UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÁRMACOS E MEDICAMENTOS
ÁREA: PRODUÇÃO E CONTROLE FARMACÊUTICOS

**Abordagem Farmacocinética – Farmacodinâmica (PK/PD) da
vancomicina no tratamento do choque séptico causado por
patógenos gram-positivos em pacientes queimados críticos
pediátricos**

Vedilaine Aparecida Bueno da Silva Macedo

Dissertação para obtenção do grau de Mestre
Orientadora: Profa. Dra Silvia R. C. J. Santos

São Paulo
2017

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÁRMACOS E MEDICAMENTOS
ÁREA: PRODUÇÃO E CONTROLE FARMACÊUTICOS

**Abordagem Farmacocinética – Farmacodinâmica (PK/PD) da
vancomicina no tratamento do choque séptico causado por
patógenos gram-positivos em pacientes queimados críticos
pediátricos**

Vedilaine Aparecida Bueno da Silva Macedo

Versão corrigida da Dissertação conforme resolução CoPGr 6018.

Dissertação apresentada à
Faculdade de Ciências Farmacêuticas na
Universidade de São Paulo para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Profa. Dra. Silvia R. C. J. Santos

São Paulo
2017

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Ma

Macedo, Vedilaine Aparecida Bueno da Silva
Abordagem Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD)
da vancomicina no tratamento do choque séptico
causado por patógenos gram-positivos em pacientes
queimados críticos pediátricos. / Vedilaine
Aparecida Bueno da Silva Macedo. - São Paulo, 2017.
90 p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
Departamento de Farmácia.

Orientador: Santos, Silvia Regina Cavani Jorge

1. Farmacocinética. 2. Farmacodinâmica. 3.
Vancomicina. 4. Pediátricos. 5. Queimados. I. T.
II. Santos, Silvia Regina Cavani Jorge , orientador.

Vedilaine Aparecida Bueno da Silva Macedo

**Abordagem Farmacocinética – Farmacodinâmica (PK/PD) da
vancomicina no tratamento do choque séptico causado por
patógenos gram-positivos em pacientes queimados críticos
pediátricos**

Comissão Julgadora da
Dissertação para obtenção do Título de **MESTRE**

Profa. Dra. Silvia R. C. J. Santos
Orientadora/Presidente

Prof. Dr.
1ºexaminador

Prof. Dr.
2ºexaminador

Prof. Dr.
3ºexaminador

São Paulo, ____de_____, 2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que guiou meus passos e tornou este sonho realidade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pela oportunidade.

A minha querida orientadora, Professora. Sílvia Regina Cavani Jorge Santos, por me receber no Laboratório de Farmacocinética Clínica do Departamento de Farmácia, FCF-USP, pela oportunidade, sabedoria, e pelas palavras de apoio.

Ao Professor David Souza Gomez, Diretor Técnico do Serviço de Saúde da Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e a oportunidade permitindo a realização deste estudo.

As Equipes Médica e de Enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva em Queimados, o meu agradecimento pelo atendimento as minhas dúvidas na rotina de terapia intensiva com os pacientes queimados.

Aos pacientes e seus respectivos responsáveis legais, pela aceitação de participação nesse estudo.

A Equipe Técnica do Laboratório de Farmacologia e Terapêutica, Carlindo e Adriana, pelo apoio técnico e dedicação durante o estudo.

Aos colegas, Carlos Roberto, Vanessa, Leonard, Wanderson e Walquiria pela convivência acadêmica e valiosa contribuição nas sugestões durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos amados pais, Valdecio e Vera, responsáveis pela minha formação, sempre presentes em todos os momentos da minha vida. Aos meus irmãos Vicklene e Valdecio pela amizade e companheirismo, por serem meus melhores amigos.

Ao meu eterno companheiro, Felipe, obrigada pelo amor, compreensão e paciência no decorrer desse trabalho.

Aos queridos amigos, presença constante nos momentos de dificuldade e na comemoração de minhas superações durante a realização do estudo.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o
melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus não sou o que
era antes”*

(Martin Luther King)

RESUMO: Abordagem Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD) da vancomicina no tratamento do choque séptico causado por patógenos gram-positivos em pacientes queimados críticos pediátricos. Dissertação de Mestrado, 90 p. 2017. Universidade de São Paulo, São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Área de Produção e Controle Farmacêuticos

INTRODUÇÃO – OBJETIVO: A vancomicina é um glicopeptídeo de primeira escolha largamente prescrito aos pacientes críticos no tratamento de infecções graves causadas por patógenos nosocomiais Gram-positivos susceptíveis. Os pacientes grandes queimados são considerados pacientes críticos pelas condições metabólicas e importantes alterações fisiopatológicas decorrentes do choque séptico que modificam a farmacocinética da vancomicina. Destaca-se, entretanto que nos pacientes críticos queimados pediátricos essa alteração ocorre em diferente proporção quando comparada aquela reportada para pacientes adultos. Assim sendo, a efetividade desse antimicrobiano é um desafio para a equipe clínica da terapia intensiva, uma vez que a dose empírica nesses pacientes tem fornecido concentrações inferiores às recomendadas, resultando em falha terapêutica pela falta de cobertura do antimicrobiano contra patógenos susceptíveis, $CIM \geq 1\text{mg/L}$. O objetivo foi realizar o monitoramento das concentrações plasmáticas de vancomicina seguido da abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD) a fim de se avaliar a efetividade do regime empírico recomendado ao paciente crítico pediátrico e se realizar o ajuste de dose para erradicação dos patógenos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS: Incluíram-se 20 pacientes (14M/6F), função renal normal com média de idade 5,95 (4,5-7,4) anos, peso 25,2 (20,5-30)kg, superfície de área queimada total 31,1(25-37)%. Os acidentes foram causados pelo fogo/ combustão por álcool; registrou-se lesão inalatória (12/20) e uso de drogas vasoativas e ventilação mecânica em 13/20 pacientes. Os exames de rotina laboratorial foram realizados diariamente; antes do início da terapia antimicrobiana, colheram-se amostras de sangue no D0 para cultura e realização do teste de susceptibilidade. Os pacientes foram investigados em diferentes seguimentos durante o choque séptico; o regime de dose empírica recomendada pelo CCIH foi prescrito e 3-4 amostras seriadas de sangue (1,5 mL/cada) foram coletadas do CVC no intervalo de dose após a dose diária empírica recomendada e após a individualização da terapia medicamentosa. A quantificação de vancomicina plasmática foi realizada através da cromatografia líquida. Na modelagem PK utilizou-se o programa *PK Solutions Noncompartmental Data Analysis* versão 2.0. Na abordagem PK/PD e no tratamento estatístico aplicou-se o programa GraphPad Prisma v.5.0. Empregou-se a razão da área sob a curva (ASC_{0-24}^{ss}) e concentração inibitória mínima superior a 400 ($ASC_{0-24}^{ss}/CIM > 400$) como índice preditivo de efetividade recomendada para o antimicrobiano. Aplicou-se estatística paramétrica com relação aos dados demográficos e laboratoriais, e estatística não paramétrica com relação à dose, concentração plasmática, área sob a curva, constantes farmacocinéticas e efetividade do antimicrobiano. Aplicaram-se nesse estudo os testes paramétricos (ANOVA e Teste T de Student) e não paramétricos (Wilcoxon e Mann Whitney) no programa GraphPad Prisma v.5.0., e o nível de alfa igual ou inferior a 0,05 ($P < 0,05$) foi considerado na significância estatística.

RESULTADOS: A dose empírica de vancomicina foi 50 (44-51) mg/kg dia, mediana (quartis, IQ25-75) mostrou que o alvo foi atingido para 85% (17/20) dos pacientes apenas contra cepas sensíveis ($CIM \leq 1\text{mg/L}$), ficando desta forma todos os pacientes desprotegidos contra cepas $CIM > 1\text{mg/L}$ (CIM : 2-4 mg/L). Então, registrou-se alteração de conduta médica relativa à prescrição com aumento da dose diária de vancomicina 94 (85-104) mg/Kg. Esse aumento se mostrou significativo com relação a dose inicial empírica, $p < 0,05$. Após nova estabilização pela terapia dose ajustada, e coletas de sangue no platô, o alvo PK/PD foi alcançado para todos os pacientes, contra patógenos $CIM 1\text{mg/L}$. Entretanto, apenas 5/20 pacientes alcançaram o alvo PK/PD contra cepas susceptíveis $CIM: 2\text{mg/L}$, sendo que nenhum paciente se mostrou coberto contra cepas $CIM 4\text{mg/L}$.

CONCLUSÃO: O regime empírico de dose recomendado para a vancomicina não se mostrou efetivo contra os patógenos sensíveis isolados. Concluindo, o controle terapêutico, estudo da farmacocinética e abordagem PK/PD realizado em tempo real possibilitou a alteração precoce de prescrição da vancomicina nos pacientes pediátricos grandes queimados de forma a otimizar a terapia antimicrobiana e o controle das infecções causadas por patógenos hospitalares susceptíveis ($CIM \geq 1\text{mg/L}$).

PALAVRAS-CHAVE: pacientes queimados sépticos pediátricos, vancomicina, controle terapêutico, farmacocinética, abordagem PK/PD.

ABSTRACT: Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic approach for the control of septic shock caused by gram-positive pathogens in paediatric critical burn patients. 2017. 90p. [Mater's Degree Dissertation] – Faculty of Pharmaceutical Science, University of São Paulo.

INTRODUCTION- OBJECTIVE: Vancomycin is a first choice glycopeptide largely prescribed to critically ill adult or pediatric patients under therapy of severe infections caused by gram-positive susceptible nosocomial strains. Burn patients have metabolic conditions that change the pharmacokinetics of vancomycin in the treatment of severe infections. Pediatric patients are even more complicated because pharmacokinetic changes are quite different compared to adults, then effective vancomycin dose regimen is a challenge to clinic staff, once the initial dose recommended cannot reach the target against $MIC \geq 1$ mg/L strains. Then therapeutic fail with impact on desired outcome. Therefore the rational of study was to apply therapeutic drug plasma monitoring (TDM) in order to identify the pharmacokinetic changes that occur in paediatric burns through PK/PD approach to perform in a real time the dose adjustment required.

METHODS – CASUISTRY: Twenty septic burn pediatric patients was investigated after the admission in the Intensive Care Unit of Burns (ICBU) Plastic Surgery Division of HCFMUSP. Vancomycin empiric dose regimen recommended was prescribed 500mg every 6 hours, and patients received one hour drug infusion. Blood sampling was performed after drug infusion at time dose interval (1.5 mL/tube, sodium EDTA): 2nd or 3rd h, 4th, and before the next dose. Vancomycin was quantified by liquid chromatography (LC). Pharmacokinetics was investigated on the basis on one compartment open model by Noncompartmental Data Analysis PK Solutions v 2.0, software. PK/PD approach was based on the ratio of area under the plasma concentration – time curve (AUC^{ss}_{0-24}) and the minimum inhibitory concentration (MIC) performed by GraphPad Prism v 5.0 software. The predictive index of drug effectiveness recommended was $ASC^{ss}_{0-24}/CIM > 400$. Statistics also was performed through by GraphPad Prism v 5.0 software by application of parametric tests to demographic data and also to laboratorial data (ANOVA, Student T test). Nonparametric statistics was applied related to dose, drug plasma measurements and AUC, kinetic data, data related to drug effectiveness (Mann Whitney). Statistical significant difference was considered, alpha lower than 0,05 ($P < 0,05$).

RESULTS -CONCLUSION: It was shown that the therapeutic target was reached to 85% (17/20) patients with the empiric daily dose of vancomycin (44-51) mg/kg, median (quartiles, IQ25-75) only for susceptible strains ($MIC \leq 1$ mg/L). Then, changes of the prescription occurred in a real time and the daily dose was increased to 94 (85-104) mg/kg, $p < 0.05$. New blood sampling was done at the steady state for TDM, PK and PK/PD approach and the target was reached for all patients $MIC 1$ mg/L strains; while the target was reached only 5/20 patients against $MIC: 2$ mg/L susceptible strains, and none patient reached the target against $MIC 4$ mg/L strains. It was shown that the drug effectiveness wasn't guaranteed by the vancomycin dose regimen recommended for the treatment of sepsis caused by nosocomial $MIC \geq 1$ mg/L strains. In conclusion, TDM, pharmacokinetic study and PK/PD approach must be considered important tools do change vancomycin prescription in a real time in order to optimize the antimicrobial treatment of septic shock caused by nosocomial pathogens.

KEYWORDS: pediatric septic burn patients, vancomycin, TDM-LC, PK- PK/PD approach.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estudos de correlação de <i>clearance</i> de creatinina.	43
Figura 2. Comparação da dose diária empírica <i>versus</i> ajustada - Estudo de correlação	44
Figura 3. Estudo comparativo da dose fracionada administrada no intervalo de dose tid empírica <i>versus</i> ajustada	44
Figura 4. Comparação da Área sob a Curva - Estudo de correlação.	45
Figura 5. Vale obtido após terapia empírica <i>versus</i> ajustada – Estudo de correlação	46
Figura 6. Estudos de correlação: dose diária - área sob a curva - vale	47
Figura 7. Estudo Farmacocinético da Vancomicina em pacientes críticos pediátricos	49
Figura 8. Estudos de Correlação – Parâmetros PK após terapia empírica e ajustada	50
Figura 9. Correlação entre parâmetros PK	51
Figura 10. Teste de Correlação da depuração plasmática da vancomicina- <i>clearance</i> da creatinina	52
Figura 11. Efetividade da vancomicina e alvo atingido	53
Figura 12. Efetividade da vancomicina contra patógenos susceptíveis, CIM 1-4mg/L valor	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Alterações da farmacocinética de vancomicina em grandes queimados	26
Quadro 2. Creatinina sérica com base na referência de faixa etária de referência	33
Quadro 3. Dose empírica administrada aos pacientes críticos (infusão de 1 hora)	34
Quadro 4. Estudo da Farmacocinética através do modelo aberto de 1 compartimento	39
Quadro 5. Estudo Comparativo de dados obtidos e da literatura (dose-efetividade)	62
Quadro 6. Estudo Comparativo de dados obtidos e da literatura (alterações da PK)	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização dos pacientes, dados individuais e populacionais	41
Tabela 2. Uréia sérica e creatinina sérica dos pacientes	42
Tabela 3. Dose de vancomicina empírica <i>versus</i> ajustada	43
Tabela 4. Avaliação da cobertura dose empírica <i>versus</i> ajustada Área sob a Curva	45
Tabela 5. Farmacocinética da vancomicina em pacientes críticos pediátricos	48
Tabela 6. Alvo atingido com base na estratificação de dose de vancomicina em pacientes queimados sépticos pediátricos (n=20 pacientes)	55
Tabela 7. Descrição dos patógenos gram-positivos das hemoculturas de pacientes queimados sépticos pediátricos em tratamento com vancomicina (n=20 pacientes)	56
Tabela 8. Ampliação da cobertura pela associação da vancomicina aos agentes β -lactâmicos e quinolônico nos pacientes pediátricos contra os patógenos isolados	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μg	Micrograma
$\text{ASC}_{0-24}^{\text{ss}}$	Área sob a curva no intervalo de zero a vinte e quatro horas
ASC	Área sob a curva
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CL_{cr}	Clearance de Creatinina
CL_{T}	Clearance Total
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CV%	Coefficiente de Variação
DP	Desvio Padrão
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
F	Feminino
FRN	Função renal normal
g	Gramas
h	Hora
Hb	Hemoglobina
IC95%	Intervalo de Confiança 95%
IQ25%	Interquartil 25%
IQ75%	Interquartil 75%
kel	Taxa de Eliminação
kg	Quilograma
L	Litros
LN	Logaritmo natural
LI IC95%	Limite inferior do Intervalo de Confiança 95%
LS IC95%	Limite Superior do Intervalo de Confiança 95%
M	Masculino
M	Molar
mg	Miligrama
mL	Mililitro
MOPS	Ácido 3-(N-morfolino)Propano sulfônico
N_2	Nitrogênio
NAP	Não Aplicável
PCR	Proteína C reativa
PI	Padrão Interno

R^2	Coefficiente de Correlação Linear
rpm	Rotações por minuto
SCTQ	Superfície Corporal Total Queimada
Scr	Creatinina sérica
S_u	Uréia sérica
T	Tempo
$t_{(1/2)\beta}$	Meia-Vida biológica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTIQ	Unidade de Terapia Intensiva de Queimados
UV	Ultravioleta
v/v	Volume/Volume
V_d^{ss}	Volume aparente de distribuição no platô
V_{MAX}	Valor máximo
V_{MIN}	Valor mínimo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1	Queimaduras	15
2.1.1	Epidemiologia.....	16
2.1.2	Fisiopatologia da Queimadura	17
2.1.3	Infecções em pacientes pediátricos queimados	18
2.2	Vancomicina	19
2.2.1	Estrutura química.....	20
2.2.2	Uso clínico e regime de dose.....	20
2.2.3	Reação adversa	21
2.2.4	Perfil Farmacocinético da vancomicina	22
2.3	Farmacocinética da vancomicina em pacientes queimados	24
2.4	Abordagem Farmacocinética-Farmacodinâmica para avaliação da efetividade	26
3	OBJETIVO	29
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
4.1	ETAPA CLÍNICA	30
4.1.1	Aspectos éticos.....	30
4.1.2	Casuística.....	31
4.1.3	Critérios de inclusão	31
4.1.4	Critérios de exclusão	32
4.1.5	Coleta de dados e gerenciamento de arquivos	32
4.1.6	Informações clínicas e demográficas.....	33
4.1.7	Medicação, regime de dose e protocolo de administração do antimicrobiano	34
4.1.8	Coleta de amostras de sangue para controle terapêutico	34
4.2	ETAPA ANALÍTICA	35
4.2.1	Procedimentos laboratoriais.....	35
4.2.2	Reagentes e instrumentação analítica	35
4.2.3	Purificação das Matrizes para quantificação de vancomicina	36
4.3	ETAPA ESTATÍSTICA	39
4.3.1	Modelagem Farmacocinética	39
4.3.2	Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD).....	39
4.3.3	Análise estatística.....	40
5	RESULTADOS	41
5.1	Casuística.....	41
5.2	Regime de dose.....	43
5.3	Estudo da farmacocinética.....	48
5.4	Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica	52
6	DISCUSSÃO	59
7	CONCLUSÃO	66
	REFERÊNCIAS.....	67
	APÊNDICES	78
	ANEXOS.....	82

1 INTRODUÇÃO GERAL

A sepse tem sido a principal causa de mortalidade e morbidade em crianças queimadas (SHERIDAN, 2005). O rompimento da barreira normal da pele, a hospitalização prolongada e o comprometimento do sistema imunológico tornam esses pacientes mais susceptíveis às infecções graves. Além disso, o paciente queimado é submetido a uma série de procedimentos invasivos como intubação orotraqueal, introdução de sondas e cateteres e ainda tratamentos cirúrgicos que aumentam os riscos para infecção (BANG *et al.*, 1998; VYLES *et al.*, 2014).

As infecções nosocomiais causadas por patógenos Gram-positivos são comuns em pacientes grandes queimados, sendo a vancomicina a primeira escolha no tratamento dessas infecções, incluindo-se as causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (VYLES *et al.*, 2014). Entretanto, nos últimos anos tem se registrado aumento da resistência desses patógenos à vancomicina, com evidência de que a dose empírica recomendada a pacientes críticos queimados atinge o alvo terapêutico apenas contra os gram-positivos susceptíveis, CIM ≤ 1 mg/L (SILVA JR *et al.*, 2013).

O efeito bactericida de vancomicina contra cepas de gram-positivos é dependente da concentração em função do tempo pós-dose. Contudo, a farmacocinética deste glicopeptídeo encontra-se alterada em pacientes críticos pediátricos após trauma térmico, por vezes exige-se o aumento da dose diária recomendada na terapia inicial (GOMEZ *et al.*, 2013; SANTOS *et al.*, 2015).

A *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* recomenda o monitoramento do tratamento através do vale de concentração plasmática nos pacientes críticos adultos e pediátricos. No caso de infecções graves como osteomielite, meningite, pneumonia, infecções de pele e de tecidos moles recomenda-se manter a concentração de vale superior a 15 mg/L (LIU *et al.*, 2011). Ressalta-se que a utilização da concentração de vale para a vancomicina é utilizada no monitoramento do tratamento de pacientes sépticos devido sua simplicidade e fácil manejo no ambiente hospitalar (HAESEKER *et al.*, 2016). No entanto, as recomendações atuais sugerem o emprego da razão da área sob a curva da concentração (ASC^{ss}_{0-24} : parâmetro farmacocinético) e a concentração inibitória mínima (CIM: parâmetro farmacodinâmico) para monitoramento do tratamento desses pacientes. A partir desta razão é possível calcular o parâmetro de predição da efetividade da vancomicina com base no alvo desejado ($ASC^{ss}_{0-24h}/CIM > 400$) (REVILLA *et al.*, 2010).

Desta forma, a abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD) tornou-se

ferramenta indispensável na avaliação da efetividade desse antimicrobiano com vistas à erradicação dos patógenos gram-positivos susceptíveis e cura das infecções nosocomiais graves (RYBAK *et al.*, 2009c).

Vários pesquisadores reforçam ainda que a razão ASC^{ss}_{0-24h}/CIM nos pacientes pediátricos seja segura e efetiva para o ajuste de dose de modo a atingir o alvo terapêutico em substituição às concentrações de vale que estão relacionadas ao grande número de falha terapêutica (GORDON *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2015).

Por outro lado, diversos estudos têm demonstrado que o atual regime empírico (40-60mg/kg.dia) recomendado para vancomicina não tem se mostrado efetivo para alcançar os alvos terapêuticos desejados (FRYMOYER *et al.*, 2011; GIACHETTO *et al.*, 2011; DURHAM *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2015). Torna-se importante ainda a consideração relativa dose de ataque da terapia inicial com a vancomicina. GOMEZ *et al.*, (2013) recomendam que o aumento da dose de ataque (90mg/kg) seja efetivo e segura nos pacientes críticos pediátricos em choque séptico com função renal preservada.

Deste modo, o racional do estudo foi baseado na avaliação da efetividade da terapia empírica com vancomicina realizada através do monitoramento plasmático, estudo da farmacocinética e abordagem PK/PD como estratégia segura e efetiva na otimização da terapia da sepse nos pacientes pediátricos críticos queimados.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Queimaduras

As queimaduras constituem-se na terceira causa de óbito por trauma nas diferentes faixas etárias, sendo a segunda causa em menores de quatro anos (DODD; STUTMAN, 1991). As causas de queimaduras mais comuns ocorrem por lesão térmica, química, elétrica, fricção, radiação ou congelamento. A gravidade depende de três fatores: intensidade do calor, duração da exposição e condutância tecidual (HEIMBACH; GIBRAN, 2007).

As queimaduras podem ser classificadas de acordo com a profundidade (HEIMBACH; GIBRAN, 2007) e extensão (CARNEY; ROSWELL, 2017). A classificação da queimadura conforme a profundidade varia de primeiro até 4º grau:

- Primeiro grau: superficial, e somente a epiderme é afetada, os sintomas são rubor e dor, um exemplo deste tipo de queimadura são as queimaduras solares que melhoram espontaneamente dentro de 2 a 4 semanas (HEIMBACH; GIBRAN, 2007);
- Segundo grau: pode ser superficial de espessura parcial ou profunda de espessura parcial; neste caso, a queimadura afeta a epiderme e se estende para a derme. A causa mais comum deste tipo de queimadura inclui a exposição a líquidos quentes, chamas ou agentes químicos. As queimaduras superficiais de espessura parcial são dolorosas, geralmente com bolhas e de coloração vermelha. Esta queimadura geralmente cura dentro de 10 a 14 dias sem cicatrizes ou cirurgias. Por outro lado, as queimaduras profundas geralmente requerem enxertia, uma vez que atinge zona profunda de coagulação. Estas queimaduras são menos úmidas e pálidas e podem ou não ter branqueamento. Os doentes com esta lesão tipicamente sentem sensibilidade à pressão, devido à profundidade das queimaduras e danos subsequentes aos nervos (STOUT, 2009).
- Terceiro grau: espessura completa envolvendo a epiderme e a derme podendo atingir ainda o tecido adiposo. Esta queimadura de forma geral exige cirurgia de desbridamento e enxertia, pela extensa porcentagem de pele afetada. O aspecto desta queimadura é seco e com aspecto de couro. Os vasos são trombosados por toda parte, e só a pressão profunda pode ser sentida. O tempo de tratamento depende de vários fatores quando se realiza o desbridamento e enxertia; exige-se boa nutrição, limpeza

diária e aplicação de curativos para queimaduras dentro dos parâmetros limpos e esterilizados para prevenir a infecção (STOUT, 2009).

- Quarto grau: estende da epiderme, derme, tecido subcutâneo, ossos, fáscia e tendões. O tratamento deste tipo de lesão, por vezes requer amputação devido à profundidade da queimadura que limita a enxertia (STOUT, 2009).

Quanto à extensão, a queimadura pode ser de maior ou menor extensão. A porcentagem da superfície corpórea total queimada (SCTQ) é baseada no gráfico de Lund-Browder (LUND-BROWDER, 1944).

São consideradas queimaduras menores aquelas com SCTQ<10% com lesões de espessura parcial, ou ainda SCTQ<2% para queimaduras de espessura total. Quando se avalia % SCTQ, as queimaduras de espessura superficial não são consideradas. Por outro lado nas queimaduras de espessura parcial ou total de mãos, pés, face, olhos, orelhas e períneo os pacientes são considerados grandes queimados. Quanto maior a área queimada e a profundidade da queimadura, maior o risco de morbidade e mortalidade em longo prazo (CARNEY- ROSWELL, 2017).

2.1.1 Epidemiologia

As queimaduras são consideradas atualmente um problema de saúde pública mundial, responsável por cerca de 265.000 mortes/ano, sendo de maior prevalência nos países de média e baixa renda (WHO, 2016a). No Brasil, estima-se que ocorram cerca de dez mil acidentes de queimaduras/ano (BRASIL, 2016). As crianças são mais vulneráveis aos acidentes domésticos com queimaduras, sendo esta uma causa comum de morbidade e mortalidade na infância, a 11ª causa de morte nas crianças entre 1-9 anos, e a quinta causa de lesões não fatais na infância (WHO, 2016a; WHO, 2016b).

Na maioria das vezes, as queimaduras com crianças do nascimento até os seis anos ocorrem no domicílio, com índice superior nos meninos (BISCEGLIA *et al.*, 2014; WHO, 2016b).

Os acidentes geralmente ocorrem devido a escaldamento, objetos quentes e incêndios em residência (ROSSI *et al.*, 1998; KRISHNAMOORTHY; RAMAIAH; BHANANKER, 2012). A ausência de um adulto é a principal causa de risco de queimadura em crianças, seguido pelos maus tratos no domicílio (WHO, 2016a).

Em um estudo, onde foram investigadas 382 crianças internadas em um centro de queimaduras no interior do estado de São Paulo, mostrou que os principais agentes envolvidos com queimaduras em crianças foram: líquido quente (47,1%); gasolina/álcool (23,4%); contato com superfície quente (12,1%); chamas (11%); substâncias químicas e abrasivas (4,5%) e acidente elétrico (2,1%) (BISCEGLIA *et al.*, 2014).

2.1.2 Fisiopatologia da Queimadura

As queimaduras prejudicam vários órgãos como coração, trato gastrointestinal, rins e pulmões com risco de lesões pulmonares agudas e síndrome da angústia respiratória. Quando ocorre lesão inalatória há necessidade de intubar os pacientes a fim de proteger as vias aéreas (WOLF, 2007).

Após a queimadura, o organismo libera mediadores inflamatórios locais e sistêmicos (bradicinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos e catecolaminas) como mecanismo de defesa contra o agressor (LATENSER, 2009).

As catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) causam a vasoconstrição na microcirculação arterial, reduzem a pressão capilar limitando a formação de edema, e auxiliando na reabsorção de fluídos intersticiais pela pele não queimada (KRAMER, LUND, BECKUM, 2007). Ocorre também redução do débito cardíaco e diminuição do retorno venoso para o coração em consequência da hipovolemia. Por outro lado, o edema piora e a depressão no miocárdio aumenta em consequência da redução de oxigênio circulante (KRAMER; LUND; BECKUM, 2007).

Redução da absorção e da motilidade, atrofia da mucosa e aumento da permeabilidade intestinal são as alterações fisiopatológicas que ocorrem no trato gastrointestinal decorrentes da hipoperfusão intestinal. Como resultado dessas alterações fisiológicas registra-se a translocação de bactérias intestinais, aparecimento de úlceras gastrintestinais por estresse e a redução do pH. De forma a prevenir as disfunções gastrointestinais recomenda-se a precoce nutrição enteral e terapia medicamentosa com protetores gástricos (WOLF, 2007).

Nos rins, a consequência da lesão térmica é devastadora, em função da diminuição da perfusão renal o que limita suas funcionalidades e aumenta o risco para insuficiência renal aguda. Então o dano sofrido pelos rins é na maioria das vezes irreversível, sendo a insuficiência renal considerada fator de mal prognóstico uma vez que a mortalidade é de 50 % nesses pacientes (WOLF, 2007).

2.1.3 Infecções em pacientes pediátricos queimados

As infecções são as principais complicações que ocorrem no paciente grande queimado (APPELGREN *et al.*, 2002). Estas contribuem para o aumento da morbidade e mortalidade, em especial de crianças (SHARMA *et al.*, 2006)

Os pacientes grandes queimados são mais susceptíveis a infecções graves durante a internação em unidade de terapia intensiva (VYLES *et al.*, 2014). Os riscos de infecção são atribuídos a vários fatores incluindo-se a extensão da superfície queimada, a profundidade da lesão causada pelo trauma térmico, às alterações fisiopatológicas, a perda da barreira de proteção da pele, o comprometimento do sistema imunológico, e a translocação de patógenos do trato gastrointestinal para o compartimento circulatório (JONES *et al.*, 1990; KAI-YANG *et al.*, 2008; LARI *et al.*, 2002; SHKLBY; MERREL, 1987).

A *American Burn Association (ABA)* define a sepse em pacientes pediátricos a partir dos seguintes critérios: temperatura corporal anormal ($>39^{\circ}\text{C}$ ou $<36,5^{\circ}\text{C}$), presença de taquicardia e/ou taquipnéia acima do normal para a idade, trombocitopenia, hiperglicemia e intolerância a dieta enteral. A presença de mais de três destes critérios deve ser considerada altamente suspeita e alerta relativamente à infecção em sítio subjacente (GREENHALGH *et al.*, 2007).

Segundo o último consenso da *SSC Surviving Sepsis Campaign International* (2016), a sepse é definida como infecção da corrente sanguínea suspeita ou confirmada, associada a disfunção orgânica, e independente da presença dos sinais de SRIS, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (RHODES *et al.*, 2017; ILAS, 2017).

O *choque séptico* é a sepse que evoluiu com hipotensão não corrigida por reposição volêmica ($\text{PAM} \leq 65\text{mmHg}$), e independe de alterações de lactato, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes críticos adultos de UTI (RHODES *et al.*, 2017; ILAS, 2017).

As espécies *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativo* e *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus sp* são as cepas mais prevalentes nas culturas de fluídos e secreções de adultos e crianças queimadas em todo o mundo (ALTOPARLAK *et al.*, 2004; GUGGENHEIM *et al.*, 2009; BELBA; PETRELA; BELBA, 2013; HASSEN; KHALIFA; DAIKI, 2013). Além desses agentes etiológicos também são relatados casos de infecções por *Acinetobacter spp.*, *Candida spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* (SANTUCCI *et al.*, 2003; BELBA; PETRELA; BELBA, 2013).

As infecções nosocomiais causadas por patógenos gram-positivos são as mais comuns nos primeiros dias de internação do paciente queimado e geralmente ocorre após 72 horas, enquanto que a emergência bacteriana causada por gram-negativos geralmente ocorre a partir do 6º dia de internação; sendo que o longo período de internação é um fator de risco para infecções por gram-negativos como a *Pseudomonas* e *Acinetobacter* (ÖNCÜL *et al.*, 2014; DEVRIM *et al.*, 2017).

No final da década de 70 houve emergência bacteriana por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) em unidades de cuidados intensivos a pacientes queimados (BOYCE *et al.*, 1983). Após a introdução de penicilina e, mais tarde, meticilina, *S. aureus* rapidamente desenvolveu resistência a esses betalactâmicos, e até o ano de 2003 mais de 50% *S. aureus* encontrados nos hospitais dos EUA eram MRSA (ARIAS; MURRAY, 2009). Desde então, registrou-se aumento crescente de casos envolvendo esse patógeno (EMBIL *et al.*, 2001). Em 2009, a incidência de infecções causadas por MRSA durante a internação de pacientes em uma unidade de queimados no Brasil foi de 10,8 por 10000 pacientes/dia (OLIVO *et al.*, 2009).

2.2 Vancomicina

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico descoberto em 1952 pelo laboratório “Eli Lilly”. Este antimicrobiano foi isolado a partir da fermentação por bactérias da família Actinomicetes, *Streptococcus orientalis* e foi inicialmente denominado Composto-05865. Após estudos clínicos foi chamado de “Mississippi Mud” (lodo do Mississippi) devido à alta porcentagem de impurezas e coloração marrom, após a purificação recebeu o nome atual de vancomicina, originária da palavra “Vanquish” que significa vencer, superar, conter, dominar (LEVINE, 2006).

Este glicopeptídeo possui atividade contra amplo espectro de bactérias gram-positivas aeróbias e anaeróbias. Atualmente as cepas susceptíveis são *Staphylococcus aureus* CIM $\leq$ 2mcg/mL, *S. epidermidis* CIM <4mcg/mL e CIM $\leq$ 1mcg/mL, *Streptococci*, *Bacillus spp.*, incluindo *B. anthracis* CIM $\leq$ 2mcg/mL. Devido ao grande tamanho molecular, a vancomicina é incapaz de atravessar a barreira externa de bactérias gram-negativas, portanto, não possui atividades contra esses patógenos. O mecanismo de ação de vancomicina está baseado na inibição da síntese da parede celular bacteriana pela ligação de alta afinidade a terminação D-alanyl-D-alanine precursora da parede celular (BRUNTON, 2012).

2.2.1 Estrutura química

A vancomicina é um composto polipeptídico de peso molecular (1448 Da). Sua fórmula empírica é $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$, ilustrada a seguir. Este glicopeptídeo tricíclico apresenta duas unidades de p-hidroxicloro-tirosina, três anéis de fenilglicina substituídos e amida de ácido aspártico (N-metil-leucina); três anéis aromáticos e um dissacárideo formado por uma molécula de glicose e um amino açúcar, a vancosamina. A ação de vancomicina está diretamente ligada à presença de grupos funcionais ionizáveis com capacidade de ligação a íons metálicos com sequência de aminoácidos terminais de peptídeos presentes na parede celular da bactéria (SWEETMANN, 2007).

O cloridrato de vancomicina é comercializado somente para infusão intravenosa, como um pó branco estéril solúvel em água. A recomendação é que o liofilizado seja reconstituído, diluído e infundido durante uma hora, para evitar reação adversa (BRUNTON, 2012).

Estrutura química da vancomicina. **Fonte:** SWEETMANN, 2007

2.2.2 Uso clínico e regime de dose

A vancomicina tem sido utilizada no tratamento de ampla variedade de infecções, incluindo osteomielites e endocardites, causadas por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente e meticilina susceptível, *Streptococcus* e *Enterococcus*. O regime de dose para adultos é 30-45mg/kg por dia, dividido em 2-3 doses. Recomenda-se monitorar concentrações da vancomicina no vale, após atingir o platô (a partir da 4ª dose). A concentração sérica de

10mcg/mL é recomendada na maioria dos consensos (RYBAK *et al.*, 2009c). No entanto, em 2009, a Sociedade de Doenças Infecciosas da América (ISDA) preconizou que as concentrações séricas de vancomicina fossem aumentadas para 15 a 20 mg/L no combate às infecções mais graves com vistas a assegurar exposição suficiente dos patógenos ao fármaco. O regime de infusão contínua tem sido sugerido por alguns autores, mas não se registrou diferença clínica significativa pela comparação aos regimes convencionais (RYBAK *et al.*, 2009b).

O regime de dose para pacientes pediátricos com função renal preservada varia de acordo com a idade e alteração de compartimentos fluidos como nos neonatos 15mg/kg, durante a primeira semana de vida, seguido por 10mg/kg cada 12 horas. No caso de bebês entre 8-30 dias, o regime inicial é 15mg/kg, seguido de 10mg/kg cada 8 horas; e para bebês >30 dias e crianças, recomenda-se iniciar a terapia com 10-15mg/kg cada 6 horas (FRYMOYER *et al.*, 2009). O ajuste de dose se faz necessário para pacientes com insuficiência renal, concentrações séricas do fármaco podem guiar o ajuste de dose, mas cuidados devem ser tomados na interpretação dessas concentrações em pacientes com rápida alteração da função renal (FRYMOYER *et al.*, 2009).

2.2.3 Reação adversa

A infusão rápida de vancomicina pode ocasionar em reações eritematosas, urticárias rubor, taquicardia e hipotensão. O extremo rubor que pode ocorrer, é chamado de síndrome do “pescoço vermelho” ou “homem vermelho”. Esse evento não é reação alérgica, mas um processo de toxicidade da vancomicina intermediado por mastócitos, causando a liberação de histamina. Esta reação pode ser reduzida administrando a dose durante 60 minutos ou por período mais prolongado (DARKO; MEDICIS; SMITH, 2003).

As reações adversas menos frequentes podem ocorrer como febre, rash cutâneo, neutropenia reversível e em alguns casos pode exigir a suspensão do tratamento (SEGARRA-NEWNHAM; TAGOFF, 2004; PAI; MERCIER; KOSTER, 2006). Pode ocorrer ainda flebite e tromboflebite (GARRELTIS *et al.*, 1988) e a necrose tóxica epidérmica (CRAYCRAFT; ARUNAKUL; HUMENIUK, 2005).

Apesar da nefrotoxicidade devido as impurezas nas formulações de vancomicina ser bastante problemática, hoje tem ocorrido com menor frequência com as novas formulações nas doses padrões (LODISE *et al.*, 2009). Entretanto, têm sido reportado na literatura que

regime de doses mais agressivos tendem a aumentar o risco para nefrotoxicidade (VAN HAL; PATERSON; LODISE, 2013; LODISE *et al.*, 2009). Em um estudo observacional, a nefrotoxicidade ocorreu em 33% dos pacientes com concentrações séricas de vale de vancomicina $>20\text{mg/L}$, comparado a 5% entre os pacientes com concentrações séricas de vale $<10\text{mg/L}$ (LODISE *et al.*, 2009). Ainda há registros de aumento da nefrotoxicidade quando a concentração sérica de vancomicina no vale é maior que 15mg/L para cepas menos susceptíveis, onde a concentração sérica desejada é de $15\text{-}20\text{mg/L}$ (VAN HAL; PATERSON; LODISE, 2013). Mais recentemente reportou-se que vale $\geq 15\text{ mg/mL}$ e ASC $\geq 800\text{ mg.h/L}$ em pacientes pediátricos estão associados de forma independente a um risco de 2,5 vezes maior para nefrotoxicidade (LE *et al.*, 2015).

Em contrapartida, Matson *et al.* (2015) não registraram correlação entre níveis de vale elevados e risco para nefrotoxicidade em pacientes pediátricos; mas, a nefrotoxicidade foi relacionada a terapia combinada de vancomicina e outros agentes nefrotóxicos como os aminoglicosídeos (MATSON *et al.*, 2015).

Outra reação adversa relacionada a altas concentrações de vancomicina no plasma ($60\text{-}100\text{mcg/mL}$) é a deficiência auditiva (BRUNTON, 2012). A ototoxicidade ocorre devido ao dano direto e irreversível do nervo auditivo. Entretanto, essa reação é difícil de ser avaliada, uma vez que muitos pacientes utilizam outros medicamentos ototóxicos como os aminoglicosídeos. Gendeh *et al.*, (1998) avaliaram o efeito de ototoxicidade de vancomicina na ausência de outros medicamentos ototóxicos e não encontraram evidência de toxicidade auditiva em nenhum paciente (GENDEH, *et al.*, 1998).

2.2.4 Perfil Farmacocinético da vancomicina

A vancomicina é pouco absorvida por via oral, sendo indicada administração por via intravenosa. Uma dose de 1g administrada por via intravenosa em pacientes adultos leva a uma concentração plasmática de $15\text{-}30\text{ mg/mL}$ uma hora depois de uma infusão de $1\text{-}2$ horas. Cerca de 30% da vancomicina se encontra ligada a proteínas plasmáticas, sendo a α -glicoproteína a maior responsável pelo grau de ligação à vancomicina (MORITA; YAMAJI, 1995).

A distribuição de vancomicina ocorre em vários fluídos corporais, incluindo fluído cerebrospinal nas meninges inflamadas (7-30%), bile, líquido pleural, pericardial, sinovial e fluídos ascíticos e sua eliminação é majoritariamente realizada por via renal, principalmente

por filtração glomerular; entretanto a secreção tubular também ocorre em menor extensão através de transportadores (GOLPER *et al.*, 1988). Aproximadamente 80-90% de vancomicina é excretada sob forma inalterada na urina nas primeiras 24 horas da administração. Estima-se que a depuração não renal de vancomicina seja responsável por 5-10% da eliminação do fármaco, entretanto este mecanismo de eliminação não renal ainda não está bem esclarecido, mas a depuração hepática pode contribuir com esse processo (HARADA *et al.*, 1999; MARTÍ *et al.*, 1996). A insuficiência renal causa um grande impacto na cinética de vancomicina, pois ocorre prolongamento da meia vida de 6-12 horas para sete dias em decorrência da redução da filtração glomerular do antimicrobiano (GONZALEZ-MARTIN *et al.*, 1996).

O comportamento cinético de vancomicina pode ser alterado por fatores fisiológicos ou clínicos. A idade é o fator fisiológico mais importante quando se considera o processo de eliminação desse antimicrobiano uma vez que na população pediátrica ocorrem alterações farmacocinéticas significativas com base na faixa etária. Essas alterações decorrem da maturação biológica dos rins tanto na filtração glomerular como na expressão de transportadores de excreção (DE HOOG; MOUTON; VAN DEN ANKER, *et al.*, 2004).

Com cerca de três meses de idade, a depuração da vancomicina é de aproximadamente 50 mL/min, resultando em meia-vida de aproximadamente quatro horas. O *clearance* de vancomicina aumenta entre 4-8 anos de idade na mesma grandeza do *clearance* da creatinina 130-160 mL/min e a meia-vida é 2-3 horas, enquanto o volume de distribuição permanece inalterado nessa faixa etária, 0,7 L/kg. Outro fator fisiológico importante está relacionado ao peso; alguns estudos referem aumento no volume de distribuição e na depuração plasmática de vancomicina em pacientes obesos (BAUER, 2008).

Os pacientes críticos como os grandes queimados e os pacientes oncológicos mostram alterações importantes na farmacocinética de vancomicina devido às condições clínicas específicas desses grupos de pacientes (MEHROTRA; DE GAUDIO; PALAZZO, 2004; ALDAZ *et al.*, 2000).

A medida da efetividade da vancomicina está baseada na razão de ASC e CIM; então o parâmetro farmacocinético “área sob a curva de concentração plasmática no decurso do tempo” deve ser estimado e o método dos trapezóides é o preferível para cálculo do parâmetro que é estimado a partir de pares de dados de concentrações plasmáticas obtidas para a vancomicina no tempo da coleta realizada (KISHK *et al.*, 2017).

Entretanto outros métodos têm sido propostos para estimar a área sob a curva de vancomicina no decurso de tempo, cada um desses métodos apresentam vantagens e desvantagens. Os métodos de Chang (1995) e Le *et al.*(2013) referem-se específicos para crianças, nesses métodos a ASC é calculada a partir da dose diária total de vancomicina dividida pelo *clearance* de vancomicina. Para cada um desses métodos há um cálculo diferente para estimar o *clearance* de vancomicina que é baseado no *clearance* de creatinina (CHANG, 1995; LE *et al.*, 2013). Na prática esses dois métodos são mais facilmente implantados por não necessitarem da dosagem de concentrações séricas de vancomicina para serem calculados (KISHK *et al.*, 2017).

Em contrapartida Gao *et al.*, (2013) destaca que a creatinina sérica não é a melhor estimativa da depuração renal em crianças, sendo então preferível a estimativa do parâmetro ASC na população pediátrica através do método dos trapezóides (GAO *et al.*, 2013).

2.3 Farmacocinética da vancomicina em pacientes queimados

As alterações fisiopatológicas seguintes à queimadura ocorrem em duas fases, a primeira marcada por choque e hipoperfusão e a segunda fase caracterizada por estado hipermetabólico (BONATE, 1990; BOUCHER; KUHL; HICKERSON, 1992; BLANCHET *et al.*, 2008). O grau no qual os parâmetros farmacocinéticos são alterados é afetado por vários fatores, incluindo-se: idade, comorbidades, administração de fluídos de ressuscitação (ex. noradrenalina), administração concomitante de fármacos nefrotóxicos, SCTQ, presença de lesão inalatória e tempo desde o acidente (BOUCHER; KUHL; HICKERSON, 1992; BLANCHET *et al.*, 2008; WEINBREN, 1999).

Nas primeiras 48 horas após a queimadura o volume do fluído intersticial pode dobrar, ocorrendo assim perda de fluído intravascular com diminuição do débito cardíaco e taxa de filtração glomerular (TFG), isto resulta no retardo da distribuição, metabolismo e eliminação renal. Além disso, as concentrações de proteínas plasmáticas estão significativamente alteradas, ocorrendo queda rápida de albumina no soro que permanece baixa até 60 dias após a queimadura, conseqüentemente ocorre aumento das concentrações de fármacos ácidos e neutros ligados a albumina, como a vancomicina (BONATE, 1990; BOUCHER; KUHL; HICKERSON, 1992; BLANCHET *et al.*, 2008).

Na segunda fase é observado estado hipermetabólico, ocorre aumento na taxa metabólica basal para facilitar a reparação tecidual, em decorrência disso, há aumento do débito cardíaco e consequente aumento no fluxo sanguíneo, principalmente hepático e renal, levando o considerável aumento na filtração glomerular e na depuração de creatinina (BLANCHET *et al.*, 2008). Nesta fase, há aumento do *clearance* renal de vancomicina. O *clearance* renal é considerado aumentado quando o *clearance* de creatinina é maior que $130\text{ml/min.}1,73\text{m}^2$ (UDY *et al.*, 2013; UDY; ROBERTS; LIPMAN, 2011).

O *clearance* renal aumentado influencia a efetividade dos antimicrobianos contra os patógenos uma vez que a concentração circulante do agente decai em função do tempo, e necessitam manter a concentração ótima por um tempo prolongado no intervalo de dose. Como consequência do *clearance renal* aumentado nos pacientes queimados, a meia-vida de vancomicina é encurtada quando comparada a meia-vida de vancomicina em pacientes adultos não queimados (GARRELT; PETERRIE, 1988).

Nessa fase, o volume de água corporal é alterado devido à administração de fluídos de expansão e ressuscitação e/ou devido às alterações cardiovasculares e renais (MACEDO *et al.*, 2010; BOTHAS *et al.*, 1996). O aumento do volume de distribuição de vancomicina ocorre como resultado da síndrome da resposta inflamatória com a expansão do volume de fluído extracelular, administração de fármacos vasoativos, efusões pleurais ou ascite. A hipoalbuminemia também aumenta a expansão de fluído extracelular pela redução da pressão plasmática oncótica, além disso, há aumento na concentração de fármacos livres no plasma o que contribui para maior distribuição da fração livre (JOYNT, *et al.*, 2001).

O aumento do volume de distribuição também está relacionado à diminuição da concentração plasmática e tecidual do fármaco (BOTHAS *et al.*, 1996; TRIGINER *et al.*, 1990), sendo essa redução da concentração plasmática prejudicial para o efeito de antimicrobianos dependentes da concentração como a vancomicina (SIME *et al.*, 2014; ROBERTS; LIPMAN, 2009).

Os parâmetros farmacocinéticos de vancomicina que podem estar alterados nesses pacientes são resumidos no quadro 1 (FELTON; HOPE; ROBERTS, 2014).

Quadro 1. Alterações da farmacocinética de vancomicina em grandes queimados

Fase	Característica	Alterações fisiopatológicas	Alterações farmacocinéticas
Fase 1 (≤48hs)	Choque e hipoperfusão	Hipovolemia Débito cardíaco ↓ TFG ↓ Hipoalbuminemia	Cl ↓ Vd ↓
Fase 2 (> 48hs)	Estado Hipermetabólico	Débito cardíaco ↑ Fluxo sanguíneo ↑ TGF ↑ Hipoalbuminemia	Cl ↑ Vd ↑

Abreviaturas: (↑) aumentado; (↓) reduzido. Símbolos: TGF: taxa de filtração glomerular; Vdss: volume de distribuição; CIT: depuração da vancomicina.

2.4 Abordagem Farmacocinética-Farmacodinâmica para avaliação da efetividade

A abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD) permite a determinação de um índice numérico da predição de efetividade do agente anti-infeccioso contra o patógeno isolado de fluídos e secreções obtidos do paciente. Essa ferramenta correlaciona um parâmetro farmacocinético do antimicrobiano com o parâmetro farmacodinâmico relacionado ao patógeno. O parâmetro farmacocinético é o dado *in vivo* que é obtido a partir da análise das concentrações do antimicrobiano no plasma ou soro do paciente, enquanto o parâmetro farmacodinâmico é medido *in vitro* através da concentração inibitória mínima (CIM) bactericida do antimicrobiano nas culturas realizadas na bancada do laboratório (RYBAK, 2006).

A concentração inibitória mínima representa a sensibilidade do microrganismo ao antimicrobiano, ou seja, a atividade de determinado antimicrobiano contra patógenos sensíveis isolados de culturas de sangue do paciente. Esse parâmetro farmacodinâmico tem o significado relacionado à concentração inibitória mínima capaz de matar 90% das colônias da cultura; então na prática encontramos a sua representação dada por CIM 90 (FRIMODT-MØLLER, 2002).

A vancomicina exerce atividade bactericida contra gram-positivos dependente da concentração e do tempo, ou seja, a efetividade da vancomicina é dependente da concentração sérica no decurso do tempo pós-infusão e do parâmetro farmacodinâmico, ou seja, a morte bacteriana não depende do alcance de altos picos, mas sim da manutenção de concentrações superiores a CIM do patógeno no intervalo de dose, efeito pós-antibiótico (MOISE; SCHENTAG, 1998; RYBAK *et al.*, 2009a; RYBAK, 2006).

Deste modo, o índice de predição é dado pela razão $ASC^{ss}_{0-24}/CIM > 400$; onde: ASC é a área sob a curva integrada e CIM é a concentração inibitória mínima do patógeno isolado. Então a cobertura da vancomicina estará garantida contra o patógeno se a razão PK/PD for igual ou superior a 400 conforme ilustrado abaixo (MUELLER; DE LA PEÑA; DERENDORF, 2004).

Curva de decaimento da concentração plasmática versus tempo: parâmetros PK/PD. (Rybak, 2006, adaptado) **Abreviaturas:** $\% \Delta T > CIM$: período de tempo em que a concentração plasmática (medida in vivo) permanece acima da concentração inibitória mínima (medida in vitro); C^{ss}_{max}/CIM : razão concentração plasmática máxima (medida in vivo) e concentração inibitória mínima (medida in vitro); ASC^{ss}_{0-24}/CIM : razão Área sob a Curva de concentração plasmática integrada no período 0-24 horas (medida in vivo) e a e concentração inibitória mínima (medida in vitro).

As alterações farmacocinéticas que ocorrem em pacientes críticos, incluindo-se os pacientes grandes queimados, impactam na resposta do patógeno à vancomicina (FELTON; HOPE; ROBERTS, 2014). A subexposição do patógeno ao antimicrobiano se deve tanto às alterações na farmacocinética como também às alterações farmacodinâmicas, incluindo-se a redução da susceptibilidade dos patógenos ao antimicrobiano disponível no compartimento circulatório (CARLIER *et al.*, 2014). Vários estudos demonstram que o regime de dose empírica para os antimicrobianos podem não ser adequados para pacientes críticos, sendo necessário nesses casos aumentar a dose diária do antimicrobiano (SIME *et al.*, 2012; GOMEZ *et al.*, 2013).

A redução da susceptibilidade do patógeno ao antimicrobiano pode emergir no início da terapia ou durante a terapia. Se a concentração inibitória mínima é determinada, pode-se realizar o ajuste de dose do antimicrobiano com base na abordagem farmacocinética/farmacodinâmica, caso contrário a tendência será aumento da CIM pela

seleção de cepas resistentes (HESJE; TILLOTSON; BLONDEAU, 2007; GUGEL *et al.*, 2006).

A individualização de dose para os antimicrobianos se realiza através do monitoramento plasmático, estudo da farmacocinética e abordagem PK/PD que são fortemente recomendados aos pacientes críticos grandes queimados devido a vários motivos que são relacionados a seguir:

- Farmacocinética imprevisível intra- e interpacientes (VAN LENT-EVERS *et al.*, 1999).
- Emergência de cepas resistentes aos antimicrobianos com consequente subexposição no regime de dose padrão (ROBERTS; LIPMAN, 2009; BLANCHET *et al.*, 2008; REY; TRELUVER; PONS, 1998; AMINOV, 2010).
- Desenvolvimento lento de novos antimicrobianos (ROBERTS; LIPMAN, 2009; BLANCHET *et al.*, 2008; REY; TRELUVER; PONS, 1998; AMINOV, 2010).

Deste modo, o controle terapêutico nos pacientes críticos tanto para os antimicrobianos como para os antifúngicos têm sido apontado como suporte laboratorial a ser realizado de forma sistemática e rotineira nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) dos hospitais, de modo a garantir a intervenção médica precoce pela alteração da prescrição médica e do regime de dose para erradicação dos patógenos susceptíveis e cura das infecções graves nosocomiais, evitando-se a seleção de cepas intermediárias e resistentes aos agentes anti-infecciosos (SANTOS *et al.*, 2015).

3 OBJETIVO

Objetivo Principal

Avaliar a cobertura da vancomicina contra patógenos hospitalares gram-positivos sensíveis isolados de pacientes sépticos queimados pediátricos na UTIQ com base na vancocinemia e abordagem PK/PD.

Objetivos Secundários

- Realizar o controle terapêutico da vancomicina no soro
- Investigar a farmacocinética da vancomicina nos pacientes pediátricos e as possíveis alterações frente aos valores de referência descritos para voluntários sadios adultos
- Estimar a razão ASC^{SS}_{0-24}/CIM como preditor da efetividade do antimicrobiano
- Avaliar a cobertura da vancomicina com base na razão recomendada $ASC^{SS}_{0-24}/CIM > 400$ após a dose empírica e a após a dose ajustada considerando-se os patógenos isolados.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo foi realizado em três etapas: clínica, analítica e estatística. A etapa clínica foi realizada na Unidade de Terapia Intensiva, Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMSP), localizado no 8º Andar do Instituto Central, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 225, São Paulo, SP, Brasil. As etapas analíticas e estatísticas foram realizadas no Laboratório de Farmacologia Terapêutica – Unidade de Pesquisa Clínica, Bloco 13B 1º piso, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, Avenida Professor Lineu Prestes 580, campus da Capital.

4.1 ETAPA CLÍNICA

4.1.1 Aspectos éticos

As normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica foram atendidas para o desenvolvimento deste projeto (Resolução CNS 196/96). O protocolo de estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa Clínica das Unidades parceiras: Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (Protocolo nº0069/2015 CAPPESQ – Anexo I) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (nº554 CEP-FCFUSP – Anexo II), e inserido a Plataforma Brasil (Anexo III). Todos os pacientes forneceram através dos responsáveis legais, o termo de consentimento livre e esclarecido assinado (TCLE - Anexo IV).

Os pacientes representados pelos responsáveis legais receberam as informações referentes ao estudo, em linguagem clara e acessível, incluindo-se ainda a justificativa e os objetivos, procedimentos realizados, riscos e benefícios, bem como os procedimentos alternativos. Os responsáveis legais pelos pacientes foram informados sobre a possibilidade de retirar o consentimento em qualquer momento sem que isto comprometa à continuidade da assistência a saúde prestada; disponibilidade de assistência no Instituto Central HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa; salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade e acesso a informações atualizadas a qualquer tempo.

O responsável legal, geralmente membro da família, foi convocado na oportunidade da admissão do paciente na Unidade de Terapia Intensiva de Queimados e orientado a ler o

termo de consentimento e esclarecer todas as dúvidas em relação à autorização dos procedimentos requeridos ao tratamento do queimado. O termo de consentimento foi preenchido e assinado pelas partes envolvidas, responsável legal e pelo médico do paciente e pesquisador coordenador na Unidade de Queimaduras. O termo foi elaborado em duas vias, sendo que uma foi entregue ao responsável e a outra arquivada com a documentação de prontuário médico.

4.1.2 Casuística

Foi realizado estudo aberto de braço único, foram incluídos 20 pacientes pediátricos de ambos os sexos (14M/6F) grandes queimados com sepse ou choque séptico, que receberam vancomicina sistêmica. A alocação dos pacientes foi realizada em ordem sequencial da inclusão no estudo.

As características da população investigada, média (95%CI), são descritas a seguir: 5,95 (4,5-7,4) anos, 25,2 (20,5-30)kg, 31,1(25-37)% SCTQ.

Todos os pacientes apresentavam função renal basal normal, Scr 0,22 (0,20-0,34) mg/dL, média (95%CI). Lesão inalatória esteve presente em 12/20 pacientes; intubação orotraqueal e uso de drogas vasoativas foram necessárias para 13/20 pacientes. O fogo foi o principal agente causador do trauma térmico pela combustão de álcool. O desfecho clínico foi de dois óbitos e 18 altas, período de internação na UTIQ variou de 8 a 120 dias.

4.1.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos, pacientes de ambos os sexos, internados na Unidade de Terapia Intensiva de Queimados do Instituto Central do Hospital das Clínicas com idade entre 1 e 11 anos. Os critérios de inclusão foram:

1. Paciente crítico queimado com choque séptico;
2. Indicação de vancomicina para controle da sepse por patógeno hospitalar gram-positivo;
3. Sepse confirmada e infecção documentada por patógeno hospitalar;
4. Sinais e sintomas clínicos compatíveis com infecção sistêmica, consequência ou não da lesão térmica, após 48 horas da admissão; paciente apresentando no

mínimo dois dos seguintes sinais e sintomas constantes no “Guia de Utilização de Antimicrobianos e Recomendações para a Prevenção de Infecções Hospitalares, HCFMUSP”, 2015-2017:

- Leucopenia ou leucocitose acentuada
- Aumento de Proteína C reativa (PCR) ou procalcitonina
- Aprofundamento do grau da queimadura decorrente da lesão térmica
- Febre ($>38,5^{\circ}\text{C}$) ou hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$)
- Instabilidade hemodinâmica e necessidade de droga vasoativa, mesmo após correção hidroeletrólítica
- Celulite
- Confusão mental (sem outra causa) ou hiperglicemia (sem DM prévia)

4.1.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos, os pacientes gravemente neutropênicos (contagem absoluta de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$) no período de estudo devido à quimioterapia prévia ou planejada ou paciente com HIV apresentando contagem de $\text{CD4} < 200$ nos últimos seis meses. Também foram excluídos pacientes com hipersensibilidade conhecida ou intolerância ao medicamento de estudo.

4.1.5 Coleta de dados e gerenciamento de arquivos

Os Prontuários Médicos dos pacientes, resultados de exames (de qualquer natureza) foram considerados “documentos fonte”, de onde foram retirados os dados para o estudo. Todos os documentos fonte são de posse do paciente e foram retidos e arquivados no arquivo médico do HC FMUSP.

O banco de dados gerado no estudo constou de documentos, relatórios, cartas de comunicação com o CEP, e qualquer documentação criada especificamente para o estudo ou alimentada com dados do estudo (tabelas, gráficos, cromatogramas). Toda documentação foi arquivada nas vias original/cópia (conforme aplicável) em local seguro no Laboratório de Farmacologia Terapêutica do Departamento de Farmácia da FCF-USP, por tempo indeterminado, com a finalidade de garantir a rastreabilidade dos dados.

De forma a garantir a confidencialidade dos sujeitos incluídos na pesquisa, todas as informações coletadas durante o estudo foram identificadas através de iniciais do paciente e de um número de registro sequencial, sendo que em nenhum momento a identidade dos sujeitos da pesquisa foi revelada.

4.1.6 Informações clínicas e demográficas

As informações clínicas e demográficas dos pacientes foram obtidas através de prontuário físico e eletrônico do hospital (SI³ e HCMED). As informações obtidas foram:

- Idade;
- Peso e altura;
- SCTQ;
- Exames laboratoriais: Hemograma, leucograma, função renal (creatinina e uréia), culturas de sangue periférico e susceptibilidade ao antimicrobiano;
- Evolução clínica.

A cada coleta seriada de amostras de sangue realizada no seguimento com finalidade da abordagem PK/PD, os resultados dos exames laboratoriais realizados na rotina diária pelo laboratório central do hospital foram obtidos pela rede Intranet HC-MED disponível na UTIQ.

A função renal foi avaliada com base na idade do paciente frente aos valores de referência, quadro 2.

Quadro 2 - Creatinina sérica com base na faixa etária de referência

Faixa etária	Valores de referência Scr (mg/dl)
RN	0,3-1,0
até 6 anos	0,3-0,7
7-12 anos	0,5-1,0
>12anos (M)	0,7-1,3
>12anos (F)	0,6-1,1
Abreviaturas: RN: recém nascido; M: masculino; F: feminino; Scr: creatinina sérica. Fonte: Laboratórios Fleury, 2015.	

O *clearance* de creatinina foi estimado pela fórmula de Schwartz *et al* (1976), conforme equação representada a seguir: $CL_{Cr} = (H \cdot k) / Scr$
onde:

H: Altura (cm)

Scr: Creatinina sérica (mg/dL)

k: constante relacionada à faixa etária e sexo do paciente

- k:0,45 crianças com idade inferior a 1 ano,
- k:0,55 crianças (1-12 anos) e adolescentes do sexo feminino, ou
- k:0,70 para adolescentes do sexo masculino

4.1.7 Medicação, regime de dose e protocolo de administração do antimicrobiano

A medicação antimicrobiana obedeceu ao protocolo de tratamento das infecções para pacientes pediátricos críticos com indicação de terapia antimicrobiana sistêmica. Os pacientes receberam inicialmente a monoterapia com vancomicina, e com base no resultado das culturas pelo isolamento de patógenos e teste de susceptibilidade, a conduta médica foi a prescrição da combinação da vancomicina com beta-lactâmicos conforme protocolo recomendado no hospital, CCIH.

A administração de vancomicina foi realizada através de bomba de infusão, com duração de 1 hora. Inicialmente foi prescrito o regime dose empírica de vancomicina recomendada no protocolo institucional, quadro 3.

Quadro 3 - ¹Dose empírica administrada aos pacientes críticos (infusão de 1 hora)

Vancomicina	Dose diária	Regime de dose
¹ Pediátricos*	40-60 mg/kg dia empírica	10-15mg/kg qh6
Pediátricos	>70 mg/kg dia ajustada	>18mg/kg qh6

Fonte*: ¹“Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde HCFMUSP, 2015-2017”

4.1.8 Coleta de amostras de sangue para controle terapêutico

Infundiu-se a vancomicina, e ao término realizou-se a coleta de sangue do cateter venoso central por um membro da equipe da enfermagem da UTIQ nos períodos 2^a ou 3^a, 4^a e 6^a hora, totalizando no máximo 5 mL de sangue para cada paciente (1,5 mL/coleta tubo

Vacutainer BD[®] - Gel ou EDTA sódico). O sangue foi mantido em geladeira, na sala de utilidades, junto à enfermaria da Unidade de Queimaduras no 8º andar do HCFMUSP. Ao final da última coleta de sangue de cada seguimento farmacoterapêutico, as amostras de cada paciente foram transportadas do hospital (Unidade da Etapa Clínica – HC FMUSP) para o Laboratório Analítico (Unidade da Etapa Analítica e Etapa Estatística, Depto Farmácia FCF USP) para a determinação do analito.

4.2 ETAPA ANALÍTICA

4.2.1 Procedimentos laboratoriais

O soro foi obtido pela centrifugação dos tubos de sangue/gel a 2800g durante 20 minutos, e a bandeja de soro foi armazenada em congelador (-35° C) até a realização do ensaio de quantificação do analito.

Realizaram-se dois seguimentos para cada paciente com coleta seriada de amostras sanguíneas, sendo o Seguimento 1 após a dose empírica e o Seguimento 2 após a dose ajustada. A quantificação da vancomicina na matriz biológica (soro/plasma) foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) através de método bioanalítico desenvolvido e validado anteriormente no laboratório (LÓPEZ *et al*, 2007).

4.2.2 Reagentes e instrumentação analítica

Utilizaram-se reagentes de grau cromatográfico de procedência MERCK (Darmstadt, Alemanha) na quantificação do antimicrobiano, na limpeza do sistema de cromatografia líquida após cada corrida analítica e na regeneração das colunas cromatográficas. O procedimento analítico requereu a adição de solução estabilizante de pH constituída por solução de ácido 3-N- morfolinopropano sulfônico 10% (MOPS), SIGMA-ALDRICH (Steinheim, Alemanha).

Obteve-se água ultrapura dos sistemas SIMPLICITY[®] MILLIPORE (São Paulo, Brasil) para preparação das soluções utilizadas no procedimento analítico, bem como para preparação da solução tampão e da fase móvel de cromatografia. Essa água foi utilizada ainda na limpeza da tubulação da instrumentação de cromatografia, e da coluna analítica. O pH da fase móvel de preparação extemporânea foi monitorado através de medidor de pH com

eletrodo seletivo. Após a preparação da fase móvel e monitoramento do pH, a solução foi desgaseificada através do uso de hélio ultrapuro HÉLIO PREMIER - X50S, AIR PRODUCTS (São Paulo, Brasil).

A vidraria, e os demais materiais volumétricos, procedência PYREX® ou NALGON® (São Paulo, Brasil) utilizados na análise cromatográfica, previamente ao uso foram imersos em água/EXTRAN ALCALINO®, MERCK (São Paulo, Brasil), lavados, enxaguados com água corrente, secos em capela/vidro temperado climatizada 20° C até o dia seguinte para o material volumétrico ou de cromatografia. Os tubos e demais vidrarias não volumétricas foram colocados em forno para secagem à 100° C.

Utilizou-se padrão primário USP da vancomicina (analito) e da cefuroxima (padrão interno), US REFERENCE STANDARDS, UNITED STATES PHARMACOPEIA (Rockville, MD, USA). A instrumentação empregada na etapa analítica é listada abaixo.

1. Cromatógrafo líquido/acessórios Shimadzu
Bomba LC10ADVP Auto-injetor SIL-10ADVP Controladora SCL-10AVP Detector UV-VIS SPD10AVP/ Software Class VP instalado em Microcomputador específico
2. Balança semimicro analítica Shimadzu/padrões rastreáveis armazenados em dessecador na temperatura indicada pelo fabricante
3. Balança analítica Mettler
4. Balança granatária BG 4000
5. Sistema Milli-DI purificação água Millipore
6. Medidor de pH com eletrodo específico DM22 Digimed
7. Evaporador a vácuo Juan RCT90 e acessórios
8. Sistema de filtração a vácuo – Millipore
9. Centrifuga 4.000 rpm para separação de sangue Centribio
10. Centrifuga de microhematócrito Centribio
11. Agitadores vortex de plataforma
12. Centrifuga gabinete CF15R Hitachi – Rotor T15 A23 15000 rpm
13. Banho Maria 37-56° C Fabbe Primar Modelo 169
14. Capela de exaustão para trabalho com solvente (alvenaria)
15. Capela de exaustão para trabalho em bancada com as matrizes e solventes
16. Capela de exaustão para descarte (alvenaria)
17. Rede de Gases para evaporação em capela (Nitrogênio, Ar comprimido)
18. Capela em vidro temperado p/ secagem material e acessórios CLAE

4.2.3 Purificação das Matrizes para quantificação de vancomicina

Os extratos purificados foram preparados a partir da adição de acetonitrila volume de 0,2 mL de soro contido em tubo cônico eppendorf (1,5ml) na proporção 3:1, v/v, seguido de

homogeneização e agitação em vortex de bandeja/plataforma por 30 segundos. Finalizada a agitação, os tubos eppendorf foram centrifugados durante 30 min, 8000 rpm, 5° C em centrífuga HITACHI CF 15R, equipada com rotor angular. Um volume de 0,8ml do sobrenadante foi pipetado para tubo de vidro cônico (15 ml) e concentrado a secura sob corrente de nitrogênio em banho maria (56° C). O resíduo do extrato seco foi dissolvido com 100 µl de solução de lavagem constituída por mistura de acetonitrila e água ultrapura (8:2,v/v), o extrato purificado concentrado foi transferido para insert de vidro (200 µl), adaptado a minivial (1,5 ml) e inserido na bandeja do auto-injetor; volumes de 10 µl foram injetados automaticamente no sistema cromatográfico.

Realizou-se a separação cromatográfica para quantificação do analito utilizando coluna de fase reversa SUPELCOSIL® LC18 (25 cm x 4,6 mm, 5 micron) SUPELCO (Bellefonte, PA, USA) e fase móvel binária preparada diariamente a partir da mistura de tampão acetato 0,075 M, pH 5,00 e acetonitrila (95:5, v/v), fluxo de 0,8 ml/min em sistema isocrático de eluição utilizando cromatógrafo líquido de alta eficiência LC10 SHIMADZU (Kyoto, Japão) microprocessado pelo software CLASS VP® constituído por bomba LC-10A, controladora CMB 10A, amostrador automático SIL 10ADvp, detector UV-VIS SPD-10AV ADvp, operando no UV-230nm. Os picos do analito e do padrão interno foram monitorados através do software CLASS ADvp SHIMADZU (Kyoto, Japão). Diariamente, os extratos purificados de soro procedentes das coletas de sangue realizadas de cada paciente no seguimento farmacoterapêutico foram analisados com base na curva calibração, e aceitação da mesma pelos controles internos preparados. A corrida cromatográfica foi de 30 minutos para garantir seletividade e especificidade.

A corrida analítica foi constituída pela curva de calibração diária (C0, C1 a C8) intercalados com vials contendo solução de lavagem, seguidos pelos três controles internos de qualidade, requeridos na aceitação da curva diária de calibração, e os extratos purificados de soro de cada paciente possibilitando assim a determinação do analito nos extratos de matrizes biológicas.

Realizou-se a quantificação de vancomicina no plasma dos pacientes com base na equação de regressão linear obtida a partir da curva de calibração diária; ressalta-se que a curva diária foi previamente aceita através do erro sistemático obtido pela quantificação do analito nos controles internos de qualidade (alto, médio1, médio 2 e baixo).

O **fluxograma 1** é o resumo do procedimento de purificação das matrizes e quantificação da vancomicina no soro dos pacientes queimados sob a forma de diagrama referido a seguir.

Fluxograma 1 – Procedimento de purificação das matrizes para quantificação de vancomicina em pacientes pediátricos queimados

Abreviaturas: PI: cefuroxima; MOPS: solução estabilizante de pH a 10%;
CLAE-UV: cromatografia líquida de alta eficiência – ultra violeta

4.3 ETAPA ESTATÍSTICA

4.3.1 Modelagem Farmacocinética

A farmacocinética foi realizada para cada paciente no seguimento farmacoterapêutico investigado através do programa *PK Solutions Noncompartmental Data Analysis* v. 2.0 (Summit, USA). Aplicou-se o modelo aberto de um compartimento após administração de infusões múltiplas. O monitoramento sérico foi realizado no platô pela coleta seriada de amostras sanguíneas e quantificação do analito para a investigação farmacocinética. A área sob a curva integrada no intervalo de dose foi estimada através do método dos trapezóides, a partir de pares de dados de concentração plasmática *versus* tempo (ASC^{τ}). Estimaram-se os parâmetros modelos dependentes (constante de velocidade de eliminação e a respectiva meia-vida) e os parâmetros acompartimentais (depuração plasmática e volume de distribuição). As representações e equações para estimativa dos parâmetros farmacocinéticos a partir da aplicação do modelo de um compartimento estão representadas no quadro 4.

Quadro 4 – Estudo da Farmacocinética através do modelo aberto de 1 compartimento

Descrição do parâmetro	Símbolo (unidade)	Equação
Constante de infusão	k_0 (mg/h)	Dose/ Tinfusão
Constante de eliminação (método dos mínimos quadrados)	kel (h^{-1})	$(\ln C_1 - \ln C_2)/(T_2 - T_1)$
Meia-vida biológica	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	$0,693/ kel$
Área sob a curva no platô (integração ponto a ponto no τ)	ASC^{τ} (mg.h/L)	Trapezóides
Depuração plasmática	CL_T (mL/min.kg)	Dose/ ASC^{τ}
Volume aparente de distribuição	Vd^{ss} (L/kg)	$CL_T/ kel \text{ eq. Dose}/(kel \cdot ASC^{\tau})$
Abreviaturas: (τ): intervalo entre doses; (C^{ss}): concentração no platô, (T) tempo; (β) fase de eliminação; ASC^{τ} : integração C^{ss} no decurso do τ . Fontes: DiPiro <i>et al.</i> , 2010; Ritschel & Kearns, 2009.		

4.3.2 Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD)

A abordagem farmacocinética-farmacodinâmica da vancomicina foi realizada em cada seguimento, dose empírica e dose ajustada. Para esta abordagem foi utilizado o programa GraphPad Prism for Windows v.5.0 (San Diego CA, USA). A razão ASC^{ss}_0 .

$_{24}/\text{CIM}$ foi utilizada para estimativa da cobertura de vancomicina, considerando-se cobertura contra o patógeno quando esta razão fosse maior que 400, $\text{ASC}^{\text{ss}}_{0-24}/\text{CIM} > 400$ (MUELLER; DE LA PEÑA; DERENDORF, 2004; REVILLA *et al.*, 2010).

4.3.3 Análise estatística

Realizou-se o tratamento estatístico de dados obtidos através programa GraphPad Prism v.5.0 (San Diego CA, USA). Estimaram-se para os dados antropométricos e laboratoriais de rotina, Lab. Central do hospital os parâmetros: média aritmética, desvio padrão da média e coeficiente de variação, valores máximo e mínimo, bem como os limites (inferior e superior) do intervalo de confiança 95%; medianas e interquartis (IQ25-75%). No estudo da farmacocinética e na abordagem PK/PD estimaram-se os parâmetros: mediana, interquartis e valores mínimos e máximos. Aplicaram-se testes paramétricos (ANOVA e Teste T de Student) e não paramétricos (Wilcoxon e Mann Whitney), e o nível de alfa igual ou inferior a 0,05 ($P < 0,05$) foi considerado na significância estatística. Aplicaram-se ainda os programas GraphPad Prism v.5.0 (San Diego CA, USA) para a realização de estudos de correlação.

5 RESULTADOS

5.1 Casuística

As características dos pacientes investigados são descritas através de dados individuais e populacionais, tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização dos pacientes, dados individuais e populacionais

Paciente n=20 (14M/6F)	Idade (anos)	Peso (kg)	SCTQ (%)	CLcr mL/min
#1	9	30	31	312
#2	6	25	75	209
#3	3	25	18	240
#4	11	40	30	220
#5	5	15	11	186
#6	5	14	23	149
#7	11	45	38	330
#8	3	12	54	167
#9	3	18	40	367
#10	5	18	22	154
#11	11	40	33	162
#12	11	35	30	290
#13	5	17	61	240
#14	2	12	15	95
#15	10	40	40	275
#16	1	16	28,5	241
#17	1	15	16,5	326
#18	6	30	20	285
#19	3	16	36	361
#20	8	40	45	437
Média+/- DP	5,9+/-3,5	25,2+/-11,3	31,1+/-15,3	247 +/-76
CV%	59,1	45,0	49,1	30,6
LI-LS IC 95%	4,5-7,4	20 -30	25-37	226-269
min/max	1/11	12/45	11/75	95/437
Mediana	5,0	21,5	30,0	240
(IQ)	(3-9)	(15,7-37,5)	(19,5-38,5)	(201-295)

Abreviaturas: SCTQ: superfície corpórea total queimada; CLcr: clearance da creatinina; DP: desvio padrão; LI-LS IC 95%: CV%: coeficiente de variação; limites inferior e superior do intervalo de confiança; $V_{\text{MIN}}/V_{\text{MAX}}$: valores mínimo/máximo; IQ: interquartil 25-75; .

Relativamente à função renal, os pacientes investigados foram distribuídos de acordo com a faixa etária e os respectivos valores de referência da literatura, tabela 2.

Tabela 2 – Uréia sérica e creatinina sérica

Parâmetro	Su	Scr até 6 anos	Scr 7-12 anos
^aReferência	10-50mg/dL	0,3-0,7 mg/dL	0,5-1,0 mg/dL
Parâmetro			
Paciente			
#1	24	-	0,22
#2	31	0,31	-
#3	31	0,27	-
#4	37	-	0,33
#5	17	0,26	-
#6	25	0,32	-
#7	30	-	0,22
#8	29	0,25	-
#9	17	0,15	-
#10	19	0,35	-
#11	7	-	0,45
#12	32	-	0,25
#13	18	0,22	-
#14	30	0,44	-
#15	26	-	0,24
#16	30	0,21	-
#17	40	0,15	-
#18	21	0,23	-
#19	14	0,14	-
#20	17	-	0,17
Média+/- DP	26,1 +/-7,4	0,25+/-0,09	0,27 +/-0,09
CV%	28	34	35
LI-LS IC 95%	24-28	0,21-0,30	0,20-0,34
Mín/Max	7/40	0,14/0,44	0,17/0,45
Mediana (IQ)	27	0,25	0,24
	(21-31)	(0,21-0,31)	(0,22-0,29)

Abrev.: DP: desvio padrão; LI-LS IC 95%; CV%: coeficiente de variação; limites inferior-superior do intervalo de confiança; V_{MIN}/V_{MAX}: valores mínimo/máximo; IQ: interquartil 25-75; Su: uréia sérica; Scr: creatinina sérica. **Fonte:** ^aLaboratórios Fleury, 2015.

Plotaram-se em eixos (Y:X) o *clearance* da creatinina *versus* idade e o *clearance* da creatinina *versus* a creatinina sérica, figura 1.

Estudos de correlação

Figura 1. Estudos de correlação de Clearance de creatinina. (A) *clearance* da creatinina *versus* idade dos pacientes, correlação linear $r^2=0,02566$; (B) *clearance* da creatinina *versus* creatinina sérica, correlação não linear $r^2=0,6798$. Abreviaturas - Scr: creatinina sérica; CLcr: *clearance* da creatinina.

5.2 Regime de dose

A dose empírica e a dose ajustada que foram administradas respectivamente nos seguimentos 1 e 2 a cada paciente investigado foram comparadas estatisticamente (medanas, interquartis), expressas ainda através da média/desvio padrão, coeficiente de variação e intervalo de confiança, os resultados são descritos na tabela 3.

Tabela 3 – Dose de vancomicina empírica *versus* ajustada

Parâmetro	Dose diária normalizada		Estatística	Dose tid normalizada		Estatística
	Empírica (mg/kg.dia)	Ajustada (mg/kg.dia)		Empírica (mg/kg qh6)	Ajustada (mg/kg qh6)	
Mediana	50	94	$p<0,0001$	12	25	$p<0,0001$
IQ (25-75)	44-51	83-104		11-14	21-26	
Média/DP	49±7	98±20		12 ±2	25±6	
CV (%)	14,0	20,7		18,2	22,9	
LI-LS IC95%	46-52	92-04		12-14	24-27	
Min/Max	40/67	75/143		10/18	19/39	

Abreviaturas: DP: desvio padrão; LI-LS IC 95%: limites inferior-superior do intervalo de confiança 95%; CV%: coeficiente de variação; Min/Max: valores mínimos e máximos; IQ(25-75): interquartis 25-75%. **Estatística:** medanas, interquartis; Mann Whitney, significância: $p<0,05$

Na figura 2 comparou-se a dose diária empírica e a dose diária ajustada que foram administradas respectivamente, nos seguimentos 1 e 2 a cada paciente investigado (medanas, interquartis, dados populacionais). Nessa figura ilustra-se através do gráfico boxplot (A), e gráfico dot (B). Adicionalmente, estimou-se a correlação linear ($r^2=0,4359$) da dose diária empírica *versus* ajustada (C).

Comparação da dose diária empírica *versus* ajustada - Estudo de correlação

Figura 2. Comparação da dose diária empírica *versus* ajustada- (A) Box plot Prisma v. 5.0, medianas (quartiles), valores min/max, $p<0,0001$; (B) Dot Prisma v.5.0, dados individuais plotados e populacionais medianas (quartiles), $p<0,0001$ (C) Correlação linear $r^2= 0,4359$, dose empírica *versus* ajustada $p<0,0015$. **Estatística:** Mann Whitney e Wilcoxon Prisma v.5.0, Teste de Pearson, Prism V.5.0.

Na figura 3 comparou-se a dose empírica do regime (dose tid) com a dose tid ajustada administrada respectivamente, nos seguimentos 1 e 2. Nessa figura ilustra-se através do gráfico boxplot (A), e gráfico dot (B).

Estudo comparativo da dose fracionada administrada no intervalo de dose tid empírica *versus* ajustada

Figura 3. Estudo comparativo da dose fracionada administrada no intervalo de dose tid empírica *versus* ajustada (A) Box plot Prism v. 5.0, medianas (quartiles), valores min/max, $p<0,0001$; (B) Dot Prism v.5.0, dados individuais plotados e populacionais medianas (quartiles), $p<0,0001$ **Estatística:** Mann Whitney Prism v.5.0.

A área sob a curva obtida, após a terapia empírica e a terapia ajustada referente aos seguimentos 1 e 2, pela comparação das medianas, sendo o parâmetro ASC_{0-24}^{ss} expresso através da média/desvio padrão, coeficiente de variação e intervalo de confiança, tabela 4, figura 5.

Tabela 4 – Avaliação da cobertura diária empírica *versus* ajustada
Área sob a Curva ASC^{ss}_{0-24}

Parâmetro	ASC^{ss}_{0-24}		Estatística Significância $p<0,05$
	Empírica (mg.h/L)	Ajustada (mg.h/L)	
Mediana	473	708	$p<0,0001$
IQ (25-75)	425-543	672-786	
Média/DP	478±94	710±114	
CV (%)	20,0	16,0	
LI-LS IC95%	451-505	677-743	
Min/Max	319/680	432/900	

Abreviaturas: DP: desvio padrão; LI-LS IC 95%: limites inferior-superior do intervalo de confiança 95%; CV%: coeficiente de variação; Min/Max: valores mínimos e máximos; IQ(25-75): interquartis 25-75%. **Estatística:** medianas, interquartis; Mann Whitney, significância: $p<0,05$

Na figura 4 comparou-se o parâmetro ASC^{ss}_{0-24} obtido pelos dois tratamentos a que foram submetidos todos os pacientes investigados. Nessa figura ilustra-se através do gráfico Prism 5 boxplot (A) dado populacional, enquanto que os dados individuais foram ilustrados através do Prism, dot (B). Adicionalmente, estimou-se a correlação linear entre a terapia empírica e a terapia ajustada; $r^2 = 0,3581$, $p=0,0053$ (C).

Comparação da Área sob a Curva - Estudo de correlação

Figura 4. Comparação da Área sob a Curva - Estudo de correlação. (A) Box plot Prisma v. 5.0, medianas (quartiles), valores min/max, $p<0,0001$; (B) Dot Prism v.5.0, dados individuais plotados e populacionais medianas (quartiles), $p<0,0001$ (C) Correlação linear $r^2= 0,3581$ Prism v.5.0, dose empírica *versus* ajustada $p<0,0053$. **Estatística:** Mann Whitney e Wilcoxon Prism v.5.0, Teste de Pearson, Prism v. 5.0.

A concentração mínima obtida imediatamente antes da dose subsequente é denominada vale e representado por $C_{\min}^{ss}$. A figura 5 representa-se a comparação desse parâmetro obtido após os dois tratamentos a que foram submetidos todos os pacientes investigados. Nessa figura ilustra-se através do gráfico boxplot (A) dado populacional, enquanto que os dados individuais foram ilustrados através do gráfico dot (B). Adicionalmente, estimou-se a correlação linear entre a terapia empírica e a terapia ajustada; $r^2 = 0,1750$, $p = 0,0664$ (C).

Vale obtido após terapia empírica *versus* ajustada – Estudo de correlação

Figura 5. Vale obtido após terapia empírica *versus* ajustada – Estudo de correlação- (A) Box plot Prism v. 5.0, medianas (quartiles), valores min/max, $p < 0,0001$; (B) Dot Prism v.5.0, dados individuais plotados e populacionais medianas (quartiles), $p < 0,0001$ (C) Correlação linear $r^2 = 0,1750$ Prism v.5.0, dose empírica *versus* ajustada $p = 0,0664$ NS. **Estatística:** Mann Whitney e Wilcoxon Prism v.5.0, Teste de Pearson, Prism v. 5.0.

A figura 6 ilustra o estudo de correlação da dose diária administrada no seguimento 1 (empírica) e no seguimento 2 (ajustada) com os respectivos dados de área sob a curva/ ASC_{0-24}^{ss} (A) e com os dados de vale/ $C_{\min}^{ss}$ (B); a correlação entre ASC_{0-24}^{ss} e $C_{\min}^{ss}$ é ilustrada (C).

Figura 6. Estudos de correlação: dose diária - área sob a curva - vale - (A) Correlação linear dose diária e ASC^{ss}₀₋₂₄, $r^2 = 0,3419$; (B) Correlação linear dose diária e Vale, $r^2 = 0,4431$ Prisma v.5.0; (C) Correlação linear ASC^{ss}₀₋₂₄ e Vale, $r^2 = 0,5017$. **Estatística:** Prism v.5.0, Teste de Pearson, Prism v. 5.0.

5.3 Estudo da farmacocinética

A farmacocinética da vancomicina foi baseada no modelo aberto de um compartimento, e aplicada a cada paciente investigado em dois seguimentos independentes. Os parâmetros farmacocinéticos estão descritos na tabela 5.

Tabela 5 – Farmacocinética da vancomicina em pacientes críticos pediátricos

Parâmetros	kel (h ⁻¹)	t _{(1/2)β} (h)	CL _T (mL/min.kg)	Vd ^{ss} (L/kg)
^aValor de referência	0,151-0,189	3,65-5,31	1,20 – 1,70	0,45-0,65
Mediana, n=40 (IQ 25-75%)	0,231 (0,210-0,265)	3,00 (2,62-3,31)	1,90 (1,59-2,28)	0,49 (0,40-0,60)
Empírica	0,240	2,93	1,70	0,44
Mediana, n=20 (IQ 25-75%)	(0,21-0,26)	(2,64-3,38)	(1,53-1,94)	(0,36-0,54)
Ajustada	0,230	3,00	2,11	0,55
Mediana, n=20 (IQ 25-75%)	(0,22-0,27)	(2,62-3,21)	(1,88-2,61)	(0,45-0,71)
Significância	0.7948	0.7348	0.0058	0.0368

Estatística: medianas (quartiles), valores min/max, significância p<0,05; Mann Whitney Prism v.5.0.

Abreviaturas: kel: taxa de eliminação; t_{(1/2)β} meia-vida biológica; CL_T depuração plasmática; Vd^{ss} volume de distribuição no platô. **Fonte:** (a) Boeckh *et al* - AAC 1988, 32 (1), 92-95, valores de referência em voluntários sadios, peso médio 70kg.

A figura 7 ilustra os dados populacionais estimados através do estudo farmacocinético da vancomicina realizado em 20 pacientes. Os parâmetros meia vida biológica, depuração plasmática e volume aparente de distribuição, ilustrados em gráfico boxplot, medianas/interquartis em 40 seguimentos, figura 7A são comparados aos valores de referência da literatura (BOECKH *et al*, 1988). Na figura 7 (B-C-D) são ilustrados os valores populacionais expressos através do gráfico boxplot, medianas/interquartis dos mesmos pacientes distribuídos por terapia empírica versus ajustada nos seguimentos 1 (n=20) e seguimento 2 (n=20).

Estudo Farmacocinético da Vancomicina em pacientes críticos pediátricos

Figura 7. Estudo Farmacocinético da Vancomicina em pacientes críticos- (A) Dados populacionais, N=20 pacientes n=40 seguimentos; (B) Meia vida biológica terapia empírica *versus* ajustada p=0,7348 NS; (C) Depuração plasmática terapia empírica *versus* ajustada p=0,0058; (D) Volume aparente de distribuição terapia empírica *versus* ajustada p=0,0368. **Estatística:** Box plot mediana, IQ 25-75, Valores mínimo/ máximo; Mann Whitney, Prism v.5.0 . Significância estatística p<0,05

Realizou-se estudo de correlação de cada parâmetro farmacocinético após terapia empírica e após a terapia dose ajustada, figura 8. Na figura 8 A-B-C são ilustrados a depuração plasmática da vancomicina normalizada com peso corporal (A), volume aparente de distribuição (B), e meia vida biológica (C).

Estudos de Correlação – Parâmetros PK após terapia empírica e ajustada

Figura 8. Estudos de Correlação – Parâmetros PK após terapia empírica e ajustada- Dados populacionais, N=20 pacientes n=40 seguimentos; (A) Depuração plasmática terapia empírica *versus* ajustada $r^2=0,5628$; (B) Volume aparente de distribuição terapia empírica *versus* ajustada $r^2=0,8646$; (C) Meia vida biológica terapia empírica *versus* ajustada $r^2=0,7730$. **Estatística:** Prism v.5.0, Teste de Pearson, Prism v. 5.0.

Realizou-se estudo de correlação entre os parâmetros farmacocinéticos conforme ilustrado na figura 9. Nessa figura está representada a correlação linear entre o volume aparente de distribuição e a depuração plasmática $r^2=0,8094$ (A), entre o volume aparente de distribuição e a meia vida biológica $r^2=0,6089$ (B), e entre a depuração plasmática e a meia vida biológica $r^2=0,1162$ (C), figura 10.

Figura 9. Correlação entre parâmetros PK- Dados populacionais, N=20 pacientes n=40 seguimentos; **(A)** Volume aparente de distribuição *versus* depuração plasmática $r^2=0,8094$; **(B)** Volume aparente de distribuição *versus* meia vida biológica $r^2=0,6089$; **(C)** Depuração plasmática *versus* meia vida biológica $r^2=0,1162$. **Estatística:** Prism v.5.0, Teste de Pearson, Prism v. 5.0.

Uma vez que em todos os seguimentos, os pacientes investigados apresentaram função renal normal, tentou-se correlacionar a depuração plasmática e o *clearance* da creatinina. Entretanto a correlação linear obtida através do Teste de Pearson mostrou-se muito baixa, conforme ilustrado na figura 10.

Figura 10. Teste de Correlação Depuração plasmática da vancomicina e o Clearance da creatinina- Dados populacionais teste de correlação, N=20 pacientes n=40 seguimentos; (A) Depuração plasmática da vancomicina *versus* clearance da creatinina $r^2=0,03838$. **Estatística:** Prism v.5.0, Teste de Pearson, Prism v. 5.0.

5.4 Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica

A abordagem farmacocinética-farmacodinâmica foi realizada através de cálculo do índice recomendado dado pela razão da área sob a curva e a concentração inibitória mínima (ASC_{0-24}^{ss}/CIM). O parâmetro farmacocinético $ASC\tau^{ss}$ foi calculado pelo método dos trapezóides, através da integração ponto a ponto no decurso do tempo, relacionado ao intervalo entre doses na terapia de dose múltipla. Então, para se estimar o parâmetro ASC_{0-24}^{ss} exigido no cálculo do índice recomendado para medida da efetividade desse antimicrobiano é necessário considerar o número de doses da vancomicina infundidas ao dia. Consequentemente, como a variável cinética ($ASC\tau^{ss}$) é dose dependente e a dose tid foi infundida a cada 6 horas; então, o parâmetro relacionado à medida da cobertura diária da vancomicina foi estimado através da somatória $\sum ASC\tau^{ss}$.

Na figura 11 ilustrou-se a cobertura da vancomicina nos pacientes individuais após a terapia empírica e após a terapia dose ajustada.

Figura 11. Efetividade da vancomicina e alvo atingido.– Efetividade da vancomicina, dados individuais de distribuição populacional, N=20 pacientes. Terapia empírica *versus* ajustada. Estatística: Dot Prism v.5.0.

O alvo terapêutico da vancomicina atingido nos pacientes críticos pediátricos queimados contra os patógenos isolados CIM 1-4 mg/L são representados no Prism boxplot, dados populacionais expressos através das medianas, interquartis; a significância estatística foi obtida pela comparação do índice de medida de efetividade da vancomicina após a terapia empírica *versus* a terapia ajustada, figura 12.

Alvo Terapêutico Atingido após terapia empírica versus ajustada

Figura 12. Efetividade da vancomicina contra patógenos susceptíveis, CIM1-4mg/L.- valor recomendado razão >400, dados populacionais. Box plot, mediana (quartis), valores mínimo e máximo, N=20 pacientes. Terapia empírica versus ajustada (A) Razão – CIM 1mg/L; (B) Razão – CIM 2mg/L; (C) Razão – CIM 4mg/L. **Estatística:** Box plot mediana, IQ 25-75, Valores mínimo/ máximo; Mann Whitney, Prism v.5.0. Significância estatística p<0,05.

A tabela 6 descreve o alvo terapêutico atingido em 17/20 pacientes investigados após a dose empírica de vancomicina (10-15mg/kg q6h); evidenciou-se a cobertura da vancomicina apenas contra os patógenos isolados de *Streptococcus spp* CIM 0,5mg/L, e *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) CIM 0,5-1mg/L. Em adição, a terapia dose ajustada da vancomicina de 17 até 25 mg/kg q6h garantiu a erradicação dos patógenos *Staphylococcus coagulase negativo* e *Staphylococcus epidermidis* CIM 1 mg/L. Por outro lado, a dose de vancomicina precisou ser aumentada de 25.0 até 35 mg/kg q6h contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativo* e *Staphylococcus epidermidis* com CIM 2mg/L em 4/20 pacientes. Nos pacientes com MIC > 2mg/ml, não foi possível atingir o alvo terapêutico para os patógenos *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus coagulase negativo* e *Staphylococcus epidermidis* mesmo com uso de doses superiores a 40mg/kg q6h.

Tabela 6 - Alvo atingido com base na estratificação de dose de vancomicina em pacientes queimados sépticos pediátricos (n=20 pacientes)

Vancomicina Dose empírica mg/kg tid	Patógenos gram-positivos	CIM mg/ L	Vancomicina Dose ajustada mg/kg tid	Patógenos gram-positivos	CIM mg/ L
8.0-17 mg/kg tid 20 seguimentos CIM₉₀ ≤ 1mg/L	<i>Streptococcus spp</i> <i>S. aureus</i> Alvo terapêutico atingido 85% (17/20) pacientes	0.5 0.5 - 1	18-25 mg/kg tid CIM₉₀ 1mg/L	<i>S. coagulase negative</i> <i>S. epidermidis</i> Alvo terapêutico atingido 100% (20/20) pacientes	1 1
Vancomicina Dose ajustada mg/kg tid	Patógenos gram-positivos	CIM mg/ L	Vancomicina Dose ajustada mg/kg tid	Patógenos gram-positivos Data base Ecast	CIM mg/ L
25-36 mg/kg tid	<i>S. aureus MRSA</i> <i>S.. coagulase negative</i> <i>S.. epidermidis</i>	2 2 2	>40 mg/kg tid	<i>S.. coagulase negative</i> <i>S.. epidermidis MRSE</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	4 4 4
CIM₉₀: 2 mg/L	Alvo terapêutico atingido 25% (5/20) pacientes		CIM₉₀ > 2 mg/L	Alvo terapêutico atingido 0% (0/20) pacientes	

Abreviaturas - tid: tempo interdosas 6/6 h; CIM₉₀: concentração inibitória mínima bactericida 90%; HMC hemocultura de sangue periférico

Na tabela 7, é descrito os patógenos gram-positivos isolados nas hemoculturas coletadas na admissão do paciente pediátrico grande queimado na UTI-Q. Nessa tabela são descritas ainda a concentração inibitória mínima bem como a incidência e a prevalência desses patógenos no pacientes pediátricos queimados, conforme descrito a seguir. Houve maior incidência de *Staphylococcus spp* distribuídos entre *Staphylococcus aureus* (11/20 pacientes), *Staphylococcus coagulase negativo* (12/20 pacientes) seguido pela menor incidência do *Staphylococcus epidermidis* em 4/20 pacientes totalizando 27 isolamentos de cepas de *Staphylococcus* das hemoculturas. O *Enterococcus faecalis* (CIM 1-2mg/L) foi isolado de 5/20 (25%) pacientes, enquanto que o *Streptococcus spp* (*beta hemolyticus/pneumoniae*, CIM 0,5mg/L) foram isolados de 2/20 pacientes, evidenciando menor prevalência desses patógenos nos pacientes pediátricos da UTI-Q.

Tabela 7 – Descrição dos patógenos gram-positivos das hemoculturas de pacientes queimados sépticos pediátricos em tratamento com vancomicina (n=20 pacientes)

Gram-positivo isolado Hemocultura	Susceptibilidade à vancomicina Incidência/prevalência dos patógenos		
Patógeno #N alocação paciente	CIM 1 mg/L	CIM 2 mg/L	CIM 4 mg/L
<i>Enterococcus faecalis</i> 5/20 (50%)	4/20 20%	1/20 5%	0/20
Patógeno	CIM 0,25 mg/L	CIM 0,5 mg/L	CIM 1 mg/L
<i>Streptococcus beta hemolítico</i> 1/20 (5%)	0/20	1/20 5%	0/20
Patógeno	CIM 0,25 mg/L	CIM 0,5 mg/L	CIM 1 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1/20 (5%)	1/20	1/20 5%	0/20
Patógeno	CIM 0,5 mg/L	CIM 1 mg/L	CIM 2 mg/L
<i>Staphylococcus aureus</i> 11/20 (55%)	5/20 (25%)	5/20 (25%)	1/2
Patógeno	CIM 1 mg/L	CIM 2 mg/L	CIM 4 mg/L
<i>Staphylo coagulase negativo</i> 12/20 (60 %)	3/12 (25%)	9/12 (75%)	0/20
Patógeno	CIM 1 mg/L	CIM 2 mg/L	CIM 4 mg/L
<i>Staphylococcus epidemidis</i> 4/20 (20%)	3/20 (15%)	1/20 (5%)	0/20

Abreviatura - concentração inibitória mínima bactericida

Na tabela 8 descreve-se o patógeno gram-positivo identificado na hemocultura de cada paciente incluído no estudo. Nessa tabela é descrita também a cobertura da vancomicina após a terapia dose ajustada relativa aos patógenos gram-positivos isolados dos vinte pacientes incluídos no estudo. A cura ocorreu pela negatificação das culturas nos pacientes para patógenos CIM 1mg/L susceptíveis à vancomicina. Registrou-se a cura pela monoterapia em apenas 4/20 pacientes (#3,#8,#10,#19) após ajuste de dose contra os patógenos CIM 2mg/L. A maioria dos pacientes necessitou de cobertura antimicrobiana também para gram-negativos, sendo associado um agente beta-lactâmico (piperacilina/tazobactam, meropenem, imipenem) ou uma quinolona (ciprofloxacino) à vancomicina. Os patógenos gram-negativos isolados na hemocultura estão descritos na tabela 8.

Tabela 8 - Ampliação da cobertura pela associação da vancomicina aos agentes β -lactâmicos e quinolônico nos pacientes pediátricos contra os patógenos isolados

Paciente	Material	Gram-positivos isolados Vancomicina Dose Ajustada	Susceptibilidade CIM ₉₀ mg/L	Gram-negativos isolados Vancomicina Associação	Susceptibilidade CIM ₉₀ mg/L
1	HMC	<i>S. aureus</i>	1	Imipenem	
		<i>S. coagulase negativo</i>	1	<i>Proteus mirabilis</i>	4
2	HMC	<i>S. aureus</i>	0,5	Imipenem	
				<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
3	HMC	<i>Streptococcus. pneumoniae</i>	0,5	Imipenem	
		<i>S. aureus</i>	1	<i>P. aeruginosa</i>	4
		<i>S. coagulase negativo</i>	2		
4	HMC	<i>S. aureus</i>	1	Imipenem	
		<i>S. coagulase negativo</i>	1	<i>Proteus mirabilis</i>	4
5	HMC	<i>S. epidermidis</i>	1	Imipenem	
		<i>S. coagulase negativo</i>	2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
				<i>S. coagulase negativo</i>	0,125
6	HMC	<i>S. coagulase negativo</i>	2	Imipenem	
				<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
				<i>S. coagulase negativo</i>	0,125
7	HMC	<i>S. coagulase negativo</i>	2	Imipenem	
				<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
				<i>S. coagulase negativo</i>	0,125
8	HMC	<i>Enterococcus faecalis</i>	2	Meropenem	
				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
9	HMC	<i>S. aureus</i>	0,5	Meropenem	
		<i>S. coagulase negativo</i>	1	<i>Haemophilus influenza</i>	0,5
10	HMC	<i>S. epidermidis</i>	2	Meropenem	
				<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
				<i>S. epidermidis</i>	0,125
11	HMC	<i>S. aureus</i>	1	Meropenem	
				<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
12	HMC	<i>S. aureus</i>	0,5	Meropenem	
		<i>Enterococcus faecalis</i>	1	<i>Moraxella catarrhalis</i>	1
				<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
13	HMC	<i>S. aureus</i>	1	Imipenem	
		<i>S. coagulase negativo</i>	2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
				<i>S. coagulase negativo</i>	0,125
14	HMC	<i>S. aureus</i>	0,5	Imipenem	
		<i>S. coagulase negativo</i>	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
				<i>S. coagulase negativo</i>	0,125
15	HMC	<i>S. coagulase negativo</i>	2	Ciprofloxacin	
				<i>Enterobacter cloacae</i>	0,125
				<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
				<i>S. coagulase negativo</i>	1
16	HMC	<i>Streptococcus beta hemolítico</i>	0,5	Imipenem	
		<i>S. epidermidis</i>	1	<i>Proteus mirabilis</i>	4
		<i>Enterococcus faecalis</i>	1		
17	HMC	<i>S. aureus</i>	0,5	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
		<i>S. coagulase negativo</i>	2	<i>S. coagulase negativo</i>	0,125
		<i>S. epidermidis</i>		Imipenem	
18	HMC	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
			1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
19	HMC	<i>S. aureus SARM</i>	2	Imipenem	
				<i>Morganella morganii</i>	4
				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
				Meropenem	2
		<i>Enterococcus faecalis</i>	1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5
20	HMC	<i>S. coagulase negativo</i>	2	<i>S. coagulase negativo</i>	0,125

Abreviaturas - tid: tempo inter doses q6h; CIM₉₀: concentração inibitória mínima bactericida; HMC hemocultura de sangue periférico.

Ressalta-se que 2/20 pacientes pediátricos evoluíram para óbito devido à gravidade do trauma térmico, uma vez que esses pacientes apresentaram superfície total queimada superior a 60% (P#2 com SCTQ: 75%, e o P#13 com SCTQ: 61%) com tempo de permanência na UTI-Q inferior a 12 dias. Entretanto, houve a resolução do choque séptico nesses dois pacientes (patógenos CIM=1mg/L) em decorrência da terapia dose ajustada com vancomicina.

6 DISCUSSÃO

A vancomicina é o agente de primeira escolha para no tratamento de pacientes queimados críticos pediátricos em choque séptico causado por patógenos gram-positivos hospitalares (GOMEZ *et al*, 2013; SANTOS *et al*, 2015). A dose empírica recomendada na literatura internacional é de 40 a 60 mg/kg, infundida durante uma hora através de bomba de infusão, no regime de dose 10-15 mg/kg a cada 6 horas (RYBAK *et al.*, 2009c; LIU *et al.*, 2011).

No presente estudo, quando a dose diária empírica foi administrada registrou-se vale de 9,1 mg/L que aumentou para 16,5 mg/L $p < 0,0001$ após respectivamente infusão da dose ajustada. Portanto, o vale registrado após dose empírica estava abaixo da janela terapêutica recomendada (10-20 mg/L) (LIU *et al.*, 2011); entretanto esse parâmetro baseado em única coleta além de não garantir a cobertura do antimicrobiano contra os patógenos gram-positivos CIM 1mg/L, está sujeito a várias causas de erro relacionadas a taxa de infusão, horário da medicação prescrita não coincidente com a prescrição, horário de coleta de amostra sanguínea não coincidente com o previsto na planilha do laboratório, dentre outros.

Por outro lado pela comparação entre a terapia dose empírica e a dose ajustada evidenciou-se aumento significativo na dose diária 50 *versus* 94mg/kg, $p < 0,001$ com impacto no parâmetro (ASC_{0-24}^{ss}) 473 para 714 mg.h/L, $p < 0,0001$. Em se tratando de patógenos hospitalares CIM ≥ 1 mg/L, a conduta médica nesse estudo foi alterar a prescrição com aumento da dose diária de vancomicina na tentativa de se estender a cobertura contra os patógenos isolados.

Em estudo realizado em pacientes pediátricos críticos não queimados, dose inicial semelhante de vancomicina foi utilizada (60,6 mg/kg) resultando em vale (7,8 mg/L) também inferior à janela terapêutica recomendada para esse antimicrobiano (GLOVER; COLE; WOLFSDORF, 2000). Por outro lado, Eiland *et al*, (2011) recomendaram doses 70-85 mg/kg para manutenção do vale ao redor de 15 mg/L durante a terapia nos pacientes críticos pediátricos (EILAND; ENGLISH; EILAND, 2011). Adicionalmente, Gomez *et al* (2013) recomendaram dose de ataque de 90 mg/kg no D0, primeiro dia de tratamento da sepse, de forma a atingir o platô mais rapidamente nos pacientes pediátricos queimados e favorecer a intervenção clínica precoce pela alteração da prescrição. Então, novas coletas de sangue foram realizadas nesses pacientes para o monitoramento plasmático, estudo farmacocinético e avaliação da efetividade do novo regime de dose (GOMEZ *et al.*, 2013). A literatura relativa

ao monitoramento da efetividade da vancomicina empírica através do controle terapêutico e estudo das alterações da farmacocinética em pacientes queimados é ainda escassa, mas os resultados reportados até o momento permitem inferir que o regime de dose empírica recomendada para a vancomicina aos pacientes críticos pediátricos é efetivo apenas contra patógenos gram-positivos $CIM < 1 \text{ mg/L}$ (GOMEZ *et al.*, 2013).

A farmacocinética da vancomicina do presente estudo mostrou conformidade dos resultados obtidos frente aqueles reportados anteriormente pela realização de duas a três coletas de amostras sanguíneas para vancocinemia e estudo da farmacocinética pela escolha do modelo aberto de um compartimento (ACUÑA *et al.*, 2013; GIACHETTO *et al.*, 2011; GOMEZ *et al.*, 2013; RAINKIE *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2015, VILLENA *et al.*, 2014).

No presente estudo reportou-se aumento da depuração da vancomicina e do volume aparente de distribuição com encurtamento da meia vida biológica pela comparação aos dados descritos para voluntários sadios adultos (BOECKH *et al.*, 1988). Considerando que esses parâmetros farmacocinéticos independem do tamanho da dose, a diferença registrada na farmacocinética medida nesses dois pode ser justificada pelas diversas intervenções terapêuticas realizadas nesses pacientes na unidade de terapia intensiva, como a introdução e desmame de drogas vasoativas, sedação durante a ventilação mecânica e ainda variação relacionada a administração de volumes como cristalóides e colóides, bem como pela redução dos parâmetros relacionados a SIRS como o PCR, leucócitos durante a terapia antimicrobiana em função dos dias de permanência na UTI.

O fato das doses recomendadas registrarem falha terapêutica indica que inúmeros são os fatores que podem alterar a farmacocinética de vancomicina neste grupo de pacientes críticos pediátricos, exigindo dessa forma, o ajuste de dose para individualização de terapia com base na coleta de 2 a 3 amostras sanguíneas para a vancomicinemia (GIULIANO; HAASE; HALL, 2010). Então, tais alterações na farmacocinética da vancomicina contribuiriam na redução da efetividade desse antimicrobiano contra patógenos comuns sensíveis $CIM \geq 1 \text{ mg/L}$ uma vez que os níveis circulantes são inferiores aos recomendados. Este fato destaca a necessidade de se individualizar a terapia com vancomicina em pacientes críticos pediátricos usando modelo farmacocinético simplificado e de fácil manejo com número reduzido de coletas de amostras sanguíneas.

Estudos anteriores relatam que o ajuste de dose realizado através da abordagem PK/PD é de acurácia superior, uma vez que a partir do cálculo do índice de predição de efetividade é possível se estabelecer estreita correlação entre alvo atingido pela razão ASC^{ss}_0 .

$_{24}>400$, melhora do paciente e desfecho clínico atingido pela erradicação dos patógenos. Frymoyer *et al*, 2009 discute a garantia do sucesso terapêutico pelo alvo atingido, destacando a superioridade dos resultados obtidos a partir da razão $ASC^{ss}_{0-24}>400$ quando comparados ao monitoramento de vale, que é largamente utilizado na rotina hospitalar mas está sujeito a inúmeros fatores de erro já mencionados anteriormente com relação a coleta única; adicionalmente considera-se ainda a alta variabilidade na farmacocinética relacionada ao estado crítico desses pacientes (FRYMOYER *et al.*, 2009). Hwang *et al.* (2017) consideraram que a escolha da dose do antimicrobiano em função da concentração inibitória mínima (CIM) reduziu a necessidade de administração de altas doses de vancomicina contra patógenos CIM 1mg/L (HWANG *et al.* 2017).

Reporta-se ainda o cálculo de simulação do parâmetro ASC obtido pela razão da dose de vancomicina e o *clearance* da creatinina, tomando por base os estudos anteriores realizados a partir de coleta única de sangue (CHHIM; ARNOLD; LEE, *et al.*, 2013; DURHAM *et al.*, 2015; HWANG *et al.* 2015; LE *et al.*, 2013; LE *et al.*, 2014). Considera-se que não existe base teórica para estimativa da ASC a partir de coleta única. Além disso, na literatura científica é relatado que a creatinina sérica não é a melhor estimativa de *clearance* renal em crianças (GAO *et al.*, 2013).

Nossos resultados são concordantes com aqueles reportados por Santos *et al*, 2015; esses pesquisadores investigaram pacientes pediátricos queimados. A cobertura contra patógenos susceptíveis $CIM \leq 1\text{mg/L}$ foi garantida após a dose empírica em 73% contra 85%. Também são concordantes os resultados de alvo PK/PD atingido contra patógenos CIM 1mg/L em 100% dos pacientes com a vancomicina dose ajustada. O alvo contra patógenos CIM 2mg/L foi atingido em apenas 25% de nossos pacientes contra 45% dos pacientes daquele estudo (SANTOS *et al*, 2015).

Nesse estudo, utilizou-se a alteração na farmacocinética da vancomicina para se justificar a falha terapêutica ocorrida após a dose empírica e a necessidade de aumento dose de vancomicina em pacientes pediátricos queimados com função renal preservada. O estudo comparativo de nossos dados e da literatura é descrito no quadro 5.

Quadro 5. Estudo comparativo da dose de vancomicina FRN em pacientes críticos pediátricos

Estudo	População Enfermaria - Pediatria UTI – Pediátricos críticos	Dose empírica <i>versus</i> Dose ajustada (regime mg/kg 6qh)		
		Dose (mg/kg.dia)	ASC ^{ss} ₀₋₂₄ (mg.h/L)	Vale (mg/L)
Resultados presente estudo 4 coletas ASC trapezoides	UTI- queimados n 20 1-11a média (IC95)	49(46-52) <i>vs</i> 98(92-104)	478(451-505) <i>vs</i> 710(677-743)	9,1(7.9-10.0) <i>vs</i> 17,0(14.8-19.7)
Acuña <i>et al.</i>, 2013 2 coletas ASC trapezoides	UTI - pediátricos n 84 <18 a mediana (IQ)	< 2 anos 40 > 2anos 40	431 (242-613) 411 (262-689)	11,0 (5,9-17,6) 11,4 (5,6-22,5)
Giachetto <i>et al.</i>, 2011 2 coletas ASC trapezoides	UTI - pediátricos n 22 1m a 16a	Dia 1: 39.9 Dia 3: 44.3	364 ±219 364± 213	7.8± 4.8 9.4± 7.8
Gomez <i>et al.</i>, 2013 4 coletas ASC trapezoides	UTI- queimados n 13 1-12a média (IC95)	43 (47- 56) <i>vs</i> 98 (89-106)	500 (450-550) <i>vs</i> 682(613-750)	8.7 (7.9-9.6) <i>vs</i> 13.0 (13.6-19.3)
Rainkie <i>et al.</i>, 2015 2 coletas ASC trapezoides	UTI - pediátricos n 200 1-13a mediana (IQ)	1-6anos: 60.0 (1.2) 6-13anos: 59.8 (6.2)	338 (132) 478 (215)	5 (2.6) 8 (4.4)
Santos <i>et al.</i>, 2015 4 coletas ASC trapezoides	UTI- queimados n 26 1-17a média (IC95)	50 (48-53) <i>vs</i> 91(83-99)	564 (513-616) <i>vs</i> 742(674-810)	9,6(8.6-10.4) <i>vs</i> 15.7(13.1-18.3)
Coleta de vale / previsão de pico e correlação com dose				
Benefield <i>et al.</i>, 2016 1 coleta vale/previsão pico Pmetrics	UTI - pediátricos n 54 <18 a	CC n1=27 60 C n2=27 60	727 ± 254 <i>vs</i> 835±535	18,4 ± 6,0 <i>vs</i> 8.8 ± 6.0
Kishk <i>et al.</i>, 2017 1 coleta vale/previsão pico	Pediatria n:36 2m – 18a mediana (IQ)	56.2 (40-80) <i>vs</i> 80.0 (60-92)	290(184-465) <i>vs</i> 447(296-619)	9.2 (6.2-12.1) <i>vs</i> 11.4 (9.1-15.3)
Coleta de vale e correlação com dose				
Benner <i>et al.</i>, 2009 1 coleta vale	Pediatria n 357 1m-18a	30-40 (10mg qh8 <i>vs</i> q6h) 45-60 (15mg qh8 <i>vs</i> q6h) 30-45 (15mg qh12 <i>vs</i> qh8) 40-80 (20mg qh12 <i>vs</i> q6h)		4.7 ± 2.1 <i>vs</i> 7.0 ± 3.6 8.0 ± 6.3 <i>vs</i> 11.6 ± 7.0 7.2 ± 5.8 <i>vs</i> 8.0 ± 6.3 10.0 ± 4.9 <i>vs</i> 6.3 ± 3.5
Durham <i>et al.</i>, 2015 1 coleta vale	UTI-pediátricos n 74 1m – 18a infecção complicada	60.0		9.8±3.6
Frymoyer <i>et al.</i>, 2011 1 coleta vale	Pediatria 182 n 88 (45mg/kg/dia) n 94 (60mg/kg.dia) 1m a 12a	45 (15mg q8h) 60 (15mg q6h)		7 ± 5 todos; 6+/-4 Enfermaria 8 ± 5 UTI 9 ± 5 todos; 9 ± 5 Enfermaria 10 ± 5 UTI
Glover <i>et al.</i>, 2000 1 coleta vale	UTI-Pediátricos n 76 1m - 10a	45 (15mg q8h) 47.3±12.4 <i>vs</i> 60.6 +/-14.7		6.2 ± 3.5 <i>vs</i> 7.8 ± 2.9
Madigan <i>et al.</i>, 2013 1 coleta vale	Pediatria N 222 1 m – 18a	40.0 60.0		7.4 ± 2.3 10.7 ± 5.2
Miloslavsky <i>et al.</i>, 2017 1 coleta vale	Pediatria n 116 1m -18a	60.00 <i>vs</i> 80.00		7.5 <i>vs</i> 12.7
Villena <i>et al.</i>, 2014 1 coleta vale	UTI - pediátricos n 45 1m – 18a mediana (IQ)	Inicial: 47.1 (36.0-75.0)		9.8 (1.4-25.5)
1 coleta de vale <i>vs</i> dose (cálculo de ASC com simulação a partir da razão da dose de vancomicina com o clearance da creatinina)				
Chhim; Arnold; Lee, 2013 1 coleta vale - Simulação de ASC=D/Clcr	Pediatria n 230 2m - 18a Suspeita sepse <i>Staphylococcus spp</i>	40.0 60.0	288 (237–352) 379 (309–474)	8.6 (5.6–11.2) 10.6 (8–16.2)
Hwang <i>et al.</i>, 2017 1 coleta vale - Simulação de ASC=D/Clcr	Pediatria n 218 3m-18a	40.0-50.00 >60.0	(325±90) (579±203)	9.2 ± 4.9 14.1 ±11.1
Le <i>et al.</i>, 2013 1 coleta vale - Simulação de ASC=D/Clcr	Pediatria n 702 3m – 21a	45.0 70.0	449 ±216 699 ±333	12±8 19±13
Le <i>et al.</i>, 2014 Simulação de ASC=D/Clcr	Pediatria n 138 3m – 21a mediana (IQ)	44(39-47)	329 (265-406)	4.2 (2.6-6.9)

Abreviaturas: FRN: Função renal normal; a: anos; m: meses; UTI: Unidade de terapia intensiva; E: enfermaria; S: seguimento; C: grupo controle; CC: cirurgia cardiotorácica. Estatística: dados expressos através: média± desvio padrão ; média (IC95); mediana (IQ25-75)

A abordagem farmacocinética/farmacodinâmica para determinar o índice de predição

de efetividade no alcance do alvo ASC/CIM>400 em pacientes pediátricos com função renal foi aplicada em estudos com pacientes internados a partir da realização de apenas uma coleta de sangue para vancocinemia (BENEFIELD *et al.*, 2016; FRYMOYER *et al.*, 2011; KISHK *et al.*, 2017; MADIGAN *et al.*, 2013; GLOVER *et al.*, 2000; MILOSLAVSKY *et al.*, 2017). Os autores reportam nesses estudos, a utilização do modelo aberto de 1 compartimento, que se torna inviável pela coleta única de amostra sanguínea, exceto pela simulação do pico de concentração. Desta forma, considera-se que os resultados obtidos por esses autores supracitados para o estudo farmacocinético da vancomicina estejam sujeitos a diversos fatores de erro, não foram considerados para fins de estudo comparativo de nossos resultados e de outros autores por nós considerados, quadro 6.

Quadro 6. Estudo comparativo da farmacocinética da vancomicina em pacientes críticos pediátricos

Estudo Característica	$t_{1/2\beta}$ h	CL_T ml/min.kg	V_d^{ss} L/kg
Resultados desse estudo 1C n=20 mediana IQ25-75	3,00 (2,62-3,31)	1,90 (1,59-2,28)	0,49 (0,40-0,60)
Boeckh <i>et al.</i>, 1988 2C n=10 adultos sadios IC95	3,65-5,31	1,20 – 1,7	0,45-0,65
Rainkie <i>et al.</i>, 2015 1C mediana (quartil) Estimado $Cl: V_d^{ss} \cdot kel$	1-6 anos: 2,4 (0,5) 6-13 anos: 2,9 (1,1)	1-6 anos: 2,93 6-13 anos: 1,87	1-6 anos: 0,61 (0,21) 6-13 anos: 0,47 (0,26)
Villena <i>et al.</i>, 2014 1C média/dp	2,7±1,0	3,0 ±0,5	1-12 anos: 0,7±0,5
Acuña <i>et al.</i>, 2013 1C mediana IQ25-75	<2 anos: 3,6 (2,2-5,5) >2 anos: 3,8 (2,7-10,6)	<2 anos: 1,72 (1,30-2,40) >2 anos: 1,69 (1,50-1,72)	<2 anos: 0,54 (0,42-0,89) >2 anos: 0,62 (0,41-1,04)
Gomez <i>et al.</i>, 2013 1C mediana IQ25-75	2,4(1,8-3,2)	1,7 (1,0-3,7)	0,41(0,20-0,89)
Giachetto <i>et al.</i>, 2011 1C média/dp	1º dia: 3,1± 0,78 3º dia: 4,5± 3,07	1º dia: 1,95±1,10 3º dia: 2,47±1,07	1º dia: 0,51± 0,24 3º dia: 0,86±0,58
Santos <i>et al.</i>, 2015 mediana IQ25-75	3,04 (2,51-3,59)	1,57 (1,32-1,95)	0,43 (0,30-0,61)
Abreviaturas – kel: taxa de eliminação $t_{1/2\beta}$ meia vida biológica; CL_T depuração total; V_d^{ss} volume aparente de distribuição no platô; dp: desvio padrão da média; IQ interquartis 25-75; IC95: faixa de variação do intervalo de confiança 95%			

Baseado nas alterações farmacocinéticas de pacientes grandes queimados, Gomez *et al.*, 2013 sugeriu que a dose inicial de vancomicina necessária para atingir o alvo PK/PD deve ser de 90-100mg/kg.dia. Em nosso estudo observamos que dose necessária para alcançar ASC/CIM>400 é de 75-142mg/kg.dia (tabela 3, p43 e figura 2, p44). Entretanto, mesmo após

ajuste de dose, a maioria dos pacientes não registrou cobertura contra patógenos CIM 2mg/L, mostrando a necessidade de substituição do antimicrobiano. Não houve diferença significativa entre a dose dos pacientes que alcançaram e não alcançaram o alvo PK/PD para CIM 2mg/L, 80-114mg/kg.dia *versus* 83-100mg/kg.dia. O regime de dose recomendado em nosso estudo contrasta com o recomendado em outros estudos para pacientes pediátricos não queimados com função renal normal em que o regime de dose recomendado variou de 70-92mg/kg.dia (DURHAM *et al.*, 2015; LE *et al.*, 2013; RAINKIE *et al.*, 2015; KISHK *et al.*, 2017).

Com relação ao alcance do alvo PK/PD, foi observado que os pacientes entre 1-5 anos apresentaram ASC/CIM inferior aos pacientes pediátricos entre 6-11 anos (470+/-103 *versus* 514+/-110), entretanto essa diferença não foi estatisticamente significativa, todavia, isto se deve ao pequeno número de pacientes incluídos no estudo. Entretanto, outros estudos relataram que pacientes entre 1 e 6 anos apresentaram vale reduzido comparado a pacientes de outros grupos etários (ACUÑA *et al.*, 2013; RAINKIE *et al.*, 2015). Rainkie *et al.*, 2015 sugeriram que pacientes entre 1 mês e 6 anos necessitam de doses maiores administradas em intervalos mais frequentes que pacientes de outras faixas etárias para alcançarem o alvo desejado para infecções complicadas (RAINKIE *et al.*, 2015). Isso se deve ao fato de que a otimização da dose de vancomicina para pacientes pediátricos, ao contrário de pacientes adultos, depende não apenas do *clearance* renal e peso corpóreo, mas também depende da idade (MARSOT *et al.*, 2012). Apesar da razão $ASC_{0-24h}/CIM \geq 400$ ser considerada o melhor preditor de eficácia de vancomicina, seu emprego para ajuste da dose não tem sido praticado rotineiramente no seguimento clínico a beira do leito do paciente de UTI para o ajuste de dose justificado, pois são necessárias várias coletas do paciente para análise da concentração de vancomicina sérica, considerado pouco viável, tanto pelo desconforto ao paciente quanto pelos custos. Ainda hoje, o monitoramento de vale da vancomicina é usado na prática clínica para população adulta (LIU *et al.*, 2011). No presente estudo, observamos em 22/40 seguimentos que o alvo PK/PD foi atingido para CIM 1mg/L quando o vale foi <15mg/L (55%). Corroborando com nossos resultados, SILVA *et al.*, 2012, investigaram pacientes pediátricos críticos oncológicos com alvo PK/PD atingido para CIM 1mg/L em 11 seguimentos com vale <15mg/L (18%). Adicionalmente, Acuña *et al.*, 2013 constataram que vales entre 5,0 e 9,9 µg/mL, não atingiram o alvo PK/PD em 84% dos casos; por outro lado, em 81% pacientes o alvo PK/PD foi atingido a partir de vale >10,0 até 15mg/L (ACUÑA *et al.*, 2013).

Durante o estudo nenhum paciente apresentou piora da função renal mesmo quando vancomicina estava associada a outros agentes nefrotóxicos. Entretanto, evidenciou-se vale de vancomicina $\geq 15\mu\text{g/mL}$ associado ao potencial risco para nefrotoxicidade (HIDAYAT *et al.*, 2006). Não se registrou no presente estudo reação adversa ao medicamento RAM como nefrotoxicidade nem a síndrome do homem vermelho. O protocolo de estudo prospectivo permitiu o acompanhamento dos pacientes durante a internação na UTI-Q até o desfecho clínico com cura da infecção em 18/20 pacientes contra dois óbitos em decorrência da SCTQ > 60%. Entretanto, foi possível identificar as alterações farmacocinéticas nos pacientes críticos pediátricos queimados em choque séptico e acompanhar a equipe clínica na otimização do regime de dose pela aplicação das ferramentas e abordagem PK/PD até a cura das infecções.

7 CONCLUSÃO

- O controle terapêutico evidenciou níveis séricos de vancomicina inferiores aos necessários na cobertura contra patógenos gram-positivos sensíveis
- Alteração na PK: ocorreu aumento da depuração plasmática e redução da meia vida biológica frente aos valores de referência descritos para voluntários sadios adultos
- A razão utilizada como preditor da efetividade do antimicrobiano mostrou-se abaixo do recomendado $ASC_{0-24}^{ss}/CIM > 400$ em 3/20 pacientes após a dose empírica; após a terapia dose ajustada esses pacientes mostraram-se protegidos contra patógenos, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus coagulase negativo* $CIM \leq 1\text{mg/L}$.
- Terapia dose ajustada: apenas 5/20 pacientes atingiram o alvo terapêutico contra patógenos $CIM \leq 2\text{mg/L}$, e 0/20 atingiu alvo para $CIM \leq 4\text{mg/L}$.

REFERÊNCIAS

- ACUÑA, C.; MORALES, J.; CASTLLO, C.; TORRES, J.P. [Pharmacokinetics of vancomycin in children hospitalized in a critical care unit]. **Revista Chilena de Infectología**, v.30, n.6, p.585-590, 2013.
- ALDAZ, A.; ORTEGA, A.; IDOATE, A.; GIRÁLDEZ, J.; BRUGAROLAS, A. Effects of hepatic function on vancomycin phamacokinetics in patients with cancer. **Therapeutic Drug Monitoring**, v.22, n.3, p.250-272, 2000.
- ALTOPARLAK, U.; EROL, S.; AKCAY, M.N.; CELEBI, F.; KADANALI, A. *et al.* The time-related changes of antimicrobial resistance patterns and predominant bacterial profiles of burn wounds and body flora of burned patients. **Burns**, v.30, n.7, p.660-664, 2004.
- AMINOV, R.I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. **Frontiers in Microbiology**, v.1, n.134, p.1-7, 2010.
- APPELGREN, P., BJÖRNHAGEN, V.; BRAGDERYD, K.; JONSSON, C.E.; RANSJÖ, U. A prospective study of infections in burn patients. **Burns**, v.28, n.1, p.39-46, 2002.
- ARIAS, C.A.; MURRAY, B.E. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century-a clinical super-challenge. **New England Journal of Medicine**, v.360, n.5, p.439-443, 2009.
- BANG, R.L.; GANG, R.K.; SANYAL, S.C.; MOKADDAS, E.; EBRAHIM, M.K. Burn septicemia: an analysis of 79 patients. **Burns**, v.24, n.4, p.354-361, 1998.
- BAUER, L.A. **Applied clinical pharmacokinetics**. Washington: Mcgraw-hill, 2008. 826p.
- BELBA, M.K.; PETRELA, E.Y.; BELBA, A.G. Epidemiology of infections in a Burn Unit, Albania. **Burns**, v.39, n.7, p.1456-1467, 2013.
- BENNER, K.W.; WORTHINGTON, M.A.; KIMBERLIN, D.W.; HILL, K.; BUCKLEY, K.; TOFIL, N.M. Correlation of Vancomycin Dosing to Serum Concentrations in Pediatric Patients: A Retrospective Database Review. **The journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v.14, n.2, p.86-93, 2009.
- BENEFIELD, E.C.; HAGEMANN, T.M.; ALLEN, H.C.; FARMER, K.; BURTON, M.E.; CHAVEZ-BUENO, S.; JOHNSON, P.N. Vancomycin dosing and pharmacokinetics in postoperative pediatric cardiothoracic surgery patients. **Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v.21, n.1, p.66-74, 2016.
- BISCEGLIA, T.S.; BENATI, L.D.; FARIA, R.S.; BOEIRA, T.R.; CID, F.B.; GONSAGA, R.A.T. Profile of children and adolescents admitted to a Burn Care Unit in the countryside of the state of São Paulo. **Revista Paulista de Pediatria**, v.32, n.3, p.177-182, 2014.
- BLANCHET, B.; JULLIEN, V.; VINSONNEAU, C.; TOD, M. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. **Clinical Pharmacokinetics**, v.47, n.10, p.635-654, 2008.

BOECKH, M.; LODE, H.; BORNER, K.; HÖFFKEN, G.; WAGNER, J.; KOEPPE, P. Pharmacokinetics and serum Bactericidal Activity of vancomycin alone and in combination with ceftazidime in healthy volunteers. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.32, n.1, p.92-95, 1988.

BONATE, P.L. Pathophysiology and pharmacokinetics following burn injury. **Clinical Pharmacokinetics**, v.18, n.2, p.118-130, 1990.

BOTHA, F.J.; VAN DER BIJL, P.; SEIFART, H.I.; PARKIN, D.P. Fluctuation of the volume of distribution of amikacin and its effect on once-daily dosage and clearance in a seriously ill patient. **Intensive Care Medicine**, v.22, n.5, p.443-446, 1996.

BOUCHER, B.A.; KUHL, D.A.; HICKERSON, W.L. Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injury. **Clinical Infectious Diseases**, v.14, n.2, p.458-63, 1992.

BOYCE, J.M.; WHITE, R.L.; CAUSEY, W.A.; LOCKWOOD, W.R. Burn units as a source of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. **JAMA, Journal of the American Medical Association**, v.249, n.20, p.2803-2807, 1983.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Mortalidade por queimadura em 2005**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 19 out. 2016.

BRUNTON, L.L., ed. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 12.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012. 2084p.

CARLIER, M.; CARRETTE, S.; STOVE, V.; VERSTRAETE, A.G.; DE WAELE, J.J. Does consistent piperacillin dosing result in consistent therapeutic concentrations in critically ill patients? a longitudinal study over an entire antibiotic course. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.43, n.5, p.470-473, 2014.

CARNEY, K.P.; ROSWELL, K. Emergencies & injuries. In: HAY Jr., W.W.; LEVIN, M.J.; DETERDING, R.R.; ABZUG, M.J., eds. *Current diagnosis & treatment: pediatrics*. 23.ed. New York: McGrawHill, 2017. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1795§ionid=125738158>. Acesso em: 23 mar. 2017.

CHANG, D. Influence of malignancy on the pharmacokinetics of vancomycin in infants and children. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v.14, n.8, p.667-673, 1995.

CHHIM, R.F.; ARNOLD, S.R.; LEE, K.R. Vancomycin dosing practices, trough concentrations, and predicted area under the curve in children with suspected invasive Staphylococcal infections. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v.2, n.3, p.291-292, 2013.

CRAYCRAFT, M.E.; ARUNAKUL, V.L.; HUMENIUK, J.M. Probable vancomycin-associated toxic epidermal necrolysis. **Pharmacotherapy**, v.25, n.2, p.308-312, 2005.

DARKO, W.; MEDICIS, J.J.; SMITH, A. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. **Pharmacotherapy**, v.23, n.5, p.643-650, 2003.

DE HOOG, M.; MOUTON, J.W.; VAN DEN ANKER, J.N. Vancomycin pharmacokinetics and administration regimens in neonates. **Clinical Pharmacokinetics**, v.43, n.7, p.417-440, 2004.

DEVIRIM, I.; KARA, A.; DÜZGÖL, M.; KARKINER, .; BAYRAM, N.; TEMIR, G.; ŞENCAN, A.; SORGUC, Y.; GÜLFIDAN, G.; HOŞGÖR, M. Burn-associated bloodstream infections in pediatric burn patients: time distribution of etiologic agents. **Burns**, v.43, n.1, p.144-148, 2017.

DIPIRO, J.T.; SPRUILL, W.J.; WADE, W.E.; BLOUIN, R.A.; PRUEMER, J.M. **Concepts in clinical pharmacokinetics**. 5.ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2010. 250p.

DODD, D.; STUTMAN, H.R. Current issues in burn wound infections. **Advances in Pediatric Infectious Diseases**, v.6, p.137-162, 1991.

DURHAM, S.H.; SIMMONS, M.L.; MULHERIN, D.W.; FOLAND, J.A. An evaluation of vancomycin dosing for complicated infections in pediatric patients. **Hospital Pediatrics**, v.5, n.5, p.276-281, 2015.

EILAND, L.S.; ENGLISH, T.M.; EILAND, E.H. Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients. **Annals of Pharmacotherapy**, v.45, n.5, p.582-589, 2011.

EMBIL, J.M.; MCLEOD, J.A.; AL-BARRAK, A.M.; THOMPSON, G.M.; AOKI, F.Y.; WITWICKI, E.J.; STRANC, M.F.; KABANI, A.M.; NICOLL, D.R.; NICOLLE, L.E. An outbreak of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* on a burn unit: potential role of contaminated hydrotherapy equipment. **Burns**, v.27, n.7, p.681-688, 2001.

FELTON, T.W.; HOPE, W.W.; ROBERTS, J.A. How severe is antibiotic pharmacokinetic variability in critically ill patients and what can be done about it? [Diagnostic Microbiology and Infectious Disease](#), v.79, n.4, p.441-447, 2014.

FRIMODT-MØLLER, N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.19, n.4, p.333-339, 2002.

FRYMOYER, A.; HERSH, A.L.; BENET, L.Z.; GUGLIELMO, B.J. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v.28, n.5, p.398-402, 2009.

FRYMOYER, A.; GUGLIELMO, B.J.; WILSON, S.D.; SCARPACE, S.B.; BENET, L.Z.; HERSH, A.L. Impact of hospital-wide change in empiric pediatric vancomycin dosing and associated therapeutic concentrations. **Pharmacotherapy**, v.31, n.9, p.871-876, 2011.

GAO, A.; CACHAT, F.; FAOUZI, M.; BARDY, D.; MOSIG, D.; MEYRAT, B.J.; GIRARDIN, E.; CHEHADE, H. Comparison of the glomerular filtration rate in children

by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. **Kidney International**, v.83, n.3, p.524-530, 2013.

GARRELTS, J.C.; SMITH Jr., D.F.; AST, D.; LAROCCA, J.; PETERIE, J.D. Phlebitis associated with vancomycin therapy. **Clinical Pharmacy**, v.7, n.10, p.720-721, 1988.

GARRELTS, J.C.; PETERIE, J.D. Altered vancomycin dose vs. serum concentration relationship in burn patients. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v.44, n.1, p.9-13, 1988.

GENDEH, B.S.; GIBB, A.G.; AZIZ, N.S.; KONG, N.; ZAHIR, Z.M. Vancomycin administration in continuous ambulatory peritoneal dialysis: the risk of ototoxicity. **Otolaryngology and Head and Neck Surgery**, v.118, n.4, p.551-558, 1998.

GIACHETTO, G.A.; TELECHEA, H.M.; SPERANZA, N.; OYARZUN, M.; NANNI, L.; MENCHACA, A. Vancomycin pharmacokinetic–pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children. **Pediatric Critical Care Medicine**, v.12, n.6, p.250-254, 2011.

GIULIANO, C.; HAASE, K.K.; HALL, R. Use of vancomycin pharmacokinetic–pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v.8, n.1, p.95-106, 2010.

GLOVER, M.L.; COLE, E.; WOLFSDORF, J. Vancomycin Dosage Requirements among pediatric intensive care unit patients with normal renal function. **Journal of Critical Care**, v.15, n.1, p.1-4, 2000.

GOLPER, T.A.; NOONAN, H.M.; ELZINGA, L.; GILBERT, D.; BRUMMETT, R.; ANDERSON, J.L.; BENNETT, W.M. Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and nonrenal clearances in normal human subjects. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v.43, n.5, p.565-570, 1988.

GOMEZ, D.S.; GOMEZ, DS.; CAMPOS, EV.; AZEVEDO, RP.; SILVA-JR, JM.; FERREIRA, MC.; SANCHES-GIRAUD, C.; SILVA-JR, CV.; SANTOS SR. Individualised vancomycin doses for paediatric burn patients to achieve PK/PD targets. **Burns**, v.39, n.3, p.445-450, 2013.

GONZALEZ-MARTIN, G.; ACUNA V.; PEREZ C.; LABARCA J.; GUEVARA A.; TAGLE R. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with severely impaired renal function. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v.34, n.2, p.71-75, 1996.

GORDON, C.L.; THOMPSON, C.; CARAPETIS, J.R.; TURNIDGE, J.; KILBURN, C.; CURRIE, BJ. Trough concentrations of vancomycin adult therapeutic targets are not appropriate for children. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v.31, n.12, p.1269–1271, 2012.

GREENHALGH, D.G.; SAFFLE, J.R.; HOLMES 4th, J.H.; GAMELLI, R.L.; PALMIERI, T.L.; HORTON, J.W.; TOMPKINS, R.G.; TRABER, D.L.; MOZINGO, D.W.; DEITCH, E.A.; GOODWIN, C.W.; HERNDON, D.N.; GALLAGHER, J.J.; SANFORD, A.P.; JENG,

J.C.; AHRENHOLZ, D.H.; NEELY, A.N.; O'MARA, M.S.; WOLF, S.E.; PURDUE, G.F.; GARNER, W.L.; YOWLER, C.J.; LATENSER, B.A.; AMERICAN BURN ASSOCIATION CONSENSUS CONFERENCE ON BURN SEPSIS AND INFECTION GROUP. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. **Journal of Burn Care & Research**, v.28, n.6, p.776-790, 2007.

GUGEL, J.; PEREIRA, A.S.; PIGNATARI, A.C.; GALES, A.C. Beta-Lactam MICs correlate poorly with mutant prevention concentrations for clinical isolates of *Acinetobacter spp.* and *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.50, n.6, p.2276–2277, 2006.

GUGGENHEIM, M.; ZBINDEN, R.; HANDSCHIN, A.E.; GOHRITZ, A.; ALTINTAS, M.A.; GIOVANOLI, P. Changes in bacterial isolates from burn wounds and their antibiograms: a 20-year study (1986-2005). **Burns**, v.35, n.4, p.553–560, 2009.

HARADA, H.; MIYAGAWA, S.; KAWASAKI, S.; HAYASHI, K.; KITAMURA, H.; KATSUYAMA, Y.; ATOBE, O.; TADA, A.; ZENDA, H.; OGUMA, T. Study of the pharmacokinetics of vancomycin in patients with impaired liver function. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v.5, n.2, p.104-107, 1999.

HAESEKER, M.; CROES, S.; NEEF, C.; BRUGGEMAN, C.; STOLK, L.; VERBON, A. Evaluation of Vancomycin Prediction Methods Based on Estimated Creatinine Clearance or Trough Levels. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 38, n.1, p.120-126, 2016.

HASSEN, A.F.; KHALIFA, S.B.; DAIKI, M. Epidemiological and bacteriological profiles in children with burns. **Burns**, v.40, n.5, p.1040-1045, 2013.

HEIMBACH, D.M.; GIBRAN, N.S., PHAM, T.N. Evaluation of the burn wound: management decisions. In: HERNDON, D.N., editor. **Total burn care**. 3.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. p.119–126.

HESJE, C.K.; TILLOTSON, G.S.; BLONDEARU, J.M. MICS, MPCs and PK/PDs: a match (sometimes) made in hosts. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v.1, n.1, p.7–16, 2007.

HIDAYAT, L.K.; HSU, D.I.; QUIST, R.; SHRINER, K.A.; WONG-BERINGER, A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. **Archives of Internal Medicine**, v.166, n.19, p.2138-2144, 2006.

HWANG, D.; CHIU, N.C.; CHANG, L.; PENG, C.C.; HUANG, D.T.; HUANG, F.Y.; CHI, H. Vancomycin dosing and target attainment in children. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v.50, n.4, p.494-499, 2017.

ILAS - Instituto Latino Americano de Sepse. Relatório Nacional. **Protocolo gerenciados de sepse e choque séptico 2005-2016**. Disponível em: <http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/protocolo-de-tratamento.pdf> 2017. Acesso em: 05 jun. 2017.

JONES 2nd, W.G.; MINEI, J.P.; BARBER, A.E.; RAYBURN, J.L.; FAHEY 3rd, T.J.; SHIRES 3rd, G.T.; SHIRES, G.T. Bacterial translocation and intestinal atrophy after thermal injury and burn wound sepsis. **Annals of Surgery**, v.211, n.4, p.399-405, 1990.

JOYNT, G.M.; LIPMAN, J.; GOMERSALL, C.D.; YOUNG, R.J.; WONG, E.L.; GIN, T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.47, n.4, p.421–429, 2001.

KAI-YANG, L.; ZHAO-FAN, X.; LUO-MAN, Z.; YI-TAO, J.; TAO, T.; WEI, W.; BING, M.; JIE, X.; YU, W.; YU, S. Epidemiology of pediatric burns requiring hospitalization in China: a literature review of retrospective studies. **Pediatrics**, v.122, n.1, p.132–142, 2008.

KISHK, O.A.; LARDIERI, A.B.; HEIL, E.L.; MORGAN, J.A. Vancomycin AUC/MIC and Corresponding Troughs in a Pediatric Population. **JPPT Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v.22, n.1, p.41-47, 2017.

KRAMER, G.C.; LUND, T.; BECKUM, O.K. Pathophysiology of burn shock and burn edema. In: HERNDON, D.N., editor. **Total burn care**. 3.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. p.93-102.

KRISHNAMOORTHY, V.; RAMAIAH, R.; BHANANKER, S.M. Pediatric burn injuries. **International Journal of Critical Illness & Injury Science**, v.2, n.3, p.128-134, 2012.

LABORATÓRIO FLEURY. **Manual de exames laboratoriais**. [S.l.]: Laboratório Fleury, 2015.

LARI, A.R.; PANJESHAHIN, M.R.; TALEI, A.R.; ROSSIGNOL, A.M.; ALAGHEHBANDAN, R. Epidemiology of childhood burn injuries in Fars province, Iran. **Journal of Burn Care & Rehabilitation**, v.23, n.1, p.39–45, 2002.

LATENSER, B.A. Critical care of the burn patient: the first 48 hours: concise definitive review. **Critical Care Medicine**, v.37, n.10, p.2819-2826, 2009.

LE, J. BRADLEY, J.S.; MURRAY, W.; ROMANOWSKI, G.L.; TRAN, T.T.; NGUYEN, N.; CHO, S.; NATALE, S.; BUI, I.; TRAN, T.M.; CAPPARELLI, E.V. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. **Pediatric Infectious Disease Journal**, v.32, n.4, E155-E163, 2013.

LE, J.; VAIDA, F.; NGUYEN, E.; ADLER-SHOHET, F.C.; ROMANOWSKI, G.; KIM, J.; VO, T.; CAPPARELLI, E.V. Population-based pharmacokinetic modeling of Vancomycin in children with renal insufficiency. **Journal of Pharmacology & Clinical Toxicology**, v.2, n.1, p.1017-1026, 2014.

LEVINE, D.P. Vancomycin: a history. **Clinical Infectious Diseases**, v.42, suppl.1, p.S5-S12, 2006.

LIU, C.; BAYER, A.; COSGROVE, S.E.; DAUM, R.S.; FRIDKIN, S.K.; GORWITZ, R.J.; KAPLAN, S.L.; KARCHMER, A.W.; LEVINE, D.P.; MURRAY, B.E.; RYBAK, M.J.; TALAN, D.A.; CHAMBERS, HF.; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. **Clinical Infectious Diseases**, v.52, n.3, E18-E55, 2011.

LODISE, T.P.; PATEL, N.; LOMAESTRO, B.M.; RODVOLD, K.A.; DRUSANO, G.L. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity in hospitalized patients. **Clinical Infectious Diseases**, v.49, n.4, p.507-514, 2009.

LÓPEZ, K.J.; BERTOLUCI, D.F.; VICENTE, K.M.; DELL'AQUILLA, A.M.; SANTOS, S.R. Simultaneous determination of cefepime, vancomycin, and imipenem in human plasma of burn patients by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography, B: Analytical technologies in the biomedical and life sciences**, v.860, n.2, p.241-245, 2007.

LUND, C.C.; BROWDER, N.C. The estimation of areas of burns. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, v.79, p.352-358, 1944.

MACEDO, E.; BOUCHARD, J.; SOROKO, S.H.; CHERTOW, G.M.; HIMMELFARB, J.; IKIZLER, T.A.; PAGANINI, E.P.; MEHTA, R.L.; PROGRAM TO IMPROVE CARE IN ACUTE RENAL DISEASE STUDY. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. **Critical Care**, v.14, n.3, R82, 2010.

MADIGAN T.; SIEVE, R.M.; GRANER K.K.; BANERJEE R. The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients. **Pharmacotherapy**, v.33, n.12, p.1264-1272, 2013.

MARSOT, A.; BOULAMERY, A.; BRUGUEROLLE, B.; SIMON, N. Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. **Clinical Pharmacokinetics**, v.51, n.1, p.1-13, 2012.

MARTÍ, R.; ROSELL, M.; POU, L.; GARCÍA, L.; PASCUAL, C. Influence of biochemical parameters of liver function on vancomycin pharmacokinetics. **Pharmacology & Toxicology**, v.79, n.2, p.55-59, 1996.

MATSON, K.L.; SHAFFER, C.L.; BECK, G.L.; SIMONSEN, K.A. Assessment of initial serum vancomycin trough concentrations and their association with initial empirical weight-based vancomycin dosing and development of nephrotoxicity in children: a multicenter retrospective study. **Pharmacotherapy**, v.35, n.3, p.337-343, 2015.

MEHROTRA, R.; DE GAUDIO, R.; PALAZZO, M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamics considerations in critical illness. **Intensive Care Medicine**, v.30, n.12, p.2145-2156, 2004.

MILOSLAVSKY, M.; GALLER, M.F.; MOAWAD, I.; ACTIS J.; CUMMINGS, B.M.; EL SALEEBY, C.M. The Impact of Pediatric-Specific Vancomycin Dosing Guidelines: A Quality Improvement Initiative. **Pediatrics**, v. 139, n.6, 2017.

MOISE, P.A.; SCHENTAG, J.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling of antibiotic therapy. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.11, n.6, p.673-680, 1998.

MORITA, K.; YAMAJI, A. Changes in the serum protein binding of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: the role of serum alpha 1-acid glycoprotein levels. **Therapeutic Drug Monitoring**, v.17, n.2, p.107-112, 1995.

MUELLER, M.; DE LA PEÑA, A.; DERENDORF, H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: Kill curves versus MIC. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.48, n.2, p.369-377, 2004.

OLIVO, T.E.T.; MELO E.C.; ROCHA C.; FORTALEZA C.M. Risk factors for acquisition of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients from a burn unit in Brazil. **Burns**, v.35, n.8, p.1104-1111, 2009.

ÖNCÜL, O.; ÖKSÜZ, S.; ACAR, A.; ÜLKÜR, E.; TURHAN, V.; UYGUR, F.; ULÇAY, A.; ERDEM, H.; ÖZYURT, M.; GÖRENEK, L. Nosocomial infection characteristics in a burn intensive care unit: analysis of an eleven-year active surveillance. **Burns**, v.40, n.5, p.835-841, 2014.

PAI, M.P.; MERCIER, R.C.; KOSTER, S.A. Epidemiology of vancomycin induced neutropenia in patients receiving home intravenous infusion therapy. **Annals of Pharmacotherapy**, v.40, n.2, p.224-228, 2006.

RAINKIE, D.; ENSOM, M. H. H.; CARR, R. Pediatric Assessment of vancomycin empiric dosing (PAVED): a Retrospective Review. **Pediatric Drugs**, v. 17, n. 3, p. 245-53, 2006.

REVILLA N.; MARTÍN-SUÁREZ A.; PÉREZ MP.; GONZÁLEZ FM.; FERNÁNDEZ GATTA, M.M.F. Vancomycin dosing assessment on intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.70, n.2, p.201-212, 2010.

REY, E.; TRELUVER, J.M.; PONS, G. Drug disposition in cystic fibrosis. **Clinical Pharmacokinetics**, v.35, n.4, p.313-329, 1998.

RHODES, A.; EVANS, L.E.; ALHAZZANI, W.; LEVY, M.M; ANTONELLI, M.; FERRER, R., *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Intensive Care Medicine**, v.43, n.3, p. 304-377, 2017.

RITSCHER, W.A.; KEARNS, G.L. **Handbook of basic pharmacokinetics**. 7.ed. Washington: American Pharmacists Association, 2009. 490p.

ROBERTS, J.A.; LIPMAN, J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. **Critical Care Medicine**, v.37, n.3, p.840-851, 2009.

ROSSI, L.A.; BRAGA, E.C.; BARRUFFINI, R.C.; CARVALHO, E.C. Childhood burn injuries: circumstances of occurrences and their prevention in Ribeirão Preto, Brazil. **Burns**, v.24, n.5, p.416-419, 1998.

RYBAK, M.; LOMAESTRO, B.; ROTSCHAFER, J.C.; MOELLERING Jr., R; CRAIG, W.; BILLETER, M.; DALOVISIO, J.R.; LEVINE, D.P. 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. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v.66, n.1, p.82-98, 2009b.

RYBAK, M.J.; LOMAESTRO, B.M.; ROTSCHAFER, J.C.; MOELLERING, R.C.; CRAIG, W.A.; BILLETER, M.; DALOVISIO, J.R.; LEVINE, D.P. Vancomycin therapeutic

guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **Clinical Infectious Diseases**, v.49, n.3, p.325-327, 2009a.

RYBAK, M.J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. **Clinical Infectious Diseases**, v.42, suppl.1, p.S35-S39, 2006.

RYBAK, M.J.; LOMAESTRO, B.M.; ROTSCHAFER, J.C.; MOELLERING Jr., R.C.; CRAIG, W.A.; BILLETER, M.; DALOVISIO, J.R.; LEVINE, D.P. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **Pharmacotherapy**, v.29, n.11, p.1275-1279, 2009c.

SANTOS, S.R.C.J.; SANCHES-GIRAUD, C.; SILVA JR., C.V.; GUIMARAES, W.V.; GOMEZ, D.S. The battle against nosocomial pathogens for sepsis control in paediatric burn patients: vancomycin and carbapenems serum monitoring for target attainment by PK/PD analysis. In: MÉNDEZ-VILAS, A., ed. **The battle against microbial pathogens: basic science, technological advances and educational programs**. Badajoz: Formatex Research Center, 2015. v.2, p.806-821.

SANTUCCI, S.G.; GOBARA, S.; SANTOS, C.R.; FONTANA, C.; LEVIN, A.S. Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years. **Journal of Hospital Infection**, v.53, n.1, p.6-13, 2003.

SCHWARTZ, G.J.; HAYCOCK, G.B.; EDELMANN JR., C.M.; SPITZER, A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. **Pediatrics**, v.58, n.2, p.259-263, 1976.

SEGARRA-NEWNHAM, M.; TAGOFF, S.S. Probable vancomycin-induced neutropenia. **Annals of Pharmacotherapy**, v.38, n.11, p.E1855-E1859, 2004.

SHARMA, B.R.; HARISH, D.; SINGH, V.P.; BANGAR, S. Septicemia as a cause of death in burns: an autopsy study. **Burns**, v.32, n.5, p.545-549, 2006.

SHERIDAN, R.L. Sepsis in pediatric burn patients. **Pediatric Critical Care Medicine**, v.6, suppl.3, p.S112-S119, 2005.

SHKLBY, J.; MERREL, S.W. *In vivo* monitoring of postburn immune response. **Journal of Trauma**, v.27, n.2, p.213-216, 1987.

SILVA JR., J.M.; OLIVEIRA, A.M.; CAMPOS, E.V.; GOMEZ, D.S.; FERREIRA, M.C.; GIRAUD, C.S.; SILVA Jr., C.V.; SANTOS, S.R.C.J. Vancomycin dose adjustment in severe burn patients based on trough level for drug effectiveness against pathogens at 1 mg/l minimum inhibitory concentration. **Critical Care**, v.17, suppl.3, p.S29, 2013.

SILVA, D.C.; SEIXAS, G.T.; ARAUJO, O.R.; ARDUINI, R.G.; CARLESSE, F.A.; PETRILLI, A.S. Vancomycin serum concentrations in pediatric oncologic/hematologic intensive care patients. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.16, n.4, p.361-365, 2012.

SIME, F.B.; ROBERTS, M.S.; WARNER, M.S.; HAHN, U.; ROBERTSON, T.A.; YEEND, S.; PHAY, A.; LEHMAN, S.; LIPMAN, J.; PEAKE, S.L.; ROBERTS, J.A. Altered pharmacokinetics of piperacillin in febrile neutropenic patients with hematological malignancy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.58, n.6, p.3533-3537, 2014.

SIME, F.B.; ROBERTS, M.S.; PEAKE, S.L.; LIPMAN, J.; ROBERTS, J.A. Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? A systematic review. **Annals of Intensive Care**, v.28, n.2, p.35, 2012.

STOUT, L.R. Burns. In: CARLSON K.K., editor. **ACN: advanced critical care nursing**. Saint Louis: Saunders, Elsevier, 2009. p.1212–1260.

SWEETMANN, S. Vancomycin. In: MARTINDALE: the complete drug reference. London: Pharmaceutical Press, 2007.

TRIGINER, C.; IZQUIERDO, I.; FERNÁNDEZ, R.; RELLO, J.; TORRENT, J.; BENITO, S.; NET, A. Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. **Intensive Care Medicine**, v.16, n.5, p.303-306, 1990.

UDY, A.A.; ROBERTS, J.A.; SHORR, A.F.; BOOTS, R.J.; LIPMAN, J. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. **Critical Care**, v.17, n.1, p.R.35, 2013.

UDY, A.A.; ROBERTS, J.A.; LIPMAN, J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. **Nature Reviews Nephrology**, v.7, n.9, p.539–543, 2011.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina. Hospital das Clínicas. Grupo e Subcomissões de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital das Clínicas FMUSP. **Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde 2015-2017**. 6.ed. São Paulo: Fundação Faculdade de Medicina, 2015. 222p.

VAN HAL, S.J.; PATERSON, D.L.; LODISE, T.P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.57, n.3, p.734-744, 2013.

VAN LENT-EVERS, N.A.; MATHÔT, R.A.; GEUS, W.P.; VAN HOUT, B.A.; VINKS, A.A. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. **Therapeutic Drug Monitoring**, v.21, n.1, p.63-73, 1999.

VILLENA, R.; GONZÁLEZ, C.A.; NALEGACH, M.E.; VÁSQUEZ, A.; VILLAREAL, M.; DRAGO, M. *et al.* Monitoreo terapéutico de vancomicina intravenosa en una unidad de paciente crítico pediátrico. **Revista chilena Infectología**, v. 31, n. 3, p. 249-253, 2014.

VYLES, D.; SINHA, M.; ROSENBERG, D.I.; FOSTER, K.N.; TRAN, M.; DRACHMAN, D. Predictors of serious bacterial infections in pediatric burn patients with fever. **Journal of Burn Care & Research**, v.35, n.4, p.291-295, 2014.

WEINBREN, M.J. Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.44, n.3, p.319-327, 1999.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **A WHO plan for burn prevention and care**. Geneva: World Health Organization, 2008. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97852/1/9789241596299_eng.pdf. Acesso em: 09 dez. 2016a.

WHO. World Health Organization. Fact sheet. **Burns**, Guildford, n.365, updated april 2014. Disponível: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/en/>. Acesso em: 06 jul. 2016b.

WOLF, S.E. Critical care in the severely burned: organ support and management of complications. In: HERNDON, D.N., editor. **Total burn care**. 3.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. p.454-76.

APÊNDICES

APÊNDICES 1 a 3

Apêndice 1 - Características individuais dos pacientes investigados (n=10)

No Alocação	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	SCTQ (%)	LI (1/0)	Internação (dias)	Desfecho Clínico +(1/0)
#1	M	9	30	125	31	0	29	A
#2	F	6	25	118	75	1	8	O
#3	F	3	25	118	18	1	40	A
#4	M	11	40	132	30	0	19	A
#5	M	5	15	88	11	1	43	A
#6	F	5	14	87	23	0	24	A
#7	M	11	45	132	38	0	55	A
#8	M	3	12	76	54	1	30	A
#9	F	3	18	100	40	1	14	O
#10	M	5	18	98	22	0	28	A
#11	M	11	40	132	34	1	36	A
#12	M	11	35	132	30	1	28	A
#13	M	5	17	96	16	1	19	A
#14	M	2	12	76	15	1	45	A
#15	F	10	40	120	40	0	41	A
#16	M	1	16	92	29	0	26	A
#17	M	1	15	89	17	0	16	A
#18	F	6	30	119	20	1	28	A
#19	M	3	16	92	36	1	13	A
#20	M	8	40	135	45	1	120	A
Média+/- DP	14M/7F	25 ±4	25 ±11	108 ±20	31 ±15	12/20	33±24	18/20
CV%	N/A	59	45	19	49	N/A	72	N/A
LI-LS	N/A	5-7	21-30	100-116	25-37	N/A	24-42	N/A
min/max	N/A	1/11	12/45	76/135	11/75	N/A	8/120	N/A
Mediana (IQ)	N/A	5	22	109	30	N/A	28 (19-40)	N/A

Abreviaturas: F: feminino; M: masculino; SCTQ: superfície corpórea total queimada; (0) ausência; (1) presença; NAP: não aplicável; A: Alta; O: Óbito

Apêndice 2 - Perfil laboratorial hemato-infeccioso, dados individuais

Parâmetro	Plaquetas	PCR	Leucócitos
Valor de referência	140-150 cél./mm ³	<5 mg/L	4,5 - 12 mil cél./mm ³
Nº alocação			
#1	582	128	23740
#2	115	196	1890
#3	416	33	23090
#4	626	21	26250
#5	532	37	15560
#6	331	128	7610
#7	436	39,3	5350
#8	167	142	7360
#9	113	187	13810
#10	567	194	3490
#11	657	38	10160
#12	101	36	4770
#13	584	49	12660
#14	418	62	24860
#15	735	29	12010
#16	241	46	17110
#17	279	7,4	22680
#18	899	174	11030
#19	318	90	16840
#20	431	183	15850

Abreviaturas: PCR: proteína C reativa. **Fonte:** Laboratórios Fleury, 2015, Lab. Central hospital.

Apêndice 3 - Dose diária e dose tid normalizadas com peso corporal

Nº alocação	Dose diária (mg/kg dia)	Dose tid (mg/kg)	Regime de dose (g qh6 ou qh8)
#1	50,00	16,67	0,5g/3x
#2	40,00	10,00	0,2g/4x
#3	40,00	10,00	0,25g/4x
#4	50,00	12,50	0,5g/4x
#5	66,67	16,67	0,25g/4x
#6	53,57	17,86	0,2g/3x
#7	44,44	11,11	0,5g/4x
#8	50,00	12,50	0,15g/4x
#9	44,44	11,11	0,2g/4x
#10	55,56	13,89	0,25g/4x
#11	50,00	12,50	0,5g/4x
#12	57,14	14,29	0,5g/4x
#13	58,82	14,71	0,25g/4x
#14	50,00	12,50	0,15g/4x
#15	50,00	12,50	0,5g/4x
#16	46,88	11,72	0,25g/4x
#17	40,00	10,00	0,15g/4x
#18	40,00	10,00	0,3g/4x
#19	50,00	12,50	0,2g/4x
#20	50,00	12,50	0,5g/4x

Abreviatura: qh6: infusão a cada 6 horas.

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 15/04/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0069/09**, intitulado: **"MONITORAMENTO PLASMÁTICO DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES QUEIMADOS"** apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dr. David de Souza Gomez**

Pesquisadores Executantes: **Sílvia Regina Cavani Jorge Santos, Cristina Sanches Giraud**

CAPPesq, 16 de Abril de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0069/09

Título: Monitoramento Plasmático de Antimicrobianos em Pacientes Queimados

Pesquisador Responsável: Dr. David de Souza Gomez

Pesquisador Executante: Dra. Silvia Regina Cavani Jorge Santos

Disciplina: Cirurgia Plástica e Queimaduras

Departamento: CIRURGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, APROVOU / TOMOU CIÊNCIA na sessão datada de 02/12/2015, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• Carta datada de 09.11.15 - Solicitação de subprojeto "Controle das Infecções graves causadas por patógenos hospitalares Gram-positivos e Gram-negativos através da análise PK/PD em pacientes críticos na Terapia Intensiva"; Relatório parcial do estudo

CAPPesq, 02 de Dezembro de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer CEP/FCF/96
Protocolo CEP/FCF/554
CAAE: 0011.0.018.018-10

I - Identificação:

Projeto de Pesquisa:	Monitoramento Terapêutico e Modelagem Farmacocinética de Antimicrobianos em Pacientes Queimados
Pesquisador Responsável:	Profa. Dra. Sílvia Regina Cavani Jorge Santos
Instituição:	FCF/USP
Área Temática Especial:	-
Patrocinadores:	FAPESP

II - Sumário Geral do Protocolo:

O presente projeto propõe realizar modelagem farmacocinética e monitoramento das concentrações plasmáticas de antimicrobianos utilizados na unidade de queimados (anfotericina B, caspofungina, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, fluconazol, imipenem ou meropenem, linezolida, oxacilina, piperacilina/tazobactam, polimixina B, sulfametoxazol e vancomicina) com a finalidade de adequar o ajuste de dose e garantir a terapia efetiva em pacientes caracterizados como grandes queimados. O estudo será desenvolvido na Unidade de Terapia Intensiva, Divisão de Cirurgia plástica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A UTI de Queimados obedece a um protocolo de uso de antimicrobianos instituído pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Todos os pacientes internados na Unidade de Queimados do Hospital no período de maio de 2010 a abril de 2015, que preencherem os critérios de inclusão e exclusão, serão incluídos no estudo a fim de totalizar 300 pacientes. Os mesmos serão monitorados durante o tratamento realizado na UTI de Queimados e as amostras de sangue (no mínimo duas e no máximo seis) serão obtidas por meio de cateter venoso (1,5 a 2,0 mL cada). As amostras de plasma analisadas pela equipe do Laboratório de Farmacologia Terapêutica, Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Os objetivos do presente estudo são:

- Desenvolver, aperfeiçoar e validar metodologia analítica em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-UV) para determinação dos antimicrobianos utilizados na unidade de queimados (anfotericina B, caspofungina, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, fluconazol, imipenem ou meropenem, linezolida, oxacilina, piperacilina/tazobactam, polimixina B, sulfametoxazol e vancomicina) em plasma, com ênfase nos estudos de estabilidade.
- Realizar o controle terapêutico dos antimicrobianos pela coleta do pico e do vale durante o seguimento do paciente internado. Será utilizado o protocolo de administração por infusão intermitente desses antimicrobianos no paciente queimado em fase de lesão ativa.
- Realizar a modelagem farmacocinética dos antimicrobianos administrados no tratamento de pacientes grandes queimados pela aplicação de softwares específicos.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Tipo de estudo:
Ensaio clínico do tipo aberto.

Descrição da Casuística:

O estudo será desenvolvido na Unidade de Terapia Intensiva, Divisão de Cirurgia plástica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Serão incluídos todos os pacientes internados na unidade de queimados do Hospital no período de maio de 2010 a abril de 2015 que estejam recebendo tratamento antimicrobiano e que preencham os critérios de inclusão e exclusão, totalizando um número final de 300 pacientes. Os mesmos serão monitorados durante o tratamento realizado na UTI de Queimados. Serão efetuadas no mínimo duas e no máximo seis coletas de sangue (1,5 a 2,0 mL cada) através de cateter venoso para a determinação das concentrações plasmáticas nos períodos: pico (término da infusão), 2a, 3a, 4a, 6a hora e no vale (imediatamente antes da infusão subsequente) dos antimicrobianos em uso. Também será feita uma coleta de sangue para exame de hemocultura. A indicação de coleta de hemocultura é baseada em situações que houver suspeita de infecção (avaliada conforme Fluxograma apresentado na página 7 do Projeto). Serão realizadas três visitas semanais durante o período de internação (3 a 4 semanas) para avaliar a evolução de cada paciente.

III – Situação do Protocolo: APROVADO em reunião de 31/08/2010.

O pesquisador deverá:

- Comunicar ao CEP:
 - A ocorrência de efeitos colaterais e ou de reações não esperadas;
 - Eventuais modificações no projeto aguardando a apreciação e aprovação do CEP;
 - A interrupção do projeto;
- Apresentar relatório parcial em setembro/2013 e relatório final em setembro/2015.

São Paulo, 01 de setembro de 2010.

Profa. Dra. Mariza Landgraf
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/FCF/USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR - 334822	
Projeto de Pesquisa: MONITORAMENTO TERAPÊUTICO E MODELAGEM FARMACODINÂMICA DE ANTIMISOCIBANOS EM PACIENTES QUEIMADOS					
Área de Conhecimento: 4.03 - Ciências da Saúde - 4.83 - Farmácia - Terapêutica			Grupo (Grupo):	Nível Terapêutico:	
Área(s) Temática(s) Especial(is): Biossegurança					Fase Fase IV
Unidades monitoramento terapêutico, queimados, antimisocibanos, farmacocinética					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 250	Total Brasil 254	Nº de Sujeitos Total 254	Grupos Especiais		
Raça(es) NÃO	Medicamentos SIM / NÃO NÃO	Winn-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO		Reuso de Material e Biotérios NÃO
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável: DAVID DE SOUZA GOMES		CPF: 007.381.828-38	Identidade: 4.747.658		
Área de Especialização: Geriatria Clínica		Mestre Titulação: Líder em Medicina		Nacionalidade: BRASILEIRA	
Endereço: RUA MARQUÊS DE PARRAMA, 234		Bairro: CITY LAFA		Cidade: SÃO PAULO - SP	
Código Postal: 05450-010	Telefone: 3300.15.99 / 3304.51.80		Fax: 3602.05.53	Email: davigomes@usp.br	
Termo de Compromisso					
Declaro que cumprirei as exigências da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados existentes exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sob o sigilo científico.					
Assino as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data: 12/11/2010					
Assinatura:					
Instituição Onde Será Realizado					
Nome: Faculdade de Ciências Farmacéuticas da Universidade de São Paulo		CNPJ: 03.025.500/0113-00	Nacionalidade Institucional: Nacional		
Unidade/Órgão: Departamento de Farmácia		Participação Estrangeira: NÃO	Projeto Multicêntrico: NÃO		
Endereço: Av. Piratininga, 330 - Jd. Parelheiros		Bairro: Cidade Jd. Parelheiros	Cidade: São Paulo - SP		
Código Postal: 05709-900	Telefone: (11) 5081-0077		Fax: (11) 5081-8000	Email: cep@usp.br	
Termo de Compromisso					
Declaro que cumprirei as exigências da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: _____					
Data: ____/____/____ Assinatura: _____					
Vinculada					
Nome: HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo		CNPJ: 00.448.040/0001-22	Nacionalidade Institucional: Nacional		
Unidade/Órgão: Serviço de Quimioterapia		Participação Estrangeira: NÃO	Projeto Multicêntrico: NÃO		
Endereço: Rua Dr. Ovídio Pires de Campos N. 225		Bairro: Cerro do Carmo	Cidade: São Paulo - SP		
Código Postal: 05306-910	Telefone: (11) 3069-6142		Fax: (11) 3069-6142	Email: cep@usp.br	
Termo de Compromisso					
Declaro que cumprirei as exigências da Res. CNS 196/96 e suas complementares.					
Nome: <u>Dr. David de Souza Gomes</u>					
Assinatura:					
Dra. C. P. Pires, Presidente da CRM 35315 MGO, MG 13273

Universidade de São Paulo

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

1. Informações do Sujeito da Pesquisa

Nome:			
Documento de Identidade nº:		Sexo: () M () F	
Data de Nascimento: / /			
Endereço:		Nº	Complemento:
Bairro:	Cidade:		Estado
CEP:		Telefones:	

2. Informações do Responsável Legal

Nome:			
Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.)			
Documento de Identidade nº:		Sexo: () M () F	
Data de Nascimento: / /			
Endereço:		Nº	Complemento:
Bairro:	Cidade:		Estado
CEP:		Telefones:	

3. Título do Projeto de Pesquisa: <u>Monitoramento Terapêutico e Modelagem Farmacocinética de Antimicrobianos em Pacientes Queimados.</u>	
4. Duração da Pesquisa: 4 anos	
5. Nome do pesquisador responsável: Prof. Dra. Silvia Regina Cavani Jorge Santos	
Cargo/ Função: Profª Titular	Nº do Registro do Conselho Regional: CRF-8 5718
Instituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP	

6 - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. **Justificativa e os objetivos da pesquisa:** Se o(a) senhor(a) apresentar sinais de infecção serão empregados antibióticos para o tratamento, isto é, medicações que visam tratar a infecção, conseqüente da lesão pela queimadura. Os antibióticos atualmente utilizados para esta finalidade são ciprofloxacino, imipenem, meropenem, oxacilina, piperacilina e **vancomicina**. O objetivo do presente estudo é avaliar se um destes antibióticos, na dose e forma utilizadas, atinge quantidades satisfatórias no sangue.
2. **Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:** o senhor receberá o antibiótico nas doses e nos momentos normalmente utilizados pelos pacientes com infecção devido a queimaduras. Serão coletadas no mínimo duas e no máximo seis amostras de sangue conforme segue: término da infusão, 2^a, 4^a, 6^a hora e imediatamente antes da dose subsequente. Será coletado através de cateter venoso (dispositivo que substitui a picada) volume total inferior a 15 mL de seu sangue (1,5-2 mL/ coleta) para a dosagem do medicamento. No sangue será dosada a concentração do antibiótico utilizando método laboratorial específico.
3. **Desconforto e riscos esperados:** o risco a que o senhor será submetido é mínimo, pois o procedimento é feito por profissionais altamente treinados, de forma estéril, com todo o material descartável.
4. **Benefícios que poderão ser obtidos:** após os resultados de cada avaliação, caso seja necessário, serão realizados ajustes nas doses e intervalos de doses de antibióticos utilizados no tratamento de infecções em queimados. Este estudo deverá futuramente beneficiar muito outros pacientes queimados como o senhor.
5. **Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:** neste caso, não há procedimentos alternativos, pois se trata do uso de procedimento de escolha para pacientes queimados com infecção. Esses antibióticos são os previstos no protocolo de tratamento de infecções em grandes queimados.

7 - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

4. Disponibilidade de assistência na CIRURGIA PLASTICA - HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

8. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Em caso de intercorrências clínicas e reações adversas relacionadas ao estudo atual, entrar em contato:

Prof. Dr. David de Souza Gomez - Fone (11) 2661 6470

Profa. Dra. Silvia Regina Cavani Jorge Santos - Fone (11) 3091 2195.

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de .

Assinatura do sujeito de pesquisa

Ou responsável legal

Assinatura do pesquisador

responsável

Para qualquer questão, dúvida, esclarecimento ou reclamação sobre aspectos éticos dessa pesquisa, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – Av. Prof. Lineu Prestes, 580 - Bloco 13A – Butantã – São Paulo – CEP 05508-000. Fone: 3091-3622, fone-fax: 3091-3677 – e-mail: cepfcf@usp.br