5 kg/m<sup>2</sup>) que receberam infusão com duração de 4 h de 4,5 g ou 6,75 g a cada 8 h de piperacilina/tazobactam, CL e Vd encontraram-se aumentados nos pacientes obesos, de maneira semelhante aos estudos anteriormente citados (Chung et al., 2015). Através de simulação de Monte Carlo os autores determinaram que, para um alvo terapêutico de ≥ 50%  $fT > MIC$ , os regimes de dose de 3,375 g a cada 8 h em pacientes não obesos e 4,5 g a cada 8 h em pacientes obesos atingiram a probabilidade de alcançar o alvo terapêutico (PTA) > 90% para MIC ≤ 16 mg/L (normalmente MIC encontrada para bactérias como família da *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*). De maneira semelhante utilizando simulação de Monte Carlo, estudo de Sturm e colaboradores (2014) com 9 pacientes obesos (IMC 57 ± 15,3 kg/m<sup>2</sup>) internados em UTI, recomenda doses de 4,5 g cada 6 h para pacientes obesos. Contudo, esses estudos possuem limitações. Ambos consideraram a fração livre de literatura (0,7) para suas simulações, podendo ser um viés da análise, considerando que pode haver alteração da ligação a proteínas em pacientes obesos. Além disso, as concentrações plasmáticas nem sempre refletem aquelas obtidas nos tecidos alvo acometidos pela infecção e, dessa forma, os desfechos clínicos podem ser diferentes do esperado.

Concentrações mínimas plasmáticas livres de piperacilina foram significativamente menores em pacientes obesos (29,4 mg/mL, IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) em comparação com não obesos (42,0 mg/mL, IMC de 18,5 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>) em um estudo retrospectivo publicado por Alobaid e colaboradores (2016) que analisou dados de 919 pacientes. Isso pode estar associado a um aumento do CL, como evidenciado em um estudo de Jung e colaboradores (2017), que estudaram pacientes críticos, 12 não obesos (IMC 23 ± 4 kg/m<sup>2</sup>) e 11 morbidamente obesos (IMC de 45 ± 12 kg/m<sup>2</sup>), que receberam infusão contínua 16 g/24 h de

piperacilina/tazobactam para choque séptico ou sepse grave. Nesses pacientes determinou-se que o CL dos pacientes obesos foi quase o dobro do observado em pacientes não obesos ( $23,72 \pm 42,43$  L/h e  $14,27 \pm 28,90$  L/h, respectivamente). Da mesma forma, em um estudo prospectivo com pacientes críticos (13 não obesos com IMC  $27 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>, 12 obesos com IMC  $33 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup> e 12 morbidamente obesos com IMC  $55 \pm 14$  kg/m<sup>2</sup>), Alobaid e colaboradores (2017) relataram CL aumentando em pacientes obesos mórbidos ( $19,7 \pm 8,6$  L/h) quando comparados com pacientes não obesos e obesos ( $10,7 \pm 5,0$  L/h e  $11,1 \pm 3,0$  L/h, respectivamente). Os resultados deste último estudo demonstram que diferenças podem ser encontradas entre obesos, dependendo do grau da obesidade, e a separação dos pacientes entre pacientes “obesos” e “não obesos” muitas vezes não é adequada para descrever as diferenças farmacocinéticas entre os indivíduos.

De maneira contraditória, em uma análise de dados de pacientes internados em UTI de um hospital universitário da Bélgica, Hites e colaboradores (2013) não encontraram diferenças entre Vd e CL de pacientes obesos mórbidos [Vd médio 29,6 L (14,3–51,3 L); CL 90,2 mL/min (31,5–271,6 mL/min)] e não obesos [Vd 21,3 L (1,3–165,7 L); CL 53,5 mL/min (13,8–547,0 mL/min)]. Esses resultados diferem daqueles anteriormente relatados. No entanto, tendo em vista a natureza retrospectiva do estudo, são necessários estudos prospectivos que confirmem estes achados.

Por fim, levando em consideração que foram analisados apenas estudos com a associação piperacilina/tazobactam, para maiores conclusões sobre as alterações farmacocinéticas da classe, torna-se evidente a necessidade de mais estudos de outras penicilinas em pacientes obesos.

### 7.1.2 Cefalosporinas

Estudos com cefalosporinas em pacientes obesos críticos são escassos. Veillette e colaboradores (2016) reportaram o caso de dois pacientes com sepse (IMC 40,8 e 36,3 kg/m<sup>2</sup>) com função renal comprometida, que receberam ceftazidima na dose de 1,25 g e 0,94 g a cada 12 h, respectivamente, e apresentaram Vd maiores que aqueles reportados para voluntários saudáveis não obesos. No entanto, ambos os pacientes alcançaram sucesso terapêutico com esses regimes de doses adotados. Contraditoriamente, em um estudo retrospectivo com pacientes obesos críticos, Hites e colaboradores (2013) não encontraram diferenças significativas na farmacocinética da ceftazidima/cefepima em comparação com pacientes críticos não obesos. Os autores sugerem que a sepse parece alterar a farmacocinética de antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos muito mais do que a obesidade em si. Contudo, em um estudo com pacientes obesos não críticos, Hites e colaboradores (2014) observaram aumento no CL e Vd de ceftazidima/cefepima em comparação com pacientes não obesos. Aumento similar também havia sido encontrado por Rich e colaboradores (2012), ao estudar pacientes obesos ( $n = 10$ ,  $48,43 \pm 5,29$  kg/m<sup>2</sup>) submetidos à cirurgia bariátrica em comparação com dados da literatura para sujeitos não obesos.

Com relação a diferenças farmacocinéticas encontradas em obesos e não obesos saudáveis, Yost e Derendorf (1986) investigaram a farmacocinética da cefotaxima em 12 voluntários obesos e 11 voluntários não obesos após dose de 1 g i.v. Não foram encontradas grandes diferenças, apesar de ter sido observado que um aumento de 100% do peso corporal gerou um aumento médio no CL total do obeso em torno de 25%. No entanto, a mesma dose resultou em concentrações plasmáticas similares independentemente do peso corporal, sugerindo que poucos ajustes de doses são necessários para o tratamento de obesos. De acordo com este relato, em estudo com ceftarolina observou-se aumento do CL e Vd em voluntários com obesidade mórbida ( $n = 8$ , IMC  $48,1 \pm 7,9$  kg/m<sup>2</sup>) em comparação com voluntários não obesos ( $n = 8$ , IMC  $24,6 \pm 1,8$  kg/m<sup>2</sup>), levando a menor exposição plasmática nestes pacientes (Justo et al., 2015). No entanto, os autores sugerem que nenhum ajuste de doses parece necessário para esta população, uma vez que a dose recomendada de 600 mg i.v. q 12 h atinge PTA ( $30\% fT > MIC$ )  $\geq 90\%$  para  $MIC \leq 1$  mg/L, determinado através de simulação de Monte Carlo. Isso está de acordo com os resultados de um estudo retrospectivo de Evans e colaboradores (2014), que encontraram sucesso terapêutico similar para pacientes obesos (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) em comparação com não obesos (IMC de 18,5 a  $\leq 24,9$  kg/m<sup>2</sup>) que receberam ceftarolina para tratamento de infecções bacterianas agudas da pele e de estruturas da pele.

Para a maioria dos procedimentos cirúrgicos, a cefazolina é o fármaco de escolha para profilaxia antimicrobiana (Bratzler et al., 2013). Portanto, não é surpreendente que a maioria dos estudos com obesos são referentes a eficácia desse fármaco na profilaxia na cirurgia bariátrica. De maneira geral, os estudos concluem que a dose usual de 2 g de cefazolina é suficiente para cirurgias que não durem mais do que 4 h (van Kralingen et al., 2011; Ho et al., 2012; Kram et al., 2017; Palma et al., 2018) e inclusive defendem que doses mais altas (como 3 g e 4 g) são desnecessárias para pacientes obesos (Chen et al., 2016).

Em estudo da investigação dos níveis teciduais livres subcutâneos da cefazolina, através da técnica de microdiálise, Brill e colaboradores (2014) encontraram que a penetração do tecido subcutâneo ( $ASC_{\text{tecidual, livre}}/ASC_{\text{plasmática, livre}}$ ) de pacientes morbidamente obesos ( $n = 8$ , IMC  $47 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>) submetidos a cirurgia bariátrica foi menor do que o observado em pacientes não obesos ( $n = 7$ , IMC  $28 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>) também submetidos a cirurgia abdominal (0,7 vs 1,02, respectivamente,  $p < 0,05$ ). Provavelmente essa penetração diminuída pode ser uma consequência do menor fluxo sanguíneo subcutâneo que os pacientes obesos apresentam (Brill et al., 2014). Através de simulação de Monte Carlo, os autores demonstraram que, ao considerar um MIC de 1 mg/L, uma redose seria necessária em cirurgias com duração acima de 4 h.

Com o intuito de investigar a necessidade de maiores doses de cefazolina em pacientes obesos submetidas à cirurgia bariátrica, Palma e colaboradores (2018) investigaram a eficácia das doses de 2 g ( $n = 4$ , IMC  $49,7 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup>) e 3 g ( $n = 5$ , IMC  $44,0 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>) utilizando a microdiálise para determinar as concentrações livres subcutâneas. Através da simulação de Monte Carlo, os autores concluíram que 2 g de cefazolina possuem eficácia semelhante a 3 g, considerando MIC de até 2 mg/L, especialmente em cirurgias que não durem mais que 4 h, e não recomendam generalizar o uso da dose profilática de 3 g em pacientes com obesidade mórbida.

Quanto a outras cefalosporinas, Barbour e colaboradores (2009), investigaram a dose de 1,5 g de cefuroxima para profilaxia de cirurgia em 6 mulheres obesas mórbidas (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) submetidas a cirurgia abdominal e encontraram que as concentrações teciduais podem ser suficientes para prevenir infecções contra bactérias Gram-positivas, mas podem ser insuficientes para bactérias Gram-negativas. As concentrações de cefoxitina obtidas no tecido subcutâneo de amostras coletadas no corte cirúrgico, em estudo de Brunetti e colaboradores (2016), também parecem ser insuficientes após dose de 2 g em pacientes obesos (n = 6, IMC 42,8 kg/m<sup>2</sup>). Esses achados são similares àqueles encontrados por Toma e colaboradores (2011). A penetração tecidual (fT) foi marcadamente diminuída nos pacientes obesos (IMC 43 ± 10 kg/m<sup>2</sup>, n = 14, 2 g cefoxitina) em comparação com voluntários saudáveis não obesos (IMC 20 ± 2 kg/m<sup>2</sup>, n = 13, 1 g cefoxitina), determinada através de microdiálise do tecido subcutâneo (fT 0.08 ± 0.07 vs 0.37 ± 0.26, p < 0.05). No entanto, os autores indicam as limitações do estudo, como as comparações entre pacientes obesos submetidos à cirurgia e voluntários sadios não envolvidos em cirurgia e sugerem que mais investigações são necessárias para determinar qual o melhor regime de doses para pacientes obesos.

Estes achados demonstram que a obesidade pode levar a alterações de CL e Vd, podendo ser necessário ajustar as doses de alguns cefalosporinas para obter desfechos clínicos favoráveis, com exceção de regimes de doses para profilaxia de cirurgia.

### 7.1.3 Carbapenêmicos

Carbapenêmicos são antimicrobianos utilizados para o tratamento de infecções graves em pacientes hospitalizados (Kays et al., 2013). Sendo assim, é esperado que a maioria dos estudos farmacocinéticos em obesos envolvam pacientes hospitalizados. No entanto, para o ertapenem, os estudos encontrados foram conduzidos em voluntários saudáveis. Chen e colaboradores (2006) avaliaram a farmacocinética do ertapenem, após dose de 1 g i.v., em 30 voluntários saudáveis que foram divididos em três categorias, de acordo com o IMC: peso normal (n = 10, IMC 22,5 ± 1,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidade classe I e II (n = 10, IMC 33,4 ± 2,6 kg/m<sup>2</sup>) e obesidade classe III (n = 10, IMC 43,4 ± 2,9 kg/m<sup>2</sup>). Indivíduos com peso normal apresentaram exposição plasmática significativamente aumentada em comparação com os outros dois grupos (AUC<sub>0-∞</sub>: peso normal 586 ± 50,4 mg·h/L; classe I e II 513 ± 63,2 mg·h/L e classe III 486 ± 64,9 mg·h/L), acompanhado de um aumento no Vd com o aumento do IMC (peso normal 5,15 ± 0,5 L, classe I-II 6,04 ± 1,2 L e classe III 7,18 ± 1,1 L). Através de simulações de Monte Carlo os autores identificaram que a probabilidade de alcançar o alvo terapêutico (20% a 40% fT > MIC para carbapenêmicos) diminuiu com o aumento do IMC. Em estudo realizado com mulheres obesas (IMC 50,1 ± 5,14 kg/m<sup>2</sup>) submetidas à cirurgia de órgãos intra-abdominais investigou-se a penetração do tecido subcutâneo e fluido peritoneal através de microdiálise. Os autores encontraram que a exposição (ASC) do tecido subcutâneo e do fluido peritoneal foi em torno de 49% e 25%, respectivamente, menores que a plasmática. Essa menor exposição do tecido subcutâneo em comparação com o fluido peritoneal pode ser

explicada pelas diferenças de perfusão tecidual presentes nestes tecidos. Contudo, os autores suportam o uso de ertapenem para profilaxia de cirurgia ou tratamento de infecções intraperitoneais em pacientes com obesidade mórbida em um regime posológico de 500 mg a cada 12 h ou 1 g por dia em infusão contínua (Wittau et al., 2017).

As concentrações de meropenem, determinadas por microdiálise, atingidas no tecido subcutâneo foram em torno de 27,9% menores que as plasmáticas em um estudo de Wittau e colaboradores (2015), que estudou 5 pacientes obesos mórbidos (IMC  $54,2 \pm 7,02$  kg/m<sup>2</sup>) submetidos à cirurgia de órgãos intra-abdominais, obtendo-se um fator de penetração tecidual de 0,7. Através de simulação de Monte Carlo, 90% de probabilidade de alcançar o alvo de 40% fT > MIC foi obtida para MIC de 2 mg/L no plasma e 0,5 mg/L no tecido subcutâneo, seguindo o regime de doses de 1 g cada 8 h. Essas diferenças ressaltam a importância de determinar as concentrações no tecido alvo para prever os desfechos clínicos, uma vez que as concentrações plasmáticas, usualmente utilizadas no monitoramento terapêutico, nem sempre preveem as concentrações teciduais.

No âmbito de pacientes com infecção em curso, os resultados parecem ser bem variáveis. Em análise retrospectiva, Alobaid e colaboradores (2015), encontraram que a presença da obesidade não afetou significativamente as concentrações de vale em 481 pacientes que utilizaram meropenem em doses padrões de 2–3 g/24 h dividida em 2 a 3 doses. Da mesma maneira, Hites e colaboradores (2013), em uma análise retrospectiva de pacientes críticos, não encontraram diferenças farmacocinéticas do meropenem entre obesos e não obesos. No entanto, a obesidade parece ter sido um agravante para alcance de concentrações inadequadas de meropenem nesses pacientes. Em um estudo que analisou concentrações séricas de meropenem em 40 pacientes hospitalizados, dos quais 11 não obesos (IMC  $24,5 \pm 3,1$  kg/m<sup>2</sup>), 9 obesos (IMC  $33,6 \pm 2,2$  kg/m<sup>2</sup>) e 20 obesos mórbidos (IMC  $61,9 \pm 14,7$  kg/m<sup>2</sup>), não foram encontradas diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre os grupos. Os autores identificaram uma relação significativa entre CL do meropenem e CL da creatinina (CL<sub>cr</sub>). Entretanto, quando CL e Vd foram normalizados pelo peso corporal total, pacientes obesos mórbidos apresentam valores significativamente menores em relação aos outros grupos, sugerindo que o meropenem não é distribuído no excesso de tecido adiposo presente nestes indivíduos (Chung et al., 2017). Cheatham e colaboradores (2014) também encontraram menores valores de Vd normalizado pelo peso corporal em pacientes obesos, sugerindo também uma distribuição incompleta do meropenem no excesso de tecido adiposo. Dessa forma, apesar das possíveis diferenças no Vd presentes em pacientes obesos, essas alterações possuem pouco efeito nos resultados terapêuticos (Alobaid et al., 2016; Pai et al., 2015), e ajustes de dose são necessários apenas em pacientes que apresentam maiores CL<sub>cr</sub>.

Antimicrobianos de uma mesma classe podem apresentar perfis farmacocinéticos diferentes e, portanto, podem apresentar respostas diferentes na presença da obesidade. Kays e colaboradores (2013) analisaram a farmacocinética do meropenem e doripenem em pacientes hospitalizados e encontraram que, diferente do meropenem, os parâmetros farmacocinéticos do doripenem estão alterados na presença da

obesidade quando comparados com indivíduos não obesos saudáveis. Estas alterações também foram encontradas em pacientes obesos críticos que receberam doripenem para pneumonia. Neste estudo, 31 pacientes com IMC médio de  $27,8 \pm 6,3$  kg/m<sup>2</sup> foram incluídos e a média de CL e Vd foram maiores em comparação com estudos anteriores para pacientes não críticos (Roberts, 2013). Com relação a pacientes obesos internados em UTI, Chung e colaboradores (2017) encontraram que o aumento Vd está associado com o peso corporal total e com o fato do paciente ser internado na UTI, onde maiores valores de Vd foram encontrados em pacientes internados na UTI. No entanto, apesar das alterações encontradas, a probabilidade de atingir o alvo terapêutico de  $40\% fT > MIC \geq 90\%$  para  $MIC \leq 2$  mg/L tanto para pacientes não internados na UTI como para aqueles internados na UTI com regime de doses padrão (500 mg em infusão de 1 h a cada 8 h). Maiores doses ou infusões mais prolongadas são necessárias quando alvos farmacodinâmicos maiores são desejados.

De maneira geral, a presença da obesidade parece alterar a farmacocinética dos carbapenêmicos, mas, apesar disso, os alvos terapêuticos utilizando os regimes de dose padrão parecem ser atingidos nesta população. No entanto, para maiores conclusões sobre a eficácia dos regimes terapêuticos em pacientes obesos críticos mais estudos são necessários, principalmente considerando alterações de penetração tecidual na presença de infecções.

**Tabela 1.** Resumo dos parâmetros farmacocinéticos dos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos incluídos na revisão.

Penicilinas - Piperaciclina/tazobactam									
Estudo	Tipo de estudo	População de Estudo	Dose	Vd		CL		Pacientes	
				Não obesos	Obesos	Não obesos	Obesos	Não obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )	Obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )
Alobaid et al., 2017	Prospectivo	Pacientes críticos	4 g q6h ou q12 h	NR	NR	10,7 ± 5,0 L/h	Obesos 11,1 ± 3,0 L/h Obesos mórbidos 19,7 ± 8,6 L/h	13 (27 ± 3)	Obesos 12 (33 ± 2) Obesos mórbidos 12 (55 ± 14)
Cheatman, 2013	Prospectivo	Pacientes hospitalizados que receberam terapia antimicrobiana para infecções suspeitas ou confirmadas	4,5 g ou 6,75 g q8h infusão de 4 h	NA	33,4 ± 14,0 L (0,209 ± 0,073 L/kg)	NA	13,7 ± 5,2 L/h	NA	14 (52,3 ± 10,8)
Chung et al., 2015	Prospectivo	Pacientes hospitalizados, incluindo alguns na UTI	4,5 g ou 6,75 g q8h infusão de 4 h	24,5 L (0,35 ± 0,08 L/kg)	32,5 L <sup>a</sup> (0,24 ± 0,08 L/kg)	9,8 ± 2,9 L/h (0,13 ± 0,04 L/h/kg)	13,2 ± 4,2 L/h <sup>a</sup> (0,09 ± 0,03 L/h/kg)	11 (24,6 ± 3,3)	16 (50,5 ± 11,5)
Deman et al., 2012	Relato de caso	Relato de caso, paciente obeso crítico – pós trauma	4 g q6 h infusão 30 min	NA	33 L	NA	21 L/h	NA	1 (55)
Hites et al., 2013	Retrospectivo	Pacientes críticos	4,5 g q6 h infusão de 30 min	21,3 L (0,3 L/kg)	29,6 L (0,3 L/kg)	53,5 mL/min	90,2 mL/min	59 (22)	49 (40)
Hites et al., 2014	Prospectivo	Pacientes hospitalizados	4 g q6h infusão de 30 min	NA	31,4 ± 26,0 L (0,3 ± 0,3 L/kg)	NA	8,9 ± 4,7 L/h	NA	31 (36)
Jung et al., 2017	Prospectivo	Pacientes críticos	16 g/24 h infusão contínua	NR	NR	14,27 ± 28,90 L/h	23,72 ± 42,43 L/h	12 (23 ± 4)	11 (45 ± 12)
Newman, 2007	Relato de caso	Relato de caso, paciente obeso tratada para celulite infecciosa	3,375 g q4h infusão de 30 min	NA	54,3 L	NA	26,5 L/h	NA	1 (50)
Sturm et al., 2014	Prospectivo	Pacientes obesos mórbidos internados na UTI	4,5 g q6h infusão 30 min	NA	31,0 ± 9,0 L (0,20 ± 0,05 L/kg)	NA	6,0 ± 1,6 L/h	NA	9 (57 ± 15,3)

\* Vd = volume de distribuição; CL = clearance; IMC = índice de massa corporal; ASC = área sob a curva do perfil de concentração por tempo; NR = não relatado; NA = não se aplica. a = p < 0,05

**Tabela 1.** Resumo dos parâmetros farmacocinéticos dos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos incluídos na revisão (continuação).

**Cefalosporinas**

Estudo	Tipo de estudo	População de Estudo	Fármaco	Dose	Vd		CL		Pacientes	
					Não obesos	Obesos	Não obesos	Obesos	Não obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )	Obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )
Barbour et al., 2009	Prospectivo	Profilaxia de cirurgia	Cefuroxima	1,5 g infusão 1 h	NA	25,3 ± 5,95 L	NA	8,39 ± 3,07 L/h	NA	6 (48,8)
Brunetti et al., 2016	Prospectivo	Profilaxia de cirurgia	Cefoxitina	2 g infusão 5 min	NA	19,47 ± 9,75 L	NA	15,25 ± 2,73 L/h	NA	6 (42,8)
Hites, M. et al., 2013	Retrospectivo	Pacientes críticos	Cefepima/ ceftazidima	2 g q8h infusão 30 min	21,4 L (0,4 L/kg)	24 L (0,3 L/kg)	47,0 L/h	51 L/h	59 (22)	49 (40)
Hites, M. et al., 2014	Prospectivo	Pacientes não críticos	Cefepima	2 g q8h infusão 30 min	NA	33,9 ± 27,7 L (0,3 ± 0,2 L/kg)	NA	13,1 ± 20,1 L/h	NA	11 (36)
Justo et al., 2015	Prospectivo	Voluntários saudáveis com todos os níveis de obesidade	Ceftarolina	600 mg infusão 1 h	36,4 ± 9,7 L	Obeso classe I 42,9 ± 9,4 L Obeso classe II 45,3 ± 6,7 L Obeso Classe III 56,9 ± 7,0 L <sup>a</sup>	CL <sub>tot</sub> 12,0 ± 3,3 L/h CL <sub>renal</sub> 5,8 ± 1,1 L/h	CL <sub>tot</sub> Obeso classe I 13,2 ± 2,3 L/h Obeso classe II 14,2 ± 2,3 L/h Obeso classe III 16,2 ± 2,9 L/h CL <sub>ren</sub> Obeso classe I 6,5 ± 1,1 L/h Obeso classe II 7,5 ± 1,9 L/h Obeso classe III 8,6 ± 2,3 L/h <sup>a</sup>	8 (24,6 ± 1,8)	Obeso classe I 8 (33,9 ± 1,2) Obeso classe II 8 (37,4 ± 1,7) Obeso classe III 8 (48,1 ± 7,9)
Palma et al., 2018	Prospectivo	Profilaxia cirurgia	Cefazolina	2 g e 3 g	NA	2 g 16,0 ± 1,7 L 3 g 17,2 ± 4,5 L	NA	2 g 5,3 ± 2,3 L/h 3 g 5,2 ± 1,7 L/h	NA	Dose 2 g 4 (49,7 ± 5,4) Dose 3 g 5 (44,0 ± 5,1)

\* Vd = volume de distribuição; CL = clearance; IMC = índice de massa corporal; ASC = área sob a curva do perfil de concentração por tempo; NR = não relatado; NA = não se aplica. a = p < 0,05.

**Tabela 1.** Resumo dos parâmetros farmacocinéticos dos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos incluídos na revisão (continuação).

**Cefalosporinas**

Estudo	Tipo de estudo	População de Estudo	Fármaco	Dose	Vd		CL		Pacientes	
					Não obesos	Obesos	Não obesos	Obesos	Não obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )	Obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )
Rich et al., 2012	Prospectivo	Profilaxia de cirurgia	Cefepima	2 g infundidas por 30 min	NA	24,59 ± 6,79 L	NA	9,09 ± 2,58 L/h	NA	10 (48,43 ± 5,29)
Toma et al., 2011	Prospectivo	Profilaxia de cirurgia	Cefoxitina	1 g e 2 g	11 ± 5 L	18,0 ± 5 L <sup>a</sup>	14,4 ± 6,06 L/h	11,82 ± 2,58 L/h	13 (20 ± 2)	14 (43 ± 10)
van Kralingen 2011	Prospectivo	Profilaxia de cirurgia	Cefazolina	2 g	NA	13,0 ± 3,1 L	NA	4,2 ± 1,0 L/h	NA	20 (51 ± 10)
Veillette et al., 2016	Relato de caso	Pacientes com sepse	Ceftazidima	Caso 1 1,25 g Caso 2 0,94 g q12h com infusão de 2 h	NA	Caso 1 47,1 L Caso 2 24,7 L	NA	NR	NA	Caso 1 1 (40,8) Caso 2 1 (36,3)
Yost e Derendorf 1986	Prospectivo	PK em voluntários saudáveis	Cefotaxima	1 g infusão 5 min	Homens 22,3 ± 3,2 L Mulheres 31,6 ± 12,9 L	Homens 19,8 ± 6,0 L Mulheres 31,1 ± 3,8 L	CL <sub>tot</sub> Homens 21,6 ± 4,2 L/h Mulheres 24,7 ± 5,5 L/h CL <sub>renal</sub> Homens 4,2 ± 3,2 L/h Mulheres 12,0 ± 3,5 L/h	CL <sub>tot</sub> Homens 15,8 ± 2,3 L/h Mulheres 21,1 ± 5,2 L/h CL <sub>renal</sub> Homens 5,5 ± 1,5 L/h Mulheres 7,9 ± 3,2 L/h	12 (± 10% do peso corporal ideal)	11 (190-210% do peso corporal ideal)

\* Vd = volume de distribuição; CL = clearance; IMC = índice de massa corporal; ASC = área sob a curva do perfil de concentração por tempo; NR = não relatado; NA = não se aplica. a = p < 0,05

**Tabela 1.** Resumo dos parâmetros farmacocinéticos dos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos incluídos na revisão (continuação).

Carbapenêmicos										
Estudo	Tipo de estudo	População de Estudo	Fármaco	Dose	Vd		CL		Pacientes	
					Não obesos	Obesos	Não obesos	Obesos	Não obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )	Obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )
Cheatham et al., 2014	Prospectivo	Pacientes críticos	Meropenem	500 mg ou 1 g q6h infusão 30 min	NA	36,4 ± 14,7 L	NA	10,2 ± 5,0 L/h	NA	9 (54,7 ± 8,6)
Chung et al., 2017 A	Prospectivo	Pacientes hospitalizados infectados	Meropenem	500 mg q6h, q8 h ou q12h OU 1 g q6h, q8h infusão de 30 min	33,7 ± 11,0 L (0,47 ± 0,14 L/kg)	Obesos 29,7 ± 9,6 L (0,31 ± 0,08 L/kg) Obesos Mórvidos 35,8 ± 16,2 L (0,21 ± 0,10 L/kg)	8,4 ± 5,0 L/h (0,09 L/h.kg)	Obesos 9,1 ± 4,3 L/h (0,09 L/h.kg) Obesos Mórvidos 10,0 ± 4,2 L/h (0,05 L/h.kg)	11 (24,5 ± 3,1)	Obesos 9 (33,6 ± 2,2) Obesos mórvidos 20 (61,9 ± 14,7)
Chung et al., 2017 B	Prospectivo	Pacientes hospitalizados em UTI e não UTI	Doripenem	500 mg q8h infusão de 1h	NA	UTI 46,0 ± 12,2 L (0,27 ± 0,08 L/kg) Não UTI 35,2 ± 18,0 L (0,19 ± 0,05 L/kg)	NA	UTI 14,1 ± 2,5 L/h (0,09 ± 0,02 L/h.kg) Não UTI 12,1 ± 3,8 L/h (0,07 ± 0,03 L/h.kg)	NA	UTI 20 (UTI 59,6 ± 16,8) Não UTI 65,0 ± 27,5)
Hites et al., 2013	Retrospectivo	Pacientes críticos	Meropenem	1 g q8h infusão de 30 min	27,9 L (0,5 L/kg)	40,0 L (0,3 L/kg)	77 mL/min	101 mL/min	59 (22)	49 (40)
Hites et al., 2014	Prospectivo	Pacientes hospitalizados	Meropenem	1 g q 8h infusão de 30 min	NA	48,0 ± 25 L (0,5 ± 0,2 L/kg)	NA	18,0 ± 9,0 L/h	NA	14 (36)
Kays et al., 2013	Prospectivo	Pacientes hospitalizados	Meropenem	1 g q8h infusão de 30 min	NA	13,1 ± 5,5 L (0,068 ± 0,027 L/kg)	NA	8,1 ± 2,6 L/h (0,043 ± 0,017 L/h/kg)	NA	10 (65,5 ± 17,5)
Kays et al., 2013	Prospectivo	Pacientes hospitalizados	Doripenem	500 mg q8h infusão de 1 hora	NA	15,7 ± 6,7 L (0,092 ± 0,044 L/kg)	NA	11,7 ± 4,1 L/h (0,071 ± 0,034 L/h/kg)	NA	10 (65,1 ± 27,5)

\* Vd = volume de distribuição; CL = *clearance*; IMC = índice de massa corporal; ASC = área sob a curva do perfil de concentração por tempo; NR = não relatado; NA = não se aplica.

**Tabela 1.** Resumo dos parâmetros farmacocinéticos dos antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos incluídos na revisão (continuação).

Carbapenêmicos										
Estudo	Tipo de estudo	População de Estudo	Fármaco	Dose	Vd		CL		Pacientes	
					Não obesos	Obesos	Não obesos	Obesos	Não obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )	Obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )
Roberts et al., 2013	Prospectivo	Pacientes críticos com pneumonia	Doripenem	250 e 500 mg infusões de 30 min, 1 h ou 4 h	NA	45,9 $\pm$ 36,3 L	NA	20,4 $\pm$ 14,2 L/h	NA	31 (27,8 $\pm$ 6,3)
Wittau et al., 2015	Prospectivo	Pacientes hospitalizados	Meropenem	1 g q 8h infusão de 15 min	NA	27,6 L	NA	18,7 L/h	NA	5 (54,2 $\pm$ 7,02)
Wittau et al., 2017	Prospectivo	Mulheres obesas saudáveis	Ertapenem	1 g infusão 15 min	NA	62,5 L	NA	13,0 L/h	NA	6 (50,1 $\pm$ 5,14)

\* Vd = volume de distribuição; CL = *clearance*; IMC = índice de massa corporal; ASC = área sob a curva do perfil de concentração por tempo; NR = não relatado; NA = não se aplica.

## 7.2 Fluoroquinolonas

Fluoroquinolonas são muito empregadas no tratamento de pneumonia, infecções do trato urinário e infecções associadas à *Pseudomonas aeruginosa* (Owens e Ambrose, 2000). Apresentam morte bacteriana dependente da concentração e os parâmetros PK/PD mais utilizados para descrever sua eficácia são  $AUC_{0-24\text{ h}}/MIC$  e  $C_{m\acute{a}x}/MIC$ .

A farmacocinética do ciprofloxacino foi investigada por Allard e colaboradores (1993) em voluntários saudáveis, dos quais 17 obesos (IMC  $36,4 \pm 3,9\text{ kg/m}^2$ ) e 11 não obesos (IMC  $23,3 \pm 2,4\text{ kg/m}^2$ ) após receberem dose de 400 mg i.v. por infusão de 1 h. A  $C_{m\acute{a}x}$  foi significativamente diminuída nos sujeitos obesos ( $2,66 \pm 0,53\text{ mg/L}$  vs  $3,11 \pm 0,61\text{ mg/L}$ ), em decorrência do maior Vd encontrado nestes pacientes ( $269,17 \pm 51,64$  vs  $219,03 \pm 35,80\text{ L}$ ). Quando normalizado pelo peso corporal, indivíduos obesos exibiram menor valor de Vd, indicando que o fármaco em questão se distribui em menor proporção no tecido adiposo em comparação com outros tecidos. Além disso, os sujeitos obesos apresentaram CL maior em comparação com sujeitos não obesos ( $897,44 \pm 159,7\text{ mL/min}$  vs  $744,44 \pm 120,51\text{ mL/min}$ , respectivamente), resultando em menor exposição plasmática ao ciprofloxacino ( $7,27 \pm 1,49\text{ mg}\cdot\text{h/L}$  vs  $9,27 \pm 1,51\text{ mg}\cdot\text{h/L}$ , respectivamente). Em um estudo de Hollentein e colaboradores (2001), foi demonstrado que a penetração tecidual do ciprofloxacino é prejudicada em pacientes obesos. A penetração tecidual do fármaco foi investigada por microdiálise subcutânea após dose de 2,85 mg/kg, em voluntários saudáveis classificados em obesos (IMC  $41,0 \pm 7,8\text{ kg/m}^2$ ) e não obesos (IMC  $19,8 \pm 1,4\text{ kg/m}^2$ ) pareados por idade e sexo. A penetração tecidual ( $ASC_{\text{tecido}}/ASC_{\text{plasma}}$ ) foi significativamente menor em pacientes obesos ( $0,45 \pm 0,27$  vs  $0,82 \pm 0,36$ ). Estes estudos demonstram que a obesidade pode levar a alterações farmacocinéticas plasmáticas do ciprofloxacino, além de prejudicar a penetração tecidual do fármaco, o que poderia levar a piores desfechos clínicos em comparação com pacientes não obesos.

Em relato de caso, dois pacientes críticos receberam 800 mg via i.v. por infusão de 1 h de ciprofloxacino a cada 12 h. No primeiro caso, paciente pesando 226 kg recebendo tratamento para celulite com possível sepse alcançou  $C_{m\acute{a}x}$  de 4,2 mg/L, dentro da faixa terapêutica. Esse paciente não apresentou sinais de toxicidade e alcançou desfecho clínico favorável (Caldwell, 1994). No segundo caso, paciente com IMC  $53,7\text{ kg/m}^2$  que estava recebendo hemofiltração venosa contínua, atingiu as razões  $AUC_{0-24}/MIC > 125$  e  $C_{m\acute{a}x}/MIC > 10$  no plasma para  $MIC \leq 1\text{ mg/L}$  durante o tratamento e também apresentou cura sem sinais de toxicidade (Utrup, 2010). Apesar destes desfechos clínicos positivos, as recomendações de doses em pacientes obesos críticos ainda não são bem esclarecidas e os dados ainda são insuficientes para maiores conclusões.

Os estudos são ainda mais escassos com relação ao levofloxacino. Com o intuito de descrever a farmacocinética do levofloxacino em pacientes obesos (IMC  $> 35\text{ kg/m}^2$ ), Cook e colaboradores (2011) analisaram amostras de sangue obtidas de pacientes ambulatoriais ( $n = 3$ ) e hospitalizados ( $n = 12$ ) após receberem dose de 750 mg i.v. Os parâmetros farmacocinéticos determinados foram similares aos de

indivíduos não obesos relatados na literatura. Em um relato de caso, a dose de 750 mg a cada 12 h administrada em um paciente crítico com obesidade mórbida (IMC 56,2 kg/m<sup>2</sup>) gerou ASC<sub>0-24 h</sub> de 143,27 mg·h/L, aumentada em comparação com aquelas normalmente alcançadas em regimes de doses usuais em pacientes não obesos. O paciente também apresentou Vd aumentado (243,9 L) em comparação com voluntários saudáveis, sem alterações de CL e C<sub>máx</sub>. Estes resultados levaram os autores ao questionamento da necessidade de administrar doses ajustadas de levofloxacino pelo peso corporal na população de obesos (Luque et al., 2011). Pai e colaboradores (2014) sugerem que as doses de levofloxacino devem ser baseadas em estimativas do CL<sub>cr</sub> (baseados no peso corporal ideal e não peso corporal total) e que doses muito altas baseadas no peso parecem desnecessárias. Ao realizar simulações de Monte Carlo com dados de 68 pacientes obesos mórbidos (IMC 45,5 ± 7,48 kg/m<sup>2</sup>) obtidos de maneira retrospectiva, os pesquisadores também concluíram que doses de 750 mg/dia para CL<sub>cr</sub> entre 60-110 mL/min são suficientes para atingir um alvo de AUC<sub>24 h</sub> de 100 mg·h/L.

Outra fluoroquinolona que parece não ser afetada pela obesidade é o moxifloxacino. Doze pacientes obesos saudáveis (IMC 48,9 ± 4,3 kg/m<sup>2</sup>) receberam 400 mg do fármaco pela via oral durante 3 dias e no quarto dia, em que foram submetidos a cirurgia bariátrica, receberam a mesma dose pela via intravenosa (Kees et al., 2011). Os autores concluíram que não são necessários ajustes de doses nesta população. No entanto, nenhum dado sobre o uso de moxifloxacino em pacientes obesos críticos foi encontrado na revisão realizada.

Com os relatos apresentados é possível perceber que a farmacocinética das fluoroquinolonas parece ser variável entre indivíduos obesos e não obesos, apresentando penetração tecidual prejudicada em obesos. No entanto, futuros estudos são necessários para maiores conclusões sobre estas alterações na presença de obesidade e infecção.

**Tabela 2.** Resumo dos parâmetros farmacocinéticos das fluoroquinolonas incluídos na revisão.

Fluoroquinolonas								
Estudo	Tipo de estudo	População de Estudo	Fármaco	Dose	C <sub>máx</sub>		ASC (mg.h/L)	
					Não obesos	Obesos	Não obesos	Obesos
Allard et al., 1993	Retrospectivo	Voluntários saudáveis	Ciprofloxacino	400 mg infusão de 1 h	3,11 ± 0,61 mg/L	2,66 ± 0,5 mg/L <sup>a</sup>	9,27 ± 1,51	7,27 ± 1,49 <sup>a</sup>
Caldwell et al., 1994	Relato de caso	Obeso crítico	Ciprofloxacino	800 mg q12 h infusão de 1 h	NA	4,2 mg/L	NA	NR
Cook et al., 2011	Prospectivo	Obesos ambulatoriais e hospitalizados	Levofloxacino	750 mg infusão de 90 min	NA	Ambulatório 7,84 ± 0,99 mg/L Hospitalizados 8,4 ± 1,8 mg/L	NA	Ambulatório 36,8 ± 6,4 Hospitalizados 90,12 ± 40,8
Hollenstein et al., 2001	Prospectivo	Voluntários saudáveis	Ciprofloxacino	2,85 mg/kg i.v. bolus	2,59 ± 1,06 (0,19 ± 0,09 mg/L/kg)	9,97 ± 5,64 <sup>a</sup> (0,44 ± 0,10 mg/L/kg)	3,02 ± 0,95	6,18 ± 1,70
Kees et al., 2011	Prospectivo	Obesos submetidos a cirurgia bariátrica	Moxifloxacino	400 mg/dia i.v.	NA	4,18 ± 1,77 mg/L	NA	43,7 ± 11,8
Luque et al., 2011	Relato de caso	Obeso crítico	Levofloxacino	750 mg q12 h infusão de 1,5 h	NA	8,68 mg/L	NA	143,27
Pai et al., 2014	Retrospectivo	Pacientes hospitalizados	Levofloxacino	1 g/dia infusão de 1 h ou oral	NA	NR	NA	90,7
Utrup et al., 2010	Relato de caso	Obeso crítico	Ciprofloxacino	800 mg q12 h i.v.	NA	13 mg/L	NA	192

\* V<sub>d</sub> = volume de distribuição; CL = *clearance*; IMC = índice de massa corporal; ASC = área sob a curva do perfil de concentração por tempo; NR = não relatado; NA = não se aplica. a = p < 0,05

**Tabela 2.** Resumo dos parâmetros farmacocinéticos das fluoroquinolonas incluídos na revisão (continuação).

Estudo	Fluoroquinolonas					
	Vd		CL		Pacientes	
	Não obesos	Obesos	Não obesos	Obesos	Não obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )	Obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )
Allard et al., 1993	219,03 ± 35,80 L (3,06 ± 0,31 L/kg)	269,17 ± 51,64 L <sup>a</sup> (2,46 ± 0,42 L/kg)	744,44 ± 120,51 mL/min	897,44 ± 159,7 mL/min <sup>a</sup>	11 (23,3 ± 2,4)	17 (36,4 ± 3,9)
Caldwell et al., 1994	NA	NR	NA	NR	NA	1 (226 kg)
Cook et al., 2011	NA	Ambulatório 79,4 ± 12,8 L Hospitalizados 82,7 ± 20,5 L	NA	NR	NA	Ambulatório 3 (37,4 ± 5,9) Hospitalizados 12 (54,8 ± 23,5)
Hollenstein et al., 2001	150,71 ± 33,36 L	144,26 ± 28,39 L	0,83 ± 0,21 L/min	0,76 ± 0,16 L/min	12 (19,8 ± 1,4)	12 (41,0 ± 7,8)
Kees et al., 2011	NA	165 ± 30 L (1,21 ± 0,16 L/kg)	NA	9,6 ± 2,0 L/h	NA	12 (48,9 ± 4,3)
Luque et al., 2011	NA	243,9 L (1,34 L/kg)	NA	10,47 L/h	NA	1 (56,2)
Pai et al., 2014	NA	NR	NA	11,6 L/h	NA	68 (45,5 ± 7,48)
Utrup et al., 2010	NA	90 L	NA	139 mL/min	NA	1 (53,7)

\* Vd = volume de distribuição; CL = *clearance*; IMC = índice de massa corporal; ASC = área sob a curva do perfil de concentração por tempo; NR = não relatado; NA = não se aplica. a = p < 0,05

### 7.3 Glicopeptídeos

Na revisão foram encontrados apenas artigos relacionados ao uso de vancomicina em obesos.

As alterações farmacocinéticas presentes na obesidade descritas para vancomicina são para ambos os parâmetros, CL e Vd (Blouin, 1982; Bauer, 1982). Blouin e colaboradores (1982) determinaram a farmacocinética da vancomicina após administração de 1 g por infusão de 40 min em 4 voluntários saudáveis não obesos e 6 pacientes obesos investigados de 3 a 4 h após cirurgia bariátrica. Observaram valores de Vd e CL aumentados nos pacientes obesos ( $43,0 \pm 9,9$  L vs  $28,9 \pm 3,6$  L e  $187,5 \pm 64,69$  mL/min vs  $80,78 \pm 11,28$  mL/min). Quando normalizados pelo peso corporal total, pacientes obesos e não obesos apresentam valores de Vd e CL similares, sugerindo que a dose de vancomicina deve ser baseada no peso corporal total, implicando em maiores doses totais para pacientes obesos. Em um estudo retrospectivo que incluiu pacientes que receberam vancomicina para infecção suspeita ou confirmada, Bauer e colaboradores (1998) observaram CL de vancomicina 2,5 vezes maior nos pacientes obesos em comparação com não obesos ( $197$  mL/min vs  $77$  mL/min, respectivamente). Estes achados podem ser explicados pela taxa de filtração glomerular aumentada encontrada nos pacientes obesos do estudo. Desse modo, os autores defendem o uso de regimes de doses iniciais baseadas no peso corporal total em pacientes obesos.

Em um estudo retrospectivo que envolveu 230 pacientes, o parâmetro farmacocinético da vancomicina mais influenciado pela obesidade foi o Vd (Vance-Bryan, 1993). De maneira semelhante, Adane e colaboradores (2015), em um estudo com 31 pacientes obesos (IMC  $49,5$  kg/m<sup>2</sup>) que estavam recebendo vancomicina para infecções por *Staphylococcus aureus*, encontraram que o peso corporal total e o CL<sub>cr</sub> influenciaram Vd e o CL, respectivamente. Contudo, o aumento do Vd não é proporcional ao aumento do peso corporal, como evidenciado por Hong e colaboradores (2015). Valores de Vd normalizado pelo peso foram menores em pacientes com obesidade mórbida comparados com pacientes obesos ( $0,32$  e  $0,68$  L/kg, respectivamente), demonstrando que a relação entre peso corporal e Vd é complexa e os cálculos das doses de ataque nestes pacientes devem ser feitos com cautela.

A dose de vancomicina recomendada para pacientes com função renal normal é de 15-20 mg/kg a cada 8-12 h, não excedendo 2 g/dose. Uma dose de ataque de 25-30 mg/kg deve ser considerada em pacientes críticos para atingir rapidamente as concentrações alvo (Morrill et al., 2015). Essas doses visam o alcance de concentrações de vale de 15-20 mg/L, necessárias para atingir ASC<sub>0-24h</sub>/MIC acima de 400 para MIC de 1 mg/L (Adane et al., 1993). No entanto, ainda não há um consenso sobre o melhor regime de doses para pacientes obesos. Em um estudo retrospectivo que envolveu 263 pacientes obesos (IMC  $33,1 \pm 2,4$  kg/m<sup>2</sup>) e 71 obesos mórbidos (IMC  $45,9 \pm 7,0$  kg/m<sup>2</sup>) com suspeita de pneumonia por *Staphylococcus aureus* e receberam tratamento com vancomicina, Morrill e colaboradores concluíram que a dose padrão de 30 mg/kg/dia pode ser apropriada para pacientes obesos, mas que pacientes obesos mórbidos podem exigir menores doses do que as calculadas baseadas no peso corporal para atingir as concentrações de vale de 15–20 mg/L. Sabendo dos possíveis benefícios de menores doses empíricas para pacientes

obesos, Reynolds e colaboradores (2012) avaliaram o desempenho de um regime de 10 mg/kg a cada 12 h ou 15 mg/kg a cada 24 h (15–20 mg/kg/dia) como dose de manutenção adotado para pacientes obesos em hospital de Orlando (USA). Com um total de 138 casos analisados, dos quais 74 receberam o regime de doses padrão de 15 mg/kg a cada 8–12 h (30–45 mg/kg/dia) e 64 receberam o novo regime proposto, a prevalência de concentrações de vale acima da desejada foi menor nos pacientes que receberam o novo regime de doses quando comparados com os pacientes que receberam o regime de 15 mg/kg a cada 8–12 h (18% vs 55%, respectivamente). Estes resultados evidenciam que pacientes obesos podem se beneficiar de um regime de doses diferente daquele geralmente recomendado para pacientes não obesos com função renal normal.

Esses resultados estão de acordo com um estudo retrospectivo de Richardson e colaboradores (2015), que demonstrou o aumento do IMC como modo de prever concentrações de vale maiores que 20 mg/mL. Estes achados demonstram a necessidade de estratégias alternativas para determinar a posologia da vancomicina e a necessidade de monitoramento terapêutico para otimizar as concentrações alvo para indivíduos obesos com infecções graves. Como alternativa a estes desafios nos regimes de doses em pacientes críticos e, até mesmo, obesos, o uso de infusão contínua tem sido indicado (Lin et al., 2016). Em estudo retrospectivo que incluiu pacientes críticos com obesidade, a utilização de infusão contínua de vancomicina baseada no peso corporal atingiu concentração sérica alvos e reduziu a exposição diária ao fármaco em comparação com pacientes não obesos (Lin et al., 2016).

Parece razoável a adoção de doses menores, baseadas no peso corporal em pacientes com obesidade em relação a pacientes não obesos, para, se necessário, posterior ajuste de doses baseando-se nos resultados do monitoramento terapêutico (Meng et al., 2017).

**Tabela 3.** Resumo dos parâmetros farmacocinéticos dos glicopeptídeos incluídos na revisão.

**Glicopeptídeos - Vancomicina**

Estudo	Tipo de estudo	População de Estudo	Dose	ASC (mg.h/L)		Vd		CL		Pacientes	
				Não obesos	Obesos	Não obesos	Obesos	Não obesos	Obesos	Não obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )	Obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )
Adane et al., 2015	Prospectivo	Pacientes hospitalizados com infecção <i>S. aureus</i> (suspeita ou confirmada)	4 g/dia infusão 1 h	NA	582,9	NA	0,51 L/kg	NA	6,54 L/h	NA	31 (49,5)
Bauer et al., 1998	Retrospectivo	Pacientes hospitalizados	1938 mg q8h ou 954 mg q12h infusão de 1h	NR	NR	46 ± 16 L (0,32 L/kg)	52 ± 13 L (0,68 L/kg)	77 mL/min (1,1 mL/min/kg)	197 mL/min <sup>a</sup> (1,2 mL/min/kg)	24 (68,6 kg)	24 (165 ± 46 kg)
Blouin et al., 1982	Prospectivo	Obesos hospitalizados e voluntários saudáveis	1 g infusão de 40 min	NR	NR	28,9 ± 3,6L (0,26 L/kg)	43,0 ± 9,9 L (0,39 L/kg)	80,78 ± 11,28 mL/min (1,112 ± 0,16 mL/min/kg)	187,5 ± 64,69 mL/min (1,085 ± 0,071 mL/min/kg)	4 (Peso corporal 65,9 a 89,1 kg)	6 (Peso corporal 111,4 a 226,4 kg)
Hong et al., 2015	Prospectivo	Pacientes hospitalizados	15 mg/kg máx. 3 g infusão	NA	NR	NA	IMC 30-39.9 kg/m <sup>2</sup> (0,739 ± 0,266 L/kg) e IMC > 40 kg/m <sup>2</sup> (0,481 ± 0,154 L/kg)	NA	5,67 L/h	NA	150 (59)
Lin et al., 2016	Retrospectivo	Pacientes críticos	Dose máx. 4,25 g/kg infusão contínua 15 mg/kg	480 ± 91,0	488 ± 91,5	NR	NR	6,64 ± 3,33 L/h	6,16 ± 3,47 L/h	26 (24,9 ± 3,16)	26 (41,0 ± 8,12)
Richardson et al., 2015	Retrospectivo	Pacientes hospitalizados	máx. 2 g q8 h ou 12 h	NA	NR	50,4 ± 9,3 L	74,4 ± 14,5 L <sup>a</sup>	4,4 ± 1,4 L/h	4,7 ± 1,3 L/h	71 (23,9 ± 3,1)	37 (36,7 ± 6,4)

\* Vd = volume de distribuição; CL = clearance; IMC = índice de massa corporal; ASC = área sob a curva do perfil de concentração por tempo; NR = não relatado; NA = não se aplica. a = p < 0,05

## 7.4 Aminoglicosídeos

Grande parte dos estudos de farmacocinética de aminoglicosídeos em obesos foi conduzida antes dos anos 2000. A grande maioria deles sugere que o Vd destes antimicrobianos encontra-se aumentado nessa população. Em estudo conduzido em 1977 em voluntários saudáveis (13 obesos e 13 não obesos), Schwatz e colaboradores (1978) investigaram a farmacocinética da tobramicina e da gentamicina. Os autores encontraram que o Vd de ambos os fármacos é aumentado nos pacientes obesos e sugerem que, para ambos os fármacos, o Vd dos pacientes obesos que melhor se correlaciona com o dos não obesos pode ser calculado utilizando peso corporal ideal (IBW) + 40% do excesso de peso, que pode ser calculado como peso corporal total menos peso corporal ideal (TBW – IBW). Conclusões semelhantes foram realizadas em outros estudos envolvendo tobramicina, gentamicina e amicacina (Blouin, 1979; Sketris, 1981; Traynor, 1995), o que levou a adoção dessa regra para ajuste de doses em pacientes obesos submetidos a monitoramento terapêutico.

Estudo envolvendo pacientes obesos e não obesos recebendo tratamento com gentamicina, tobramicina ou amicacina para pneumonia, sepse, infecções do trato urinário e infecções de ferida, CL e Vd foram encontrados aumentados nos pacientes obesos e exigiram maiores doses diárias (gentamicina 540 mg/dia vs 380 mg/dia; tobramicina 690 mg/dia vs 420 mg/dia; amicacina 1970 mg/dia vs 1420 mg/dia). No entanto, como o aumento de CL e Vd foi proporcional, a meia-vida desses fármacos não foi alterada e, sendo assim, o intervalo entre doses foi igual para ambos os grupos de pacientes (Bauer et al., 1983).

Sabendo da alteração do Vd de aminoglicosídeos na obesidade, faz-se necessário determinar qual a melhor maneira de prever a dose para esses pacientes: uso de peso corporal total, uso de peso corporal com acréscimo de 40% em relação a massa gorda. No entanto, estudos mais recentes não chegam a um acordo sobre o melhor marcador de peso corporal a ser utilizado para prever o Vd destes pacientes. Em estudo retrospectivo de Pai e colaboradores (2011), que reuniu dados de 497 casos de tobramicina e 1576 casos de gentamicina, os autores procuraram uma abordagem simplificada para determinar a dose de aminoglicosídeos para amplo faixa de peso corporal (abaixo do peso ideal até obesidade). Os autores concluíram que peso corporal magro é um bom índice para Vd de aminoglicosídeos. No entanto, Ross e colaboradores (2013), também em análise retrospectiva de pacientes com obesidade mórbida, concordam com os estudos anteriores, em que o uso do fator de correção de 0,4 [IBW + 40% (TBW-IBW)] permanece o mais adequado para cálculos de doses em pacientes obesos.

De maneira geral, é possível concluir que pacientes obesos apresentam maiores valores de Vd para os aminoglicosídeos em comparação com sujeitos não obesos. No entanto, a melhor abordagem para o ajuste de doses desses antimicrobianos nesses pacientes ainda não está bem definida. O monitoramento terapêutico é aconselhado para alcance de desfechos clínicos favoráveis.

**Tabela 4.** Resumo dos parâmetros farmacocinéticos dos aminoglicosídeos incluídos na revisão.

Aminoglicosídeos						
Estudo	Tipo de estudo	População de Estudo	Fármaco	Dose	C <sub>máx</sub>	
					Não obesos	Obesos
Bauer et al., 1983	Prospectivo	Pacientes hospitalizados, alguns críticos	Gentamicina	540 mg/dia obesos e 380 mg/dia não obesos infusão de 1 h	NR	NR
Bauer et al., 1983	Prospectivo	Pacientes hospitalizados, alguns críticos	Tobramicina	690mg/dia obesos e 420 mg/dia não obesos infusão de 1 h	NR	NR
Bauer et al., 1983	Prospectivo	Pacientes hospitalizados, alguns críticos	Amicacina	1970 mg/dia obesos e 1420 mg/dia não obesos infusão de 1 h	NR	NR
Blouin et al., 1979	Prospectivo	Obesas mórbidas saudáveis	Tobramicina	120 mg i.v.	NA	8,80 ± 2,80 mg/L
Leader et al., 1994	Prospectivo	Pacientes hospitalizados	Gentamicina	Infusão de 30 min	NR	NR
Pai et al., 2011	Retrospectivo	Pacientes hospitalizados	Gentamicina	20 a 320 mg infusão de 30 min	NR	NR
Pai et al., 2011	Retrospectivo	Pacientes hospitalizados	Tobramicina	35 a 400 mg infusão de 30 min	NR	NR
Schwartz et al., 1978	Prospectivo	Voluntários saudáveis	Gentamicina	1 mg/kg máx 120 mg infusão 20 min	2,8 ± 0,7 mg/L	3,4 ± 0,9 mg/L
Schwartz et al., 1978	Prospectivo	Voluntários saudáveis	Tobramicina	1 mg/kg máx 120 mg infusão 20 min	2,3 ± 0,3 mg/L	2,9 ± 0,6 mg/L
Sketris et al., 1981	Prospectivo	Pacientes obstétricas ou ginecológicas, recebendo tratamento para infecções	Gentamicina	Infusão de 60 min	NR	NR
Traynor et al., 1995	Retrospectivo	Pacientes hospitalizados	Gentamicina e Tobramicina	2 mg/kg	NR	NR

**Tabela 4.** Resumo dos parâmetros farmacocinéticos dos aminoglicosídeos incluídos na revisão (continuação).

Estudo	Vd		CL		Pacientes	
	Não obesos	Obesos	Não obesos	Obesos	Não obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )	Obesos (IMC kg/m <sup>2</sup> )
Bauer et al., 1983	17,01 L (0,25 L/kg)	22,31 L <sup>a</sup> (0,17 L/kg)	96,9 mL/min (1,31 mL/min/kg)	135,8 mL/min <sup>a</sup> (1,02 mL/min/kg)	12 (73,2 ± 7,5 kg)	12 (138,3 ± 15,2 kg)
Bauer et al., 1983	18,31 L (0,26 L/kg)	29,01 L (0,19 L/kg)	101,3 mL/min (1,43 mL/min/kg)	162,4 mL/min (1,11 mL/min/kg)	10 (71,0 ± 8,5 kg)	10 (151,1 ± 17,2 kg)
Bauer et al., 1983	18,61 L (0,26 L/kg)	26,81 L (0,18 L/kg)	99,2 mL/min (1,37 mL/min/kg)	101,3 mL/min (1,07 mL/min/kg)	8 (72,4 ± 4,2 kg)	8 (147,3 ± 16,3 kg)
Blouin et al., 1979	NA	24,5 ± 2,85 L	NA	106,3 ± 15,57 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	NA	9 (124,5 ± 19,5 kg)
Leader et al., 1994	16,7 ± 4,4 L	18,2 ± 4,7 L	66,9 ± 23,8 mL/min	77,2 ± 28,8 mL/min	100 (23,0)	100 (31,8)
Pai et al., 2011	0,35 ± 0,11 L/kg	Sobrepeso 0,32 ± 0,10 L/kg <sup>a</sup> Obeso 0,27 ± 0,10 L/kg <sup>a</sup>	NR	NR	679 (22,0 ± 1,79)	Sobrepeso 428 (27,2 ± 1,39) Obeso 298 (35,8 ± 6,69)
Pai et al., 2011	0,35 ± 0,11 L/kg	Sobrepeso 0,33 ± 0,10 L/kg Obeso 0,30 ± 0,11 L/kg <sup>a</sup>	NR	NR	249 (22,0 ± 1,70)	Sobrepeso 110 (27,2 ± 1,48) Obeso 91 (34,4 ± 3,99)
Schwartz et al., 1978	13,36 ± 2,6 L (244 ± 29 mL/kg)	19,20 ± 4,8 L <sup>a</sup> (185 ± 27 mL/kg)	NR	NR	6 (19,6)	6 (36,7)
Schwartz et al., 1978	17,0 ± 3,3 L (294 ± 34 mL/kg)	19,21 ± 4,2 L <sup>a</sup> (232 ± 52 mL/kg)	NR	NR	7 (61,3)	7 (61,3)
Sketris et al., 1981	10,0 ± 2,9 L (0,19 ± 0,06 L/kg)	13,3 ± 4,7 L <sup>a</sup> (0,15 ± 0,04 L/kg)	NR	NR	30	30
Traynor et al., 1995	24,3 ± 8,4 L (0,33 ± 0,11 L/kg)	26,8 ± 11,2 L <sup>a</sup> (0,29 ± 0,13 L/kg)	75,9 ± 38,3 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	73,4 ± 36,1 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	1119 (23,0 ± 2,1)	524 (34,0 ± 8,2)

\* Vd = volume de distribuição; CL = *clearance*; IMC = índice de massa corporal; ASC = área sob a curva do perfil de concentração por tempo; NR = não relatado; NA = não se aplica. a = p < 0,05

## 8. Considerações Finais

Com o crescente aumento da população obesa mundial, a obesidade também se tornou mais prevalente no universo de pacientes críticos. Como resultado, o manejo de pacientes com obesidade tem se tornado assunto de grande importância. Tendo em vista a aumentada suscetibilidade destes pacientes a infecções, e o conseqüente aumento do uso de antimicrobianos, maior atenção tem sido dada para a melhor abordagem terapêutica destes fármacos nesta população, tendo em vista os desafios que estes pacientes apresentam na prática clínica.

Antimicrobianos que causam morte bacteriana tempo dependente são mais afetados pelo aumento no CL, com impacto direto na sua eficácia. No caso da maioria dos  $\beta$ -lactâmicos, como demonstrado, o CL dos pacientes obesos encontra-se aumentado. No entanto, as implicações dessas alterações sobre o desfecho clínico ainda não estão bem esclarecidas. Além desta classe, o CL dos glicopeptídeos também parece estar alterado nesta população, com conseqüências diretas na determinação de doses destes pacientes. As potenciais conseqüências de intoxicação por este medicamento são graves, sendo que maiores concentrações de vale estão associadas com maior risco de nefrotoxicidade. Sabendo disso, melhores estratégias de dosagem nestes pacientes tornam-se necessárias e a literatura mostra que as pesquisas têm crescido nesse tema nos últimos anos.

No caso oposto, antimicrobianos que causam morte bacteriana concentração dependente são mais afetados por alterações no Vd. Aminoglicosídeos apresentam aumento de Vd em pacientes obesos, sendo necessárias maiores doses nestes pacientes em comparação com pacientes não obesos. No entanto, a melhor abordagem para determinação de doses nestes pacientes ainda é uma questão em debate entre os clínicos. Aumento no Vd também foi encontrado em algumas fluoroquinolonas, impactando em menores  $C_{máx}$  em pacientes obesos. Porém, é válido salientar que essas alterações não foram encontradas em todos os antimicrobianos estudados desta classe, não sendo possível fazer generalizações.

De modo geral, um conjunto de características físico-químicas do fármaco e fisiológicas do indivíduo são determinantes do perfil farmacocinético de um medicamento. Portanto, é improvável que alterações farmacocinéticas de um antimicrobiano em específico possam ser utilizadas para prever mudanças em outros agentes da mesma classe (Cheatham et al., 2014; Payne e Hall, 2014). Sendo assim, é evidente a necessidade do estudo do perfil farmacocinético e da penetração tecidual de cada antimicrobiano em pacientes obesos para possibilitar o ajuste adequado de doses, quando esse se fizer necessário.

Finalmente cabe salientar que a investigação da penetração tecidual dos antimicrobianos deve ser realizada em pacientes obesos infectados, pois as alterações da obesidade associada à alteração de distribuição devido à infecção/inflamação associada podem levar a resultados distintos dos observado em pacientes obesos sem infecção.

## 9. Referências

Adane, E. D.; Herald, M.; Koura, F. Pharmacokinetics of vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed *Staphylococcus aureus* infections. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 35, n. 2, p. 127-139, 2015.

Allard, S.; Kinzig, M.; Boivin, G.; Sörgel, F.; LeBel, M. Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 54, n. 4, p. 368-373, 1993.

Alobaid, A. S.; Brinkmann, A.; Frey, O. R.; Roehr, A. C.; Luque, S.; Grau, S.; Wong, G.; Abdul-Aziz, M.; Roberts, M. S.; Lipman, J.; Roberts, J. A. What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 3, p. 696-702, 2015.

Alobaid, A. S.; Hites, M.; Lipman, J.; Taccone, F. S.; Roberts, J. A. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 46, n. 4, p. 259-268, 2016.

Alobaid, A. S.; Wallis, S. C.; Jarrett, P.; Starr, T.; Stuart, J.; Lassig-Smith, M.; Mejia, J. L. O.; Roberts, M. S.; Roger, C.; Udy, A. A.; Lipman, J.; Roberts, J. A. Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Nonobese, Obese, and Morbidly Obese Critically Ill Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 3, p. e01276-16, 2017.

Alobaid, A. S.; Wallis, S. C.; Jarrett, P.; Starr, T.; Stuart, J.; Lassig-Smith, M.; Mejia, J. L. O.; Roberts, M. S.; Lipman, J.; Roberts, J. A. Effect of Obesity on the Population Pharmacokinetics of Meropenem in Critically Ill Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 8, p. 4577-4584, 2016.

Arabi, Y.M.; Dara, S.I.; Tamim, H.M.; Rishu, A.H.; Bouchama, A.; Khedr, M.K.; Feinstein, D.; Parrilo, J.E.; Wood, K.E.; Kenan, S.P.; Zanotti, S.; Martinka, G.; Kumar, A.; Kumar, A. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. **Critical Care**, v. 17, n. 2, p. 1, 2013.

Ascenzi, P.; Fanali, G.; Fasano, M.; Pallottini, V.; Trezza, V. Clinical relevance of drug binding to plasma proteins. **Journal of Molecular Structure**, v. 1077, p. 4-13, 2014.

Asín-Pietro, E.; Rodríguez-Gascón, A.; Isla, A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agentes. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 21, n. 5, p. 319-329, 2015.

Barbour, A.; Schimdt, S.; Rout, W. R.; Ben-David, K.; Burkhardt, O.; Derendorf, H. Soft tissue penetration of cefuroxime determined by clinical microdialysis in morbidly obese patients undergoing abdominal surgery. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 34, n. 3, p. 231-235, 2009.

- Barras, M.; Legg, A. Drug dosing in obese adults. **Australian Prescriber**, v. 40, n. 5, p. 189-193, 2017.
- Bauer, L. A.; Black, D. J.; Lill, J. S. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. **European journal of clinical pharmacology**, v. 54, n. 8, p. 621-625, 1998.
- Bauer, L. A.; Edwards, W. A. D.; Dellinger, E. P.; Simonowitz, D. A. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. **European journal of clinical pharmacology**, v. 24, n. 5, p. 643-647, 1983.
- Bishara, J.; Farah, R.; Mograbi, J.; Khalaila, W.; Abu-Elheja, O.; Mahamid, M.; Nseir, W. Obesity as a Risk Factor for *Clostridium difficile* Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v57, n. 4, p. 489-493, 2013.
- Blot, S. I.; Pea, F.; Lipman, J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 77, p. 3–11, 2014.
- Blouin, R. A.; Bauer, L. A.; Miller, D. D.; Record, K. E.; Griffen, W. O. Jr. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 21, n. 4, p. 575-580, 1982.
- Blouin, R. A.; Mann, H. J.; Griffen, W. O.; Bauer, L. A.; Record, K. E. Tobramycin pharmacokinetics in morbidly obese patients. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, n. 4, p. 508-512, 1979.
- Blouin, R. A.; Warren, G. W. Pharmacokinetic Considerations in Obesity. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 1, p. 1-7, 1999.
- Bochicchio, G. V.; Joshi, M.; Bochicchio, K.; Nehman, S.; Tracy, K.; Scalea, T. M. Impact of Obesity in the Critically Ill Trauma Patient: A Prospective Study. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 203, n. 4, p. 533–538, 2006.
- Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: Ciclos de vida. Brasil e Grandes Regiões. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94522.pdf>> Disponível em: 20 de junho de 2018.
- Bratzler, D. W.; Dellinger, E. P.; Olsen, K. M.; Perl, T. M.; Auwaerter, P. G.; Bolon, M. K.; Fish, D. N.; Napolitano, L. M.; Sawyer, R. G.; Slain, D.; Steiberg, J. P.; Weinstein, R. A. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 70, n. 3, p.195-283, 2013.
- Bray, G. A. Medical Consequences of Obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2583–2589, 2004.

Brill, M. J. E.; Diepstraten, J.; van Rongen, A.; van Kralingen, S.; van den Anker, J. N.; Knibbe, C. A. J. Impact of Obesity on Drug Metabolism and Elimination in Adults and Children. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 51, n. 5, p. 277-304, 2012.

Brill, M. J.; Houwink, A.P.; Schmidt, S.; Van Dongen, E. P. A.; Hazebroek, E. J.; van Ramshordt, B.; Deneer, V. H.; Mouton, J. W.; Knibbe, C. A. J. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 69, n. 3, p. 715-723, 2014.

Brunetti, L.; Kagan, L.; Forrester, G.; Aleksunes, L. M.; Lin, H.; Buyske, S.; Nahass, R. G. Cefoxitin Plasma and Subcutaneous Adipose Tissue Concentration in Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy. **Clinical Therapeutics**, v. 38, n. 1, p. 204-210, 2016.

Caldwell, J. B.; Nilsen, A. K. Intravenous ciprofloxacin dosing in a morbidly obese patient. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 28, n. 6, p. 806, 1994.

Campbell, K. T.; Rosenberger, L. H.; Politano, A. D.; Hranjec, T.; Sawyer, R. G. Management of Infectious Complications in the Critically Ill Obese Patient. In: El Solh, A. A. (Ed). **Critical Care Management of the Obese Patient**. 1.ed. Ames:Wiley-Blackwell, 2012. p. 84-92.

CDC. **Cancer and obesity**. 2017. <<https://www.cdc.gov/vitalsigns/obesity-cancer/index.html>>. Disponível em: 20 de maio de 2018.

Charani, E.; Gharbi, M.; Frost, G.; Drumright, L.; Holmes, A. Antimicrobial therapy in obesity: a multicentre cross-sectional study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 10, p. 2906-2912, 2015.

Cheatham, S. C.; Fleming, M. R.; Healy, D. P.; Chung, E. K.; Shea, K. M.; Humphrey, M. L.; Kays, M. B. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in morbidly obese patients hospitalized in an intensive care unit. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 54, n.3, p. 324-330, 2014.

Cheatman, S. C.; Fleming, M. R.; Healy, D. P.; Chung, C. E. K.; Shea, K. M.; Humphrey, M. L.; Kays, M. B. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients. **International Journal of Antimicrobial Agents**, c. 41, n. 1, p. 52-56, 2013.

Chen, M.; Nafziger, A.N.; Drusano, G.L.; Ma, L.; Bertino, J.S. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 4, p. 1222-1227, 2006.

Chen, X.; Brathwaite, C. E. M.; Barkan, A.; Hall, K.; Chu, G.; Cherasard, P.; Wang, S.; Nicolau, D. P.; Islam, S.; Cunha, B. A. Optimal Cefazolin Prophylactic Dosing for Bariatric Surgery: No Need for Higher Doses or Intraoperative Redosing. **Obesity Surgery**, v. 27, n. 3, p. 626-629, 2016.

Cheymol, G. Effects of Obesity on Pharmacokinetics: Implications for Drug Therapy. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 39, n. 3, p. 215-231, 2000.

FAO/OPS. Chile. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) o de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). América latina y el caribe: panorama de la seguridad alimentaria y nutricional. Santiago, Chile: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y la Organización Panamericana de la Salud; 2017 <<http://www.fao.org/3/a-i6747s.pdf>> Disponible em: 20 de maio de 2018.

Cho, S.; Yoon, I.; Kim, D. Obesity-related physiological changes and their pharmacokinetic consequences. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 43, n. 3, p. 161-169, 2013.

Chung, E. K.; Cheatham, S. C.; Flemin, M. R.; Healy, D. P.; Shea, K. M.; Kays, M. B. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Piperacillin and Tazobactam Administered by Prolonged Infusion in Obese and Nonobese Patients. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 55, n. 8, p. 899-908, 2015.

Chung, E. K.; Cheatham, S. C.; Fleming, M. R.; Healy, D. P.; Kays, M. B. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in nonobese, obese, and morbidly obese patients. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 57, n. 3, p. 356-368, 2017 A.

Chung, E. K.; Fleming, M. R.; Cheatham, S. C.; Kays, M. B. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Doripenem in Obese, Hospitalized Patients. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 51, n. 3, p. 209-218, 2017 B.

Cook, A. M.; Martin, C.; Adams, V. R.; Morehead, R. S. Pharmacokinetics of intravenous levofloxacin administered at 750 milligrams in obese adults. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 7, p. 3240-3243, 2011.

Deman, H.; Verhaegen, J.; Willems, L.; Spriet, I. Dosing of piperacillin/tazobactam in a morbidly obese patient. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 3, p. 782-783, 2012.

Dobner, J.; Kaser, S. Body mass index and the risk of infection – from underweight to obesity. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 1, p. 24-28, 2018.

Dossett, L.A.; Heffernan, D.; Lightfoot, M.; Collier, B.; Diaz, J.J.; Sawyer, R.G.; May, A.K. Obesity and Pulmonary Complications in Critically Injured Adults. **Chest**, v. 134, n. 5, p. 974-980, 2008.

Evans, J.D.; Udeani, G.; Cole, P.; Friedland, H.D. Ceftaroline fosamil for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections in obese patients. **Postgraduate medicine**, v.126, n. 5, p. 128-134, 2014.

Falagas, M. E.; Kompoti, M. Obesity and Infection. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 6, n. 7, p. 438-446, 2006.

Frat, J.; Gissot, V.; Ragot, S.; Desachy, A.; Runge, I.; Lebert, C.; Robert, R. Impact of obesity in mechanically ventilated patients: a prospective study. **Intensive Care Medicine**, v. 34, n. 11, p. 1991-1998, 2008.

Fruh, S. M. Obesity: Risk factors, complication, and strategies for suitable long-term weight management. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 29, n.1, p. 3-14, 2017.

Gallagher, E. J. e LeRoith, D. 2015. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. **Physiological Reviews**, v. 95, n. 3, p. 727-748, 2015.

Gerchman, F.; Tong, J.; Utschneider, K. M.; Zraika, S.; Udayasankar, J.; McNeely, M. J.; Carr, D. B.; Leonetti, D. L.; Young, B. A.; Boer, I. H.; Boyko, E. J.; Fujimoto, W. Y.; Kahn, S. E. Body Mass Index Is Associated with Increased Creatinine Clearance by a Mechanism Independent of Body Fat Distribution. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n. 10, p. 3781-3788, 2009.

Giles, K.A.; Hamdan, A. D.; Pomposelli, F. B.; Wyers, M. C.; Siracuse, J. J.; Schermerhorn, M. L. Body Mass Index: Surgical Site Infections and Mortality After Lower Extremity Bypass from the National Surgical Quality. **Annals of Vascular Surgery**, v. 24, n. 1, p. 48-56, 2010.

Hall, J. E. Henegar, J. R.; Dwyer, T. M.; Liu, J.; da Silva, A. A.; Kuo, J. J.; Tallam, L. Is Obesity a Major Cause of Chronic Kidney Disease? **Advances in Renal Replacement Therapy**, v. 11, n. 1, p. 41-54, 2004.

Han, P.Y.; Duffull, S.B.; Kirkpatrick, C.M.J.; Green, B. Dosing in Obesity: A Simple Solution to a Big Problem. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 82, n. 5, p. 505-508, 2007.

Hanley, M. J.; Abernethy, D. R.; Greenblatt, D. J. Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Drugs in Humans. **Clinical Pharmacokinetic**, v. 49, n. 2, p. 71-87, 2010.

Harpsøe, M. C.; Nielsen, N. M.; Friss-Møller, N.; Andersson, M.; Wohlfahrt, J.; Linneberg, A.; Nohr, E. A.; Jess, T. Body Mass Index and Risk of Infections Among Women in the Danish National Birth Cohort. **American Journal of Epidemiology**, v. 183, n. 11, p. 1008–1017, 2016.

Hites, M.; Taccone, F. S. Dosing in Obese Critically Ill Patients. In: Udy, A. A.; Roberts, J. A.; Lipman, J. (Ed). **Antibiotic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Considerations in the Critically Ill**. 1 ed. Singapura: Springer Nature, 2018, p. 47-72.

Hites, M.; Taccone, F. S.; Wolff, F.; Cotton, F.; Beumier, M.; Backer, D. D.; Roisin, S.; Lorent, S.; Surin, R.; Seyler, L.; Vicent, J.; Jacobs, F. Case-Control Study of Drug Monitoring of  $\beta$ -Lactams in Obese Critically Ill Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 2, p. 708-715, 2013.

Hites, M.; Taccone, F. S.; Wolff, F.; Maillart, E.; Beumier, M.; Surin, R.; Cotton, F.; Jacobs, F. Broad-spectrum  $\beta$ -lactams in obese non-critically ill patients. **Nutrition and Diabetes**, v. 4, n. 6, p. 1-7, 2014.

Ho, V.P.; Nicolau, D.P.; Dakin, G.F.; Pomp, A.; Rich, B. S.; Towe, C. W.; Barie, P. S. Cefazolin dosing for surgical prophylaxis in morbidly obese patients. **Surgical infections**, v. 13, n. 1, p. 33-37, 2012.

Hollenstein, U. M.; Brunner, M.; Schmid, R.; Müller, M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. **International Journal of Obesity**, v. 25, n. 3, p. 354-358, 2001.

Hong, J.; Krop, L.C.; Johns, T.; Pai, M. P. Individualized Vancomycin Dosing in Obese Patients: A Two-Sample Measurement Approach Improves Target Attainment. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 35, n. 5, p. 455-463, 2015.

Hruby, A; Hu, F. B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 7, p. 673-689, 2015.

Humphreys, H.; Becker, K.; Dohmen, P.M.; Petrosillo, N.; Spencer, M.; van Rijen, M.; Wechsler-Fördös, A.; Pujol, M.; Dubouix, A.; Garau, J. *Staphylococcus aureus* and surgical site infections: benefits of screening and decolonization before surgery. **Journal of Hospital Infection**, v. 94, n. 3, p. 295-304, 2016.

Hursting, S. D.; Dunlap, S. M. Obesity, metabolic dysregulation, and cancer: A growing concern and an inflammatory (and microenvironmental) issue. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1271, n. 1, p. 82-87, 2012.

Huttunen, R.; Syrjänen, J. Obesity and the risk and outcome of infection. **International Journal of Obesity**, v. 37, p. 333-340, 2013.

Jain, R.; Chung, S.M.; Jain, L.; Khurana, M.; Lau, J. E.; Vaidyanathan, J.; Zadezensky, I.; Choe, S.; Sahajwalla, C. G. Implications of Obesity for Drug Therapy: Limitations and Challenges. **Clinical pharmacology and Therapeutics**, v. 90, n. 1, p. 77-89, 2011.

Jarrell, A. S.; Kruer, R. M.; Johnson, D.; Lipsett, P. A. Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. **Surgical Infections**, v. 16, n. 4, p. 375-379, 2015.

Joffe, A.; Wood, K. Obesity in critical care. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 20, n. 2, p. 113-118, 2007.

Jung, B.; Mahul, M.; Breilh, D.; Legeron, R.; Signe, J.; Jean-Pierre, H.; Uhlemann, A.; Molinari, N.; Jaber, S. Repeated Piperacillin-Tazobactam Plasma Concentration Measurements in Severely Obese Versus Nonobese Critically Ill Septic Patients and the Risk of Under- and Overdosing. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 5, p. 470-478, 2017.

Justo, J.A.; Mayer, S.M.; Pai, M.P.; Soriano, M. M.; Danziger, L.H.; Novak, R. M.; Rodvold, K. A. Pharmacokinetics of ceftaroline in normal body weight and obese (classes I, II, and III) healthy adult subjects. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.59, n. 7, p. 3956-3965, 2015.

Kabon, B.; Nagele, A.; Reddy, D.; Eagon, C.; Fleshman, J. W.; Sessler, D. I.; Kurz, A. Obesity Decreases Perioperative Tissue Oxygenation. **Anesthesiology**, v. 100, n. 2, p. 274-280, 2004.

Kahn, S. E.; Hull, R. L.; Utzschneider, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 840-846, 2006.

Kaspersen, K. A.; Pedersen, O. B.; Petersen, M.S.; Hjalgrim, H.; Rostgaard, K.; Møller, B.K.; Juul-Sørensen, C.; Kotzé, S.; Dinh, K.M.; Erikstrup, L.T.; Sørensen, E.; Thømer, L.W.; Burgdorf, K.S.; Ullum, H.; Erikstruo, C. Obesity and Risk of Infection – Results from the Danish Blood Donor. **Epidemiology**, v. 26, n. 4, p. 580-589, 2015.

Kays, M. B.; Fleming, M. R.; Cheatham, S. C.; Chung, E. K.; Juenke, J. M.. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of doripenem and meropenem in obese patients. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, n. 2, p. 178-186, 2013.

Kees, M. G.; Weber, S.; Kees, F.; Horbach, T. Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and tissue of morbidly obese patients. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 66, n. 10, p. 2330-2335, 2011.

King, P.; Mortensen, E. M.; Bollinger, M.; Restrepo, M. L.; Copeland, L. A.; Pugh, M. J. V.; Nakashima, B.; Anzueto, A.; Noël, P.H. Impact of obesity on outcomes for patients hospitalised with pneumonia. **The European Respiratory Journal**, v. 41, n. 4, p. 929-934, 2013.

Kornum, J. B.; Nørgaard, M.; Dethledsen, C.; Due, K. M.; Thomsen, R. W.; Tjønneland, A.; Sørensen, H. T.; Overvad, K. Obesity and risk of subsequent hospitalization with pneumonia. **European Respiratory Journal**, v. 36, p. 1330-1336, 2010.

Kram, J. J. F.; Greer, D. M.; Cabrera, O.; Burlage, R.; Forgie, M. M.; Siddiqui, D. S. Does current cefazolin dosing achieve adequate tissue and blood concentrations in obese women undergoing cesarean section? **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 210, p. 334-341. 2017.

Kundravi, R. M. Meeting the Challenges Associated with Morbidly Obese Patients. **Pennsylvania Patient Safety Authority**, v. 7, n. 4, p. 155-156, 2010.

Leader, W. G.; Tsubaki, T.; Chandler, M. H. H. Creatinine-clearance estimates for predicting gentamicin pharmacokinetic values in obese patients. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 51, n. 17, p. 2125-2130, 1994.

Levison, M. E.; Levison, J. H. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibacterial Agents. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 23, n. 4, p. 791-815, 2009.

Leykin, Y.; Miotto, L.; Pellis, T. Pharmacokinetic considerations in the obese. **Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology**, v. 25, n. 1, p. 27-36, 2011.

Lin, H.; Yeh, D. D.; Levine, A. R. Daily vancomycin dose requirements as a continuous infusion in obese versus non-obese SICU patients. **Critical Care**, v. 20, n. 1, 2016.

Luque, S.; Grau, S.; Valle, M.; Colino, C. I.; Ferrer A. Levofloxacin weight-adjusted dosing and pharmacokinetic disposition in a morbidly obese patient. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 66, n. 7, p. 1653-1654, 2011.

Machado, F. R.; Cavalcanti, A. B.; Bozza, F. A.; Ferreira, E. M.; Carrara, F. S. A.; Sousa, J. L.; Caixeta, N.; Salomao, R.; Angus, D. C.; Azevedo, L. C. P. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1180-1189, 2017.

Mandell, L. A.; Wunderink, R. G.; Anzueto, A.; Bartlett, J. G.; Campbell, D.; Dean, N. C.; Dowell, S. F. Jr.; File, T. M.; Musher, D. M.; Niederman, M. S.; Torres, A.; Whitney, C. G. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 2, p. S27-72, 2007.

Mayr, F. B.; Yende, S.; Andus, D.C. Epidemiology of severe sepsis. **Virulence**, v. 5, n. 1, p. 4-11, 2014.

McClellan, K.M.; Kee, F.; Young, I.S.; Elborn, J.S. Obesity and the lung: 1. Epidemiology. **Thorax**, v. 63, n. 7, p. 649-654, 2008.

Meng, L.; Mui, E.; Holubar, M. K.; Deresinski, S. C. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. **Pharmacotherapy**, v. 37, n. 11, p. 1415-1431, 2017.

Mermel, L. A.; Allon, M.; Bouza, M.; Craven, D. E.; Flynn, P.; O'Grady, N. P.; Raad, I. I.; Rijnders, B. J. A.; Sherertz, R. J.; Warren, D. K. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, n. 1, p. 1-45, 2009.

Mica, L.; Keller, C.; Vomela, J.; Trentz, O.; Plecko, M.; Keel, M.J. Obesity and overweight as a risk factor for pneumonia in polytrauma patients: A retrospective cohort study. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 75, n. 4, p. 693-698, 2013.

Morrill, H. J.; Caffrey, A. R.; Noh, E.; LaPlante, K. L. Vancomycin Dosing Considerations in a Real-World Cohort of Obese and Extremely Obese Patients. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 35, n. 9, p. 869-875, 2015

Mullen, J.T.; Davenport, D.L.; Hutter, M.M.; Hosokawa, P.W.; Henderson, W.G.; Khuri, S.F.; Moorman, D.W. Impact of Body Mass Index on Perioperative Outcomes in Patients Undergoing Major Intra-abdominal Cancer Surgery. **Annals of Surgical Oncology**, v. 15, n. 8, p. 2164-2172, 2008.

Natália Gava Girondi. Avaliação da Influência da Obesidade na Penetração Subcutânea e Pulmonar da Clindamicina. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2017.

National Cancer Institute. **Obesity and Cancer**. 2017. <<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet>>. Disponível em: 20 de maio de 2018.

Newell, M. A.; Bard, M. R.; Goettler, C. E.; Toschlog, E. A.; Schenarts, P. J.; Sagraves, S. G.; Holbert, D.; Pories, W. J.; Rotondo, M. F. Body Mass Index and Outcomes in Critically Injured Blunt Trauma Patients: Weighing the Impact. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 204, n. 5, p. 1056-1061, 2007.

Newman, D.; Scheetz, M. H.; Adeyemi, O. A.; Montevecchi, M.; Nicolau, D. P.; Noskin, G. A.; Postelnick, M. J. Serum Piperacilin/Tazobactam Pharmacokinetics in a Morbidly Obese Individual. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 41, n. 10, p. 1734-9, 2007.

Ng, P. Y.; Eikermann, M. The obesity conundrum in sepsis. **BMC Anesthesiology**, v. 17, 2017.

Nie, W.; Zhang, S. H.; Jung, K. J.; Li, B.; Xiu, Q. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 12, n. 61, p. 1-9, 2014.

Nielsen, E. I.; Cars, O.; Friberg, L. E. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Indices of Antibiotics Predicted by a Semimechanistic PKPD Model: a Step toward Model-Based Dose Optimization. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 10, p. 4619-4630, 2011.

Owens, R. C.; Ambrose, P. G. Clinical Use of The Fluoroquinolones. **Medical Clinics of North America**, v. 84, n. 6, p. 1447-1469, 2000.

Padoveze, M. C. e Fortaleza, C. M. C. B. Infecções relacionadas à assistência à saúde: desafios para a saúde pública no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 48, n. 6, p. 995-1001, 2014.

Pai, M. P.; Cojutti, P.; Pea, F. Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients (BMI  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>) should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. **Clinical pharmacokinetics**, v. 53, n. 8, p. 753-762, 2014.

Pai, M. P.; Cojutti, P.; Pea, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous infusion meropenem in overweight, obese, and morbidly obese patients with stable and unstable kidney function: a step toward dose optimization for the treatment of severe Gram-negative bacterial infections. **Clinical pharmacokinetics**, v. 54, n. 9, p. 933-941, 2015.

Pai, M. P.; Nafziger, A. N.; Bertino, J. S. Jr. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 9, p. 4006-4011, 2011.

Palma, E. C.; Meinhardt, N. G.; Stein, A. T.; Heineck, I.; Fischer, M. I.; de Araújo, B. V.; Dalla Costa, T. Efficacious Cefazolin Prophylactic Dose for Morbidly Obese Women Undergoing Bariatric Surgery Based on Evidence from Subcutaneous Microdialysis and Populational Pharmacokinetic Modeling. **Pharmaceutical Research**, v. 35, n. 6, 2018.

Papadimitriou-Olivgeris, M.; Aretha, D.; Zotou, A.; Koutsileou, K.; Zbouki, A.; Lefkaditi, A.; Sklavou, C.; Marangos, M.; Fligou, F. The Role of Obesity in Sepsis Outcome among Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. **BioMed Research International**, v. 2016, 2016.

Papagianni, M.; Tziomalos, K. Effects of obesity on the outcome of pneumonia. **Expert Review of Endocrinology & Metabolism**, v. 12, n. 5, p. 315-320, 2017.

Payne, K. D. e Hall, R. G. Dosing of antibacterial agents in obese adults: does one size fit all? **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 12, n. 7, p. 829–854, 2014.

Pedersen, S. D.; Sjödin, A.; Astrup, A. Obesity as a health risk. In: Erdman Jr., J. W.; Macdonald, I. A.; Zeisel, S. H. (Ed.) **Present Knowledge in Nutrition**, 10.ed. Ames:Wiley-Blackwell, 2012. p. 709-720.

Phung, D. T.; Wang, Z.; Rutherford, S.; Huang, C.; Chu, C. Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 14, n. 10, p. 839-857, 2013.

Reynolds, D. C.; White, L. H.; Alexander, D.P.; DeRyke, C.A. Performance of a vancomycin dosage regimen developed for obese patients. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 69, n. 11, p. 944-950, 2012.

Rich, B. S.; Keel, R.; Ho, V. P.; Tuberdian, H.; Afaneh, C. I.; Dakin, G. F.; Pomp, A.; Nicolau, D. P.; Barie, P. S. Cefepime Dosing in the Morbidly Obese Patient Population. **Obesity Surgery**, v. 22, n. 3, p. 465–471, 2012.

Richarson, J.; Scheetz, M.; O'Donnell, E. P. The association of elevated trough serum vancomycin concentrations with obesity. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 21, n. 7, p. 507-511, 2015.

Roberts, J. A. Using PK/PD to Optimize Antibiotic Dosing for Critically Ill Patients. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 12, n. 12, p. 2070-2079, 2011.

Roberts, J. A.; Lipman, J. Antibacterial Dosing in Intensive Care: Pharmacokinetics, Degree of Disease and Pharmacodynamics of Sepsis. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 45, n. 8, p. 755–773, 2006.

Roberts, J. A.; Lipman, J. Optimal doripenem dosing simulations in critically ill nosocomial pneumonia patients with obesity, augmented renal clearance, and decreased bacterial susceptibility. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 2, p. 489-495, 2013.

Ronti, T.; Lupattelli, G.; Mannarino, E. The endocrine function of adipose tissue: an update. **Clinical Endocrinology**, v. 64, p. 355-365, 2006.

Ross, A. L.; Tharp, J. L.; Hobbs, G. R.; McKnight, R.; Cumpston, A. Evaluation of Extended Interval Dosing Aminoglycosides in the Morbidly Obese Population. **Advances in Pharmacological Sciences**, v. 2013, 2013.

Rowland, M.; Tozer, T. N. Initiating and Managing Therapy. In:\_\_\_\_\_. **Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications**. 4 ed. Lippincott: Williams and Wilkins. Philadelphia, 2009. p. 527-557.

Sakr, Y.; Madl, C.; Filipescu, D.; Moreno, R.; Groeneveld, J.; Artigas, A.; Reinhart, K.; Vicent, J. Obesity is associated with increased morbidity but not mortality in critically ill patients. **Intensive Care Medicine**, v. 34, n. 11, p. 1999-2009, 2008.

Scaglione, F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 19, n. 4, p. 349-353, 2002.

Schwartz, S. N.; Pazin, G. J.; Lyon, J. A.; Ho, M.; Pasculle, A. W. A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in obese subjects. **The Journal of infectious diseases**, v. 138, n. 4, p. 499-505, 1978.

Semins, M.J.; Shore, A. D.; Makary, M. A.; Weiner, J.; Matlaga, B. R. The impact of obesity on urinary tract infection risk. **Urology**, v. 79, n. 2, p. 266-269, 2012.

Serrano, P.E.; Khuder, S.A. Obesity as a Risk Factor for Nosocomial Infections in Trauma Patients. **Journal of American College of Surgeons**, v. 211, n. 1, p. 61-67, 2010.

Silva Junior, G. B.; Bentes, A. S. N.; Daher, E. F.; Matos, S. M. A. de. Obesidade e doença renal. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 39, n. 1, pp. 65-69, 2017.

Sime, F. B.; Roberts, M. S.; Roberts, J. A. Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 10, p. 886-893, 2015.

Sketris, I.; Lesar, T.; Zaske, D.E.; Cipolle, R.J. Effect of obesity on gentamicin pharmacokinetics. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 21, n. 7, p. 288-293, 1981.

Smith, K. B.; Smith, M. S. Obesity Statistics. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 43, n. 1, p. 121-135, 2016.

Sturm, A. W.; Allen, N.; Rafferty, K. D.; Fish, D. N.; Toschlog, E.; Newell, M.; Waibel, B. Pharmacokinetic Analysis of Piperacillin Administered with Tazobactam in Critically Ill, Morbidly Obese Surgical Patients. **Pharmacotherapy**, v. 34, n. 1, p. 28-35, 2014.

Toma O.; Suntrup P.; Stefanescu A.; London A.; Mutch M.; Kharasch E. Pharmacokinetics and tissue penetration of ceftioxin in obesity: implications for risk of surgical site infection. **Anesthesia and Analgesia**, v. 113, n. 4, p. 730-737, 2011.

Traynor, A. M.; Nafziger, A. N.; Bertino, J. S. Jr. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 39, n. 2, p. 545-548, 1995.

Trivedi, V.; Bavishi, C.; Jean, R. Impact of obesity on sepsis mortality: a systematic review. **Journal of Critical Care**, v. 30, p. 518-524, 2015.

Trivedi, V.; Jean, R. E.; Genese, F.; Fuhrmann, K. A.; Saini, A. K.; Mangulabnan, V. D.; Bavishi, C. Impact of Obesity on Outcomes in a Multiethnic Cohort of Medical Intensive Care Unit Patients. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 2, p. 97-103, 2016.

Twig, G.; Geva, N.; Levine, H.; Derazne, E.; Goldberger, N.; Haklai, Z.; Leiba, A.; Kark, J. D. Body mass index and infectious disease mortality in midlife in a cohort of 2.3 million adolescents. **International Journal of Obesity**, v. 42, p. 801–807, 2018.

Upadhyay, J.; Farr, O.; Perakakis, N.; Ghaly, W.; Mantzoros, C. Obesity as a Disease. **Medical Clinics of North America**, v. 102, n. 1, p. 13-33, 2018.

Utrup, T. R.; Mueller, E. W.; Healy, D. P.; Calcut, R. A.; Peterson, J. D.; Huford, W. E. High-Dose Ciprofloxacin for Serious Gram-Negative Infection in an Obese, Critically Ill Patient Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 44, n. 10, p. 1660-1664, 2010.

Vachharajani, V.; Vital S. Obesity and sepsis. **Journal of Intensive Care Medicine**, v.21, n. 5, p. 287-295, 2006.

van Kralingen, S.; Taks, M.; Diepstraten, J.; van de Garde, E. M.; van Dongen, E. P.; Wiezer, M. J.; van Ramshorst, B.; Vlamincx, B.; Deneer, V. H.; Knibbe, C. A. Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. **European journal of clinical pharmacology**, v. 67, n. 10, p. 985-992, 2011.

Vance-Bryan, K.; Guay, D. R.; Gilliland, S. S.; Rodvold, K. A.; Rotschafer, J. C. Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetic parameters as determined by using a Bayesian forecasting technique. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 37, n. 3, p. 436-440, 1993.

Veillette, J. J.; Truong, J.; Forland, S. C. Pharmacokinetics of Ceftazidime-Avibactam in Two Patients With KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia and Renal Impairment. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 36, n. 11, p. 172-177, 2016.

Wang, H.E.; Griffin, R.; Judd, S.; Shapiro, N.I.; Safford, M. M. Obesity and risk of sepsis: a population-based cohort study. **Obesity**, v. 21, n. 12, p. 762-769, 2013.

Wensveen, F. M.; Valentic, S.; Sestan, M.; Turk Wensveen, T.; Polic, B. The "Big Bang" in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. **European Journal of Immunology**, v. 45, n. 9, p. 2446-56, 2015.

Wittau, M.; Paschke, S.; Kurlbaum, M.; Scheele, J.; Ly, N. S.; Hemper, E.; Kornmann, M.; Henne-Bruns, D.; Bulitta, J. B. Population Pharmacokinetics and Target Attainment of Ertapenem in Plasma and Tissue

Assessed via Microdialysis in Morbidly Obese Patients after Laparoscopic Visceral Surgery. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 1, 2017.

Wittau, M.; Scheele, J.; Kurlbaum, M.; Brockschmidt, C.; Wolf, A. M.; Hemper, E.; Henne-Bruns, D.; Bulitta, J. B. Population Pharmacokinetics and Target Attainment of Meropenem in Plasma and Tissue of Morbidly Obese Patients after Laparoscopic Intraperitoneal Surgery. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 10, p. 6241-6247, 2015.

Wong, G.; Brinkman, A.; Benefield, R. J.; Carrier, M.; Waele, J. J.; Helali, N. E.; Frey, O.; Harbarth, S.; Huttner, A.; McWhinney, B.; Misset, B.; Pea, F.; Preisenberger, J.; Roberts, M. S.; Robertson, T. A.; Roehr, A.; Sime, F. B.; Taccone, F. S.; Ungerer, J. P. J.; Lipman, J.; Roberts, J. A. An international, multicentre survey of b-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 5, p. 1416-1423, 2014.

World Health Organization (WHO). **Obesity and overweight**. 2017. <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Disponível em: 20 de maio de 2018.

Yost, R. L.; Derendorf, H. Disposition of Cefotaxime and its Desacetyl Metabolite in Morbidly Obese Male and Female Subjects. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 8, p. 189-194, 1986.

Zahr, F.; Genovese, E.; Mathier, M.; Shullo, M.; Lockard, K.; Zomak, R.; McNamara, D.; Toyoda, Y.; Kormos, R.L.; Teuteberg, J.J. Obese patients and mechanical circulatory support: weight loss, adverse events, and outcomes. **The Annals of Thoracic Surgery**, v. 92, n. 4, p. 1420-1426, 2011.