ANNA SILVA MACHADO

O impacto do monitoramento terapêutico de antimicrobianos sobre o tratamento e mortalidade intra-hospitalar de pacientes em uma UTI de queimados

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de: Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientadora: Prof[a] Dr[a] Anna Sara Shafferman Levin

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Machado, Anna Silva
O impacto do monitoramento terapêutico de antimicrobianos sobre o tratamento e mortalidade intra-hospitalar de pacientes em uma UTI de queimados / Anna Silva Machado. -- São Paulo, 2016.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientador: Anna Sara Shafferman Levin.

Descritores: 1.Farmacocinética 2.Monitoramento de medicamentos 3.Infecção hospitalar 4.Anti-infecciosos 5.Unidades de queimados 6.Farmacologia

USP/FM/DBD-228/16

Aos meus pais,
Túlio e Lize, sempre presentes e responsáveis pelas minhas conquistas,
dedicação, senso de reponsabilidade e amor incondicional

Aos meus irmãos amados, Túlio e Vitor, meus melhores amigos

Aos meus amigos queridos, Maura e Lauro, exemplos de altruísmo,
inteligência e carinho que vou levar por toda vida

Aos demais amigos e familiares, pelo carinho e paciência

Agradecimentos

À Profa. Dra. Anna Sara S. Levin, exemplo de retidão e inteligência no trabalho e na vida, minha estima.

À Dra. Elisa Mendes, pela amizade e paciência, exemplo de dedicação e competência.

À Dra. Sílvia Figueiredo Costa, exemplo de integridade, pelo sorriso e disponibilidade, sempre presentes.

À Dra. Maria Luisa Moura, pelo convívio diário, paciência e amizade.

À Dra. Cristina Giraud, pelo auxílio com os dados e pela disponibilidade em ajudar.

À Mariana, irmã do coração, e à sua família, por todo o apoio, incentivo, carinho e confiança em todos os momentos.

As amigas de vida Roberta Teodoro, Giovana Pena e Luiza Dib. Muitas saudades.

Aos amigos e colegas dos Hospitais Totalcor e Paulistano, obrigada pelo apoio.

A todos que, embora não citados nominalmente, colaboraram para a realização desse trabalho.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.* Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 1
2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO 9
3. OBJETIVOS 10
4. MATERIAIS E MÉTODOS 11
5. ASPECTOS ÉTICOS 20
6. RESULTADOS 21
7. DISCUSSÃO 28
8. CONCLUSÕES 37
9. ANEXOS 38
10. REFERÊNCIAS 41

LISTA DE SIGLAS

ΔT- intervalo de tempo

ASC^{ss}_{0-24}- área sob a curva de concentração plasmática em 24 horas

AUC^{ss}_{0-24}- área sob a curva de concentração-tempo em 24 horas

C^{ss}_{Max}- concentração de pico

CIM- concentração inibitória mínima

CLAE-UV- Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

DP- desvio-padrão

FMUSP- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HC- Hospital das Clínicas

IC- Instituto Central

ICS- infecção de corrente sanguínea

IRAS- infecção relacionada à assistência à saúde

ITU- infecção do trato urinário

N- número

PAV- pneumonia associada à ventilação mecânica

PK/PD- farmacocinética/farmacodinâmica

RR- risco relativo

SCIH- Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar

SCQ- superfície corpórea queimada

SVD- sonda vesical de demora

UTI- unidade de terapia intensiva

MTD- monitoramento terapêutico de drogas

RESUMO:

Introdução: Em pacientes críticos, como os grandes queimados, todos os parâmetros farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) de muitas classes de drogas, incluindo antimicrobianos, estão alterados. Devido à forte associação entre a terapia antimicrobiana adequada em pacientes com queimaduras e mortalidade, intervenções como o monitoramento terapêutico de drogas podem ser uteis para otimizar a concentração sérica desses agentes em diferentes estágios do estado hiperdinâmico. Portanto, é possível melhorar desfecho clínico e sobrevivência além de reduzir o desenvolvimento de resistência. O objetivo deste estudo foi analisar o impacto em mortalidade de uma estratégia de ajuste de dose de acordo com o monitoramento terapêutico e modelagem farmacocinética/farmacodinâmica em pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para Queimados. **Métodos:** Um estudo comparativo, retrospectivo, foi conduzido entre pacientes admitidos com pneumonia, infecção em queimadura, infecção de corrente sanguínea e/ou infecção do trato urinário associados à assistência à saúde em uma UTI para Queimados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Estes pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles admitidos de maio de 2005 a outubro de 2008 que receberam antibioticoterapia em regime de dose convencional proposto pelo Grupo de Controle de Infecção Hospitalar do HC-FMUSP e aqueles admitidos de novembro de 2008 a junho de 2011 que receberam terapia antimicrobiana com dose ajustada de acordo com o monitoramento plasmático e modelagem farmacocinética. Características gerais dos dois grupos foram analisadas e desfechos clínicos (melhora dos sinais e sintomas da infecção), mortalidade em 14 dias e mortalidade hospitalar foram comparados. **Resultados:** 63 pacientes admitidos na UTI de Queimados apresentaram os critérios de inclusão para o grupo de tratamento convencional e 77 para o grupo de tratamento monitorado. Comparando dois grupos homogêneos em suas características gerais, houve diferenças quanto ao número de desbridamentos realizados e história de alcoolismo e uso de drogas ilícitas, mais frequentes no grupo de tratamento monitorado. Melhora clínica ocorreu em 56% dos pacientes sob regime monitorado e a mortalidade hospitalar foi similar entre os grupos. Pertencer a um dos grupos de tratamento não afetou o prognóstico. Na análise multivariada final, variáveis significativamente associadas com mortalidade hospitalar foram superfície corporal queimada maior que 30%, idade mais avançada e sexo masculino. **Conclusão:** Nosso estudo demonstrou que a estratégia de monitoramento terapêutico de antimicrobianos não alterou prognóstico de pacientes queimados. Acreditamos que são necessários mais estudos para embasar esta estratégia.

ABSTRACT

Introduction: In critical patients, such as burn patients, pharmacokinetic parameters (absorption, distribution, metabolism and excretion) of many classes of drugs, including antibiotics, are altered. The aim of this study was to compare two groups of burned patients under treatment for healthcare-associated infections with and without therapeutic drug monitoring (TDM) based on PK/PD modeling**. Methods:** A comparative study was conducted with patients with healthcare-associated pneumonia, burn infection, bloodstream infection and urinary tract infection in the Burn Intensive Care Unit (ICU) of a tertiary-care hospital. These patients were divided into two groups: 1) those admitted from May 2005 to October 2008 who received conventional antimicrobial dose regimen; and 2) those admitted from November 2008 to June, 2011 who received antibiotics with doses adjusted according to plasma monitoring and pharmacokinetics modeling. General characteristics of the groups were analyzed and clinical outcomes, 14-day and in-hospital mortality. **Results**: 63 patients formed the conventional treatment group and 77 the monitored treatment group. The groups were very homogeneous. Improvement occurred in 56% of the patients under monitored treatment and the in-hospital mortality was similar between groups. In the final multivariate models, variables significantly associated with in-hospital mortality were total burn surface area (TBSA) > 30%, older age and male sex. Treatment group did not affect the prognosis. **Conclusions:** TDM for antimicrobial treatment did not alter the prognosis of burn patients. More trials are needed to support the use of TDM to optimize treatment in burn patients.

1. INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, as queimaduras constituem um problema médico, econômico e social e são uma das formas mais comuns e graves de trauma. Estes pacientes são considerados críticos, pois incitam uma resposta inflamatória sistêmica que tem a habilidade de causar dano celular e em órgãos-alvos significativo[1]. Em pacientes sob estas condições, todos os parâmetros farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) de muitas classes de fármacos, incluindo antimicrobianos, estão alterados[2]. Otimizar a terapia utilizando monitoramento terapêutico dos antimicrobianos e identificar possíveis fatores que indiquem a contribuição deste método sobre a morbi-mortalidade destes pacientes pode ser um desafio no que se refere à garantia da cura clínica.

Os aspectos epidemiológicos das queimaduras como indicadores sócio-econômicos variam de uma comunidade a outra, enquanto os efeitos de alguns fatores de risco (idade, comorbidades e área corporal queimada) sobre as taxas de mortalidade são semelhantes[3]. Em todo o mundo, a maioria das mortes (90%) ocorrem em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento[4]. Porém estudos sobre fatores de risco destes pacientes em um cenário de cuidados intensivos são escarsos. A incidência global de lesões provocadas por queimaduras foi estimada em 1,1 por 100.000 pessoas em 2004 com a maior taxa encontrada no Sudeste Asiático e a menor, nas Américas[5]. É estimado que aproximadamente 2,5 milhões de pessoas nos Estados Unidos requeiram atenção médica devido a

queimaduras. Mais de 100.000 destes pacientes são hospitalizados e existem, aproximadamente, 12.000 mortes por ano devido a lesões térmicas[6]. Em um estudo observacional brasileiro de 5 anos com 163 pacientes admitidos em Unidade de Terapia Intensiva, a mortalidade hospitalar ficou em 46% e, como fator de risco independente para morte ficou a maior porcentagem de superfície corporal queimada[7], associação já observada em estudos anteriores[8].

Felizmente, nos últimos trinta anos observou-se uma redução de 20% nas mortes e hospitalizações relacionadas à queimadura devido a avanços na terapia e melhor entendimento da resposta patofisiológica desenvolvida. Em duas décadas de 1982 a 2002 houve uma redução no número de mortes por queimaduras em muitos países: no Brasil, a mortalidade em mulheres apresentou redução de 1.1 para 0.5 por 100.000[9]. No entanto, alguns fatores de risco intrínsecos ao paciente determinam o prognóstico. A gravidade da queimadura pode ser determinada pela profundidade, tamanho, localização e idade do paciente. O tamanho da lesão é definido pela porcentagem da área de superfície corporal total queimada. A profundidade depende do grau de exposição ao calor ou agente cáustico e da profundidade da penetração dos agentes. A idade é fator determinante para o prognóstico do paciente: lactentes e idosos apresentam maior taxa de mortalidade do que as demais faixas etárias [4,6].

Adicionalmente, a maioria das queimaduras está sob risco de infecção. As lesões por queimaduras induzem um estado de imunossupressão que predispõe os pacientes à sepse e falência de

múltiplos órgãos. Evidências recentes sugerem que a ativação da cascata pró-inflamatória tem um papel importante no desenvolvimento da imunossupressão e, com relação a este fato, os macrófagos são os principais produtores de mediadores pró-inflamatórios como interleucina-6, prostaglandina E2 e fator de necrose tumoral α[10]. Há ainda uma menor atividade fagocítica e produção de linfócitos.

Além da perda da barreira cutânea natural à infecção, proteínas coaguladas e outros nutrientes microbianos na lesão, combinados com a avascularização do local, levam à colonização microbiana. Em alguns pacientes, colonização é seguida por invasão de microorganismos e, consequentemente, infecção[11]. O diagnóstico de infecção no paciente queimado não é fácil, pois os critérios infecciosos clínicos (p. ex. hipertermia) e biológicos (p.ex. leucocitose, elevação dos níveis séricos de proteína C reativa, etc.) são pouco relevantes, especialmente em grandes queimados[2]. A escolha correta do antimicrobiano com a maior eficácia antibacteriana e que consiga fornecer uma concentração, no sítio de infecção, alta o suficiente para eliminar os microorganismos presentes é fundamental para um melhor prognóstico. Para que isto aconteça, faz-se necessário conhecer parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos envolvidos nesta situação.

Pacientes com queimaduras graves apresentam duas fases distintas de alterações farmacocinéticas. A fase aguda tem duração de aproximadamente 48 horas e este é o momento em que ocorre perda de grande quantidade de proteína devido à alteração da permeabilidade capilar, reduzindo a ligação protéica do fármaco e aumentando o volume de

distribuição. Um decréscimo do fluxo sanguíneo renal também ocorre reduzindo a taxa de filtração glomerular. Na segunda fase, uma mudança hipermetabólica acontece, agora aumentando o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular[8]. Esta fisiologia rapidamente dinâmica pode causar alterações farmacocinéticas imprevisíveis que afetam a exposição ao antimicrobiano e a referida imprevisibilidade já foi bem descrita por muitos autores, particularmente no contexto de reduzida distribuição tissular do antimicrobiano que resulta em eficácia diminuída se o tecido afetado é o foco da infecção, como no caso das queimaduras[12]. Para demonstrar esta ampla variabilidade, ELLIGSEN e colaboradores (2011)[13] realizaram um estudo retrospectivo com 49 pacientes em que analisaram o efeito do tempo após a queimadura sobre a farmacocinética da vancomicina. Os parâmetros farmacocinéticos foram determinados e Simulação de Monte Carlo foi usada para desenvolver as recomendações de doses iniciais de vancomicina para alcançar concentrações séricas entre 15-20 mg/l.Os autores identificaram que estas mudanças foram mais pronunciadas no período de 48 horas a 14 dias após a queimadura e foram significativamente diferentes das alterações notadas após 14 dias, com ampla variabilidade intra e inter-pacientes. A simulação de Monte Carlo indicou que o regime empírico de dose mais comumente utilizado (1g 12/12h por via endovenosa) atinge concentração alvo com probabilidade menor do que 10% em todos os pacientes queimados. A probabilidade de se atingir alvo terapêutico foi otimizada em 20-25% utilizando 1,5g 8/8h por via endovenosa, 1,75g 8/8h por via endovenosa, 1g 6/6h por via endovenosa, 1,25g 6/6h por via endovenosa ou

750mg 4/4h por via endovenosa em pacientes com 48 horas a 14 dias pós-queimadura e 1-1,25g 8/8h por via endovenosa ou 500mg 4/4h por via endovenosa em pacientes com mais de 14 dias de queimadura. Em outro estudo, Roberts e colaboradores (2010)[13] identificaram que 74,2% das doses iniciais de beta-lactâmicos não atingiram o desfecho farmacodinâmico que acreditaram estar associado com a atividade máxima dos beta-lactâmicos, devido às inúmeras alterações farmacocinéticas associadas ao paciente crítico.

FARMACOCINÉTICA/FARMACODINÂMICA (PK/PD)

A compreensão da farmacocinética e farmacodinâmica é essencial para entender o efeito de muitas mudanças patofisiológicas em pacientes críticos sobre as concentrações de fármacos, tanto no sangue como nos tecidos[12]. A farmacocinética descreve a relação entre a dose administrada e as mudanças nas concentrações no organismo com o tempo. A farmacodinâmica, por outro lado, descreve a relação entre a concentração do fármaco e seu efeito farmacológico. O conceito farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) descreve a relação dose-concentração-efeito. Diferentes classes de antimicrobianos têm diferentes índices PK/PD correlacionados com ótima atividade antimicrobiana. Os índices de maior significância para antimicrobianos são T>CIM (porcentagem de tempo para o qual a concentração de um fármaco permanece maior que a concentração inibitória mínima durante o intervalo

de dose), $C^{ss}_{máx}$/CIM (relação entre a concentração de pico do fármaco e a concentração inibitória mínima do microorganismo) e AUC^{ss}_{0-24}/CIM (relação entre a área sob a curva de concentração-tempo durante um período de 24 horas e a concentração inibitória mínima do microorganismo). Estes índices têm maior importância para diferentes grupos de fármacos. Por exemplo, beta-lactâmicos, carbapenêmicos e lincosamidas são agentes tempo-dependentes (índice PK/PD relacionado ao %ΔT >CIM, ou seja, a fração percentual do intervalo de tempo entre doses consecutivas em que a concentração plasmática (medida in vivo) permanece acima da concentração inibitória mínima (medida *in vitro)*, aminoglicosídeos são fármacos concentração-dependente (índice PK/PD relacionado: $C^{ss}_{máx}$/CIM) e fluoroquinolonas, glicopeptídeos e tigeciclina são classificados como concentração-dependente com tempo dependência (índice PK/PD relacionado: AUC^{ss}_{0-24}/CIM)[12].

Portanto, dada a forte associação entre terapia antimicrobiana apropriada em pacientes queimados e mortalidade, intervenções como o monitoramento terapêutico de drogas pode ser válido para otimizar a concentração sérica desses agentes em diferentes fases do estado hiperdinâmico e, dessa forma, melhorar desfecho clínico e sobrevida e até reduzir o desenvolvimento de resistência aos fármacos Porém, estudos com a otimização da terapia antimicrobiana baseada em monitoramento terapêutico de drogas em pacientes grandes queimados com desfechos clínicos são escassos e, portanto, nenhuma recomendação foi estabelecida

com relação às doses empíricas iniciais de antimicrobianos nesta população[13].

A extensão desta prática para outros antimicrobianos, incluindo antifúngicos, não tem sido estudada como intervenção de rotina em pacientes críticos. Avaliar a sobrevida de pacientes queimados incluindo a utilização de antimicrobianos guiada pelo monitoramento plasmático destes fármacos pode ser de grande valor na redução da freqüência das falhas de tratamento e da emergência de resistência oriunda de dosagens subótimas destes medicamentos.

Os verdadeiros objetivos da terapia anti-infecciosa são adaptar a dose ao paciente para aumentar a probabilidade de alcançar o efeito terapêutico adequado e reduzir a probabilidade de toxicidade relacionada à concentração do fármaco[13]. No entanto, em pacientes críticos como os grandes queimados, a alta variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos em conjunto com a variabilidade na susceptibilidade microbiana resulta em uma previsibilidade falha dos marcadores de farmacocinética/farmacodinâmica. Os métodos para monitoramento terapêutico de antimicrobianos não são práticas de rotina, além do alto custo para sua disponibilização, sobrecarga da equipe assistencial e maior manipulação do paciente. Ademais, o tempo para a coleta da amostra de sangue, dosagem sérica e o resultado disponível para adequação do regime de dose podem ser incompatíveis com a natureza dinâmica das alterações fisiológicas dos pacientes críticos. Portanto, há uma necessidade de estudar e avaliar o real valor da utilização do monitoramento terapêutico dos

antimicrobianos e o impacto da sua aplicação clínica no prognóstico e sobrevida de pacientes queimados em uma Unidade de Terapia Intensiva.

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Para aumentar a probabilidade de alcance de alvos terapêuticos para antimicrobianos administrados sistemicamente, duas abordagens poderiam ser utilizadas para ajuste de regimes padronizados: alteração de técnicas de administração tais como dose única diária ou infusão prolongada que são baseadas em estudos relatados de regime de doses específicas; ou ajuste de dose guiado por monitoramento de drogas. Vários estudos têm demonstrado que o monitoramento terapêutico de drogas melhorou a prescrição de antimicrobianos em diferentes populações de pacientes hospitalizados, principalmente em pacientes críticos.

Estudos em pacientes críticos incluíram análise de aminoglicosídeos, glicopeptídeos, beta-lactâmicos, linezolida e quinolonas. Atualmente, o manejo terapêutico para antibióticos outros que não vancomicina ou aminoglicosídeos é possível, porém poderia ser expandido e estar disponível para todos os hospitais. No entanto, poucos estudos compararam desfechos clínicos do monitoramento terapêutico e desfechos sem esta intervenção e o impacto sobre a mortalidade hospitalar.

3. OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivos:

1. Analisar o impacto em letalidade de uma estratégia de ajuste de dose de antimicrobianos de acordo com o monitoramento terapêutico de fármacos e modelagem farmacocinética-farmacodinâmica em pacientes grandes queimados

2. Avaliar resposta clínica ao tratamento de infecções associadas à assistência à saúde baseado no monitoramento terapêutico dos antimicrobianos analisados: piperacilina, vancomicina, meropenem e imipenem

4. MATERIAIS E MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO:

Estudo retrospectivo, comparativo, entre pacientes admitidos no período anterior ao tratamento antimicrobiano monitorado e aqueles admitidos durante o período de tratamento antimicrobiano monitorado na UTI de Queimados do HC-FMUSP.

LOCAL DO ESTUDO:

Em novembro de 2008, iniciou-se um trabalho em conjunto com a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo e o Departamento de Cirurgia Plástica do HC-FMUSP no qual os tratamentos com antimicrobianos na UTI dos Queimados passaram a ser monitorados.

O objetivo deste trabalho foi a dosagem sérica de antimicrobianos administrados na UTI de Queimados diária e o ajuste destes medicamentos de acordo com o nível terapêutico adequado. Além disto, uma abordagem farmacocinética e farmacodinâmica do monitoramento terapêutico nestes pacientes foi realizada para cada um dos antimicrobianos utilizados. A partir deste estudo, o controle e o ajuste de dose, na Unidade, são realizados de acordo com a dosagem sérica destes medicamentos semanalmente[18]. No entanto, há poucas referências com relação ao desfecho clínico e impacto na mortalidade dos pacientes grandes queimados após a introdução deste tipo de monitoramento.

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Trata-se de um hospital de 2.200 leitos, sendo que 1.000 deles estão localizados no Instituto Central, onde o estudo foi conduzido.

A Unidade de Terapia Intensiva de tratamento de grandes queimados se localiza no 8º andar do Instituto Central (IC) do HC e compreende quatro leitos exclusivos para este tipo de trauma. O HC-FMUSP é um hospital público universitário, de referência terciária, conveniado ao Sistema Único de Saúde.

O padrão de cuidados com o paciente queimado na Unidade segue as diretrizes internacionais e envolve avaliação diária em cuidados intensivos e manejo de todas as lesões ativas por médicos e/ou outros membros da equipe multidisciplinar. Durante o período analisado, não houve alteração de conduta entre o cuidado intensivo oferecido, o cuidado com as condições não relacionadas ao trauma ou alterações nas indicações do tratamento cirúrgico das lesões (escarotomias, desbridamentos e/ou enxertos).

PACIENTES:

Foram avaliados e comparados os dois grupos de pacientes: aqueles submetidos a tratamento antimicrobiano monitorado e aqueles submetidos a tratamento antimicrobiano convencional. Em cada grupo, foram incluídos todos os pacientes que evoluíram e foram notificados pela Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do Instituto Central (IC) do HC-FMUSP com uma das seguintes infecções: pneumonia, infecção de corrente

sanguínea laboratorialmente confirmada, infecções em queimaduras e infecções do trato urinário. Os critérios para notificação destas infecções são baseados em critérios publicados pelo *National Health Surveillance System* (NHSN) do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)[19].

Grupo de tratamento convencional: pacientes internados de maio de 2005 a outubro de 2008 na Unidade de Queimaduras do Hospital das Clínicas – FMUSP com diagnóstico de alguma das infecções citadas nos critérios de inclusão que receberam o regime de dose convencional, período em que não era realizado monitoramento de antimicrobianos.

Grupo de tratamento monitorado: pacientes internados na Unidade de Queimaduras do Hospital das Clínicas – FMUSP no período de novembro de 2008 a junho de 2011 com diagnóstico de alguma das infecções citadas nos critérios de inclusão que realizaram monitoramento plasmático de antimicrobianos. Estes foram monitorados durante o tratamento realizado e o controle terapêutico foi efetuado em todos os pacientes investigados e a modelagem farmacocinética foi aplicada para suporte ao ajuste de dose.

Os dados clínicos utilizados referentes aos pacientes foram coletados através da análise dos prontuários e descritos a seguir (Anexo A). Todos os pacientes admitidos na Unidade apresentavam queimaduras classificadas em segundo e terceiro graus de profundidade.

- Sexo
- Idade em anos completos
- Data da internação hospitalar
- Data da queimadura

- Porcentagem da Superfície Corpórea Queimada (SCQ) – baseada no Gráfico de Lund-Browder [20]
- Tipo de queimadura classificada como escaldo, por fogo, química e elétrica
- Presença de lesão inalatória relatado pelo médico que assiste o paciente
- Gravidade da condição clínica de acordo com pontos obtidos no sistema de escore APACHE II (Acute Physiological and Cronic Health Evaluation)[21] realizado no dia da internação na Unidade de Terapia Intensiva de Queimados
- Presença de comorbidades relatadas na evolução médica diária agrupadas em: doenças psiquiátricas (transtorno depressivo, tentativa de suicídio, epilepsia e outras), etilismo, drogadição, tabagismo, doenças cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica entre outras), doenças infecciosas (Síndrome da imunodeficiência humana, hepatites virais e outras), doenças respiratórias (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e outras) e *diabetes mellitus.*
- Utilização de cateter venoso central e sonda vesical de demora na Unidade para classificação de IRAS
- Presença de insuficiência renal antes do diagnóstico da primeira infecção notificada definida de acordo com a classificação de RIFLE[22]: três vezes o valor basal da creatinina sérica ou uma elevação aguda de pelo menos 0,5 mg/dl na creatinina sérica basal chegando a valor igual ou superior a

4,0 mg/dl ou débito urinário menor que 0,3 ml/Kg/h em 24 horas ou anúria em 12 horas ou necessidade de tratamento dialítico

- Necessidade de desbridamentos cirúrgicos e número de procedimentos realizados
- Diagnósticos documentados de infecção e sítio: pele (queimadura), pulmão, corrente sanguínea e trato urinário
- Identificação dos microrganismos causadores da primeira infecção para os antimicrobianos utilizados, se presença de bacteremia ao diagnóstico da infecção
- Antimicrobianos e doses diárias utilizados para tratamento da primeira infecção
- Intervalo de tempo da admissão até a introdução do antimicrobiano para tratamento da primeira infecção notificada

Todas as informações dos pacientes foram consideradas sigilosas e os dados foram apresentados sob forma agregada.

Só foi avaliada a primeira infecção notificada para cada paciente. Uma infecção microbiologicamente documentada foi definida quando uma amostra sanguínea (hemocultura) coletada no momento do diagnóstico da infecção fosse positiva para um microorganismo patogênico.

ESTRATÉGIA DE MONITORAMENTO TERAPÊUTICO

Os agentes antimicrobianos submetidos ao monitoramento plasmático foram vancomicina, imipenem, meropenem e piperacilina. A quantificação

dos antimicrobianos nas amostras de plasma coletadas foi realizada através dos métodos analíticos de quantificação em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE-UV) desenvolvidos e validados no Laboratório de Farmacocinética Clínica do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP[18].

Durante o seguimento farmacoterapêutico do paciente na UTI, a critério médico realizaram-se em cada período cerca de cinco coletas seriadas de sangue (2 mL cada) através de cateter venoso para quantificação das concentrações plasmáticas de cada antimicrobiano no intervalo de dose seguindo o regime posológico inicial proposto para pacientes com função renal normal no Guia de utilização de antimicrobianos HC-FMUSP,2009-2011[23]. As amostras de sangue foram identificadas com etiquetas com código de barra (serviço/registro hospitalar/convenio/leito e nome do paciente/data de nascimento); incluíram-se nessas etiquetas as informações de data e horário da coleta realizada. As coletas foram realizadas exclusivamente pela equipe médica da UTI de Queimaduras[18].

A modelagem farmacocinética foi realizada através da aplicação do *software Noncompartmental Analysis PK Solutions 2.0* (Summit, USA) aos pares de dados concentração *versus* tempo para estimativa dos parâmetros cinéticos modelo dependentes e modelo independentes. A modelagem farmacocinética-farmacodinâmica foi realizada através da aplicação do *software GraphPad Prism for Windows* versão 4.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) aos pares de dados medidos *in vivo* e *in vitro* considerando-se os parâmetros de interesse específicos para cada

antimicrobiano investigado: a) (%ΔT >CIM): período de tempo em que a concentração plasmática (medida in vivo) permanece acima da concentração inibitória mínima (medida *in vitro);* b) C^{ss}_{max}/CIM: razão concentração plasmática máxima (medida *in vivo)* e concentração inibitória mínima (medida *in vitro);* c) ASC^{ss}_{0-24} /CIM: razão área sob a curva de concentração plasmática 0- 24 integrada no período 0-24 horas (medida *in vivo)* e a e concentração inibitória mínima (medida *in vitro)*[18].

No monitoramento das concentrações plasmáticas, o resultado de pico (concentração máxima ao término da infusão no tempo padronizado) é proporcional ao tamanho da dose infundida e o resultado de vale (concentração mínima obtida pela coleta de sangue imediatamente antes da dose subsequente) é proporcional ao acúmulo de infusões múltiplas no platô. Portanto se pela primeira infusão de curta duração o estado de equilíbrio não é atingido, através de múltiplas infusões o platô será atingido, podendo se proceder à coleta de sangue antes da dose subsequente para o monitoramento terapêutico com base no vale. O suporte adicional fornecido pela modelagem farmacocinética dá informações referentes aos processos de distribuição e eliminação a partir da coleta de amostras seriadas; portanto fornece ao médico embasamento para alteração da posologia empírica para a terapia segura e efetiva dose-ajustada[18].

As doses destes foram ajustadas “em tempo real” de acordo com o resultado do monitoramento terapêutico realizado através do decaimento das concentrações plasmáticas e modelagem farmacocinética.

AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS

Foram avaliados dois desfechos:

1. Desfecho clínico classificado como: indeterminado, melhora ou piora
2. Óbito até o final da internação

Indeterminado: óbito ou substituição dos antimicrobianos utilizados durante as primeiras 48 horas de uso

Melhora: término de curso de tratamento com resolução dos sinais e sintomas da primeira infecção em 14 dias sem mudança ou sem adição de antimicrobianos ou início de fármacos adicionais dentro das 48 horas após a descontinuação da terapia

Piora: início de antibioticoterapia com fármacos de espectro antimicrobiano mais amplo ou associação de fármacos após 48 horas do início do tratamento da primeira infecção ou óbito

ANÁLISE DOS DADOS

As informações foram arquivadas em um banco de dados computadorizado, utilizando o programa Epidata-2.1, compatível com o Epi Info 6.04b[24].

Foi realizada uma análise descritiva das características dos pacientes de cada grupo de tratamento apresentando-se a frequência para variáveis categóricas e média, desvio-padrão, mediana e intervalo para variáveis contínuas.

Os grupos de tratamento convencional e monitorado foram comparados quanto a cada um dos dois desfechos e foi realizada uma análise posterior excluindo o desfecho indeterminado. Para as variáveis dicotômicas, foi calculado o risco relativo, seu intervalo de 95% de confiança e foi utilizado o teste de qui-quadrado. Para as variáveis contínuas foi realizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. O nível da significância adotado foi de 0,05.

Para análise do desfecho óbito durante a internação hospitalar, os pacientes foram classificados em aqueles que evoluíram com óbito e aqueles que receberam alta hospitalar e avaliados os fatores prognósticos para óbito e para melhora ou piora clínica.

As variáveis que apresentaram $p \leq 0,25$ foram incluídas na análise multivariada, por regressão logística múltipla realizado com o programa Stata versão 7.0[25].

5. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da FMUSP, em 7 de novembro de 2012, tendo o protocolo recebido o número 140.484.

O estudo foi realizado com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP), projetos 10/52014-7 e 11/51191-5 e bolsa de Mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) projeto 830626/1999-9.

6. RESULTADOS

De maio de 2005 a outubro de 2008, entre os 81 pacientes admitidos na UTI de Queimaduras do HC-FMUSP que apresentaram diagnóstico de infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) incluída neste protocolo, 63 preenchiam critérios de inclusão na análise. Estes iniciaram terapia antimicrobiana empírica e formaram o Grupo de Tratamento Convencional.

Dos 82 pacientes que apresentaram IRAS no período de novembro de 2008 a junho de 2011, 77 pacientes foram incluídos no Grupo de Tratamento Monitorado.

As principais características dos 140 pacientes estudados por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 1. Observou-se um predomínio do sexo masculino (66%) e a predominância de jovens nos dois grupos. A mediana da pontuação de Apache II foi de 20 e 24% dos pacientes necessitaram de drogas vasoativas à admissão. A mediana do tempo de admissão na unidade até a infecção foram 6 dias. 56% dos pacientes apresentavam superfície corpórea queimada (SCQ) acima de 30% e 88% das queimaduras foram por fogo. As varáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos foram a maior quantidade de pacientes com história de alcoolismo e uso de drogas ilícitas e maior número de escarotomias realizadas no Grupo de Tratamento Monitorado. 51% dos pacientes apresentaram bacteremia com *Acinetobacter baumannii*, o microorganismo predominante.

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva de Queimaduras do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, de acordo com o grupo de tratamento no período de 2005 a 2011.

	Grupo de Tratamento Convencional (*n*=63)	Grupo de Tratamento Monitorado (*n*=77)	Total de pacientes (*n*=140)	*P*
Admissão				
Idade (anos)	31 (1-75)	31 (2-90)	31 (1-90)	0,89
Sexo masculino – *n* (%)	40 (63)	53 (69)	93 (66)	0,31
APACHE II (pontos)	18 (8-36)	20 (5-26)	20 (5-36)	0,63
Uso de drogas vasoativas *n* (%)	10 (16)	23 (30)	33 (24)	0,07
Comorbidades				
Doenças psiquiátricas – *n* (%)	13 (21)	15 (19)	28 (20)	1
Alcoolismo e uso de drogas ilícitas – *n* (%)	**8 (12)**	**20 (26)**	**28 (20)**	**0,05**
Doenças cardiovasculares - *n* (%)	3 (5)	10 (13)	13 (9)	0,16
Doenças infecciosas – *n* (%)	2 (3)	4(5)	6 (4)	0,69
Diabetes mellitus – *n* (%)	0	3 (4)	3 (2)	0,25
Características das queimaduras				
SCQ total (%)	31 (11-81)	33 (2-90)	31 (2-90)	0,28
SCQ ≥30% - *n* (%)	33 (52)	46 (60)	79 (56)	0,24
Fogo – *n*(%)	54 (86)	69 (90)	123 (88)	0,65
Elétrica– *n* (%)	5 (8)	3 (4)	8 (6)	0,46
Escaldo – *n*(%)	3 (5)	4(5)	7 (5)	1
Química – *n* (%)	1 (2)	1 (1)	2 (1)	1
Lesão inalatória – *n* (%)	25 (38)	41 (62)	66 (47)	0,15
Escarotomias – *n* (%)[a]	**50 (79)**	**71 (92)**	**121 (86)**	**0,04**
Tempo de admissão na UTI até a infecção (dias)	5 (2-30)	6 (3-21)	6 (2-30)	0,81
Infecção				
Pneumonia – *n* (%)	34 (54)	43 (56)	77 (55)	0,82
ICS – *n* (%)	15 (24)	23 (30)	38 (27)	0,42
Em queimaduras – *N* (%)	11 (17)	9 (12)	20 (14)	0,33
ITU – *n* (%)	3 (5)	2 (2)	5(4)	0,65
Bacteremia – *n* (%)	21 (51)	26 (51)	47 (51)	1
Microorganismos				
A.baumannii – *n* (%)	7 (33)	12 (46)	19 (40)	0,55
S.aureus – *n*(%)	9 (43)	5 (19)	14 (30)	0,14
P.aeruginosa – *n* (%)	4 (19)	2 (8)	6 (13)	0,38
Enterobacteriaceae – *n* (%)	5 (24)	8 (31)	13 (28)	0,59
Outros – *n* (%)	2(9)	4 (15)	6 (13)	0,67

APACHE II: Acute Physiological and Chronic Health Evaluation; SCQ: superfície corpórea queimada; UTI: unidade de terapia intensiva ; ICS: infecção de corrente sanguínea e ITU: infecção do trato urinário, .

[a] Na admissão do paciente

Os desfechos dos pacientes estão mostrados na Tabela 2. A melhora ocorreu em 56% dos pacientes do Grupo de Tratamento Monitorado. Mesmo quando excluímos o desfecho indeterminado, a melhora ocorreu em 60% dos pacientes sob tratamento monitorado, sem significância estatística. A proporção de óbitos durante a internação hospitalar foi similar entre os grupos.

Tabela 2. Resposta clínica e desfecho de acordo com o grupo de tratamento de pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva de Queimados do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, no período de 2005 a 2011.

	Grupo de Tratamento Convencional (*n*=63)	Grupo de Tratamento Monitorado (*n*=77)	Total de pacientes (*n*=140)	*P*
Resposta clínica				
Melhora – *n* (%)	29 (46)	43 (56)	72 (51)	
Piora – *n* (%)	27 (43)	29 (38)	56 (40)	0,41
Indeterminado – *n*(%)	7 (11)	5 (6)	12 (9)	
Resposta clínica excluído desfecho indeterminado	**(n=56)**	**(n=72)**	**(n=128)**	
Melhora - *n*(%)	29 (52)	43 (60)	72 (56)	0,37
Piora – *n* (%)	27 (48)	29 (40)	56 (43)	
Óbito na internação – *N* (%)	23 (36)	30 (39)	53 (38)	0,83
Óbito até o 14º dia de tratamento – *n* (%)	9 (14)	12 (16)	21 (15)	1

Análise bivariada entre os pacientes que evoluíram a óbito e aqueles que receberam alta hospitalar revelou que idade mais avançada, SCQ acima de 30% e presença de bacteremia foram associados com a evolução para óbito. O grupo de tratamento não afetou prognóstico (Tabela 3).

Tabela 3. Análise bivariada dos fatores prognósticos para óbito na internação entre os pacientes admitidos e diagnosticados com infecção associada à assistência à saúde na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, no período de 2005 a 2011.

	Pacientes que evoluíram para óbito (*n*=53)	Pacientes que receberam alta hospitalar (*n*=87)	RR (IC 95%)	Valor de *P*
Idade (anos)				
Média (DP)	**37 (18)**	**29 (18)**		**0,01**
Mediana (intervalo)	**37 (3-90)**	**29 (1-71)**		
Sexo masculino – *n* (%)	31 (33)	62 (67)	0,79 (0,58-1,08)	0,12
APACHE II (pontos)				
Média – (DP)	20 (8)	19 (6)		0,41
Mediana (intervalo)	20 (8-36))	20 (5-29)		
≥ 15 pontos	37 (70)	63 (72)	0,95 (0,70-1,27)	0,74
< 15 pontos	16 (30)	24 (28)		
SCQ (%)				
Média (DP)	**45,7 (19,9)**	**27,6 (12,5)**		**<0,001**
Mediana (intervalo)	**47,2 (8,5-90)**	**28,2 (2,5-65)**		
SCQ > 30% - *n* (%)	**40 (75)**	**30 (45)**	**1,77 (1.33-2,35)**	**<0,001**
Lesão inalatória – *n* (%)	28 (53)	38 (44)	1,15 (0,88-1,50)	0,29
Escarotomia na admissão – *n* (%)	45 (85)	76 (87)	0,92 (0,61-1,38)	0,68
Grupo de tratamento monitorado – *n* (%)	30 (57)	47 (54)	1,04 (0,90-1,34)	0,76
Bacteremia – *n* (%)	**23 (43)**	**24 (28)**	**1,33 (0,55-1,03)**	**0,05**

APACHE II: Acute Physiological and Chronic Health Evaluation; SCQ: superfície corpórea queimada; DP: desvio-padrão; RR: risco relativo e IC 95%: intervalo de confiança de 95%

Entre os pacientes que apresentaram melhora ou piora clínica, a análise bivariada mostrou que aqueles que pioraram clinicamente apresentavam maior pontuação no índice de gravidade APACHE II e superfície corpórea queimada acima de 30% (Tabela 4).

Tabela 4. Análise bivariada dos fatores prognósticos para desfecho clínico (melhora ou piora clínica) entre os pacientes admitidos e diagnosticados com infecção associada à assistência à saúde na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, no período de 2005 a 2011.

	Pacientes que evoluíram melhora clínica (*n*=72)	Pacientes que evoluíram para piora clínica (*n*=56)	RR (IC 95%)	*P*
Idade (anos)				
Média (DP)	29 (19)	33 (17)		0,22
Mediana (intervalo)	30 (1-90)	31 (3-75)		
Sexo masculino – *n* (%)	45 (62)	39 (70)	1,14 (0,8-1,5)	0,40
APACHE II (pontos)				
Média – (DP)	**18 (6)**	**21 (7)**		
Mediana (intervalo)	**18 (5-31)**	**21 (8-36)**		**0,03**
≥ 15 pontos	49 (68)	42 (72)	1,15 (0,84-1,5)	0,39
< 15 pontos	23 (32)	14 (25)		
SCQ (%)				
Média (DP)	**31 (17)**	**38 (17)**		
Mediana (intervalo)	**29 (2,5-90)**	**36 (10-81,5)**		**0,02**
SCQ > 30% - *n* (%)	**34 (47)**	**37 (66)**	**1,4 (1,1- 2,0)**	**0,03**
Lesão inalatória– *n* (%)	30 (42)	30 (54)	0,8 (0,6-1,1)	0,18
Escarotomia na admissão–*n* (%)	63 (87)	76 (87)	0,9 (0,6-1,4)	1
Grupo de tratamento monitorado–*n* (%)	43 (60)	29 (52)	0,86 (0,6-1,1)	1,37
Bacteremia–*n* (%)	23 (32)	21 (37)	0,8 (0,6-1,2)	0,5

APACHE II: Acute Physiological and Chronic Health Evaluation; SCQ: superfície corpórea queimada; DP: desvio-padrão; RR: risco relativo e IC 95%: intervalo de confiança de 95%

Na Tabela 5, analisamos os pacientes sob tratamento monitorado que alcançaram o alvo PK/PD para as diferentes concentrações inibitórias mínimas para cada antimicrobiano mensurado. Para imipenem e meropenem, 100% dos pacientes atingiram o alvo PK/PD para as CIMs de 0,5 e 2 mg/dl. No caso da vancomicina, mais de 90% dos pacientes atingiram o alvo para patógenos com CIM de 1mg/dl.

Tabela 5 – Análise PK/PD de antimicrobianos para os pacientes do Grupo de Tratamento Monitorado - Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, no período de 2005 a 2011.

Antimicrobiano	Alvo PK/PD	CIM=0,5mg/ml		CIM=1mg/ml		CIM=2mg/dl		CIM=4mg/dl		CIM=8mg/dl	
		Mediana (IQ)	% pacientes que alcançaram o alvo	Mediana (IQ)	%pacientes que alcançaram o alvo	Mediana (IQ)	%pacientes que alcançaram o alvo	Mediana (IQ)	%pacientes que alcançaram o alvo	Mediana (IQ)	%pacientes que alcançaram o alvo
Imipenem (*n*=42)	60%f∆T>CIM	169 (136-289)	100	NA	NA	130 (96-192)	100	91 (72-141)	88	NA	NA
Meropenem (*n*=10)	60%f∆T>CIM	189 (131-255)	100	NA	NA	132 (95-188)	100	79 (63-115)	90	NA	NA
Piperacilina (*n*=15)	100%f∆T>CIM	260 (170-370)	100	225 (147-324)	100	192 (124-279)	93	163 (105-234)	80	128 (85-189)	60
Vancomicina (*n*=61)	$AUC^{SS}{}_{0-24}$/CIM>400	NA	NA	744(600-933)	92	372 (300-466)	41	186 (150-233)	5	NA	NA

PK/PD: farmacocinética/farmacodinâmica; CIM: concentração inibitória mínima; IQ: interquartil; 60%f∆T>CIM: 60% da fração de tempo acima da CIM; $AUC^{SS}{}_{0-24}$: área sob a curva em concentração x tempo em 24 horas; NA: não se aplica

Para análise multivariada de fatores associados ao óbito durante a internação foram incluídos no modelo as seguintes variáveis: superfície corpórea queimada acima de 30%; idade; grupos de tratamento; presença de bacteremia e sexo masculino. As variáveis independentemente associadas com óbito durante a internação foram superfície corpórea queimada acima de 30%, idade mais avançada e sexo masculino (Tabela 5).

Tabela 5. Análise multivariada dos fatores associados a óbito durante a internação hospitalar entre os pacientes admitidos e diagnosticados com infecção associada à assistência à saúde na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, no período de 2005 a 2011.

Fatores	OR (IC - 95%)	Valor de *P*
SCQ> 30%	**5.59 (2.45-12.74)**	**< 0.001**
Idade	**2.53 (1.13-5.66)**	**0.02**
Grupo de tratamento	0.98 (0.45-2.12)	0.96
Presença de bacteremia	1.76 (0.79-3.93)	0.16
Sexo masculino	**0.42 (0.19-0.97)**	**0.04**

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; SCQ: superfície corpórea queimada

7. DISCUSSÃO

Uma das complicações mais comuns associadas com óbito em pacientes com queimaduras são as infecções associadas à assistência à saúde. Seu tratamento é um desafio devido a vários fatores e as alterações de farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD) dos antimicrobianos estão entre os fatores mais importantes. Algumas populações especiais, como os grandes queimados, podem requerer considerações diferenciadas no regime terapêutico de antimicrobianos e exposição aumentada às drogas podem ser necessárias para alcançar os desfechos clínicos desejáveis[26-28].

O monitoramento terapêutico de drogas (MTD), uma estratégia que se refere à individualização da concentração da droga e a manutenção desta dose dentro de uma janela ou alcance terapêutico-alvo. O conceito foi expandido para a classe dos antimicrobianos buscando maximizar a sua eficácia terapêutica[29]. Foi proposta para ajudar médicos a alcançar o melhor regime de doses[30] porém, apresenta as desvantagens de maior tempo na estruturação do regime, alto custo e não ser disponível rotineiramente. Geralmente, a prática comum da otimização da dose guiada pelo MTD envolve medir as concentrações plasmáticas dos antimicrobianos em um tempo específico de um intervalo de dose, dependendo das propriedades PK/PD destas drogas e, subsequentemente ajustar a dose de acordo com a dosagem referenciada[26]. Esta abordagem de otimização de dose não leva em consideração a variabilidade da farmacocinética em populações específicas.

O modelo populacional como abordagem farmacométrica descreve uma distribuição estatística de parâmetros farmacocinéticos e identifica fontes potenciais de variabilidade inter e intraindividuais entre pacientes de uma população sob estudo[31]. Ao medir as concentrações séricas de antimicrobianos por MTD (comportamento da droga em um indivíduo) e combinar com parâmetros previamente estabelecidos em um banco de dados farmacocinéticos (comportamento da droga em uma população similar de pacientes), um modelo paciente-específico individualizado pode ser desenvolvido para permitir acurada predição do regime de dose[26]. No nosso estudo, isto foi realizado através de um *software* específico validado. No entanto, este modelo é dependente da performance analítica do modelo selecionado[32], da diferença entre os valores reais e a média populacional e da acurácia dependente da coleta das amostragens séricas das drogas[33].

Além da abordagem utilizada para otimização do regime de dose através do MTD para os antimicrobianos, a relação PK/PD da população avaliada tem como fator crítico a concentração inibitória mínima da droga (CIM) que define a exposição da droga necessária para que o paciente alcance o alvo PK/PD definido como associado à eficácia máxima[29]. Estudos mostram que as concentrações inibitórias mínimas dos patógenos causadores de infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes críticos são geralmente maiores se comparados com outros cenários clínicos. Em um estudo prospectivo de 11 anos em uma Unidade de Queimados na Turquia, 45,2% dos isolados de *P. aeruginosa* e 64,5% das cepas de *A. baumannii* eram panresistentes aos antimicrobianos[33]. No

Brasil, um estudo caso-controle, realizado em uma Unidade de Queimados, mostrou uma densidade de incidência de aquisição de *S. aureus* resistente à meticilina, em um período de 2 anos, de 10.8 por 1000 pacientes-dia[35]. Neste cenário, a exposição farmacocinética necessária para o alcance do índice PK/PD aumenta proporcionalmente com CIM mais elevadas[29]. Quando a CIM não estiver disponível, pontos de corte do EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ou CSLI (Clinical and Laboratory Standards Institute) são utilizados como substitutos da CIM. Estes pontos de corte podem não corresponder às CIM dos micro-organismos que causam a infecção. Apesar deste fato, o regime empírico de dose utilizado atualmente não prevê alvo terapêutico e susceptibilidade do micro-organismo e pode elevar o risco de emergência de resistência bacteriana. Assim, em teoria, haveria benefícios com a individualização da dose por MTD para alcançar alvos terapêuticos. Como demonstrado por Gomez *et al*. em um estudo de individualização de dose de vancomicina em pacientes queimados pediátricos, o alvo AUC^{SS}_{0-24}/CIM acima de 400 foi alcançado em 93.3%, 66.7%, 33.3% e 3.3% dos pacientes com CIM de 0.5 mg/L, 1 mg/L, 2 mg/L e 4 mg/L respectivamente. Para valores de CIM maiores que 1 mg/L, a dose necessária foi o dobro das doses utilizadas em crianças não queimadas[36]. Demonstrou-se, portanto, que a prática de monitoramento plasmático de drogas associado a correlações de PK/PD ao invés de níveis de vale podem ser caracterizados como uma importante ferramenta no ajuste de dose e manutenção da concentração efetiva da droga. Por outro lado, o estudo não avaliou possíveis efeitos tóxicos

decorrentes de doses mais elevadas do antimicrobiano. Apesar de alcançar níveis terapêuticos estabelecidos, a estratégia de otimização do regime de dose por MTD pode aumentar, substancialmente, o risco de efeitos tóxicos relacionados à droga.

Ainda sobre parâmetros farmacocinéticos, assim como no estudo citado, dados de outros estudos clínicos e experimentais designaram AUC/CIM como o melhor parâmetro para prever a efetividade da vancomicina [37,38]. O alvo consensual de AUC/MIC ≥ 400 foi determinado e embasado por dados *in vitro* e modelos animais. Poucos estudos associaram AUC/CIM de 350 a 400 com melhores resultados clínicos. Há preocupações acerca do conceito de área sob a curva ter sido construído com um modelo farmacocinético populacional utilizando somente uma determinação sérica e a CIM ≥ 1mg/L e há controvérsia se os níveis séricos em condições de *steady-state* (um método mais acurado e prático para monitorar vancomicina) são ótimos substitutos para AUC[39].

Para a classe dos β-lactâmicos, sugere-se que a efetividade seja tempo-dependente e estudos em animais *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a concentração destes fármacos não ligados a proteínas deve ser mantida acima da CIM (∫T>CIM) entre 40% e 70% do intervalo entre doses[40], havendo atividade bactericida máxima usualmente em concentrações 4 vezes o valor da CIM. Resultados de alguns estudos clínicos retrospectivos suportam a manutenção de concentrações acima da CIM em 100% do intervalo entre doses em pacientes críticos[41,42]. O estudo DALI, realizado com 68 Unidades de Terapia Intensiva, mostrou que metade dos pacientes

não alcançaram o alvo PK/PD mínimo, 50% da ∫T>CIM, e concluiu que uma abordagem mais personalizada deve ser adotada[43]. Apesar de vários estudos sugerirem um intervalo terapêutico-alvo para estes agentes, a farmacocinética desta classe de antimicrobianos é difícil de prever em pacientes críticos[44].

Para os antimicrobianos da classe dos β-lactâmicos monitorados no nosso estudo, utilizamos o alvo PK/PD 60%f∆T>CIM para imipenem e meropenem e 100%f∆T>CIM para piperacilina, alvos PK/PD máximos para os antimicrobianos monitorados. Mais de 80% dos pacientes, atingiram o alvo para CIMs entre 0,5 e 4mg/dl. Para a vancomicina, utilizamos AUC^{SS}_{0-24}/CIM >400: mais de 90% dos pacientes atingiram o alvo para CIM=1mg/dl.

Em um estudo prospectivo de uma população de pacientes queimados, corroborando os dados acima expostos, 60% dos pacientes não alcançaram a concentração terapêutica mínima em regime empírico de dose e concluiu-se que o MTD pode ser uma estratégia útil para otimizar a antibioticoterapia[45]. No entanto, o mesmo estudo demonstrou que mesmo não alcançando o alvo, os pacientes apresentaram desfechos clínicos positivos. Neste caso, não foi avaliado óbito como desfecho. Há poucos estudos que avaliaram o impacto clínico de MTD como estratégia, especialmente em pacientes queimados: uma recente revisão mostrou que somente 27 artigos investigaram PK/PD de antimicrobianos[46] e, como notado por Roberts J.A. e colaboradores[29], poucos estudos comparam desfecho clínicos de MTD versus desfechos sem esta intervenção. Em um estudo retrospectivo de 10 anos em pacientes queimados de uma Unidade

de Terapia Intensiva, foram comparados dois grupos de pacientes. Um grupo usou meropenem e imipenem utilizando MTD (n=27) e o outro utilizou dose não monitorada (n=82). Não foi observada diferença entre os dois grupos quanto à proporção de óbitos[16]. Nosso estudo revelou que o uso do MTD de antimicrobianos não afetou prognóstico já que os dois grupos (convencional e monitorado) apresentaram os mesmos desfechos (clínico e proporção de óbitos durante a internação hospitalar). Além disso, com o MTD, tentamos minimizar as alterações farmacocinéticas dos fármacos em pacientes com mudanças patofisiológicas e/ou iatrogênicas significativas e a alta variabilidade inter e intra-indivíduos e, mesmo com a introdução da estratégia nesta população, não houve diferença em melhora clínica com relação à população submetida à doses convencionais de antimicrobianos. A patofisiologia das queimaduras influencia a cinética da droga, especialmente profundidade e área corporal queimada, perda/reposição de fluidos, concentração das proteínas séricas, idade, etnia e sexo podem influenciar a análise PK/PD[46]. Além disso, assim como demonstrado em nossos resultados, idade avançada e maior superfície corpórea queimada são preditores independentes de mortalidade[4,7,47,48] e refletem a doença de base do paciente e, consequentemente, sua condição clínica. Além disso, as grandes alterações fisiológicas que se apresentam após o trauma da queimadura são tempo-dependentes e a cinética das drogas irá se comportar diferentemente em diferentes fases do tratamento[49]. Como notado por Dalley e colaboradores[50], mudanças nos parâmetros farmacocinéticos ocorrem entre o primeiro e o quarto dia pós-trauma, sugerindo que estas

mudanças ocorrem durante as fases de ressuscitação e hipermetabolismo do trauma. Análises atuais durante a fase de hipermetabolismo têm mostrado diminuição da meia-vida, aumento da depuração plasmática e do volume de distribuição[51], mudanças estas que podem ser responsáveis por falências de tratamento devido a doses subterapêuticas inadvertidas[28]. Todas estas características nos levaram a realizar o MTD com ajuste de doses na tentativa de adequar o esquema terapêutico às alterações citadas, no entanto, nossos resultados mostraram que os pacientes não se beneficiaram do tratamento monitorado mesmo quando mais de 80% dos pacientes atingiam o alvo PK/PD sugerido para CIM entre 0,5 e 4mg/dl para β-lactâmicos e 1mg/dl para a vancomicina.

Além de algumas limitações do MTD citadas acima associado a resultados que não mostraram impacto em desfecho clínico e óbito nessa subpopulação de pacientes críticos, uma das mais importantes seria a inviabilidade da prática na rotina de exames das unidades de terapia intensiva, além do alto custo. Em um cenário ideal, o *software* para envio dos dados e cálculo da farmacocinética individual estaria disponível para médicos e farmacêuticos de uma unidade de terapia intensiva para pronto ajuste de dose e de acordo com as alterações farmacocinéticas nas diferentes fases do trauma. No entanto, essas técnicas não estão facilmente disponíveis em laboratórios clínicos de hospitais e são mais utilizados para fins de pesquisa. Além disso, principalmente em países em desenvolvimento, há escassez de profissionais que interpretem adequadamente os dados obtidos com esta modelagem. Também é

discutido o impacto farmacoeconômico do MTD. Esta estratégia reduziria os custos hospitalares ao atuar no desfecho clínico dos pacientes? Poderia reduzir o tempo de internação ao melhorar a resposta terapêutica a drogas utilizadas para doenças ameaçadoras da vida? Reduziria as reações adversas às drogas e suas consequências?[30].

As potenciais limitações do presente estudo incluem seu desenho retrospectivo. Para minimizar o impacto desta limitação, utilizamos critérios diagnósticos de infecção bem definidos e um desfecho principal definitivo como óbito. Mesmo que os pacientes não tenham sido randomizados para cada grupo, os grupos de tratamento convencional e monitorado são bastante homogêneos, sem diferença na gravidade da doença, o que poderia ser um viés da análise. Outra limitação é o tamanho relativamente pequeno da casuística. Dados referentes à quantidade de dosagens realizadas para cada antimicrobiano e parâmetros farmacocinéticos medidos não estão disponíveis para a análise, impossibilitando uma melhor interpretação dos dados. Outra limitação foi o uso do valor da CIM a partir do banco de dados de vigilância ao invés de dados microbiológicos de cada. No entanto, esta situação é igual à que ocorre quando o tratamento empírico necessita ser instituído até o resultado das culturas.

Em resumo, nosso estudo demonstrou que uma estratégia de monitoramento terapêutico de drogas, especificamente antimicrobianos utilizados para o tratamento de infecções associadas à assistência à saúde, não alterou o prognóstico de pacientes de uma UTI de tratamento de grandes queimados. Para que esta prática pode ser considerada útil para

otimizar o tratamento antimicrobiano, serão necessários ensaios clínicos randomizados para validá-la.

8. CONCLUSÕES

- A estratégia de monitoramento terapêutico de drogas com ajuste de dose de antimicrobianos para otimizar a antibioticoterapia não se mostrou superior ao uso convencional em relação à proporção de óbitos hospitalares ocorridos na Unidade, apesar de a grande maioria dos pacientes conseguirem atingir nível terapêutico.
- Não houve diferença quanto à evolução clínica dos pacientes submetidos ao tratamento monitorado, em comparação com tratamento convencional.

9. ANEXOS

ANEXO A: Ficha de coleta de dados

Antimicrobianos em Queimados

Dados Pessoais Ficha nº

Nome:

RGHC: Apache II (admissão):

Sexo: Fem( ) Masc ( ) Idade:

Data internação UTI ___/___/___ Data da queimadura ___/___/___ Hora:

Data saída: __/___/__ Data da Admissão: __/__/__ Hora:

Dados clínicos

Tipo de queimadura ( ) escaldo ( ) fogo ( ) química ( ) elétrica

% SCQ

Lesão inalatória ( ) Sim ( ) Não

Doenças de base

Procedimentos invasivos durante internação

CVC Sim ( ) Não ( ) Data:__/__/__

SVD Sim ( ) Não ( ) Data:__/__/__

VM Sim ( ) Não ( ) Data:__/__/__

Desbridamento Data:__/__/__

1ª Infecção

( ) PNM Data: __/__/__ Agente isolado/Antibiograma:

() ICS Data:__/__/__ Agente isolado:/Antibiograma:

() Em queimadura Data:__/__/__ Agente isolado/Antibiograma:

() ITU Data:__/__/__ Agente isolado/Antibiograma

Notificação SCIH:

( ) Sim Agente: Data da infecção: __/__/__

( ) Não Data da cultura: __/__/__

Antimicrobianos utilizados:

Antimicrobianos

Dose diária

Início

Fim

		__/__ Admissão	__/__ 1º dia ATB	__/__ 7º dia de tto/troca	__/__ Melhora-14 dias	__/__ Suspensão
T.máxima						
T.mínima						
Ventilação	1. espontânea 2. não-invasiva 3. invasiva					
Secreção ferida	1.ausente 2.não purulenta 3.purulenta 4. não descrita					
PAM (menor-maior)						
Droga vasoativa?	1. Sim 2. Não					
Diálise?	1. Sim 2. Não					
Hiperglicemia?	1. Sim 2. Não					
Creatinina						

Desfecho Clínico: ( ) melhora ( ) piora

Destino final: ( ) alta ___/__/___

( ) óbito ___/__/___

ANEXO B: Termo de aprovação ética

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: EFICÁCIA CLÍNICA E SOBREVIDA DE PACIENTES QUEIMADOS DA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA APÓS AJUSTE DE REGIME DE DOSE DE ANTIMICROBIANOS POR ANÁLISE FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA
Pesquisador Responsável: Anna Sara Shafferman Levin **Versão: 1**
Pesquisador Executante: Anna Silva Machado **CAAE:** 08306412.0.0000.0068
Co-autores: Silvia Regina Cavani Jorge Santos,Maura Salaroli de Oliveira,Cristina Sanches Giraud,David de Souza Gomez,Edvaldo Vieira de Campos,Marcus Castro Ferreira
Finalidade Acadêmica Mestrado
Instituição: HCFMUSP
Departamento: GRUPO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 9914

Número do Parecer: 140.484

Data da Relatoria: 07/11/2012

Apresentação do Projeto: Projeto retrospectivo, que será executado em dois anos através da revisão de prontuário de pacientes queimados que permaneceram em UTI entre novembro de 2008 e junho de 2011. Trata-se de tese de mestrado sem financiamento específico para tal.
Objetivo da Pesquisa: Avaliar e comparar antibioticoterapia convencional e monitorada sobre o desfecho de pacientes grandes queimados.
Avaliação dos Riscos e Benefícios: não há riscos por se tratar de avaliação retrospectiva

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O sigilo está garantido

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: estão apresentados os documentos necessários, o TCLE pode ser dispensado.

Recomendações: não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovado

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Aprovado

São Paulo, 07 de Novembro de 2012

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Leme
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

10. REFERÊNCIAS

1. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19; 2: 403-34.

2. Ravat F, Le-Floch R, Vinsonneau C, Ainaud P, Bertin-Maghit M, Carsin H, Perro G. Antibiotics and the burn patient. *Burns*. 2011; 37: 16-26.

3. Laria AR, Alaghehbandanb R, Nikui R. Epidemiological study of 3341 burns patients during three years in Tehran, Iran. *Burns.* 2006; 26: 49-53.

4. Peck, M.D. Epidemiology of burns throughtout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns*. 2011; 37: 1087-1100

5. WHO – Disponível em http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/en/, acessado em: 23/06/2011.

6. Mayhall CG. The epidemiology of burn wound infections: then and now. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 543–50.

7. Campos E. V., Park M., Gomez D.S., Ferreira, M.C., Azevedo, L.C.P. Characterization of critically ill adult burn patients admitted to a Brazilian intensive care unit *Burns*. 2014; 40:1770-1779.

8. Wolf S.E., Rose J.K., Desai M.H., Mileski J.P., Barrow R.E., Herndon D.N. Mortality determinants in massive pediatric burns. An analysis of 103 children with > or = 80% TBSA burns (> or = 70% full thickness). *Ann Surg* 1997; 225(5): 554-65.

9. Health statistics and health information systems: WHO mortality database tables [Internet]. Geneva [CH]: World Health Organization; 2010, WHO mortality databse. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/morttables/en/index.html [acessado em 20/01/2016.

10. DeSanti L. Pathophysiology and current management of burn injury. *Adv Skin Wound Care*. 2005; 18: 323-32.

11. Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns*. 2003; 29:1-14.

12. Bergman SJ, Speil C, Short M, Koirala J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antibiotic use in high-risk populations. *Infect Dis Clin N Am*. 2007; 21: 821–46.

13. Roberts JA, Ulldemolinsa M, Robertse MS, McWhinneyg B, Ungererg J, Patersonh DL, Lipmana J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36: 332–39.

14. Elligsen M, Walker SAN, Walker SE, Simor A. Optimizing initial vancomycin dosing in burn patients. *Burns.* 2011; 37: 406–14.

15. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic Issues in the critically Ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin.* 2011; 27: 19–34.

16. Fournier A, et al. Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients. *Burns* (2015)

17. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32: 294–301.

18. Giraud CS. Abordagem farmacocinética e farmacodinâmica no monitoramento terapêutico de antimicrobianos em pacientes queimados da Unidade de Terapia Intensiva. Tese de Doutorado. 2011.

19. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008; 36:309-32.

20. Lund CC, Browder NC. The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obst* 1944; 79:352–8.

21. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13; 10:818-29.

22. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P *et al.* Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8; 4: 204-12.

23. HCFMUSP. Guia de utilização de antimicrobianos e recomendações para a prevenção de infecções hospitalares, HCFMUSP, 2009-2011. Disponível em: www.hcnet.usp.br acessado em 21/08/2015.

24. Dean AD; Dean JA; Burton JH; Dicker RC. Epi Info, versio 6.04: A word processing, Database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. version 6.04. ed. Atlanta, GA, CDC, 1998.

25. Stata Statistical Software. Release 7.0 ed. Collage station (Texas, EUA): Stata corporation. 2003.

26. Sime F. B., Roberts M. S., Roberts J. A. Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 1–8.

27. Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, Tod M. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47:635–54.

28. Jamal JA, Economou CJ, Lipman J, Roberts JA. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care.* 2015; 18:460–71.

29. Roberts, J.A., Abdul-Aziz, M., Lipman J., Mouton J. W., Vinks, A. A., Felton T. W., Hope, W.W., Farkas, A., Neely, M.N., Schentag, J. J., Drusano G., Frey, O. R., Theuretzbacher, U., Kuti, J. L. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14: 498-509.

30. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Int Med* 2009; 24 (1):1-10.

31. Vinks A.A. The application of population pharmacokinetic modeling to individualized antibiotic therapy International. *J Antimicrob Agents.* 2002; 19:313-322.

32. Neef C., Touw D.J., Harteveld A.R., Eerland J.J., Uges D.R.A. Pitfalls in TDM of Antibiotic Drugs: Analytical and Modelling Issues. Ther Drug Monitor. 2006; 28:686-689.

33. Tsuchiwata S., Mihara K., Yafune A., Ogata H. Evaluation of Bayesian Estimation of Pharmacokinetic Parameters. *Ther Drug Monit*. 2005; 27:18-24.

34. Oncul O., Oksuz S., Acar A., Ulkur E., Turhan V., Uygur F., Ulçay A., Erdem H., Ozyurt M., Gorenek L. Nosocomial infection characteristics in a burn intensive care unit: Analysis of an eleven-year active surveillance. *Burns* 2014; 40:835-841.

35. Olivo T.E.T., Melo E.C., Rocha C., Fortaleza C.M.C.B. Risk factors for acquisition of Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients from a burn unit in Brazil. Burns 2009; 35:1104-1111.

36. Gomez D.S., Campos E.V., Azevedo R.P., Silva-Junior J. M., Ferreira M.C., Sanches-Giraud C., Silva-Junior C.V., Santos S.R.C.J. Individualised vancomycin doses for paediatric burn patients to achieve PK/PD target *Burns* 2013 39:445-450.

37. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am. J. Health-Syst. Pharm*. 2009; 66:82–98.

38. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin. Infect. Dis*.2006;42 (Suppl 1): S35–S39.

39. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*.2016; 60(5):2601-9.

40. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, et al. An international, multicenter survey of β-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother*.2014; 69(5):1416– 1423.

41. Ariano R.R, Nyhlen A., Donnelly P.J., *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteraemia. *Ann Pharmacoter*. 2005; 39:32-38.

42. McKinnon P.S., Paladino J.A., Schentag J.J., Evaluation of area under the inhibitory curve (AUIC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*.2008;31:345-351.

43. Roberts, J.A.,Paul S.K., Akova M., Bassetti M., De Waele J. J., Dimopoulos G., Kaukonen K. M., Koulenti D., Martin C., Montravers P., Rello J., Rhodes A., Starr T., Wallis S. C., Lipman J. for the DALI Study DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients:

Are Current β-Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis* 2014;58(8):1072–83.

44. Jager N. G. L., van Hest R.M., Lipman J., Taccone F. S., Roberts J.A., Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Exp Rev Clin Pharma* 2016; 15:1-19.

45. Patel B. M., Paratz J., See N. C., Muller M. J., Rudd M., Paterson D., Briscoe S. C., Ungerer J., McWhinney B. C., Lipman J., Roberts J.A. Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactam Antibiotics in Burns Patients—A One-Year Prospective Study. *Ther Drug Monit* 2012; 34:160–164.

46. Steele AN, Grimsrud KN, Sen S, Palmieri TL, Greenhalgh DG, Tran NK. Gap analysis of pharmacokinetics and pharmacodynamics in burn patients: a review. *J Burn Care Res*. 2015;36(3): e194-211.

47. Hwee J., Song C., Tan K.C., Tan B.K., Chong S.J. The trends of burns epidemiology in a tropical regional burns centre. Burns. 2016; Jan 27 [online]

48. Ceniceros A., Pértega S., Galeiras R., Mourelo M., López E., Broullón J., Sousa D., Freire D. Predicting mortality in burn patients with bacteraemia. Infection. 2016; 44:215-222.

49. Doh K, Woo H, Hur J, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in burn patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:2428–35.

50. Dalley AJ, Deans R, Lipman J, et al. Unbound cephalothin pharmacokinetics in adult burn patients are related to the elapsed time after injury. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:5303–5.

51. Sherwin CM, Wead S, Stockmann C, et al. Amikacin population pharmacokinetics among paediatric burn patients. *Burns* 2014; 40:311–8