UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós Graduação em Farmácia
Área de Toxicologia e Análises Toxicológicas

Monitoramento plasmático e análise PK/PD dos antimicrobianos vancomicina e piperacilina no controle das infecções em pacientes queimados

Wanderson Vidigal Guimarães

Tese para obtenção do Título de DOUTOR

Orientadora: Profa Dra Silvia Regina Cavani Jorge Santos

São Paulo
2016

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós Graduação em Farmácia
Área de Toxicologia e Análises Toxicológicas

Monitoramento plasmático e análise PK/PD dos antimicrobianos vancomicina e piperacilina no controle das infecções em pacientes queimados

Wanderson Vidigal Guimarães

Versão corrigida da Tese conforme resolução CoPGr 6018.
O original encontra-se disponível no Serviço de Pós Graduação da FCF/USP.

Tese para obtenção do Título de DOUTOR

Orientadora: Profa Dra Silvia Regina Cavani Jorge Santos

São Paulo
2016

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

Guimarães, Wanderson Vidigal
G963m Monitoramento plasmático e análise PK/PD dos antimicrobianos vancomicina e piperacilina no controle das infecções em pacientes queimados / Wanderson Vidigal Guimarães. -- São Paulo, 2016.
101p.

Tese (doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.
Orientador: Santos, Silvia Regina Cavani Jorge

1. Farmacocinética 2. Sepse 3. Queimaduras 4. Agentes antimicrobianos I. T. II. Santos, Silvia Regina Cavani Jorge, orientador.

615.7f CDD

Wanderson Vidigal Guimarães

Monitoramento plasmático e análise PK/PD dos antimicrobianos vancomicina e piperacilina no controle das infecções em pacientes queimados

Comissão Julgadora

da

Tese para obtenção do Título de DOUTOR

Prof Dra Silvia Regina Cavani Jorge Santos

orientadora/presidente

_____

1° examinador

_____

2° examinador

_____

3° examinador

_____

4° examinador

São Paulo, _____ de _____ de 2016.

AGRADECIMENTOS

A Coordenação do Programa de Pós Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas Farmácia, Área de Toxicologia e Análises Toxicológicas do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, pela oportunidade.

Ao Professor David Souza Gomez, Diretor Técnico de Serviço de Saúde da Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo os meus agradecimentos pelo apoio e oportunidade de realização desse estudo de efetividade antimicrobiana nos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva de Queimados, UTIQ.

A Equipe Médica, Dra. Amanda, Dr. Alexandre e Dr. João, Intensivistas da Unidade de Queimados pelos ensinamentos durante o período do doutorado com enriquecimento de minha formação nessa especialidade.

A Equipe de Enfermagem e Residentes da Unidade de Terapia Intensiva da Unidade de Queimados os meus sinceros agradecimentos pelo atendimento as minhas dúvidas na rotina com os pacientes internados na UTIQ.

A Rosangela, Equipe do COMUT, pelo suporte à bibliografia da tese fornecendo todo apoio de revisão das referências.

A Professora Silvia pelo exemplo de dedicação, firme orientação e ética em pesquisa.

A Equipe Técnica do Laboratório de Farmacologia Terapêutica Carlindo e Adriana Maria, pelo apoio técnico constante durante a investigação de cada paciente incluído no estudo.

Ao colegas Carlos Roberto, Leonard, Vedilaine Aparecida e Vanessa, pelas valiosas sugestões.

A Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo pelo apoio financeiro ao projeto.

Aos colegas da Farmacopéia Norte Americana pelo apoio no período.

Aos meus pais Antônio Guimarães e Maria das Graças Guimarães pelo incentivo constante durante toda a minha vida.

A minha esposa Marcela Sabino pelo apoio constante e compreensão nos momentos difíceis de meu doutorado.

RESUMO

Guimarães, W.G. **Monitoramento plasmático e análise PK/PD dos antimicrobianos vancomicina e piperacilina no controle das infecções em pacientes queimados.** 2016. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Introdução: Reportam-se modificações metabólicas e hemodinâmicas em pacientes críticos em sepse e incluem-se neste grupo, os grandes queimados. Nesses pacientes ocorrem profundas alterações na farmacocinética de agentes antimicrobianos hidrofílicos prescritos no tratamento empírico das infecções bacterianas graves. Então, o alvo terapêutico não é alcançado em decorrência das concentrações plasmáticas desses antimicrobianos serem inferiores às requeridas para o controle das infecções. Na suspeita de sepse, a terapia antimicrobiana de primeira escolha prevê administração sistêmica dos antimicrobianos a vancomicina e a piperacilina, sendo esta última associada à tazobactana, um inibidor da beta-lactamase.
Objetivo: Propôs-se nesse projeto a investigação da farmacocinética da vancomicina e da piperacilina através do monitoramento plasmático. Propôs-se ainda a avaliação da efetividade dos dois antimicrobianos na dose empírica recomendada com base na função renal aos pacientes críticos grandes queimados em sepse por patógeno hospitalar.
Métodos: Investigaram-se 42 pacientes grandes queimados em terapia intensiva com lesões de 2° grau profundo e de 3° grau com suspeita de sepse por patógeno hospitalar. A prescrição constou de terapia combinada de vancomicina e piperacilina nas doses empíricas recomendadas com base na função renal de cada paciente. Seguem as características dos pacientes investigados: adultos de ambos os sexos (33M/9F), médias/ DP: 40,9±17,5 anos, 70,1±11,5 Kg, 33,6±20,7% de superfície corpórea total queimada (SCTQ), sendo 37/42 pacientes apresentaram função renal normal, e 5/42 pacientes com insuficiência renal, sem necessidade de prescrição de diálise pelo nefrologista. Registrou-se trauma térmico/ elétrico em 39/3; a lesão inalatória ocorreu em 25 pacientes. Efetuou-se coleta seriada de 2-3 amostras sanguíneas (Vacutainer/EDTA sódico); após separação do sangue por centrifugação a 2800g para obtenção do plasma, realizou-se o processamento laboratorial para os dois analitos pelo monitoramento plasmático da vancomicina e da piperacilina através da cromatografia líquida de alta eficiência. Realizou-se o estudo farmacocinético com base no modelo aberto monocompartimental. Através da análise PK/PD foi possível determinar os índices de efetividade para a vancomicina a partir da razão da área sob a curva no intervalo de 24 horas e a concentração inibitória mínima ASC^{ss}_{0-24}/CIM > 400, e para a piperacilina 70%$f\Delta$T>CIM; o significado desse último índice determinado para o derivado β-lactâmico está relacionado a fração do intervalo de dose em que a concentração plasmática livre da piperacilina permanece acima da CIM.
Resultados: Registrou-se alteração da farmacocinética da vancomicina e da piperacilina nos pacientes queimados com função renal normal pela comparação entre cada paciente e o valor de referência reportado para voluntários sadios. Nos pacientes com insuficiência renal registrou-se o prolongamento da meia vida biológica pela alteração na depuração e/ou no volume de distribuição. Registrou-se farmacocinética alterada em diferentes proporções tanto nos pacientes queimados com função renal preservada, como naqueles com disfunção renal. Após a análise PK/PD, a dose empírica de vancomicina administrada aos pacientes com função renal normal, registrou-se cobertura em 37/37 pacientes contra patógenos sensíveis (CIM 1mg/L), caindo para 18/37 (49%) pacientes para patógenos, CIM 2 mg/L. Não se registrou cobertura contra patógenos CIM>2 mg/L (CIM 4mg/L) independente da função renal dos pacientes. Após a dose empírica prescrita na função renal preservada, a cobertura da piperacilina ocorreu até CIM 4mg/L, para os patógenos sensíveis, caindo para 34/37 (92%) CIM 8 mg/L. Apenas 22/37 (60%) pacientes se encontraram protegidos contra patógenos sensíveis mais agressivos CIM 16 mg/L *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus spp*.
Conclusão: O monitoramento plasmático da vancomicina e da piperacilina indica que a dose empírica recomendada para os dois agentes não alcança efetividade no controle das infecções causadas por patógenos hospitalares sensíveis à vancomicina (CIM>1mg/L) e à piperacilina (CIM >4 mg/L) em consequência de níveis plasmáticos inferiores aos requeridos no controle das infecções, devido a profundas alterações na farmacocinética desses antimicrobianos.

Palavras chave: pacientes queimados, sepse, vancomicina-piperacilina, monitoramento plasmático, farmacocinética, análise PK/PD.

ABSTRACT

Guimarães, W.G. **Serum monitoring and PK/PD analysis of vancomycin and piperacillin for sepsis control in burn patients.** 2016. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Introduction: Metabolic and hemodynamic changes were reported in critically ill patients including burn patients in sepsis. Then, pharmacokinetics is altered in those patients mainly for hydrophilic antimicrobial agents prescribed for the control of severe bacterial infections; consequently, the therapeutic target wasn't reached based on drug plasma concentrations lower than expected. Antimicrobial therapy recommended in sepsis suspicious is based in a combination of two antimicrobials; vancomycin, a glycopeptides derivative and a beta-lactam agent piperacillin-tazobactam, a beta-lactamase inhibitor.
Objective: It was proposed a pharmacokinetic investigation for vancomycin and piperacillin based on drug plasma monitoring followed by drug effectiveness measurements by PK/PD analysis after the empiric dose regimen recommended to normal renal function or renal failure burn patients in sepsis.
Methods: 42 adult burn patients of both gender (33M/9F) with deep 2nd and 3rd injuries in septic shock by nosocomial pathogens under intensive care were investigated. A combined antimicrobial therapy at the recommended empirical dose regimen vancomycin-piperacillin was prescribed on the basis of renal function. Characteristics of population of patients investigated, means/SD were: 40.9±17.5 yrs, 70.1±11.5 kg, 33.6±20.7% total burn surface area (TBSA). Normal renal function was registered in 37/42 patients against 5/42 of them with renal failure. Thermal/electrical injuries occur in 39/3, and inhalation injury were in 25 of them. A serial of 2-3 blood samples were obtained from venous catheter into vacuum tubes (sodium EDTA); after centrifugation (2800g) plasma samples were obtained for drug plasma monitoring; both analytes, vancomycin and piperacillin were quantified by high performance liquid chromatography. Pharmacokinetics investigation based on one compartment open model was performed. PK/PD analysis was done to determine antimicrobial effectiveness against nosocomial pathogens isolated. Recommended drug effectiveness index was $AUC^{ss}_{0-24}/MIC > 400$ for vancomycin and $70\% f\Delta T > MIC$ for piperacillin.
Results: Pharmacokinetics for both antimicrobials investigated showed to be altered in a different extension for vancomycin and piperacillin in burn patients with normal renal function by comparison with reference data reported in healthy adult volunteers. PK/PD analysis indicated that after the initial dose regimen 2g daily for patients with normal renal function, the vancomycin effectiveness occurs only for susceptible pathogens MIC 1mg/L, once drug effectiveness falls to 49% (18/37) against pathogens (MIC 2mg/L). Similarly, piperacillin effectiveness occurs just for susceptible pathogens MIC $\leq$ 4 mg/L in patients with normal renal function, once only 22/37 (60%) of patients reached the target MIC 16mg/L for *Pseudomonas aeruginosa and Enterococcus spp*.
Conclusion: Vancomycin and piperacillin plasma monitoring indicated that the therapeutic target wasn´t reached with the empiric dose regimen recommended against nosocomial pathogens vancomycin susceptible (MIC>1mg/L) and piperacillin susceptible (MIC >4 mg/L) due to plasma levels lower than expected as a consequence of kinetic disposition altered for both antimicrobials.

Key words: burn patients, septic shock, Drug plasma monitoring, pharmacokinetics, PK/PD analysis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO *16*

1.1. Queimadura *16*

1.2. Epidemiologia *18*

1.3. Antimicrobianos – Vancomicina e Piperacilina *20*

1.4. Toxicidade da vancomicina *26*

1.5. Toxicidade da piperacilina *30*

1.6. Modelo de um compartimento na farmacoterapia de doses múltiplas *31*

1.7. Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD) *33*

2. OBJETIVO *37*

2.1. Objetivo Principal *37*

2.2. Objetivos Secundários *37*

3. PARTE EXPERIMENTAL – MATERIAIS E MÉTODOS *39*

3.1. ETAPA CLÍNICA *39*

3.1.1. Considerações éticas e aprovações *39*

3.1.2. Critérios de inclusão *39*

3.1.3. Critérios de exclusão *40*

3.1.4. Critérios para suspender ou encerrar a pesquisa *40*

3.1.5. Medidas de proteção de risco e confidencialidade *40*

3.1.6. Forma de obtenção do termo de consentimento *40*

3.1.7. Locais de Realização do Estudo *41*

3.1.8. Casuística *42*

3.1.9. Medicação antimicrobiana *42*

3.1.10. Coleta de sangue para controle terapêutico *43*

3.2. ETAPA ANALÍTICA *44*

3.2.1. Reagentes, soluções e padrões *45*

3.2.2. Instrumentação analítica para quantificação dos analitos *46*

3.2.3. Procedimento de purificação da vancomicina *46*

3.2.4. Procedimento de purificação da piperacilina *47*

3.3. ETAPA ESTATÍSTICA *49*

3.3.1. Modelagem Farmacocinética *49*

3.3.2. Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD) *49*

3.3.3. Tratamento Estatístico *49*

4. RESULTADOS *51*

4.1. Farmacocinética da vancomicina *56*

4.2. Farmacocinética da piperacilina *59*

4.3. Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica *62*

4.3.1. Efetividade da vancomicina contra patógenos sensíveis *62*

4.3.2. Efetividade da piperacilina contra patógenos sensíveis *63*

5. DISCUSSÃO *69*

6. CONCLUSÃO *76*

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *78*

ANEXO **88**

APENDICE **97**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 *- Modelagem Farmacocinética – Modelo aberto de um compartimento.....33*

Quadro 2 *- Protocolo empírico de administração de antimicrobianos de acordo com a função renal do paciente crítico.....43*

Quadro 3 *- Coleta de amostra seriada de sangue e armazenamento. 44*

Quadro i *(1/2) - Características individuais dos pacientes queimados investigados 98*

Quadro ii *(2/2) - Características individuais dos pacientes queimados investigados 99*

Quadro iii *(1/2) - Perfil laboratorial e função renal dos pacientes.....100*

Quadro iv *(2/2) - Perfil laboratorial e função renal dos pacientes.....101*

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 *- Dados antropométricos e características da população investigada 51*

Tabela 2 *– Estratificação dos pacientes com base na função renal na data da coleta de sangue para monitoramento e estudo farmacocinético. 51*

Tabela 3 *- Perfil laboratorial populacional hematológico e infeccioso realizado no dia da coleta de sangue para monitoramento plasmático dos antimicrobianos 52*

Tabela 4 *– Prescrição da vancomicina com base na função renal dos pacientes.....52*

Tabela 5 *– Prescrição da piperacilina com base na função renal dos pacientes 53*

Tabela 6 *– Concentração plasmática e dose diária normalizada da vancomicina 53*

Tabela 7 *– Concentração plasmática e dose diária normalizada da piperacilina 54*

Tabela 8 - *Farmacocinética da vancomicina na função renal normal 56*

Tabela 9 - *Farmacocinética da vancomicina na insuficiência renal 57*

Tabela 10 - *Farmacocinética da vancomicina em pacientes queimados 58*

Tabela 11- *Farmacocinética da piperacilina na função renal normal 59*

Tabela 12 - *Farmacocinética da piperacilina na insuficiência renal 60*

Tabela 13 *– Farmacocinética da piperacilina em pacientes queimados 61*

Tabela 14 *– Análise PK/PD para a vancomicina com base na função renal do paciente.....62*

Tabela 15 – *Análise PK/PD da piperacilina com base na função renal do paciente.....65*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 *- Estrutura química da vancomicina (glicopeptídeo).....21*

Figura 2 *- Estrutura química da piperacilina (anel beta-lactâmico).....23*

Figura 3 *- Modelo aberto de 1 compartimento representação gráfica em eixos cartesianos (Y:X).....32*

Figura 4 *- Dose múltipla da vancomicina….....34*

Figura 5 *- Dose múltipla da piperacilina.....35*

Figura 6 *- Concentrações plasmáticas e área sob a curva da piperacilina estratificadas a partir das doses de 12g e 16g por dia.....55*

Figura 7 *- Farmacocinética da vancomicina na função renal normal.....56*

Figura 8: *Farmacocinética da vancomicina na FRN versus IR. 57*

Figura 9 *- Farmacocinética da piperacilina na função renal normal. 59*

Figura 10 *- Farmacocinética da piperacilina na FRN versus IR.....60*

Figura 11 *- Avaliação da cobertura da Vancomicina contra patógenos sensíveis a partir da estimativa do índice de efetividade ASCss0-24/CIM >400 .....63*

Figura 12 - *Avaliação da cobertura da piperacilina contra patógenos sensíveis a partir da estimativa do índice de efetividade 70%f∆T>CIM. 64*

Figura 13 - *Avaliação da cobertura da piperacilina contra patógenos sensíveis a partir da estimativa do índice de efetividade 70%f∆T>CIM. 65*

Figura 14 - *Correlação exponencial da depuração plasmática (L/h) versus meia vida biológica (horas) para a vancomicina, r^2:0,7854. .....66*

Figura 15 *- Correlação linear do volume de distribuição (L) versus meia vida biológica (horas) para a piperacilina.....66*

Figura 16 *- Avaliação da existência de correlação entre a depuração plasmática versus clearance da creatinina.....67*

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

µL	Microlitro
µg	Micrograma
ASC^{ss}_{0-24}	Área sob a curva no intervalo de zero a vinte e quatro horas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
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
CQ	Controle de qualidade
CQA	Controle de qualidade alto
CQM	Controle de qualidade médio
CQB	Controle de qualidade baixo
Cr	Creatinina
CV%	Coeficiente de variação
DP	Desvio padrão
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
F	feminino
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FRN	Função renal normal
g	Grama
h	Hora

Hb	Hemoglobina
HT	Hematócrito
IC95%	Intervalo de confiança 95%
IQ25%	Interquartil 25%
IQ75%	Interquartil 75%
IR	Insuficiência renal
Kel	Constante 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	mililitros
MOPS	Ácido 3-(N-morfolino) propano sulfônico
N_2	Nitogênio
NAP	Não aplicável
PCR	Proteina C reativa
PI	Padrão interno
r^2	Coeficiente de correlação linear
RE	Resolução da ANVISA
Rpm	Rotações por minuto
SCQ	Superfície corporal queimada

SCTQ	Superfície corpórea total queimada
Scr	Creatinina sérica
$S_{uréia}$	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 por volume
Vd	Volume aparente de distribuição no platô
Vmax	Valor máximo
Vmin	Valor mínimo

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Queimadura

A queimadura é considerada uma das lesões mais devastadoras que o corpo humano pode sofrer devido aos danos físicos e motores com consequências emocional e mental nos pacientes (BARSS *et al*, 1998; FALDER *et al*, 2009; FAUERBACH *et al*, 2000).

Segundo a Sociedade Brasileira de Queimaduras (SBQ), as lesões nos tecidos decorrentes do trauma da queimadura pode ser de origem térmica, elétrica, exposição ao frio, aos agentes químicos, à radiação, ou ainda decorrente de atrito ou fricção. Esses agentes atuam sobre a pele com lesão parcial ou total, podendo atingir as camadas mais profundas de tecido como no caso do subcutâneo, muscular e ossos. A queimadura de origem térmica pode resultar da exposição às chamas ou através do contato com líquidos quentes ou superfícies aquecidas. Considera-se que a gravidade da queimadura vai depender da profundidade e extensão da lesão (SBQ, 2016).

O Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB), o Conselho Federal de Medicina e a Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica classificam as queimaduras como de primeiro, segundo e de terceiro graus de acordo com a profundidade e extensão da lesão, enquanto que o paciente com trauma elétrico é considerado pela Associação Médica Brasileira como um grande queimado independentemente da porcentagem da superfície afetada devido à gravidade da lesão (AMB, 2008; GARCIA *et al*, 2011).

Considera-se ainda o paciente como grande queimado, independentemente do tipo de trauma se as queimaduras de segundo e terceiro graus atingem o períneo, a mão, o pé, a face, o pescoço ou a axila (AMB, 2008).

Adicionalmente, a Associação Americana de Queimados (American Burn Association, ABA) classifica a queimadura quanto a profundidade como sendo de primeiro grau, caracterizada por lesões da epiderme, como o eritema e a hipersensibilidade; a queimadura de segundo grau apresentará lesões na epiderme e parte da derme e sinal de eritema e bolha no local da

queimadura associada à dor; a queimadura de terceiro grau vai se caracterizar pelas lesões na epiderme, na derme com sinais de lesão branca nacarada e destruição dos nervos sensitivos (ABA, 2016).

A Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP) classifica os queimados como pequeno, médio e grande independentemente da idade; entretanto a parte do corpo atingida e a extensão da lesão são parâmetros que darão uma contribuição adicional na classificação anterior. As queimaduras em grandes queimados são de segundo grau com área corporal atingida maior do que 15% em menores de 12 anos ou maior do que 20% em maiores de 12 anos; queimaduras de terceiro grau com área corporal atingida maior do que 5% em menores de 12 anos ou maior do que 10% em maiores de 12 anos, queimaduras de segundo ou terceiro grau atingindo o períneo, em qualquer idade, queimaduras de terceiro grau atingindo mão ou pé ou face ou pescoço ou axila, em qualquer idade e queimaduras por corrente elétrica. O paciente que for vítima de queimaduras de qualquer extensão que tenha associada a esta queimadura uma lesão inalatória, poli trauma, insuficiência renal, cardíaca ou hepática, diabetes, embolia pulmonar ou qualquer outro fator de complicação à lesão ou ao quadro clínico é classificado como grande queimado (HETTIARATCHY *et al*, 2004; SBCP, 2008).

Se a queimadura provoca mudanças fisiopatológicas e hemodinâmicas em diversos órgãos, como os rins, fígado e no sistema cardiovascular, então, espera-se uma alteração na disposição cinética de fármacos hidrofílicos administrados a estes pacientes (BOUCHER *et al*, 1992). Em consequência disso, ocorre o choque do queimado na fase precoce da internação, considerado até decorridas 48 horas do trauma. Nesta fase são registradas a hipovolemia, edema, hipoalbuminemia e redução da taxa de filtração glomerular, resultando na queda da depuração renal. A fase subsequente é caracterizada pelo estado hipermetabólico com aumento do fluxo sanguíneo nos rins e fígado, aumento do nível α1-glicoproteina ácida e perda do fármaco pelo exsudato; nessa fase ocorre alteração da ligação às proteínas plasmáticas, com consequência na distribuição dos fármacos (BLANCHET *et al*, 2008).

Devido a natureza da própria lesão, comprometimento imunológico decorrente da queimadura, grande número de procedimentos invasivos durante o tratamento clínico-cirúrgico, esses pacientes apresentam alto risco de infecções pelo período de internação requerido (WURTZ *et al*, 1995).

A superfície queimada é a principal porta de entrada para os microrganismos no sangue, ocorrendo a bacteremia; os episódios de sepse são de maior incidência nas primeiras duas semanas de internação na terapia intensiva; assim, considera-se que essa infecção seja a principal causa de óbito precoce nestes pacientes críticos (ANSERMINO *et al*, 2004; BANG *et al*, 1998; GUGGENHEIM *et al*, 2009; MANSON *et al*, 1992; YEMUL *et al*, 1980).

O choque séptico está associado a alta morbidade e mortalidade desses pacientes e se caracteriza pela hipovolemia associada à disfunção de um ou de múltiplos órgãos. Estas mudanças fisiopatológicas alteram os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos agentes anti-infecciosos contribuindo para a redução da efetividade da terapia (VARGHESE *et al*, 2014).

O atraso na terapia antimicrobiana apropriada em pacientes críticos com infecção severa está associada ao aumento da mortalidade (KOLLEF *et al*, 1999).

A administração de um antimicrobiano ao paciente crítico na dose empírica recomendada pode levar ao desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes em consequência das concentrações plasmáticas inferiores as requeridas para a efetividade desse antimicrobiano (HIRAMATSU, 1998; RYBAK *et al*, 2001).

1.2. Epidemiologia

Estima-se em onze milhões, o número de pessoas que sofrem algum tipo de queimadura que requer cuidados médicos, e mais de 265 mil óbitos com maior ocorrência nos países com baixo índice de desenvolvimento humano (WHO – World Health Organization, 2014).

Nos Estados Unidos da América, o relatório de 2015 da Associação Americana de queimados (NBR - National Burn Repository, 2015), avaliou 203.422 casos de pacientes queimados, sendo que cerca de 68% são adultos jovens, sexo masculino com idade média de 32 anos. Adicionalmente, crianças abaixo de cinco anos representam 19% dos casos, e pacientes idosos representam cerca de 13% dos registros disponíveis.

A superfície corpórea total queimada (SCTQ) de 10% representa 75% das queimaduras e 5,7% de óbitos. O fogo e o escaldo são os agentes mais comuns representando 8 em cada 10 casos reportados. As queimaduras com registro de ocorrência doméstica acidental mostram alta incidência (73%); e o índice de óbitos aumenta com a idade, área queimada e a lesão inalatória. Registrou-se aumento de óbito em 24 vezes em pacientes idosos com superfície total queimada de 0,1% até 19,9% por fogo com presença de lesão inalatória, devido a baixa reserva, presença de inúmeras co-morbidades e imunossupressão, tornando-os mais susceptíveis as infecções por patógenos hospitalares, com incidência de pneumonia em até 20% dos casos decorrente da ventilação mecânica por período igual ou superior a quatro dias (NBR, 2015).

Com relação ao período de tratamento do paciente crítico grande queimado internado da Unidade de Terapia intensiva estima-se em média, um dia para cada unidade percentual da superfície total corporal queimada. Reportou-se aumento nos custos hospitalares em cerca de três vezes quando comparado com aqueles que sobreviveram de pacientes com extensão da superfície corpórea queimada superior a 70% que permaneceram internados e foram à óbito (NBR, 2015).

Avaliaram-se cerca de 200.000 pacientes queimados na Europa, dos quais 65% eram adultos jovens do sexo masculino; sendo o acidente doméstico por fogo ou escaldo aqueles de maior prevalência na causa da queimadura. O tempo de hospitalização foi de 7 a 33 dias e mortalidade entre de 2% a 18%. A mortalidade foi de oito a dez vezes maior nos pacientes idosos (13% a 39%) com presença de lesão inalatória, sendo a infecção respiratória a principal causa de óbito em adultos. Além disso, crianças até seis anos constituem 60% dos casos sendo vítimas frequentes de

queimaduras por escaldo ou líquidos aquecidos em grande parte no ambiente doméstico (BRUSSELAERS *et al*, 2010; IURK *et al*, 2010).

No Brasil, estima-se que a incidência anual seja da ordem de 1.000.000 de pacientes queimados, destes 100.000 foram atendidos nos hospitais registrando-se cerca de 2.500 óbitos. O álcool, líquido inflamável, é o responsável pela maior incidência de queimadura em adultos jovens. Os riscos de queimadura são ainda maiores nos países em desenvolvimento como o Brasil, onde 90% dos acidentes são domésticos pela manipulação indevida do álcool, de venda livre e disponibilizados em supermercados. Além desse fato; as condições de vida são precárias em grande parcela da população e o acesso aos cuidados de saúde incluindo o tratamento das queimaduras é limitado (DELGADO *et al*, 2002; CRUZ *et al*, 2012; EDELMAN *et al*, 2007).

1.3. Antimicrobianos – Vancomicina e Piperacilina

A escolha do agente terapêutico isolado ou a combinação deles vai depender da gravidade do paciente, da suspeita de sepse pós admissão hospitalar, da busca do foco e do isolamento e agressividade do patógeno (RAVAT *et al*, 2011; SALOMÃO *et al*, 2011).

A vancomicina, é o agente de escolha contra gram-positivos em grandes queimados; trata-se de antimicrobiano glicopeptídeo de estrutura complexa e alto peso molecular que apresenta alta hidrossolubilidade sob a forma de cloridrato com estrutura química complexa ilustrada na figura 1 (COOPER *et al*, 1986).

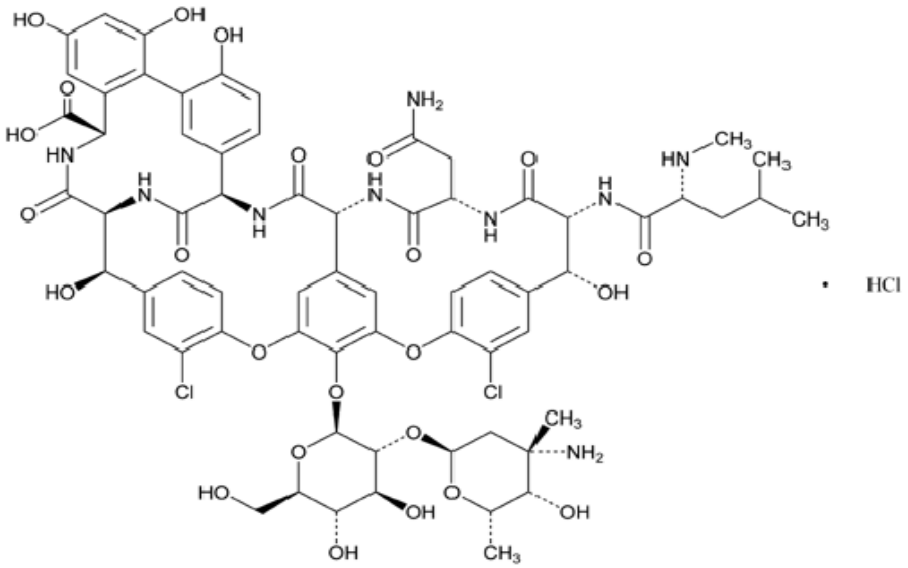

Figura 1 - Estrutura química da vancomicina (glicopeptídeo); **fórmula mínima:** $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$·. HCl, **Massa molar:** 1485.71g/mol-1. **Fonte:** USP39/NF34, 2016.

A vancomicina atua na formação da parede celular bacteriana ao inibir a síntese do peptideoglicano e alterar a permeabilidade da membrana citoplasmática e interferir na síntese de RNA citoplasmático.

É administrada sistemicamente aos pacientes críticos através da infusão venosa com duração de uma hora na dose de 2g diários, regimes de 1g de 12 em 12hs, ou de 0,5g de 6 em 6hs para pacientes com função renal dentro dos limites de normalidade (Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções relacionadas a assistência à saúde HCFMUSP, 2015-2017). Entretanto, o regime deve ser ajustado com base na disfunção renal do paciente; no caso da disfunção renal a dose geralmente é suspensa de forma a manter concentração plasmática eficaz (10 a 20 µg/mL) e vale próximo de 15 µg/mL (LIU *et al*, 2011; RYBAK *et al*, 2009) e baixo risco de nefrotoxicidade (AMPE *et al*, 2013; LODISE *et al*, 2009; RYBAK *et al*, 1990; SPAPEN *et al*, 2011) e ototoxocidade (ELTING *et al*, 1998) para esses pacientes, além de outros efeitos adversos de menor gravidade são febre, calafrios, flebites, eritema e “rash” cutâneo (BRUMMETT *et al*, 1989; FARBER *et al*, 1983; TRABER *et al*, 1981).

Recomenda-se aos pacientes adultos com função renal normal, a dose 2g ao dia no regime 1g, 2 vezes ao dia ou 0,5g, 4 vezes ao dia (GIULIANO *et al*, 2010; REVILLA *et al*, 2010).

A vancomicina apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas (42 a 55%) sendo irrelevante essa porcentagem na sua distribuição do sangue para os tecidos (ALBRECHT *et al*, 1991). Devido à alta hidrossolubilidade, a molécula é excretada através dos rins predominantemente por filtração glomerular, evidenciando alta taxa de eliminação através da excreção urinária do fármaco inalterado de 90% da dose diária administrada (ELLIGSEN *et al*, 2011; MATZKE *et al,* 1986). Estudo em voluntários sadios reporta elevada constante de eliminação (0,151 - 0,189 h^{-1}), curta meia vida biológica (3,65 - 5,31 horas), boa depuração plasmática (1,21 - 1,70 mL/min.kg), e reduzido volume de distribuição de 0,45 a 0,65 L/Kg (BOECKH *et al*, 1988).

Com relação à farmacodinâmica, a atividade bactericida da vancomicina depende da concentração no decurso do tempo. Assim, a efetividade desse antimicrobiano é dada pela razão entre a área sob a curva nas 24 horas e a concentração inibitória mínima (ASC^{ss}_{0-24}/CIM>400) (GOMEZ *et al*, 2013; REVILLA *et al*, 2010).

Os patógenos sensíveis a vancomicina mais comuns e a respectiva concentração inibitória mínima (CIM) são *Streptococcus ssp (*CIM 1mg/L), *Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus/*MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), *Staphylococcus epidermidis* e *Clostridium difficile* (CIM 2-4mg/L); CIM:4mg/L para *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* (EUCAST, 2016).

No caso de pacientes críticos queimados, Giraud *et al*, 2011 reportaram a alta variabilidade na farmacocinética da vancomicina para 32 pacientes adultos que justifica a necessidade do acompanhamento farmacoterapêutico pela coleta de amostras sanguíneas, monitoramento plasmático, a utilização da correlação in vivo-in vitro (análise PK/PD) para o ajuste da dose desse antimicrobiano como reportado para não queimados (RYBAK *et al*, 2009; WEINBREN *et al*, 1999).

Outro agente importante de amplo espectro na terapia antimicrobiana desses pacientes é a piperacilina, um beta-lactâmico de peso molecular inferior ao da vancomicina e estrutura química ilustrada na figura 2.

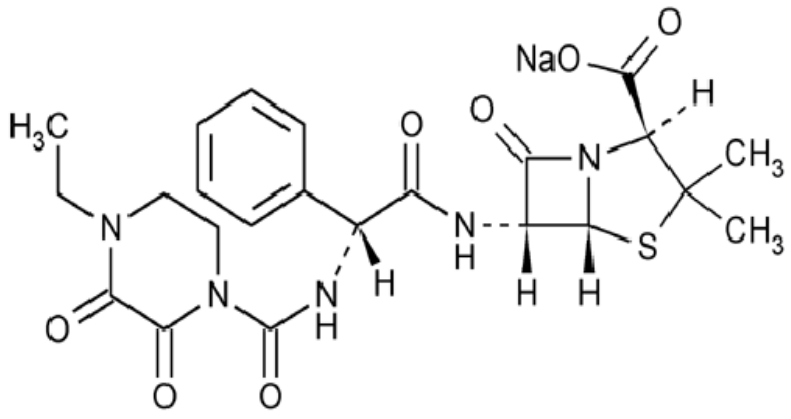

Figura 2 - Estrutura química da piperacilina (anel beta-lactâmico); **fórmula mínima:** $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$; **Massa molar:** 539.54g/mol-1. **Fonte:** USP39/NF34, 2016.

A piperacilina interfere na síntese do peptideoglicano, responsável pela integridade da parede bacteriana. É administrada a pacientes adultos através da infusão venosa no regime de 12g ao dia (4g de 8 em 8 horas) para pacientes com função renal dentro dos limites de normalidade (Guia de utilização de anti-infecciosos, HCFMUSP, 2015-2017).

A piperacilina apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas (30%) sendo irrelevante a influência da extensão da ligação sobre a distribuição desse agente do sangue para os tecidos. Apresenta excreção urinária de 60 a 80% da dose administrada sob a forma inalterada (BOURGET *et al*, 1996).

A disposição cinética da piperacilina foi reportada anteriormente em voluntários sadios. A curta meia vida biológica de 0,65 a 0,85 horas é decorrente da sua depuração plasmática (2,1 - 2,6 mL/min.kg), função renal dependente e do reduzido volume de distribuição de 0,13 a 0,17 L/Kg (OCCHIPINTI *et al*, 1997).

A piperacilina se encontra combinada a tazobactana potente inibidor da beta-lactamase; sendo comercialmente conhecida por Tazocin®. Sua efetividade antimicrobiana é ação tempo-dependente, e a efetividade de 70%$f\Delta T>CIM90$ foi definida a partir da fração percentual do intervalo de tempo em que a concentração plasmática da piperacilina permanece acima da concentração inibitória mínima (AMBROSE *et al*, 2003; KAY, 1999).

Os patógenos sensíveis a esse antimicrobiano mostram CIM entre 2 e 16 mg/L (EUCAST, 2016); sendo o *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli* (CIM 2mg/L), *Klebsiella spp, Salmonella spp, Serratia, spp, Enterobacter spp, Enterococcus faecalis* (CIM 8mg/L), *Pseudomonas aeruginosa* e *Pseudomonas fluorecens/*CIM 16mg/L entre aqueles mais comumente isolados de pacientes críticos (AMPE *et al*, 2013; FELTON *et al*, 2012; HOLMES *et al*, 2013; SCAGLIONE *et al*, 2010; ZELENITSKY *et al*, 2013).

Os pacientes grandes queimados representam um grupo bastante heterogêneo de indivíduos em função do tipo da queimadura e da extensão da lesão (GARRELTS *et al*, 1988).

A farmacocinética e farmacodinâmica dos antimicrobianos se encontram alteradas nos pacientes críticos incluindo-se os grandes queimados, registrando-se alta variabilidade tanto intra-pacientes quanto inter-pacientes (BLANCHET *et al*, 2008). Então o monitoramento plasmático desses agentes torna-se fundamental para se obter o desfecho desejado (BOURGET *et al*, 1996; ELLIGSEN *et al*, 2011).

Considera-se ainda relevante a variação intra-paciente no grande queimado durante os diferentes estágios do tratamento, decorrente de diversos fatores:

a) profundidade e extensão da lesão ativa,

b) alteração de compartimentos fluidos,

c) grau de integridade das barreiras,

d) maior ou menor perda de líquidos através das lesões.

Todos esses fatores levam a uma imprevisibilidade da dose requerida pelo paciente para manter concentrações adequadas para cada antimicrobiano prescrito (GARRELTS *et al*, 1988; WEINBREN *et al*, 1999).

Por outro lado, em decorrência da imprevisibilidade da farmacocinética espera-se significativa variação inter-pacientes para as concentrações plasmáticas de antimicrobianos (GIULIANO *et al*, 2010; REIS *et al*, 1996; SCAGLIONE *et al*, 2006).

Considerando-se ainda a longa internação na unidade de terapia intensiva, verifica-se que a gravidade do paciente grande queimado exige a prescrição diária de grande número de medicamentos, na maioria de administração intravascular; dentre eles, fármacos que podem ser acrescentados ou retirados da prescrição em função de um novo estado clínico do paciente (BRANSKI *et al,* 2009).

Adicionalmente, se um novo patógeno é isolado, a terapia antimicrobiana anterior poderá ser suspensa com alteração do antimicrobiano requerido no controle da infecção. Assim, é imperativa a programação da administração intravenosa para cada antimicrobiano prescrito, respeitando-se os intervalos requeridos entre infusões, para se evitar interação medicamentosa de relevância clinica, consequência da coadministração ou administração simultânea (Guia de utilização de anti-infecciosos, HCFMUSP, 2015-2017).

Reportam-se profundas alterações metabólicas e hemodinâmicas em pacientes críticos em sepse, incluindo-se neste grupo os pacientes grandes queimados. De forma geral, esses pacientes apresentam farmacocinética variável; então, a efetividade do tratamento dependerá da situação clínica do paciente, co-morbidades, extensão e profundidade da lesão, do antimicrobiano indicado ao patógeno suspeito no foco da infecção. A terapia antimicrobiana sistêmica de escolha prevê a administração de um ou mais antimicrobianos pela combinação da vancomicina e piperacilina associada a tazobactana, inibidor da beta-lactamase. (BLANCHET *et al*, 2008; VARGHESE *et al*, 2014).

Com relação à farmacocinética desses antimicrobianos administrados combinados aos pacientes críticos queimados e não queimados em choque séptico, a literatura é controversa devido: a) gravidade dos pacientes em cada protocolo de estudo, b) presença de co-morbidades, c) diversidade de metodologias analíticas empregadas e softwares disponíveis no mercado, além da grande variabilidade da concentração inibitória mínima para os patógenos sensíveis (BLANCHET *et al*, 2008; VARGHESE *et al*, 2014).

Como a escolha do antimicrobiano para o paciente com suspeita de sepse é empírica, e a dose inicial recomendada também é empírica; então, o

desfecho desejado só será alcançado pelo controle da infecção causada por patógeno hospitalar sensível aos antimicrobianos prescritos pelo médico intensivista (SCAGLIONE, 2010).

No Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções relacionadas a assistência à saúde HCFMUSP, 2015-2017, o protocolo de administração de antimicrobianos inicia com prescrição de dose e regime empíricos no tratamento de infecções graves.

Reporta-se ainda que a efetividade do regime empírico de dose para os antimicrobianos nos pacientes críticos queimados e não queimados não está garantida pela alta variabilidade e imprevisibilidade na disposição cinética desses antimicrobianos relativamente aos valores reportados na literatura para voluntários sadios (LEADER *et al*, 1995; RICE *et al*, 1992).

Desta forma, considera-se no momento de grande contribuição a avaliação da cobertura de cada antimicrobiano contra os patógenos hospitalares sensíveis com base no monitoramento plasmático seguido da abordagem farmacocinética-farmacodinâmica após o regime empírico com a necessidade ou não de substituição desse pelo regime ajustado para individualização da dose e garantia do nível bactericida para efetividade do agente terapêutico contra patógenos, evitando-se ainda o desenvolvimento de cepas multirresistentes.

1.4. Toxicidade da vancomicina

A vancomicina é um glicopepitídio aprovado em 1958, e prescrito para o tratamento das infecções por *Staphylococcus aureus* MRSA e outros patógenos gram positivos. Entretanto, alguns efeitos adversos estão associados ao uso da vancomicina, incluindo a nefrotoxicidade. A maioria dos efeitos adversos da vancomicina é atribuída a impureza do processo de síntese do fármaco, sendo apelidado na época de “lama do Mississipi” (BAILIE *et al*, 1998; HODOSHIMA *et al*, 2007).

A melhora no processo de fermentação e o aumento da pureza de 70% para 95% deste antimicrobiano estão associado à significativa redução da

sua toxicidade em particular a nefrotoxicidade (ELTING *et al*, 1988; HODOSHIMA *et al*, 2007; LODISE *et al*, 2008; LODISE *et al*, 2009).

A incidência de nefrotoxicidade entre 5% a 35% induzida pela vancomicina foi reportada anteriormente por Arbeit *et al*, 2004; Bailie et al, 1998; Chow *et al*, 1994; Elting *et al*, 1988; Hodoshima *et al*, 2007; Lodise *et al*, 2009; Pritchard *et al*, 2010; Wilcox *et al*, 2009).

A nefrotoxicidade induzida por este antimicrobiano é reversível com redução da lesão renal após interrupção do tratamento ou ajuste de dose imediatamente após a ocorrência de insuficiência renal (HUANGA *et al*, 2007; ZIMMERMANN *et al*, 1995).

Embora o mecanismo exato da toxicidade renal induzida pela vancomicina não esteja bem definida, os resultados obtidos a partir de estudos experimentais sugerem que a vancomicina tenha efeito oxidativo nas células do túbulo renal proximal (HODOSHIMA *et al*, 2004; TOYOGUCHI *et al*, 1997;) e que a utilização de antioxidantes e cilastatina podem proteger contra este tipo de lesão renal (CELIK *et al*, 2005; CETIN *et al*, 2007; TOYOGUCHI *et al*, 1997).

A excreção renal de malondialdeído (marcador de estresse oxidativo) e N-acetil-Dglucosaminidase (marcador de lesão tubular renal) aumentaram em ratos após a administração de vancomicina. Em contraste, a superóxido dismutase e catalase, enzimas antioxidantes, estão diminuídas nestes animais (LADINO *et al*, 2008). O papel dos radicais livres e o stress oxidativo na lesão renal induzida por vancomicina foi documentado em outros estudos com animais (HAZLEWOOD *et al*, 2010; NISHINO *et al*, 2008; NISHINO *et al*, 2002).

A vancomicina mostrou-se capaz de alterar a função mitocondrial e a reabsorção renal das células do túbulo proximal (KING *et al*, 2004). O principal local de reabsorção renal, o epitélio do túbulo renal proximal, possui numerosos sistemas de transporte ativo (LEE *et al*, 2004). Foi proposto também que o mecanismo básico de nefrotoxicidade induzido pela vancomicina depende de transporte ativo a partir do sangue para as células tubulares através da membrana basolateral (DIETERICH *et al*, 2009; FANOS

et al, 2009). O aumento do consumo de oxigênio da célula tubular tem sido documentado após exposição por um pequeno tempo à vancomicina.

Um grande número de biomarcadores está em estudo, estes marcadores são mais sensíveis para a detecção de lesão renal aguda do que os atualmente disponíveis. Estes biomarcadores podem detectar a presença de disfunção rena de ligeira a moderada e têm o potencial para descrever o mecanismo da lesão renal aguda. A Gama-glutamiltransferase (GGT), Glutationa- S-transferase (GST), N acetil-glucosaminidase (NAG), gelatinase associada à lipocalina (NGAL), cistatina C (CYSC), molécula de lesão renal 1 e uma proteína de ligação ao ácido graxo do tipo L são alguns desses novos biomarcadores de lesão tubular renal (CHAWLA *et al*, 2012; WARING *et al*, 2011).

A avaliação de biomarcadores tubulares renais pode ser útil para a detecção do estágio inicial de nefrotoxicidade induzida por vancomicina especialmente em pacientes críticos. Além disso, a nefrotoxicidade induzida por medicamentos com base em critérios mais confiáveis deve ser considerada antes do médico decidir sobre a interrupção ou ajuste de dose da vancomicina (ELYASI *et al*, 2012).

Embora a nefrotoxicidade induzida pela vancomicina seja incomum e geralmente reversível, vários fatores predisponentes tem sido proposto (TANAKA *et al*, 2010). Os pacientes mais velhos, em terapia prolongada e ou em uso concomitante com agentes nefrotóxicos, altos níveis de vale e pacientes críticos com função renal comprometida apresentam maior risco de nefrotoxicidade induzida por vancomicina (BAILIE *et al*, 1998; INGRAM *et al*, 2008; LODISE *et al*, 2008; VRIESE *et al*, 2010).

O tratamento com vancomicina além de uma semana pode aumentar a incidência de nefrotoxicidade entre 6% a 21%, sendo que a incidência de insuficiência renal pode atingir até 30% acima de duas semanas de terapia com vancomicina (KALIL *et al*, 2008; LODISE *et al*, 2009).

Os pacientes críticos, por exemplo, com septicemia, traumatismo grave, pancreatite grave, grande cirúrgico, queimaduras, entre outros, são geralmente mais vulneráveis a insuficiência renal devido à gravidade da

doença. A disfunção renal foi relatada com maior frequência nesta população em associação com a nefrotoxicidade da vancomicina (GASPAROVIC *et al*, 2009; LODISE *et al*, 2008).

Em contrates, alguns estudos relatam que não existem dados que confirmam um aumento significativo na creatinina sérica após a terapia com vancomicina, incluindo em pacientes com doenças de base pré-existentes ou em tratamento concomitante com outros agentes potencialmente nefrotóxicos (BHATT-MEHTA *et al*, 1999; VRIESE *et al*, 2010).

Agentes nefrotóxicos administrados concomitantemente podem aumentar a incidência de nefrotoxicidade associada à vancomicina em até 35% (HODOSHIMA *et al*, 2007). A maioria dos pacientes com nefrotoxicidade induzida por medicamento receberam anfotericina B ou tobramicina associados à vancomicina (HIDAYAT *et al*, 2006; HUANGA *et al*, 2007; MARRE *et al*, 1984). Agentes vasoconstritores e meios de contraste intravenosos administrados concomitantemente com a vancomicina também foram relatados como fatores de risco de nefrotoxicidade (HAZLEWOOD et al, 2010; LODISE et al, 2009).

A incidência de nefrotoxicidade induzida pela vancomicina foi relatada como sendo entre 5% em mono terapia e 35% em regime de terapia combinada em seres humanos (FARBER *et al*, 1983). Embora a maioria dos medicamentos administrados concomitantemente com a vancomicina reportarem um fator predisponente para nefrotoxicidade, outros como o imipenem, cilastatina ou fosfomicina podem prevenir a nefrotoxicidade da vancomicina pelo aumento da depuração da vancomicina e diminuição da sua reabsorção no túbulo renal (MARRE *et al*, 1985; TOYOGUCHI *et al*, 1996).

Vários estudos em humanos relatam um aumento na incidência de nefrotoxicidade induzida por vancomicina em terapia combinada com agentes nefrotóxicos, incluindo os aminoglicosideos, cefalosporinas, diuréticos de alça, tenofovir e anfotericina B (HIDAYAT *et al*, 2006; HUANGA *et al*, 2007; MALACARNE *et al*, 2006; SORRELL *et al*, 1985).

O FDA (Food and Drug Administration) aprovou o tratamento com dose de vancomicina de 1 g duas vezes por dia e vale de 5 a 10 µg/mL, com

resultado de nefrotoxicidade em menos de 1% dos pacientes com pneumonia nosocomial (FAGON *et al*, 2000; RUBINSTEIN *et al*, 2001).

Dados recentes sugerem aumento do risco de nefrotoxicidade da vancomicina em concentração de vale acima de 15 mg/L. A concentração de vale maior que 10 a 20 mg/L está associada a nefrotoxicidade da vancomicina (HIDAYAT *et al*, 2006; KRCMÉRY *et al*, 1991; LODISE *et al*, 2008).

Em alguns estudos, foram reportados um maior fator de risco de nefrotoxicidade da vancomicina em concentrações de vale acima de 15 a 20 mg/L e um aumento da AUC 0-24h (HOUSMAN *et al*, 2010; WAN *et al*, 2009), no entanto, um estudo retrospectivo com 348 pacientes internados demonstrou que a nefrotoxicidade da vancomicina é incomum e normalmente reversível com níveis mais elevados de vale (PRABAKER *et al*, 2012).

Os fatores de risco mais documentados são: (1) alto nível de vale da vancomicina (especialmente > 20 mg/L) ou doses (> 4 g/dia); (2) tratamento concomitante com agentes nefrotóxicos; (3) a terapia prolongada (mais de 7 dias); (4), tempo de permanência na UTI com estadia especialmente prolongada. O fatores de risco menos mencionado são idade avançada, dosagem intermitente, alto nível de pico da vancomicina, sexo do paciente, cirurgia vascular, creatinina sérica basal elevada (> 1,7 mg/dl), peritonite, doença hepática, câncer e neutropenia, terapêutica com furosemida, APACHE III elevado, peso acima de 101 kg e presença de úlcera de decúbito. Mais estudos são necessários, sobretudo aqueles voltados para a associação entre os altos níveis de vale e a nefrotoxicidade da vancomicina (ELYASI *et al*, 2012).

1.5. Toxicidade da piperacilina

As propriedades epileptogênicas da penicilina foram descritas pela primeira vez em 1945 por Johnson e Walker (Johnson *et al*, 1945; WALKER *et al*, 1945).

A teoria mais amplamente aceita relacionada a patogênese da convulsão induzida por penicilina e compostos beta-lactâmicos envolve a interferência ou a inibição do ácido gama-aminobutírico (GABA) pela ligação

aos receptores GABAA, membro da superfamília de canal iônico (DELOREY *et al*, 1992) .

O receptor GABAA, presente nas sinapses dos neurónios, é constituído por um hetero-pentâmero parte integrante do canal de cloro. Uma redução na inibição mediada por GABA permite a entrada de cloro para dentro do neurônio que produzir excitação do sistema nervoso central e provocar descargas epilépticas (WALLACE *et al*, 1997).

A neurotoxicidade do beta-lactâmico é resultado do acumulo no sistema nervoso central deste antimicrobiano devido principalmente as altas dosagens e a insuficiência renal (BARRONS *et al*, 1992; CHOW *et al*, 2001; SCHLIAMSER *et al*, 1991; SEAMANS *et al*, 1968; SMITH *et al*, 1967; SNAVELY *et al*, 1984; WALLACE *et al*, 1997).

A associação entre a insuficiência renal e o potencial de neurotoxicidade do beta-lactâmicos está relacionada ao aumento dos níveis séricos e no líquido cefalorraquidiano deste antimicrobiano (BECHTEL *et al*, 1980; NAGATA *et al*, 2001; SNAVELY *et al*, 1984).

1.6. Modelo de um compartimento na farmacoterapia de doses múltiplas

Optou-se pelo modelo monocompartimental aberto pela simplicidade, pois exige número reduzido de coleta de amostras sanguíneas. A representação gráfica em eixos cartesianos (Y:X), sendo Y: transformação logarítmica da concentração no plasmática e X: tempo é ilustrada na figura 3.

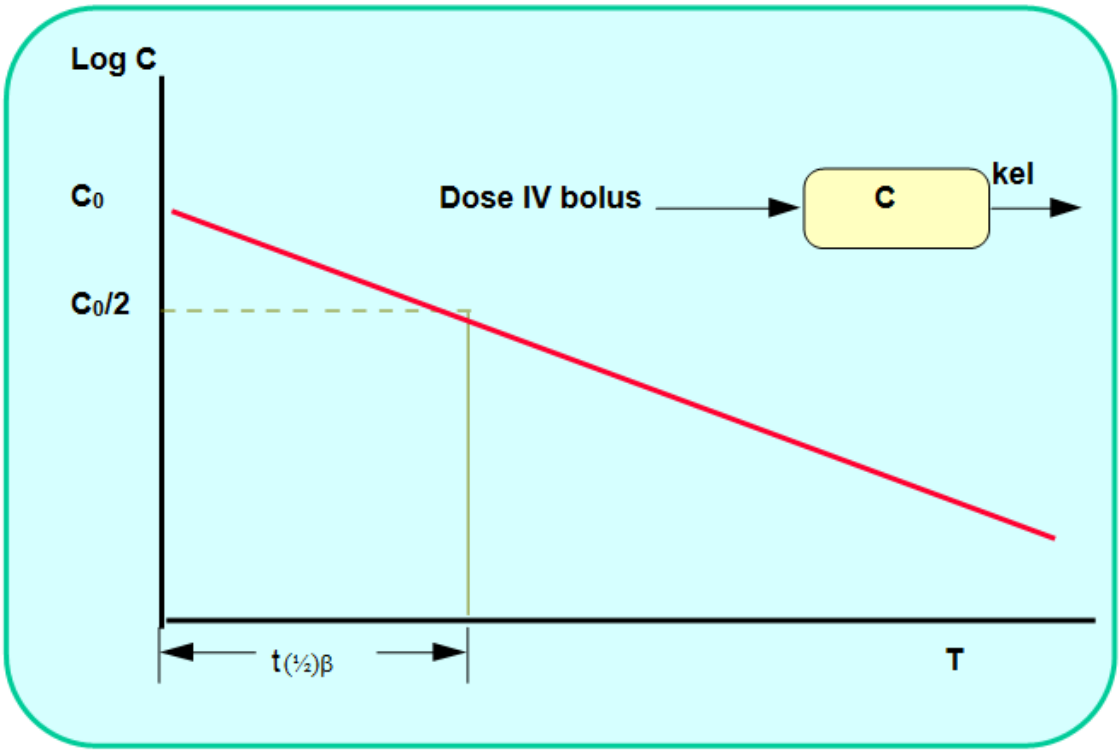

Figura 3 - Modelo aberto de 1 compartimento representação gráfica em eixos cartesianos (Y:X) Y:transformação logaritmica da concentração no plasmática e X: tempo. **Siglas:** IV: infusão venosa; C: concentração no plasma; Kel: constante de eliminação.

Quando o regime de dose é prescrito, prevê-se que uma série de doses idênticas sejam administradas em intervalos regulares, intervalo entre doses, de forma a gerar acúmulo, atingindo platô ou estado de equilíbrio que caracteriza a farmacoterapia de doses múltiplas. Desta forma, após cinco meias-vidas biológicas de administração de múltiplas infusões intermitentes, o antimicrobiano alcança o estado de equilíbrio no paciente. A partir desse momento o monitoramento plasmático pode ser realizado pela coleta seriada de amostras sanguíneas, quantificação dos analitos para a investigação dos parâmetros farmacocinéticos incluindo as variáveis dependentes da dose e do regime posológico como as concentrações de pico e de vale, bem como a área sob a curva no platô, e as constantes como a taxa de eliminação, meia vida biológica, depuração plasmática e volume aparente de distribuição descritos no quadro 1.

Quadro 1 - Modelagem Farmacocinética – Modelo aberto de um compartimento

Descrição do parâmetro	Parâmetro/unidade	Equação/ cálculo
Pico ou concentração máxima	C^{ss}_{max} (µg/mL)	Dado estimado
Vale ou concentração mínima	C^{ss}_{min} (µg/mL)	Dado obtido/estimado
Taxa de eliminação	kel (h^{-1})	$(LnC_1-LnC_2)/T_2-T_1$
Meia vida biológica	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	0,693/Kel
Área sob a curva no platô	$ASC^{ss}\tau$(µg/mL.h)	Método-Trapezoides
Depuração plasmática	CL_T (mL/min/Kg)	Dose/$ASC^{ss}\tau$
Volume aparente de distribuição	Vd (L/Kg)	Dose/Kel. $ASC^{ss}\tau$

Abreviaturas: (τ): intervalo entre doses consecutivas; (C^{ss}): concentração no estado de equilíbrio; (T) tempo; Ln: logaritimo natural; (β) fase de eliminação; $ASC^{ss}\tau$: integração de C^{ss} versus tempo equivalente ao intervalo entre doses; Kel: constante de eliminação; Vd: volume aparente de distribuição; T: tempo; CL_T: clearance total. **Fontes:** Dipiro *et al*, 2010; Ritschel & Kearns, 2009.

A área sob a curva foi estimada através do método dos trapezoides no intervalo de dose, a partir de pares de dados de concentração plasmática *versus* tempo ($ASC^{ss}\tau$).

1.7. Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD)

A análise PK/PD é uma ferramenta que relaciona um parâmetro farmacocinético do agente anti-infeccioso. Esse dado *in vivo* é obtido a partir da análise do antimicrobiano no plasma do paciente, e relacionado ao parâmetro farmacodinâmico. Esse último representa o resultado obtido *in vitro* a partir do isolamento de cada patógeno através de cultura e realização do teste de suscetibilidade do mesmo a determinado antimicrobiano. Esse parâmetro farmacodinâmico tem o significado relacionado à concentração inibitória mínima (CIM) capaz de matar 90% das colônias da cultura; então na prática encontramos a sua representação dada por CIM 90.

Assim a efetividade de cada antimicrobiano depende da abordagem farmacocinética-farmacodinâmica realizada através da análise PK/PD que permite a determinação de um índice numérico da predição de efetividade do agente anti-infeccioso contra o patógeno isolado do paciente.

A efetividade da vancomicina depende da concentração no decurso do tempo e do parâmetro farmacodinâmico (CIM), esse 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 determinado patógeno se a razão PK/PD for igual ou superior a 400, ilustrada na figura 4.

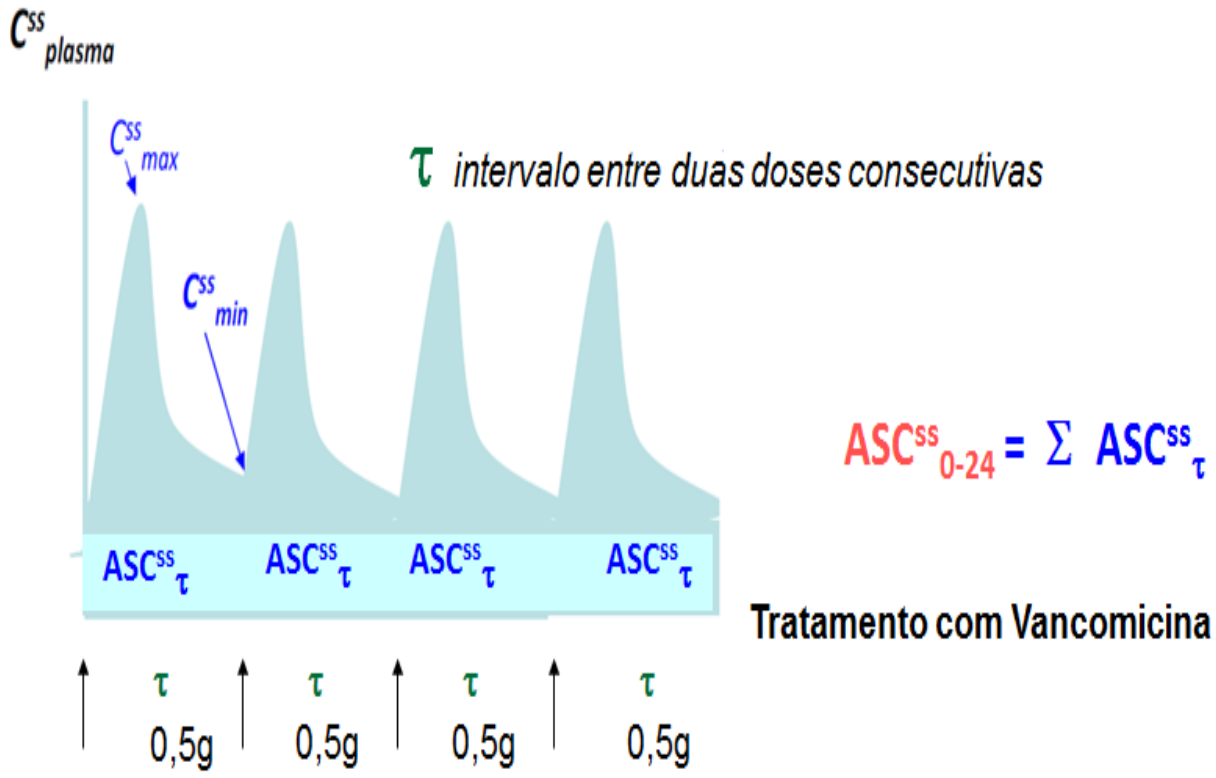

Figura 4 - Dose múltipla da vancomicina. **Fonte:** Gomez *et al*, 2013, Revilla *et al*, 2010, Riback *et al*, 2009; Santos *et al*, 2015.

Adicionalmente, se a efetividade da piperacilina é tempo dependente; então, o índice recomendado é $70\%f\Delta T>CIM90$ e seu significado é dado pela fração percentual do tempo (τ: intervalo entre doses) em que a concentração plasmática desse beta-lactâmico permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM). Então, a cobertura da piperacilina estará garantida se a sua concentração plasmática estiver acima da CIM em 70% do intervalo de dose, ilustrada na figura 5.

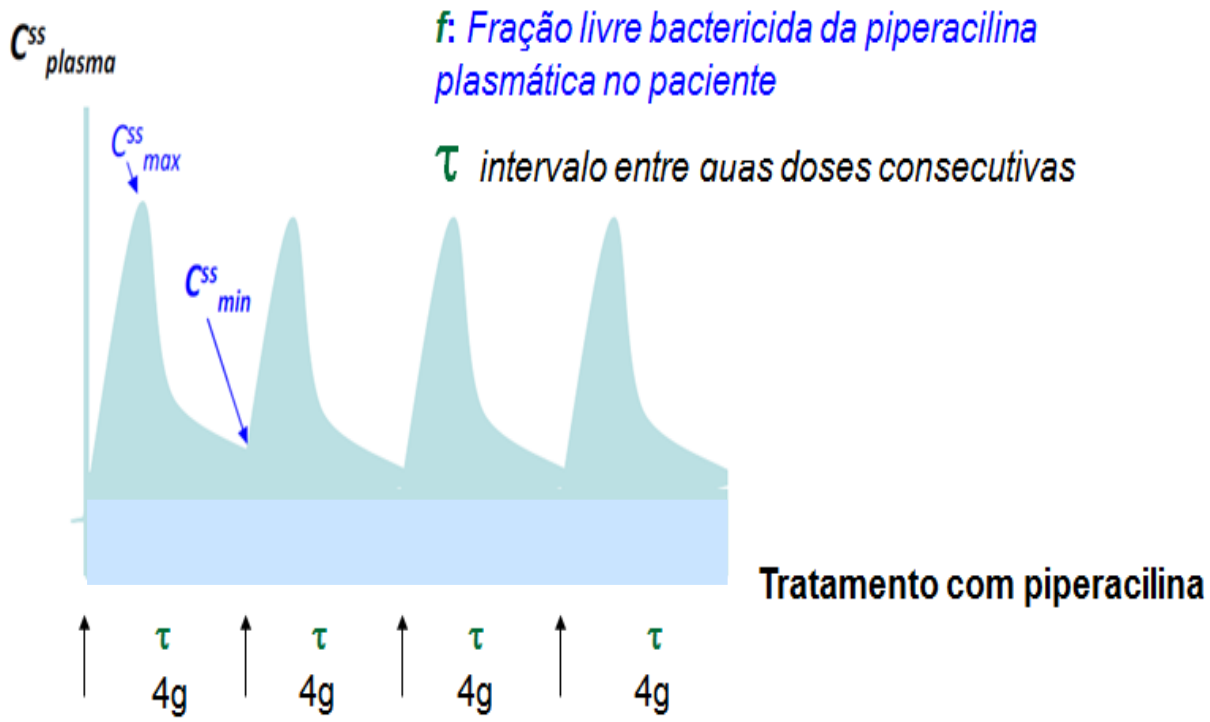

Figura 5 - Dose múltipla da piperacilina**. Fonte:** KAYS *et al*, 1999.

O cálculo do índice dependerá do regime de dose e dos parâmetros farmacocinéticos kel e vale, bem como da concentração inibitória mínima do patógeno.

OBJETIVO

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Principal

Avaliar a cobertura do regime empírico recomendado para a vancomicina e piperacilina contra gram-positivos e gram-negativos sensíveis nos pacientes adultos grandes queimados em terapia intensiva com base no monitoramento plasmático seguido da abordagem farmacocinética-farmacodinâmica através da utilização de índices de predição de efetividade fornecidos pela análise PK/PD.

2.2. Objetivos Secundários

1- Avaliar a farmacocinética da vancomicina e da piperacilina nos pacientes queimados frente aos valores de referência reportados em voluntários sadios adultos

2- Investigar a alteração da farmacocinética nos pacientes queimados com base na função renal

3- Investigar através da análise PK/PD a cobertura da vancomicina e da piperacilina nas doses empíricas recomendadas contra os patógenos sensíveis isolados.

PARTE EXPERIMENTAL

3. PARTE EXPERIMENTAL – MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. ETAPA CLÍNICA

3.1.1. Considerações éticas e aprovações

O protocolo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa Clínica das Unidades participantes: Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (Protocolo n°0069 CAPPESQ – Anexo I) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (n°554 CEP-FCFUSP – Anexo II), e inserido na Plataforma Brasil (Anexo III).

Obteve-se o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para todos os pacientes incluídos através da assinatura do respectivo representante legal, modelo Anexo, de acordo com os requisitos da Instituição, e determinação do Comitê de Ética em Pesquisa local (TCLE - Anexo IV).

.

3.1.2. Critérios de inclusão

Incluíram-se pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 82 anos, com sinais e sintomas clínicos compatíveis com infecção em queimados, com necessidade de introdução de antimicrobiano sistêmico.

Os pacientes apresentaram no mínimo dois dos seguintes sinais e sintomas:

a) Febre (>38.5°C) ou hipotermia (<35°C)

b) Instabilidade hemodinâmica após correção hidroeletrolítica

c) Celulite

d) Confusão mental (sem outra causa) ou hiperglicemia (>150 mg/dL sem diabetes prévia)

e) Aumento de PCR (proteína C reativa)

3.1.3. Critérios de exclusão

Excluíram-se os pacientes gravemente neutropênicos com contagem absoluta de neutrófilos inferior à 500 células/mm3 devido à quimioterapia prévia planejada ou ainda nos pacientes HIV apresentando contagem de CD4 inferior à 200 células/mm3 nos últimos seis meses, mulheres grávidas ou nutrizes, portadores de hipersensibilidade conhecida ou intolerância aos medicamentos em estudo ou aos excipientes de sua formulação.

3.1.4. Critérios para suspender ou encerrar a pesquisa

Durante a realização do estudo não se registrou risco ou dano à saúde para o sujeito da pesquisa que justificasse o encerramento ou a suspensão.

3.1.5. Medidas de proteção de risco e confidencialidade

Como medida de proteção dos eventuais riscos ressalta-se a suspensão imediata da pesquisa caso se obtenha algum risco ou dano à saúde do paciente consequente da mesma e que não esteja previsto. Além disso, no caso de danos à saúde, os pesquisadores e a instituição serão responsáveis por prestar assistência integral às complicações e danos previstos.

Todos os esforços foram realizados para garantir a confidencialidade dos sujeitos incluídos neste projeto de pesquisa. Todas as informações coletadas durante o estudo foram identificadas através das iniciais do paciente e de um número de registro sequencial, sendo que em nenhum momento a identidade dos pacientes foi revelada.

3.1.6. Forma de obtenção do termo de consentimento

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.

O responsável legal, geralmente membro da família foi convocado na oportunidade da admissão do paciente na Unidade de Terapia Intensiva e orientado a ler o termo de consentimento e esclarecer todas as dúvidas em relação a 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 juntamente com a documentação de prontuário médico.

Os responsáveis legais pelos pacientes admitidos no hospital foram informados sobre a possibilidade de retirar o consentimento em qualquer momento sem que isto traga prejuízos 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.

3.1.7. Locais de Realização do Estudo

Realizou-se o protocolo de estudo 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 FMUSP), localizado no 8º Andar do Instituto Central, Avenida Enéas de Carvalho Aguiar 225, São Paulo, SP, Brasil.

As etapas analíticas e estatística realizaram-se 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, São Paulo, SP, Brasil.

3.1.8. Casuística

Realizou estudo aberto de braço único; incluíram-se no protocolo de estudo 42 pacientes adultos de ambos os sexos (33M/9F) grandes queimados internados na UTIQ/Unidade de Queimados da Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras HC FMUSP.

As características da população investigada, média/DP, são descritas a seguir: 40,9 ± 17,5 anos; 70,1 ± 11,5 Kg; 33,6 ± 20,7% (SCTQ) superfície corpórea total queimada.

A função renal dos pacientes foi baseada no *clearance* da creatinina, equação de Cockcroft Gault (COCKCROFT *et al*, 1976), de forma a estratificar a população. Registrou-se que dentre os pacientes incluídos, cinco apresentaram insuficiência renal.

A lesão térmica/elétrica ocorreu em 39/3, enquanto que a lesão inalatória esteve presente em 24 dos pacientes investigados; a droga vasoativa foi requerida em 31/42.

O fogo foi o principal agente causador do trauma térmico pela combustão de álcool, gasolina, thinner, querosene, cigarro e vela; o trauma térmico também ocorreu por explosão de gás de cozinha na residência.

A queimadura acidental representou 78,6% (33/42) dos pacientes enquanto que 21,4% (9/42) dos casos estavam relacionados à crime (homicídio ou suicídio).

Registraram-se ainda 25 altas contra 17 óbitos no desfecho clínico pela internação da UTIQ (30 ± 24 dias, média/DP).

3.1.9. Medicação antimicrobiana

A prescrição dos antimicrobianos aos pacientes da UTI de Queimados obedeceu ao protocolo instituído pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), e descrito no Guia de Utilização de Anti-

infecciosos e Recomendações para a Prevenção de Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde HC FMUSP, 2015-2017.

A combinação de vancomicina e piperacilina para cobertura de patógenos hospitalares sensíveis é até o momento recomendada pela Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) na dose diária e regime de dose baseado na função renal do paciente, quadro 2.

Quadro 2 - Protocolo empírico de administração de antimicrobianos de acordo com a função renal do paciente crítico

Antimicrobiano (Infusão/horas)	Dose diária	Regime de Dose	
		Infusão rápida Dose (infusões/dia)	Intervalo entre doses (horas)
Piperacilina /tazobactana (0,5 hora)	12-16g	4g (3x dia)	8/8
	*8g	4g (4x dia)	6/6
		2g (2-4x dia)	6 ou 12
Vancomicina (1 hora)	2g	500mg (4x dia)	6/6
		1g (2x dia)	12/12
	*1g	* a critério médico	

Símbolos: (*) Dose diária recomendada na insuficiência renal. **Fonte:** Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções relacionadas a assistência à saúde HCFMUSP, 2015-2017.

3.1.10. Coleta de sangue para controle terapêutico

Realizou-se coleta de sangue através de acesso por cateter venoso central e volumes de 2-3 mL de sangue total foram retirados através de seringa estéril descartável. O sangue coletado do paciente foi transferido para tubo contendo EDTA sódico, BD VACUTAINER®; etiqueta/código de barras do paciente. Registrou-se na etiqueta, o horário da coleta efetuada pelo profissional da equipe da UTIQ.

O sangue foi mantido em geladeira até a última coleta da série, quando então foi encaminhado para a unidade analítica, e no laboratório realizou-se a separação do plasma em centrífuga, 15 minutos a 2800g. As amostras de plasma do paciente devidamente identificadas foram armazenadas em congelador (–20º C) até o ensaio no Laboratório Analítico.

O quadro 3 descreve as etapas de coleta das amostras de sangue para a vancomicina e piperacilina, bem como as condições de armazenamento garantindo a qualidade das amostras até a análise por cromatografia líquida de alta eficiência.

Quadro 3 - Coleta de amostra seriada de sangue e armazenamento.

Antimicrobiano quantificado	nº total	Volume total	Local HCFMUSP	Local FCF USP
Piperacilina Vancomicina	2-3 coletas	2-3 mL	Geladeira (Sala-Utilidades)	Congelador (Lab Matrizes)

A coleta seriada previu a realização de no mínimo duas e no máximo três amostras sanguíneas durante o intervalo de dose do regime prescrito:

1ª coleta: 1-2 horas do término da infusão;

2ª coleta/opcional: metade do intervalo (τ) de dose do regime;

3ª coleta: antes da infusão subsequente.

Realizou-se o monitoramento plasmático da vancomicina e da piperacilina para cada paciente em sepse recebendo essa associação.

Destaca-se que os riscos relacionados a coleta de sangue são mínimos pelo uso do cateter venoso e excepcionalmente nos casos isolados de punção periférica realizada por equipe da UTIQ altamente treinada. Além disso, não houve alteração de nenhum procedimento de rotina empregado neste caso, tampouco foram introduzidos novos procedimentos em função do estudo.

Como benefício para o paciente o Resultado da Farmacocinética e Análise PK/PD foi fornecido pelo Laboratório Analítico em tempo real à Equipe Médica da UTIQ possibilitando intervenção médica precoce.

3.2. ETAPA ANALÍTICA

Utilizou-se a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) como técnica de escolha para a quantificação da vancomicina e piperacilina pela

seletividade, e pela precisão e exatidão satisfatórias para se trabalhar matrizes biológicas.

A quantificação dos antimicrobianos na matriz biológica (plasma) procedente dos pacientes foi realizada através de método bioanalítico desenvolvido e validado em nosso Laboratório seguido pela cromatografia líquida de alta eficiência CLAE; esses métodos empregados foram reportados anteriormente para vancomicina e a piperacilina (GIRAUD *et al*, 2011; LOPEZ *et al*, 2007).

3.2.1. Reagentes, soluções e padrões

Utilizaram-se solventes grau cromatográfico de boa procedência CARLO ERBA (Milão, Itália) e MERCK (Darmstadt, Alemanha), nos procedimentos de purificação das amostras através da precipitação das proteínas que precedeu a análise quantitativa dos analitos em estudo.

A água ultrapura foi obtida através dos sistemas SIMPLICITY da MILLIQ®, MILLIPORE (São Paulo, Brasil) para utilização na preparação da solução tampão na maioria das fases móveis, bem como na limpeza da tubulação, coluna analítica e na regeneração do sistema cromatográfico.

A fase móvel foi desgaseificada através de corrente de gás hélio ultrapuro, hélio Premier-X50S, 99.99% de pureza, AIR PRODUCTS, (São Paulo, Brasil) e o pH da fase móvel foi ajustada com medidor de pH com eletrodo específico DM22, DIGIMED (São Paulo, Brasil).

Utilizou-se solução de ácido 3-N-morfolinopropano sulfônico (MOPS) 10% SIGMA-ALDRICH (Steinheim, Alemanha) como reagente estabilizante de pH adicionada a todas as matrizes submetidas a etapa de purificação através da precipitação de proteínas.

Os padrões primários foram de procedência FARMACOPEIA NORTE AMERICANA. Os padrões de referência foram armazenados em dessecador nos frascos/embalagens de origem, ao abrigo da luz e umidade, e mantidos em geladeira 5 - 8º C.

Empregou-se balança semi-micro analítica AX120, SHIMADZU (Kyoto, Japão) na pesagem dos padrões primários para preparo de soluções padrão, e dos padrões internos. Prepararam-se os calibradores e controles internos em soro fetal bovino VITROCELL (Campinas, SP).

3.2.2. Instrumentação analítica para quantificação dos analitos

1) Cromatógrafo líquido LC 10A SHIMADZU (Kyoto, Japão) constituídos pelos módulos:

- bomba binária LC-10 ADVP,
- injetor automático SIL 10 ADVP,
- detector UV-SPD 10 ADVP.

O sistema automatizado foi controlado por SCL-10 ADVP conectado a microcomputador com o software Class VP. Os picos da vancomicina, piperacilina e os respectivos padrões internos foram monitorados.

2) Medidor de pH DM22, DIGIMED (São Paulo, Brasil) com eletrodo específico e sensor de temperatura

3) Sistema SIMPLICITY - MILLIQ®, MILLIPORE (São Paulo, Brasil)

4) Centrífuga refrigerada – HITACHI CF15F (Yamagata, Japão)

3.2.3. Procedimento de purificação da vancomicina

A quantificação da vancomicina foi realizada após a purificação da matriz biológica como descrito a seguir: num tubo eppendorf de 1,5ml foram adicionados 100µL do padrão interno (cefuroxima, 40 µg/mL), 200µL de plasma, 100µL de solução MOPS 10%.

Após homogeneização por 5 segundos, realizou-se a purificação da matriz biológica através da precipitação das proteínas plasmáticas com acetonitrila (600µL) em agitador de plataforma tipo vortex durante 15 segundos. Finalizada a agitação, as amostras foram centrifugadas a 7800g

5ºC por 30 minutos. Transferiu-se para tubo cônico de 15mL, volume de 800µL do sobrenadante da centrifugação; o extrato orgânico foi concentrado à secura em banho-maria a 45ºC e sob corrente de nitrogênio.

Dissolveu-se o resíduo com volume de 200µL da mistura de acetonitrila e água ultrapura (8:2, v/v) e transferiu-se 100µL do extrato concentrado para insert de 200µL no minivial (1mL).

O sistema cromatográfico constou de coluna SUPELCOSIL® C18, 250cm x 4,5mm e 5 micra SUPELCO (Bellefonte, PA, USA) e fase móvel binária preparada diariamente a partir de mistura de tampão acetato 0,075M pH 5,0 e acetonitrila (92:8, v/v).

A análise cromatográfica foi realizada em fluxo de 0,8mL/min, em sistema isocrático de eluição após injeção automática de 5µL dos extratos. Os picos foram monitorados em 230nm e o tempo de corrida foi de 30 minutos.

A corrida analítica diária constou da injeção de extratos da curva de calibração (C1-C6) incluindo o branco (C0), controles de qualidade internos, concentrações alta, média e baixa, e os extratos das matrizes purificadas dos pacientes; nessa corrida incluíram-se ainda solução de lavagem (acetonitrila e água ultrapura, 8:2, v/v) sendo intercalada uma a cada cinco extratos purificados.

A curva de calibração foi aceita através da inexatidão obtida para os controles internos para garantia da qualidade, conforme exigido pela legislação RE 899/ANVISA. A concentração da vancomicina no plasma dos pacientes foi estimada com base na equação de regressão linear da curva de calibração diária pela aceitação da mesma com base nos controles internos.

3.2.4. Procedimento de purificação da piperacilina

A quantificação da piperacilina foi realizada após a purificação da matriz biológica como descrito a seguir: num tubo eppendorf de 1,5ml foram

adicionados 50µL do padrão interno (cetoconazol, 100 µg/mL), 200µL de plasma, 100µL de solução MOPS 10%.

Após homogeneização por 5 segundos, realizou-se a purificação da matriz biológica através da precipitação das proteínas plasmáticas com acetonitrila (600µL) em agitador de plataforma tipo vortex durante 15 segundos. Finalizada a agitação, as amostras foram centrifugadas a 7800g 5ºC por 30 minutos.

Transferiu-se para tubo cônico de 15mL, volume de 400µL do sobrenadante da centrifugação; o extrato orgânico foi concentrado à secura em banho-maria a 45ºC e sob corrente de nitrogênio. Dissolveu-se o resíduo com volume de 200µL da mistura de acetonitrila e água ultrapura (8:2, v/v) e transferiu-se 100µL do extrato concentrado para insert de 200µL no minivial (1mL).

O sistema cromatográfico constou de coluna SHIMPACK-CLC-CN, 150cm x 4,5mm e 5µm SHIMADZU® (Kyoto, Japão) e fase móvel binária preparada diariamente a partir de mistura de tampão fosfato 0,01M pH 4,0 e acetonitrila (70:30, v/v). A análise cromatográfica foi realizada em fluxo de 0,5mL/min, sistema isocrático. Após injeção automática de 5µL dos extratos, os picos foram monitorados em 210nm e o tempo de corrida foi de 20 minutos.

A corrida analítica diária constou da injeção de extratos da curva de calibração (C1-C6) incluindo o branco (C0), controles de qualidade internos, concentrações alta, média e baixa, e os extratos das matrizes purificadas dos pacientes; nessa corrida incluíram-se ainda solução de lavagem (acetonitrila e água ultrapura, 8:2, v/v) sendo intercalada uma a cada cinco extratos purificados.

A curva de calibração foi aceita através da inexatidão obtida para os controles internos para garantia da qualidade, conforme exigido pela legislação RE 899/ANVISA. A concentração da vancomicina no plasma dos pacientes foi estimada com base na equação de regressão linear da curva de calibração diária pela aceitação da mesma com base nos controles internos.

3.3. ETAPA ESTATÍSTICA

3.3.1. Modelagem Farmacocinética

O estudo da farmacocinética foi realizado nos pacientes individuais através da aplicação de equações inseridas no programa OFFICE/Excell 2010 (Microsoft Corporation, USA). Aplicou-se o modelo aberto de um compartimento após administração de infusões intermitentes.

3.3.2. Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD)

A abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD) da vancomicina e da piperacilina foi realizada nos pacientes individuais através da aplicação de equações inseridas no programa OFFICE/Excell 2010 (Microsoft Corporation, USA)

3.3.3. Tratamento Estatístico

Realizou-se o tratamento estatístico de dados obtidos através do OFFICE/Excell 2010 (Microsoft Corporation, USA) e Prisma 5.0 para obtenção dos dados populacionais. Estimaram-se 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%).

Aplicaram-se testes paramétricos (ANOVA e Teste T de Student) e não paramétricos (Wilcoxon e Mann Whitney) para dados pareados e não pareados, o nível de alfa igual ou inferior a 0,05 ($P<0,05$) foi considerado na significância estatística.

A análise PK/PD constou da avaliação da cobertura dos antimicrobianos em estudo contra os patógenos isolados de hemocultura plotando-se através de eixos cartesianos Y:X, o alvo atingido em porcentagem e as concentrações inibitórias mínimas expressas em CIM (mg/L).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

As características individuais dos pacientes, bem como o perfil laboratorial se encontram descritos no APENDICE. Na caracterização da população de pacientes queimados, os resultados foram expressos através da média, desvio padrão, coeficiente de variação valores mínimo e máximo obtidos e a faixa de variação do intervalo de confiança 95%, tabela 1.

Tabela 1 - Dados antropométricos e características da população investigada

Pacientes (n=42)	Média/DP	CV (%)	Valor obtido (min/max)	LI-LS IC95%
Idade (anos)	40,9 ± 17,5	42,8	(18,5/82,0)	35,6 - 46,2
Peso (kg)	70,0 ± 11,5	16,2	(43,0/100,0)	66,7 - 73,5
SCQT (%)	33,6 ± 20,7	61,7	(4,0/87,0)	27,3 - 39,9
Internação (dias)	30,0 ± 24,0	80,1	(6,0/135,0)	22,7 - 37,3

Abreviaturas: SCTQ: superfície corporal total queimada; DP: desvio padrão da média; min/max: valores mínimo e máximo; CV: coeficiente de variação; LI-LS IC-95: limites inferior e superior intervalo de confiança 95%.

Na tabela 2 é descrita a estratificação dos pacientes com base na função renal, a partir da creatinina sérica.

Tabela 2 – Estratificação dos pacientes com base na função renal na data da coleta de sangue para monitoramento e estudo farmacocinético.

Estatística (n=42)	FRN (n=37) Scr (mg/dL)	IR (n=5) Scr (mg/dL)
Média/DP	0,85 ± 0,25	3,22 ± 1,30
CV%	29,1	40,4
LI-LS IC-95%	0,77 - 0,92	2,08 - 4,36
Valores (min/max)	0,5/1,2	2,1/5,1

Abreviaturas: FRN: função renal normal; IR: Insuficiência renal; Scr: creatinina sérica; DP: desvio padrão da média; CV: coeficiente de variação; LI-LS IC95%: limites inferior e superior do intervalo de confiança 95%; min/max: mínimo e máximo;. **Fonte:** Laboratório Central do Hospital das Clínicas – FMUSP/CLS's – NLCP Accreditations – PAML; valor de referência; 0,5 - 1,2mg/dL.

O aumento de proteína C reativa foi registrado com valores entre 63 e 470 mg/L (PCR); registrou-se alteração de leucócitos com leucopenia (5.060

cel/mm^3) ou leucocitose (58.930 cel/mm^3). A hemoglobina e o hematócrito foram considerados dados laboratoriais importantes nesses pacientes uma vez que pela realização de procedimentos de desbridamento e enxertia, ocorre sangramento com redução desses parâmetros, havendo a necessidade de reposição de concentrado de hemácias. Desta forma, fica justificada a redução da hemoglobina e do hematócrito, tabela 3.

Tabela 3 - Perfil laboratorial populacional hematológico e infeccioso realizado no dia da coleta de sangue para monitoramento plasmático dos antimicrobianos

Parâmetro VR	Hb 8,7- 9,8 g/dL	Ht 27 - 31 %	PCR < 0,5 mg/L	Leucócitos 4-11.000 cel/mm³
Média/DP(n=42)	9,2 ± 1,9	28,4 ± 5,9	228 ± 102	13.056 ± 8.748
CV%	20,3	20,8	45,5	67,0
LI-LS IC-95	8,6 - 9,7	26,6 - 30,2	197 - 259	10.410 - 15702

Abreviaturas: Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; PCR: proteína C reativa; DP: desvio padrão da média; CV: coeficiente de variação; LI-LS IC95%: limites inferior e superior do intervalo de confiança 95%; VR: valor de referência. **Fonte:** Laboratório Central do Hospital das Clínicas/CLS's – NLCP Accreditations – PAML.

A dose diária de vancomicina foi prescrita de acordo com a função renal do paciente na data da realização da coleta de sangue para monitoramento das concentrações plasmáticas do antimicrobiano, tabela 4.

Tabela 4 – Prescrição da vancomicina com base na função renal dos pacientes

Pacientes	Dose diária (g)	Dose diária (mg/kg)	τ (horas)
FRN (n=37) Média/DP	2,14 ± 0,45	31,52 ± 8,27	8,8 ± 2,9
CV%	21,2	26,2	32,7
LI-LS IC-95	2,00 - 2,29	28,78 - 34,26	7,9 - 9,7
Mediana	2,00	28,57	8,0
IR (n=5) Média/DP	0,80 ± 0,27	11,99 ± 5,48	33,6 ± 13,1
CV%	34,2	45,7	39,1
LI-LS IC-95	0,56 - 1,04	7,19 - 16,80	22,1 - 45,1
Mediana	1,00	14,49	24,0
P-valor	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Abreviaturas/símbolos: FRN: função renal normal; IR: Insuficiência renal; τ: intervalo de dose; DP: desvio padrão da média; CV: coeficiente de variação; LI-LS IC95%: limites inferior e superior do intervalo de confiança 95%. **Estatística:** Mann-Whitney, Significância P<0,05.

A dose diária da piperacilina prescrita a cada paciente dependeu da função renal no dia da realização da coleta de sangue para monitoramento das concentrações plasmáticas do antimicrobiano, tabela 5.

Tabela 5 – Prescrição da piperacilina com base na função renal dos pacientes

Pacientes	Dose diária (g)	Dose diária (mg/kg)	τ (horas)
FRN (n=37) Média/DP	12,59 ± 2,15	248,07 ± 135,20	7,5 ± 0,9
CV%	17,1	54,5	11,6
LI-LS IC-95	11,90 - 13,29	204,50 – 291,63	7,2 - 7,8
Mediana	12,00	190,48	8
Interquartis (25-75)	12,00 - 12,00	171,43-279,07	8,0 - 8,0
IR (n=5) Média/DP	8,00 ± 0,00	115,35 ± 18,26	6,0 ± 0,0
CV%	NAP	15,8	NAP
LI-LS IC-95	NAP	99,34 – 131,35	NAP
Mediana	8,00	115,94	6,0
Interquartis (25-75)	8,00 - 8,00	100,00-133,33	6,0 - 6,0
P-valor	<0,0001	<0,0001	0,0024

Abreviaturas/símbolos: FRN: função renal normal; IR: Insuficiência renal; τ: intervalo de dose; DP: desvio padrão da média; CV: coeficiente de variação; LI-LS IC95%: limites inferior e superior do intervalo de confiança 95%; NAP: não aplicado. **Estatística:** Mann-Whitney, dados não pareados, Significância P<0,05.

As concentrações plasmáticas da vancomicina e a dose diária normalizada com peso corporal são apresentados, tabela 6 pela comparação entre os grupos de pacientes com função renal normal e insuficiência renal.

Tabela 6 – Concentração plasmática e dose diária normalizada da vancomicina

Parâmetro	FRN	IR	P-valor
Pico (µg/mL) Média/DP	55,3 ± 16,9	71,4 ± 8,5	
CV%	(30,6%)	(11,9%)	0,0395
Mediana	59,0	70,0	
Vale (µg/mL) Média/DP	9,8 ± 4,4	16,9 ± 8,2	
CV%	(44,9%)	(48,5%)	0,0855 NS
Mediana	10,0	20,0	
Dose (mg/kg.d) Média/DP	31,5 ± 8,3	12,0 ± 5,5	
CV%	(26,2%)	(48,7%)	<0,0001
Mediana	28,6	14,5	

Abreviaturas: FRN: função renal normal ; IR: insuficiência renal; DP: desvio padrão da média; CV: coeficiente de variação. **Estatística:** Mann-Whitney, dados não pareados, Significância P<0,05.

As concentrações plasmáticas da piperacilina, a dose diária normalizada com peso corporal são comparadas nos pacientes com função renal normal e insuficiência renal, tabela 7.

Tabela 7 – Concentração plasmática e dose diária normalizada da piperacilina

Parâmetro	FRN	IR	P-valor
Pico (µg/mL) Média/DP	111,1 ± 27,5	48,4 ± 7,0	<0,0001
CV%	(24,8%)	(14,5%)	
Mediana	110,0	50,0	
Interquartis (25-75)	102,0-115,0	45,0-54,0	
Vale (µg/mL) Média/DP	15,9 ± 9,0	16,2 ± 3,0	0,7274 NS
CV%	(56,8%)	(18,7%)	
Mediana	14,0	16,0	
Interquartis (25-75)	11,5-22,0	15,0-18,0	
Dose (mg/kg.d) Média/DP	248,1 ± 135,2	115,4 ± 18,3	<0,0001
CV%	(54,5%)	(15,8%)	
Mediana	190,5	115,9	
Interquartis (25-75)	171,4-279,1	100,0-133,3	

Abreviaturas: FRN: função renal normal ; IR: insuficiência renal; DP: desvio padrão da média; CV: coeficiente de variação. **Estatística:** Mann-Whitney, dados não pareados, Significância P<0,05.

As concentrações plasmáticas e área sob a curva de piperacilina foram estratificadas a partir das doses de 12g diários e 16 g diários. Registrou alteração significativa entre os dois regimes utilizados pela comparação dos grupos, conforme ilustrado na figura 6.

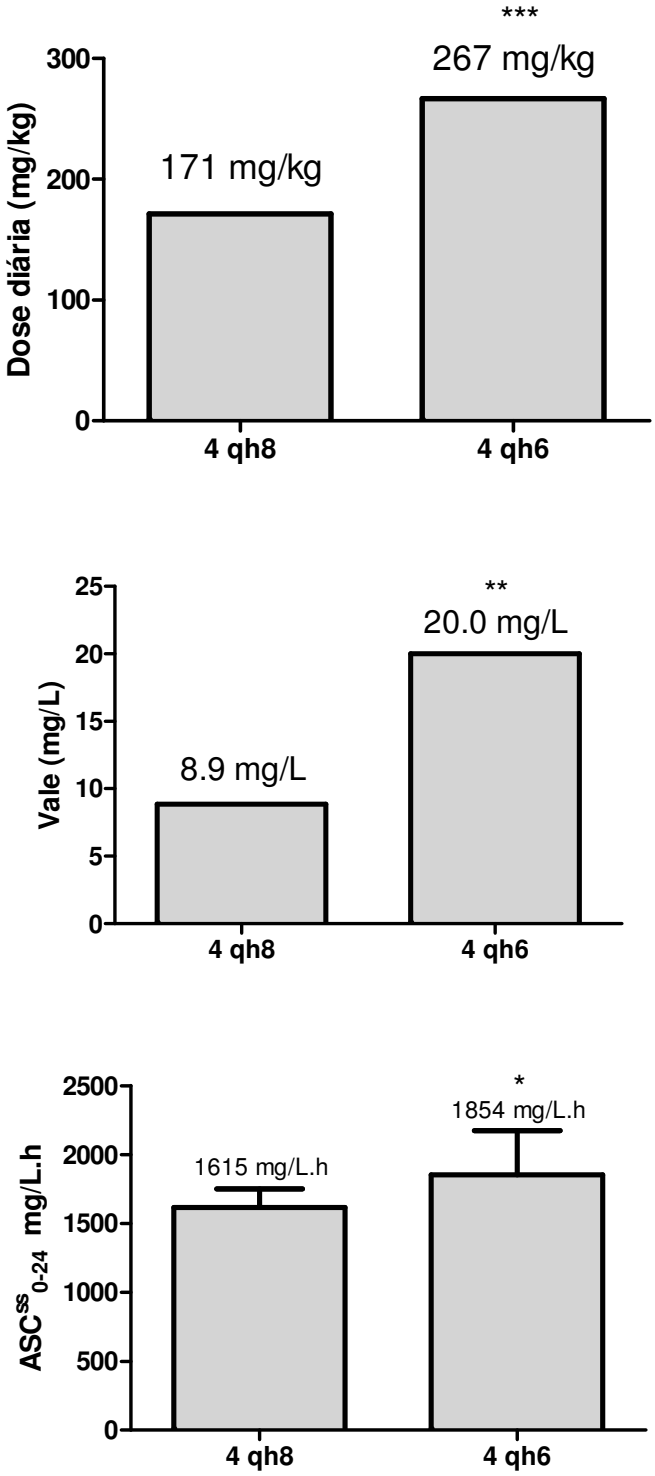

Figura 6 - Concentrações plasmáticas e área sob a curva da piperacilina estratificadas a partir das doses de 12g e 16g por dia.

4.1. Farmacocinética da vancomicina

A tabela 8 descreve a farmacocinética da vancomicina nos pacientes com a função renal normal e ilustrada na figura 7.

Tabela 8 - Farmacocinética da vancomicina na função renal normal

Pacientes	Parâmetro farmacocinético				
FRN	$t_{(1/2)\beta}$	CL_T	CL_T	Vd	Vd
(n=37)	h	mL/min.kg	L/h	L/kg	L
Mediana	2,91	0,57	2,45	0,15	10,7
Interquartil 25-75	2,62 - 3,34	0,50 - 0,65	1,90 - 2,80	0,13 - 0,17	8,4 - 12,5
Média/DP	3,12 ± 0,73	0,59 ± 0,18	2,41 ± 0,66	0,16 ± 0,05	10,7 ± 3,3
CV%	24%	31%	28%	35%	31%
PK-parâmetro	Reduzida 1,5x	Reduzida 2,5x	Reduzida 2,5x	Reduzido 3,5x	Reduzido 3,5x
Adulto sadio Boeckh *et al*, 1988	3,65 - 5,31	1,21 - 1,70	5,08 - 7,14	0,45 - 0,65	29,8 - 42,4

Abreviaturas: $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; CL_T: clearance total; Vd: volume de distribuição; DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação; FRN: função renal normal; PK: parâmetro farmacocinético. **Fonte:** Boeckh *et al*, 1988; valores de referência; estudo em voluntários sadios.

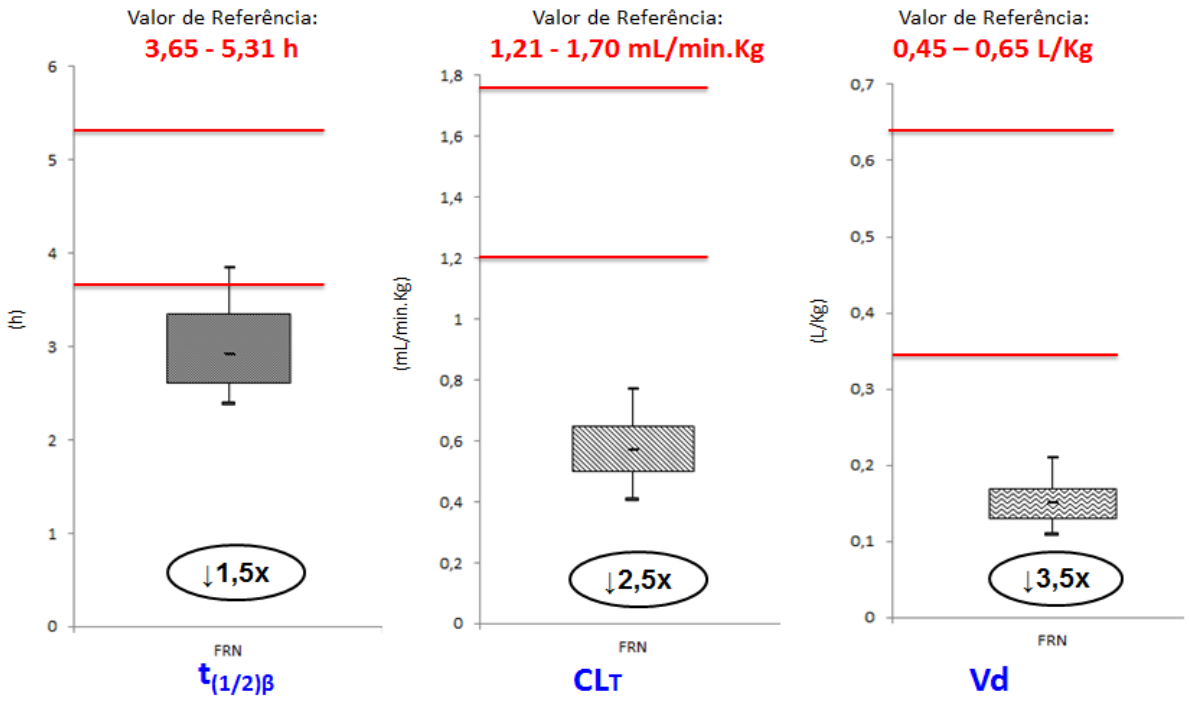

Figura 7 - Farmacocinética da vancomicina na função renal normal. **Abreviaturas:** t(1/2)β: meia vida biológica; CLT: clearance total; Vd: volume de distribuição. **Fonte:** Boeckh et al, 1988; valores de referência; estudo em voluntários sadios.

A tabela 9 descreve a farmacocinética da vancomicina nos pacientes na insuficiência renal.

Tabela 9 - Farmacocinética da vancomicina na insuficiência renal

Pacientes	**Parâmetro farmacocinético**				
IR	$t_{(1/2)\beta}$	CL_T	CL_T	Vd	Vd
(n=5)	h	mL/min.kg	L/h	L/Kg	L
Mediana	14,52	0,21	0,85	0,26	17,0
Interquartil 25-75	14,23 - 15,01	0,06 - 0,24	0,28 - 0,86	0,07 - 0,28	6,2 - 17,6
Média/DP	14,45 ± 0,96	0,16 ± 0,10	0,62 ± 0,34	0,20 ± 0,12	12,8 ± 7,0
CV%	7%	64%	55%	63%	54%
PK-parâmetro	aumentada	reduzida	reduzida	reduzida	reduzida
Adulto sadio Boeckh *et al*, 1988	3,65 - 5,31	1,21 - 1,70	5,08 - 7,14	0,45 - 0,65	29,8 - 42,4

Abreviaturas: $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; CL_T: clearance total; Vd: volume de distribuição; interquartis; DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação; IR: insuficiência renal; PK: parâmetro farmacocinético. **Fonte:** Boeckh *et al*, 1988; valores de referência; estudo em voluntários sadios.

Os dados obtidos para os pacientes com insuficiência renal foram comparados ao grupo de pacientes com função renal normal, ilustrados na figura 8.

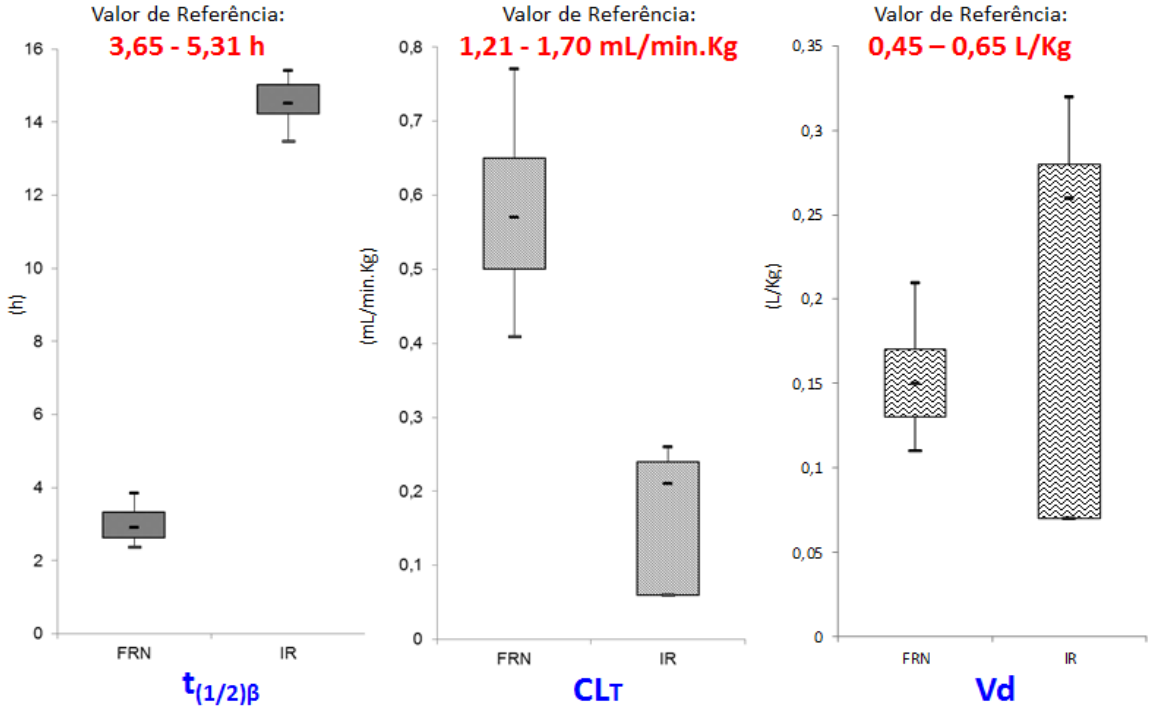

Figura 8: Farmacocinética da vancomicina na FRN versus IR. **Abreviaturas:** t(1/2)β: meia vida biológica; CLT: clearance total; Vd: volume de distribuição. **Fonte:** Boeckh et al, 1988; valores de referência; estudo em voluntários sadios.

Os parâmetros farmacocinéticos da vancomicina obtidos para os pacientes com função renal normal e pacientes com insuficiência renal são comparados estatisticamente na tabela 10.

Tabela 10 - Farmacocinética da vancomicina em pacientes queimados

Parâmetros	Estatística	FRN (n=37)	IR (n=5)	P-valor
t(1/2)β (h)	Mediana	2,91	14,52	<0,0001
	(IQ25-75%)	(2,62 - 3,34)	(14,23 - 15,01)	
	CV%	24%	7%	
CLT (mL/min.kg)	Mediana	0,57	0,21	<0,0001
	(IQ25-75%)	(0,50 - 0,65)	(0,06 - 0,24)	
	CV%	31%	64%	
CLT (L/h)	Mediana	2,45	0,85	<0,0001
	(IQ25-75%)	(1,90 - 2,80)	0,28 - 0,86)	
	CV%	28%	55%	
Vd (L/Kg)	Mediana	0,15	0,26	0,6163
	(IQ25-75%)	(0,13 - 0,17)	(0,07 - 0,28)	
	CV%	35%	63%	
Vd (L)	Mediana	10,7	17,0	0,6181
	(IQ25-75%)	(8,4 - 12,5)	(6,2 - 17,6)	
	CV%	31%	54%	
Dose diária (mg/Kg)	Mediana	28,6	14,5	<0,0001
	(IQ25-75%)	(26,7 - 33,7)	(6,3 - 16,7)	
	CV%	26%	46%	
Vale (µg/mL)	Mediana	10,0	20,0	0,0855
	(IQ25-75%)	(6,0 - 12,0)	(9,1 - 23,0)	
	CV%	45%	49%	

Abreviaturas: $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; CL_T: clearance total; Vd: volume de distribuição; IQ: interquartis; CV: coeficiente de variação; FRN: função renal normal; IR: insuficiência renal. **Estatística:** Mann-Whitney, dados não pareados, Significância P<0,05.

4.2. Farmacocinética da piperacilina

Os parâmetros farmacocinéticos da piperacilina obtidos para os pacientes com função renal normal; tabela 11 e ilustrados na figura 9.

Tabela 11- Farmacocinética da piperacilina na função renal normal

Pacientes	**Parâmetro farmacocinético**				
FRN	$t_{(1/2)\beta}$	CL_T	CL_T	Vd	Vd
(n=37)	h	mL/min.kg	L/h	L/kg	L
Mediana	2,62	1,90	7,41	0,43	29,0
Interquartil	2,22 - 2,98	1,49 - 2,19	6,85 - 8,80	0,33 - 0,59	21,9 - 36,1
Média/DP	2,95 ± 1,82	1,88 ± 0,58	7,60 ± 1,69	0,48 ± 0,34	33,0 ± 26,6
CV%	62%	31%	22%	72%	81%
PK-Parâmetro	Aumentado 2,5x	Reduzido 1,5x	Reduzido 1,5x	Aumentado 3x	Aumentado ~3x
Adulto sadio Occhipinti *et al*, 1997	0,65 - 0,85	2,1 - 2,6	9,7 - 12,1	0,13 - 0,17	10,3 - 13,6

Abreviaturas: $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; CL_T: clearance total; Vd: volume de distribuição; DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação; FRN: função renal normal; PK: parâmetro farmacocinético. **Fonte:** Occhipinti *et al*, 1997; valores de referência; estudo em voluntários sadios.

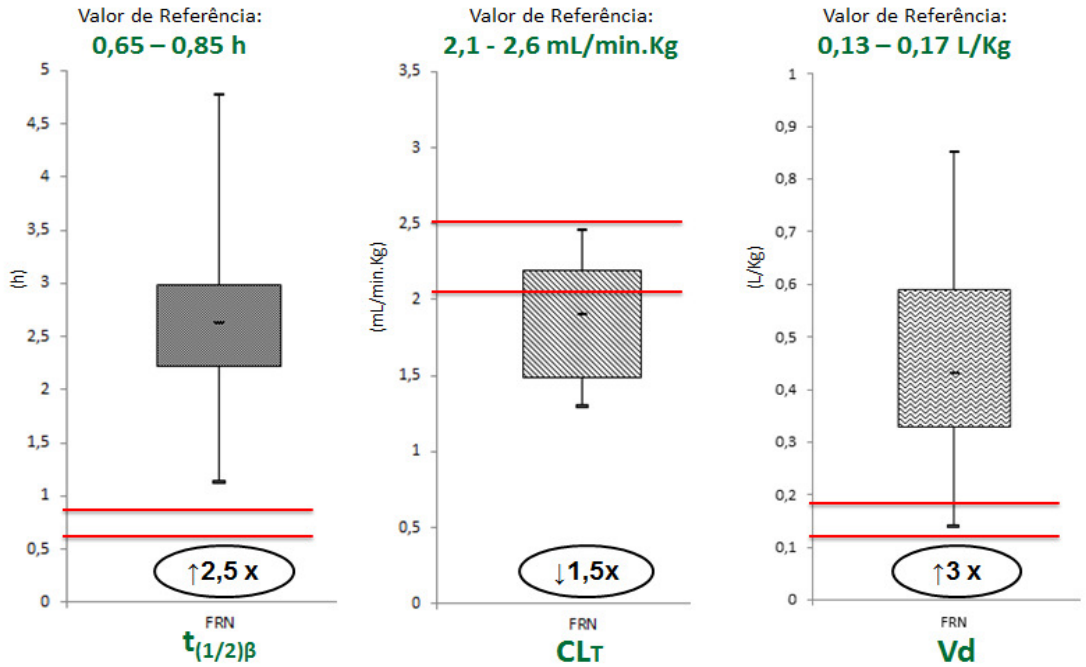

Figura 9 - Farmacocinética da piperacilina na função renal normal. **Abreviaturas:** t(1/2)β: meia vida biológica; CLT: clearance total; Vd: volume de distribuição. **Fonte:** Occhipinti et al, 1997; valores de referência; estudo em voluntários sadios.

Os parâmetros farmacocinéticos da piperacilina obtidos para os pacientes com insuficiência renal são descritos na tabela 12.

Tabela 12 - Farmacocinética da piperacilina na insuficiência renal

Pacientes	**Parâmetro farmacocinético**				
IR	$t_{(1/2)\beta}$	CL_T	CL_T	Vd	Vd
(n=5)	h	mL/min.kg	L/h	L/Kg	L
Mediana	3,45	2,41	9,3	0,65	50,6
Interquartil	3,38 - 3,73	1,82 - 2,48	8,7 - 10,3	0,59 - 0,74	44,3 - 51,1
Média/DP	3,49 ± 0,28	2,38 ± 0,71	9,8 ± 1,7	0,71 ± 0,19	49,2 ± 8,5
CV%	8%	30%	18%	26%	17%
PK-parâmetro	aumentada	Inalterado	Inalterado	aumentada	aumentada
Adulto sadio Occhipinti *et al*, 1997	0,65 - 0,85	2,1 - 2,6	9,7 - 12,1	0,13 - 0,17	10,3 - 13,6

Abreviaturas: $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; CL_T: clearance total; Vd volume de distribuição; DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação; IR: insuficiência renal; PK: parâmetro farmacocinético. **Fonte:** Occhipinti *et al*, 1997; valores de referência; estudo em voluntários sadios.

Os dados obtidos para os pacientes com insuficiência renal foram comparados ao grupo de pacientes com função renal normal, ilustrados na figura 10.

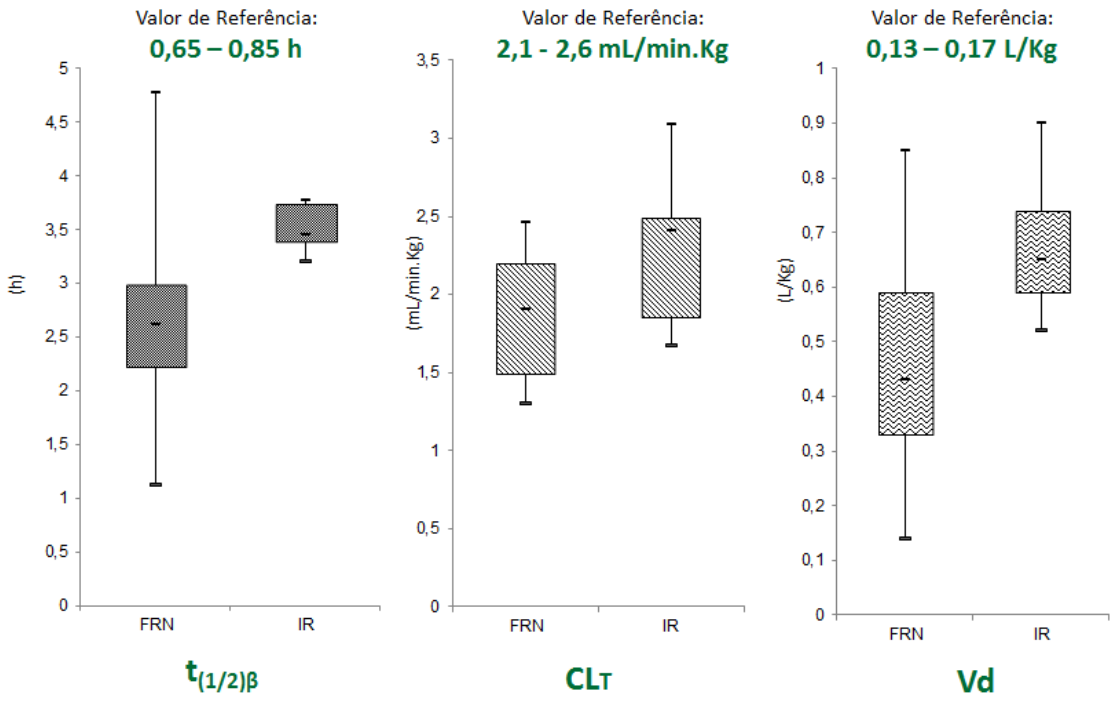

Figura 10 - Farmacocinética da piperacilina nos dois grupos de pacientes (FRN versus IR). **Abreviaturas**: t(1/2)β: meia vida biológica; CLT: clearance total; Vd: volume de distribuição. **Fonte:** Occhipinti et al, 1997; valores de referência; estudo em voluntários sadios.

A farmacocinética comparativa da piperacilina nos dois grupos de pacientes investigados é descrita na tabela 13.

Tabela 13 – Farmacocinética da piperacilina em pacientes queimados

Parâmetros	Estatística	FRN (n=37)	IR (n=5)	P-valor
$t_{(1/2)\beta}$ (h)	Mediana (IQ25-75%) CV%	2,62 (2,22 - 2,98) 62%	3,45 (3,38 - 3,73) 8%	0,0079
CL_T (mL/min.kg)	Mediana (IQ25-75%) CV%	1,90 (1,49 - 2,19) 31%	2,41 (1,82 - 2,48) 30%	0,1252 NS
CL_T (L/h)	Mediana (IQ25-75%) CV%	7,41 (6,85 - 8,80) 22%	9,26 (8,66 - 10,26) 18%	0,0160
Vd (L/kg)	Mediana (IQ25-75%) CV%	0,43 (0,33 - 0,59) 72%	0,65 (0,59 - 0,74) 26%	0,0074
Vd (L)	Mediana (IQ25-75%) CV%	29,00 (21,94 - 36,13) 80%	50,57 (44,28 - 51,11) 17%	0,0008
Dose diária (mg/kg)	Mediana (IQ25-75%) CV%	190,48 (171,4 - 278,1) 55%	115,94 (100,0 - 133,3) 16%	<0,0001
Vale (µg/mL)	Mediana (IQ25-75%) CV%	14,0 (11,5 - 22,0) 57%	16,0 (15,0 - 18,0) 19%	0,7274

Abreviaturas: $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; CL_T: clearance total; Vd: volume de distribuição; IQ25-75: interquartis; CV: coeficiente de variação; FRP: função renal preservada; IR: insuficiência renal. **Estatística:** Mann-Whitney, dados não pareados, Significância P<0,05.

4.3. Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica

4.3.1. Efetividade da vancomicina contra patógenos sensíveis

Se a efetividade da vancomicina depende da concentração no decurso do tempo e do parâmetro farmacodinâmico (CIM), esse 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 determinado patógeno se a razão PK/PD for igual ou superior a 400.

A cobertura da vancomicina contra os patógenos sensíveis apresentando CIM 1, 2 e 4 mg/L foi avaliada através da análise PK/PD para todos os pacientes investigados nesse estudo, é ilustrada na figura 11 e descrita a seguir na tabela 14.

Tabela 14 – Análise PK/PD para a vancomicina nos pacientes queimados estratificados com base na função renal

Parâmetro	**ASC^{ss}_{0-24}/CIM>400**		
FRN	CIM	CIM	CIM
(n=37)	1mg/L	2mg/L	4mg/L
Média/DP	939 ± 252	469 ± 126	235 ± 63
CV%	27	27	27
Cobertura	100%	49%	0%
(N/37)	(37/37)	(18/37)	(0/37)
IR	CIM	CIM	CIM
(n=5)	1mg/L	2mg/L	4mg/L
Média/DP	1102 ± 129	551 ± 65	275 ± 32
CV%	12	12	12
Cobertura	100%	100%	0%
(N/5)	(5/5)	(5/5)	(0/5)

Abreviaturas: N: número de pacientes cobertos contra patógenos sensíveis; FRN: função renal normal; IR: insuficiência renal; CIM: concentração inibitória mínima; DP: desvio padrão da média; CV: coeficiente de variação.

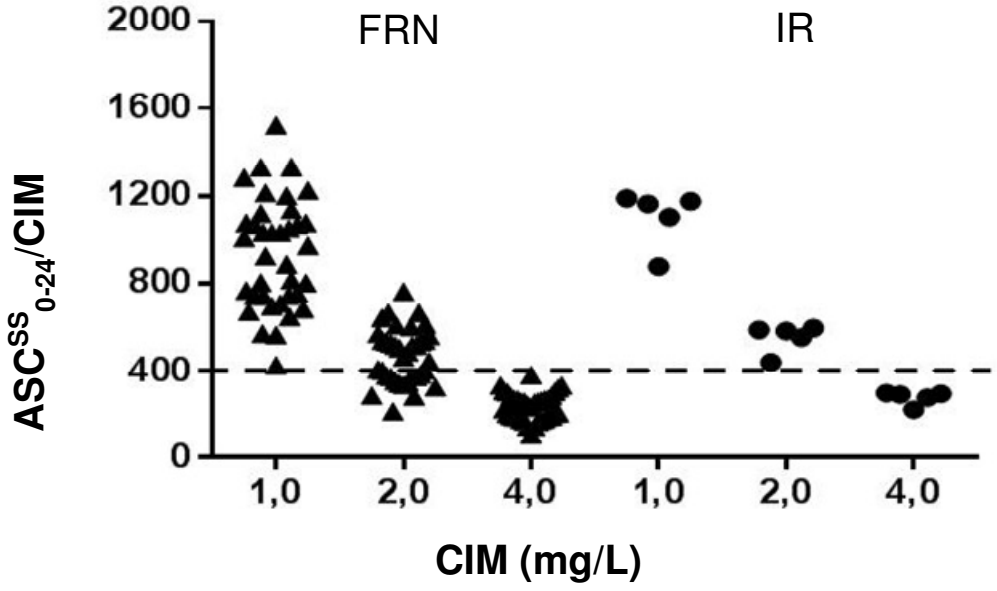

Figura 11 - Avaliação da cobertura da Vancomicina contra patógenos sensíveis a partir da estimativa do índice de efetividade ASCss0-24/CIM >400. **Abreviaturas:** FRN: função renal normal; IR: insuficiência renal; ASC^{SS}: área sob a curva; CIM: concentração inibitória mínima.

4.3.2. Efetividade da piperacilina contra patógenos sensíveis

Conforme referido anteriormente a efetividade da piperacilina é tempo dependente. Assim o índice recomendado é $70\%f\Delta T>CIM_{90}$ e seu significado é dado pela fração percentual do tempo (τ: intervalo entre doses) em que a concentração plasmática desse beta-lactâmico permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM). Então, a cobertura da piperacilina estará garantida se a sua concentração plasmática estiver acima da CIM em 70% do intervalo de dose.

O cálculo do índice dependerá do regime de dose e dos parâmetros farmacocinéticos kel e vale, bem como da concentração inibitória mínima do patógeno.

A cobertura da piperacilina contra os patógenos sensíveis, CIM 2 a 16 mg/L que foi avaliada através da análise PK/PD após estratificação dos regimes de dose utilizados no estudo, isto é, 4g 8/8 hs (12g diários) e 4g 6/6

hs (16g diários), conforme ilustrada na figura 12. Registrou-se a superioridade da dose diária de 16 g diários contra patógenos sensíveis a piperacilina.

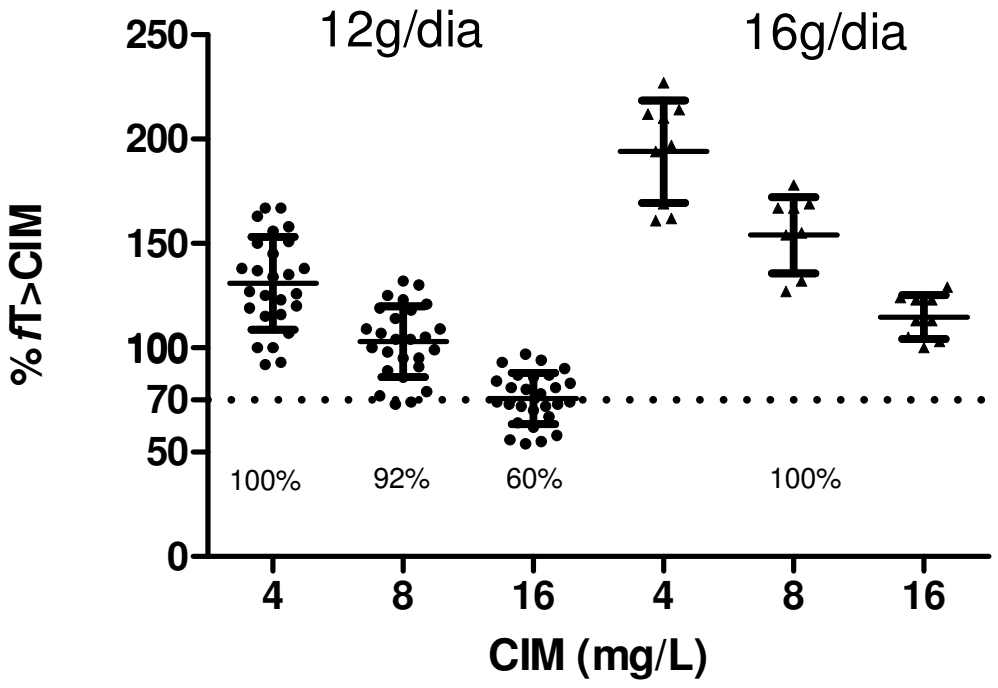

Figura 12 - Avaliação da cobertura da piperacilina contra patógenos sensíveis a partir da estimativa do índice de efetividade 70%f∆T>CIM. Abreviaturas: FRN: função renal normal; IR: insuficiência renal; %T: fração percentual do tempo; CIM: concentração inibitória mínima

Adicionalmente comparou-se a cobertura da piperacilina contra os patógenos sensíveis com concentração inibitória mínima entre 2 e 16 mg/L nos dois grupos de pacientes investigado, descrita na tabela 15 e ilustrada na figura 13.

Tabela 15 – Análise PK/PD da piperacilina com base na função renal do paciente

Parâmetro	**70%*f*ΔT>CIM**			
FRP	**CIM**	**CIM**	**CIM**	**CIM**
n=37	**2mg/L**	**4mg/L**	**8mg/L**	**16mg/L**
Média/DP	225 ± 128	185 ± 99	144 ± 70	104 ± 43
CV%	57	53	48	43
Cobertura	**100%**	**100%**	**92%**	**60%**
(N/37)	**(37/37)**	**(37/37)**	**(34/37)**	**(22/37)**
IR	**CIM**	**CIM**	**CIM**	**CIM**
n=5	**2mg/L**	**4mg/L**	**8mg/L**	**16mg/L**
Média/DP	275 ± 27	217 ± 23	159 ± 20	100 ± 17
CV%	10	11	12	17
Cobertura	**100%**	**100%**	**100%**	**100%**
(N/5)	**(5/5)**	**(5/5)**	**(5/5)**	**(5/5)**

Abreviaturas: N: número de pacientes cobertos contra patógenos sensíveis; FRP: função renal preservada; IR: insuficiência renal; CIM: concentração inibitória; DP: desvio padrão da média; CV: coeficiente de variação.

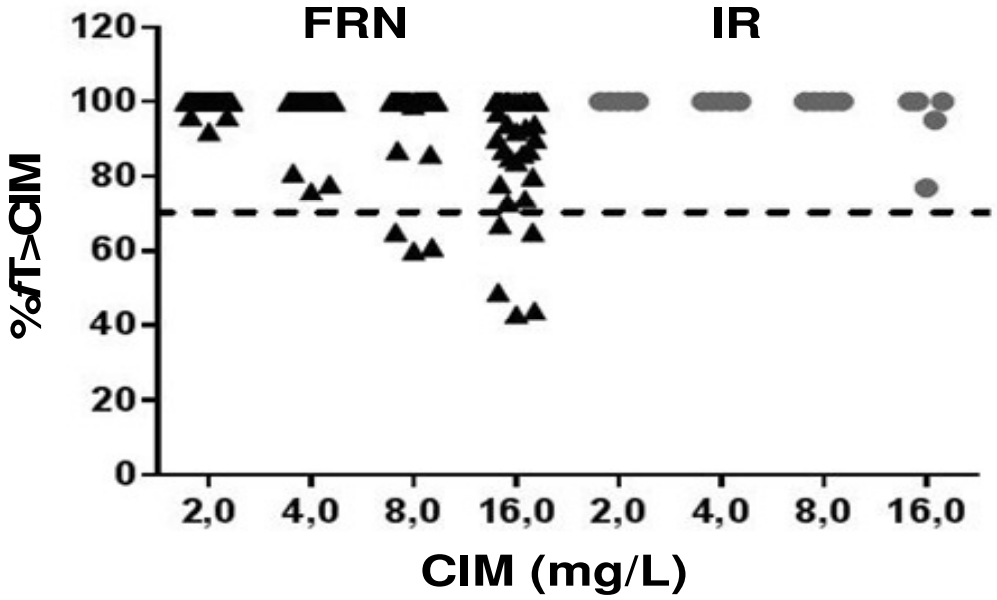

Figura 13 - Avaliação da cobertura da piperacilina contra patógenos sensíveis a partir da estimativa do índice de efetividade 70%fΔT>CIM. **Abreviaturas:** FRN: função renal normal; IR: insuficiência renal; %T: fração percentual do tempo; CIM: concentração inibitória mínima.

Registrou-se alta correlação entre a depuração plasmática e a meia vida biológica da vancomicina figura 3 (r^2:0,7854, conforme ilustrado curva de função exponencial, figura 14.

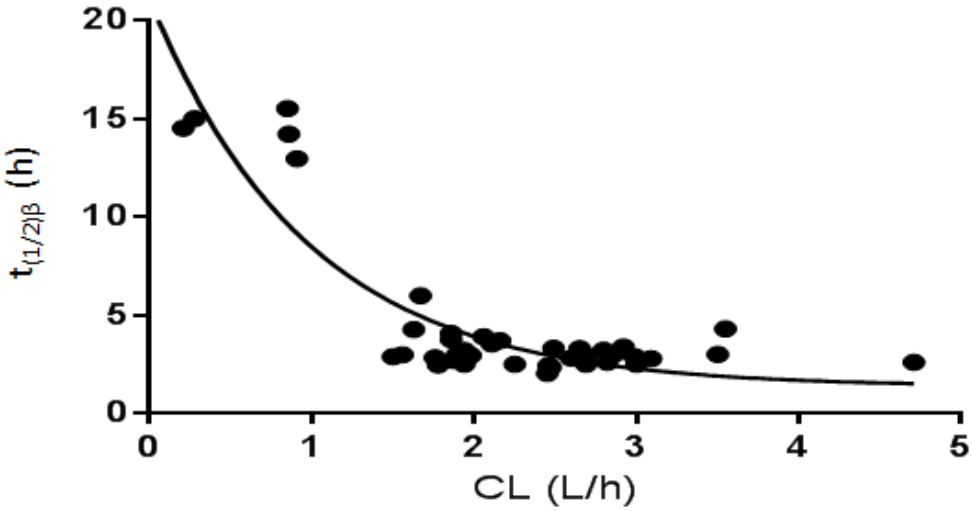

Figura 14 - Correlação exponencial da depuração plasmática (L/h) *versus* meia vida biológica (horas) para a vancomicina, r^2:0,7854. **Abreviaturas:** CL_T: Clearance total ou depuração plasmática; $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica.

Boa correlação linear (r^2:0,8676) foi obtida para a piperacilina quando se plotou em eixos cartesianos a meia vida biológica e o volume aparente de distribuição (Y:X), figura 15.

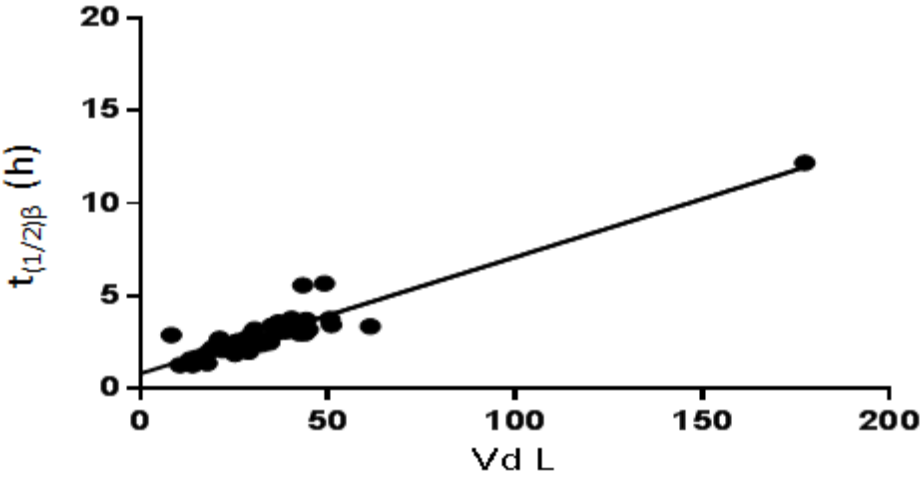

Figura 15 - Correlação linear do volume de distribuição (L) *versus* meia vida biológica (horas) para a piperacilina. **Abreviaturas:** Vd: volume de distribuição; $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica.

Ressalta-se que não se encontrou qualquer correlação entre a depuração plasmática da vancomicina ou depuração plasmática da piperacilina em função do *clearance* da creatinina, estimado a partir da creatinina sérica de cada paciente incluído no estudo, figura 16.

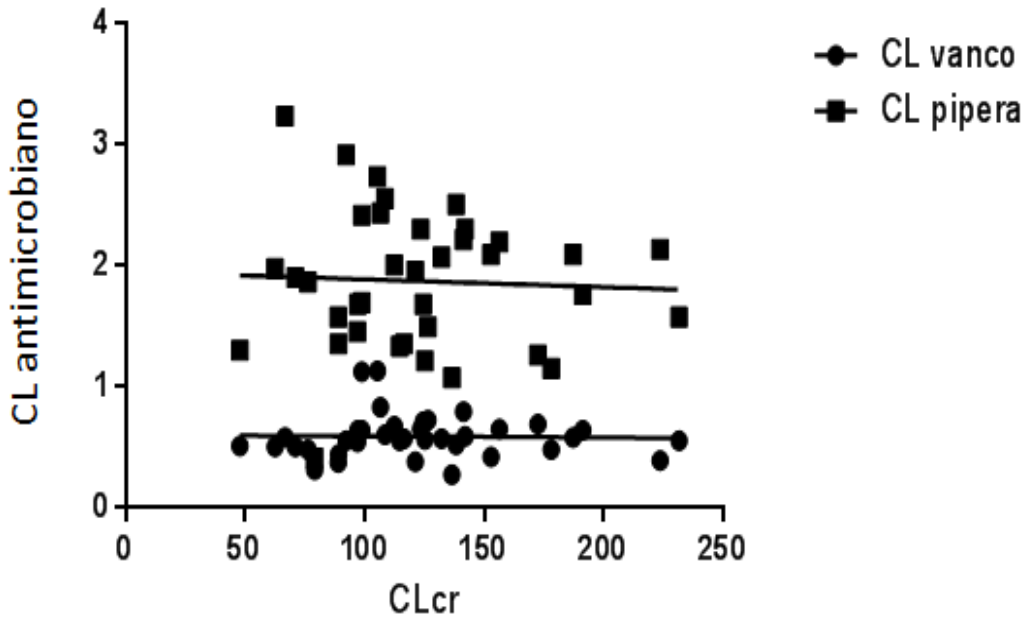

Figura 16 - Avaliação da existência de correlação entre a depuração plasmática *versus* clearance da creatinina. **Abreviaturas:** CL_T: *Clearance:* total ou depuração plasmática; CLcr: Clearance da creatinina.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A farmacocinética da vancomicina e da piperacilina em pacientes críticos portadores de infecção graves causadas por patógenos da comunidade ou nosocomiais, tem sido reportada na literatura após administração sistêmica isolada desses antimicrobianos (BOSSO *et al*, 2011; DELL'AQUILA *et al*, 2004; DOLTON *et al*, 2010; GOMEZ *et al*, 2013; FRY *et al*, 1996; JEON *et al*, 2014; REVILLA *et al*, 2010; RYBAK *et al*, 2009; SANCHES-GIRAUD *et al*, 2013; GIRAUD *et al*, 2015; SANTOS *et al* 2015; SORIANO *et al*, 2008). Entretanto, nenhum estudo farmacocinético com abordagem farmacocinética-farmacodinâmica foi reportado pelo uso combinado desses antimicrobianos no controle da sepse em pacientes críticos em sepse, ressaltando assim a originalidade e importância do presente estudo.

Com relação a vancomicina aos pacientes adultos grandes queimados com função renal normal, a dose empírica recomendada não foi suficiente para manter o vale adequado 10 a 20 µg/mL. Desde longa data, reportou-se a necessidade de aumento da dose diária de vancomicina em pacientes queimados adultos para se atingir vale adequado (CONIL *et al,* 1994). Então, existe a necessidade de se ajustar a dose pelo aumento da dose diária inicial recomendada para alcançar níveis plasmáticos adequados nos pacientes críticos queimados e não queimados, com destaque para grupos de risco (pacientes geriátricos e pediátricos) e para adultos jovens internados nas UTIs para o controle do choque séptico (DOLTON *et al*, 2010; ELLIGSEN *et al*, 2011; GOMEZ *et al*, 2013; REVILLA *et al*, 2010).

Por outro lado, Bosso *et al*, 2011 reportou risco três vezes maior para a ocorrência de nefrotoxicidade para vale superior a 15 µg/mL. Em contrapartida, Rybak *et al*, 2009 recomenda vale entre 15 a 20 µg/mL para infecções complexas, bacteremia, endocardite, osteomielite, meningite e pneumonia nosocomial causada por *Staphylococcus aureus*, uma vez que a razão AUC^{ss}_{0-24}/CIM90 superior a 400 é alcançada (BOSSO *et al*, 2011; RYBAK *et al*, 2009).

Com relação a vancomicina, a farmacocinética se mostrou alterada nos pacientes adultos críticos queimados e não queimados relativamente aos valores

de referência publicados em voluntários sadios; adicionalmente ressalta-se alta variabilidade nos parâmetros cinéticos nesses pacientes. Então, os resultados obtidos no presente estudo nos pacientes adultos queimados estão de acordo com aqueles reportados na literatura para pacientes em estado crítico, queimados e não queimados. Adicionalmente, alta variabilidade na farmacocinética da vancomicina tem sido reportada nesses pacientes (BOECKH *et al*, 1988; DAILLY *et al*, 2008; DOLTON *et al*, 2010; ELLIGSEN *et al*, 2011; LAMARRE *et al*, 2000; LLOPIS-SALVIA *et al*, 2006; RYBAK *et al*, 1990).

A variabilidade cinética da vancomicina intra-pacientes vai depender de diversos fatores como estado hemodinâmico, administração de fluidos, realização de cirurgias e presença de processos inflamatórios; todos esses fatores justificam a alteração da farmacocinética da vancomicina nos pacientes em sepse durante a permanência na UTI, tornando difícil de alcançar a meta desejada. Até o momento, a vancomicina continua sendo o antimicrobiano de escolha no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA)*;* no entanto, o aumento do CIM decorrente da agressividade do patógeno isolado é um fator de risco que contribui para a falha terapêutica da vancomicina em pacientes adultos e pediátricos críticos (BLANCHET *et al*, 2008; FRYMOYER *et al*, 2009; GIULIANO *et al*, 2010; GOMEZ *et al*, 2013; REVILLA *et al*, 2010; SANCHES-GIRAUD *et al*, 2013; SANCHES-GIRAUD *et al*, 2015; SANTOS *et al* 2015; SORIANO *et al*, 2008).

Então, a determinação da área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (ASC^{ss}_{0-24}) estará relacionada a efetividade da vancomicina e o tratamento adequado da infecção, uma vez que sua ação sobre o patógeno é tempo e concentração dependentes. A abordagem farmacocinética-farmacodinâmica prevê então a aplicação da razão entre a ASC^{ss}_{0-24} e a CIM, concentração inibitória mínima bactericida. Então, se essa razão for igual ou superior a 400, a efetividade da vancomicina estará garantida; caso contrário, o ajuste de dose será requerido pela alteração do regime de prescrição.

Assumindo-se, portanto CIM$\leq$ 1 mg/L para o patógeno isolado, serão requeridos vales plasmáticos acima de 10 μg/mL, preferencialmente mantendo-se o alvo de 15μg/mL que fornecerá com certeza cobertura para patógenos sensíveis

com CIM até 1mg/L. Entretanto, o ajuste de dose com base apenas no vale, além de insuficiente e inadequado, não garante a efetividade deste antimicrobiano, uma vez que é altamente dependente do intervalo de dose. Então, doses administradas em intervalos maiores resultam em vales menores. Portanto, o ajuste de dose deve ser realizado com base na área sob a curva para garantir o porcentagem do alvo atingido, dependendo ainda do valor numérico da CIM das cepas isoladas (GIULIANO *et al*, 2010; GOMEZ *et al*, 2013; RYBAK *et al*, 2009, GIRAUD *et al*, 2013; GIRAUD *et al*, 2015; SANTOS *et al* 2015).

A análise PK/PD da vancomicina demonstra no presente estudo, o potencial de maximizar a eficácia do antimicrobiano contra cepas de CIM superior a 1 mg/L pelo ajuste de dose e terapia efetiva. A concentração no vale recomendado para vancomicina é 10 a 20 mg/L; adicionalmente a abordagem farmacocinética-farmacodinâmica está baseada na razão da $AUC^{ss}_{0\text{-}24}$/CIM90 superior a 400 a fim de se garantir a efetividade desse antimicrobiano, aumentando assim a porcentagem de cura clínica por MRSA conforme reportado anteriormente (GIULIANO *et al*, GOMEZ *et al*, 2013; 2010; REVILLA *et al*, 2010, RYBAK *et al*, 2009; SANTOS *et al*, 2015).

A eficácia terapêutica da vancomicina depende das concentrações plasmáticas do fármaco ao longo do tempo acima do CIM 90. Assim, para a vancomicina é importante ressaltar o regime de dose, a área sob a curva e o CIM, especialmente para MRSA, com o objetivo de fornecer ao grupo clínico uma ferramenta segura e confiável para o ajuste de dose (FRYMOYER *et al*, 2009; GOMEZ *et al*, 2013; RYBAK *et al* 1990).

No presente estudo, o alvo terapêutico para vancomicina em pacientes adultos com queimaduras e função renal normal foi atingido em 100% dos pacientes contra cepas susceptíveis (CIM 1 mg/L), em 49% dos pacientes para estirpes CIM de 2 mg/L e 0% para CIM de 4 mg/L.

Com relação ao antimicrobiano β-lactâmicos, a piperacilina é um agente de amplo espectro utilizado na terapia de infecções por bactérias gram-positivas e gram-negativas em pacientes críticos.

Esses pacientes com infecções graves frequentemente possuem para estes antimicrobianos um volume alterado de distribuição (Vd) Bourget *et al*, 1996. Portanto, o significado clínico para a dosagem deste agente, tais como orientações de dosagem para a piperacilina são derivados a partir de estudos de farmacocinética em voluntários saudáveis; estes estudos sugerem em estado estacionário, dados de PK relativos ao volume de distribuição de 10,3 a 13,6L (0,13-0,17 L/kg) para o volume de distribuição expresso em volume ou mesmo volume de peso corporal normalizada e meia-vida biológica de 0,65 a 0,85 h em jovens adultos saudáveis. A depuração plasmática total em voluntários saudáveis é 2,1 a 2,6 mL/min.Kg (9,7-12,1 L/h) Occhipinti *et al*, 1997.

No que diz respeito à farmacocinética da piperacilina em pacientes com queimaduras graves e função renal normal Blanchet *et al*, 2008 em um estudo de revisão reportou a existência de dados conflitantes na literatura quanto a variabilidade inter-individual da depuração plasmática da piperacilina em pacientes queimados. Bourget *et al, 1996* reportou redução da depuração plasmática, aumento do volume de distribuição resultando em um meia vida biológica de 2 a 3 vezes maior em pacientes queimados quando comparados aos indivíduos saudáveis.

Adicionalmente, Joukhadar *et al*, 2001 reportou as mesmas alterações nos parâmetros de depuração plasmática, volume de distribuição e da meia vida biológica em pacientes críticos em choque séptico quando comparados aos voluntários sadios.

Langgartner *et al*, 2007 em um estudo também com pacientes críticos internados na unidade de terapia intensiva obteve um aumento do volume de distribuição e da meia vida biológica da piperacilina, apesar de uma depuração plasmática dentro da normalidade para pacientes com função renal normal.

Um grupo de pacientes queimados em choque séptico foi investigado por Taccone *et al*, 2010 que reportou depuração plasmática para a piperacilina também reduzida, assim como aumento do volume de distribuição e da meia vida biológica. As mesmas alterações farmacocinética foram reportadas por Shea *et al, 2009;* Roberts *et al*, 2010 e Varghese *et al*, 2014 em pacientes críticos e por

Jeon *et al*, 2014 em um estudo com pacientes adultos internado na unidade de terapia intensiva de queimados.

No que diz respeito à terapia antimicrobiana com piperacilina para pacientes adultos queimados, a dose recomendada empírica foi de 2 a 4g de três ou quatro vezes por dia, em seguida, os dados farmacocinéticos obtidos para piperacilina foram comparados com os dados reportados em adultos saudáveis relatado anteriormente Occhipinti *et al*, 1997, a farmacocinética da piperacilina mostrou-se alterada em pacientes adultos grandes queimados por aumento de três vezes no Vd (0,43 L/kg) em comparação com os adultos saudáveis (013-0,17 L/kg), enquanto que a meia vida biológica (2,62 horas) está prolongada em 2,5 vezes (0.63-0.85hrs, adultos saudáveis), a depuração corporal total foi de 7,41 L/h uma redução de 1,5 vezes em comparação com adultos saudáveis (9,7-12,1 L/h). Estas alterações farmacocinéticas caracterizam-se pelo prolongamento da meia-vida biológica como consequência do aumento no volume de distribuição, e a redução na depuração total.

O índice recomendado de efetividade da piperacilina é 70%$f\Delta T>CIM90$ e seu significado é dado pela fração percentual do tempo (τ: intervalo entre doses) em que a concentração plasmática desse beta-lactâmico permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM). Então, a cobertura da piperacilina estará garantida se a sua concentração plasmática estiver acima da CIM em 70% do intervalo de dose. O cálculo do índice dependerá do regime de dose e dos parâmetros farmacocinéticos kel e vale, bem como da concentração inibitória mínima do patógeno.

No presente estudo, o alvo terapêutico para piperacilina em pacientes adultos com queimaduras e função renal normal foi atingido em 100% dos pacientes contra cepas susceptíveis (CIM 2-4 mg/L), em 92% dos pacientes para estirpes CIM de 8 mg/L e 60% para CIM de 16 mg/L.

Finalmente, o ajuste da dose da piperacilina com base no monitoramento plasmático e análise PK/PD contribuem para o resultado desejado em pacientes adultos grandes queimados com infecções graves causadas por patógenos gram-negativas CIM> 8 mg/L.

Como os resultados do teste de susceptibilidade após o isolamento do patógeno no laboratório do hospital são demorados; então, o monitoramento plasmático de antimicrobianos, estudo farmacocinético e análise PK/PD em tempo real serão de grande utilidade ao médico permitindo a intervenção clínica precoce alteração da prescrição para otimização da terapia e controle da infecção.

Consequentemente, a terapia antimicrobiana adequada contribui para desfecho clínico desejado, redução da mortalidade e do risco surgimento de resistência bacteriana, como as que vem ocorrendo nos pacientes críticos de UTIs, incluindo os pacientes queimados (BRANSKI *et al*, 2009; KANG *et al*, 2009; GIRAUD *et al*, 2013; GIRAUD *et al*, 2015).

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

1- A disposição cinética da vancomicina e da piperacilina está alterada nos pacientes críticos grandes queimados com função renal normal frente aos resultados reportados para voluntários sadios adultos.
2- Evidenciou-se alteração significativa na farmacocinética da vancomicina e da piperacilina nos pacientes com disfunção renal pela comparação desses aos pacientes queimados com função renal preservada.
3- Não se registrou alteração da farmacocinética da vancomicina, nem da piperacilina em função do aumento da extensão da superfície corpórea total queimada.
4- O monitoramento plasmático da vancomicina e da piperacilina indica que a dose empírica recomendada não promove efetividade contra as infecções causadas por patógenos sensíveis à vancomicina (CIM>1mg/L) e à piperacilina (CIM>4 mg/L); tal fato é decorrente da alteração na farmacocinética, função dos níveis plasmáticos inferiores aos requeridos.
5- Finalmente, a realização do monitoramento plasmático desses antimicrobianos seguido da análise PK/PD promove a intervenção clínica precoce e a alteração do regime em tempo para atingir o alvo terapêutico. Tais ferramentas garantem a efetividade dos agentes terapêuticos e contribuem na redução do tempo de internação na UTIQ e o desfecho favorável, evitando-se ainda o desenvolvimento de resistência de patógenos hospitalares gram-positivos e negativos.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBRECHT, L.M.; RYBAK, M.J.; WARBASSE, L.H.; EDWARDS, D.J. Vancomycin protein binding in patients with infections caused by *Staphylococcus aureus*. **DICP: the Annals of Pharmacotherapy**, v.25, n.7/8, p.713-715, 1991.

AMBROSE, P.G.; BHAVNANI, S.M.; JONES, R.N. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of cefepime and piperacillin-tazobactam against *Escherichia coli* and Klebsiella pneumoniae strains producing extended-spectrum β-lactamases: report from the ARREST program. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.47, n.5, p.1643-1646, 2003.

AMERICAN BURN ASSOCIATION. **2015 National burn repository**: report of data from 2005-2014. Chicago: National Burn Association, 2015. 127p. Disponível em: http://www.ameriburn.org/2015NBRAnnualReport.pdf. Acesso em: 20 mar. 2016.

AMERICAN BURN ASSOCIATION. Prevention. **Educational Resources**. 2016. Disponível em: http://www.ameriburn.org/preventionEdRes.php. Acesso em: 20 mar. 2016.

AMPE, E.; DELAERE, B.; HECQ, J.D.; TULKENS, P.M.; GLUPCZYNSKI, Y. Implementation of a protocol for administration of vancomycin by continuous infusion: pharmacokinetic, pharmacodynamic and toxicological aspects. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.41, n.5, p.439–446, 2013.

ANSERMINO, M.; HEMSLEY, C. Intensive care management and control of infection. **BMJ [British Medical Journal]**, v.329, n.7459, p.220-223, 2004.

BANG, L.R.; 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.

BARSS, P.; SMITH, G.S.; BAKER, S.P.; MOHAN, D. **Injury prevention**: an international perspective, epidemiology, survilance, and policy. New York: Oxford University Press, 1998. 375p.

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.; HOFFKEN, 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.

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.458-463, 1992.

BOURGET, P.; LESNE-HULIN, A.; REVEILLÉ, R.L.; BEVER, H.L.; CARSIN, H. Clinical pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam combination in patients with major burns and signs of infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.40, n.1, p.139–145, 1996.

BOSSO, J. A.; NAPPI, J.; RUDISILL, C.; WELLEIN, M.; BOOKSTAVER, P. B.; SWINDLER, J.; MAULDIN, P. D. Relationship between Vancomycin Trough Concentrations and Nephrotoxicity: a Prospective Multicenter Trial. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.55, n.12, p.5475-5479, 2011.

BRASIL. Resolução n.899, 29 de maio de 2003. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.104, 02 jun. 2003. Seção 1, p.56-59. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/areas/coges/legislacao/2003/RE_899_2003.pdf. Acesso em: 25 mar. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA PLÁSTICA; ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Projeto Diretrizes**. 2008. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/. Acesso em: 21 fev. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUEIMADURAS. Conceitos e causas. Disponível em: http://sbqueimaduras.org.br/. Acesso em: 21 jan. 2016.

BRANSKI, L.K.; AL-MOUSAWI, A.; RIVERO, H.; JESCHKE, M.G.; SANFORD, A.P.; HERNDON, D.N. Emerging infections in burns. **Surgical Infections**, v.10, n.5, p.389-397, 2009.

BRUMMETT, R.E.; FOX, K.E. Vancomycin- and erythromycin-induced hearing loss in humans. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.33, n.6, p.791–796, 1989.

BRUSSELAERS, N.; MONSTREY, S.; VOGELAERS, D.; HOSTE, E.; BLOT, S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. **Critical Care**, v.14, n.5, p.R188, 2010.

COCKCROFT, D.W.; GAULT, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, v.16, n.1, p.31-41, 1976.

COOPER, G.L.; GIVEN, D.B. Pharmacokinetics of vancomycin. In: Vancomycin: a comprehensive review of 30 years clinical experience. San Diego: **Park Row Publishers**, p. 23–38, 1986.

CRUZ, B.F.; CORDOVIL, P.B.L.; BATISTA, K.N.M. Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v.11, n.4, p.246-250, 2012.

DAILLY, E.; LE-FLOCH, R.; DESLANDES, G.; PANNIER, M.; JOLLIET, P. Influence of glomerular filtration rate on the clearance of vancomycin administered by continuous infusion in burn patients. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.31, p.537–539, 2008.

DELGADO, J.; RAMÍREZ-CARDICH, M.E.; GILMAN, R.H.; LAVARELLO, R.; DAHODWALA, N.; BAZAN, A; RODRIGUEZ, V.; CAMA, R.; TOVAR, M.; LESCANO, A. Risk factors for burns in children: crowding, poverty, and poor maternal education. **Injury Prevention**, v.8, n.1, p.38–41, 2002.

DELL'AQUILA, A.M.; MCCULLOCH, J.Á.; MAMIZUKA, E.M.; SANTOS, S.R.; PEREIRA, C.A. Serum levels of vancomycin should be monitored in burn patients. **Burns**, v.30, n.4, p.386-387, 2004.

DIPIRO, J.T.; SPRUILL, W.J.; BLOUIN, R.A.; PRUEMER, J.M. **Concepts in clinical pharmacokinetics**. 5.ed. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists, 2010. 248p.

DOLTON, M.; XU, H.; CHEONG, E.; MAITZ, P.; KENNEDY, P.; GOTTLIEB, T.; BUONO, E.; MCLACHLAN, A.J. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. **Burns**, v.36, n.4, p.469–476, 2010.

EDELMAN, L.S. Social and economic factors associated with the risk of burn injury. **Burns**, v.33, n.8, p.958-965, 2007.

ELLIGSEN, M.; WALKER, S.A.N.; WALKER, S.E.; SIMOR, A. Optimizing initial vancomycin dosing in burn patients. **Burns**, v.37, n.3, p.406-414, 2011.

ELTING, L.S.; RUBENSTEIN, E.B.; KURTIN, D. Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. **Cancer,** v.83, p. 2597–2607, 1998.

EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. **MIC distributions and ECOFFs**. Disponível em: http://www.eucast.org/mic_distributions_and_ecoffs/. Acesso em: 04 jan. 2016.

FALDER, S.; BROWNE, A.; EDGAR, D.; STAPLES, E.; FONG, J.; REA, S.; WOOD, F. Core outcomes for adult burn survivors: a clinical overview. **Burns**, v.35, n.5, p.618-641, 2009.

FAUERBACH, J.A.; HEINBERG, L.J.; LAWRENCE, J.W.; MUNSTER, A.M.; PALOMBO, D.A.; RICHTER, D.; SPENCE, R.J.; STEVENS, S.S.; WARE, L.; MUEHLBERGER, T. Effect of early body image dissatisfaction on subsequent psychological and physical adjustment after disfiguring injury. **Psychosomatic Medicine**, v.62, n.4, p.576-582, 2000.

FARBER, B.F.; MOELLERING Jr., R.C. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.23, n.1, p.138–141, 1983.

FELTON, T.W.; HOPE, W.W.; LOMAESTRO, B.M.; BUTTERFIELD, J.M.; KWA, A.L.; DRUSANO, A.L.; LODISE, T.P. Population pharmacokinetics of extended-infusion piperacillin-tazobactam in hospitalized patients with nosocomial infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.56, n.8, p.4087-4094, 2012.

FRY, D.E. The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. **American Journal of Surgery**, v.172, n.6A, p.20S-25S, 1996.

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.

GARCIA, A.P.; POLLO V.; SOUZA J.A.; ARAUJO E.J.; FEIJÓ R.; PEREIMA M.J.L. Análise do método clínico no diagnóstico diferencial entre queimaduras de espessura parcial e total. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v.10, n.2, p.42-49, 2011.

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

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.

GIRAUD, C.S. Abordagem farmacocinética e farmacodinâmica no monitoramento terapêutico de antimicrobianos em pacientes queimados da unidade de terapia intensive. **UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**, Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2011.

GIRAUD, C.S.; GOMEZ, D.S.; FERREIRA, M.C.; SILVA Jr., C.V.; SANTOS, S.R.C.J. Ciprofloxacin, oxacillin, piperacillin and sulfamethoxazole by systemic administration for the control of severe infections: is dose adjustment required for critical burn patients? **Innovations in Pharmaceuticals and Pharmacotherapy**, v.1, n.2, p.133-144, 2013.

GIRAUD, C.S.; SILVA, J.R.C.V.; GOMEZ, D.S.; SANTOS, S.R.C.J. Antimicrobial therapeutic drug monitoring by applying PK/PD in burn patients In: Microbial pathogens and strategies for combating them. **Basic Science, Technology and Education. 1 ed. Baldajoz : Formatex**, v.3, p.1505-1516, 2013.

GIRAUD, C.S.; GOMEZ, D.S.; FERREIRA, M.C.; SILVA Jr., C.V.; SANTOS, S.R.C.J. Ciprofloxacin, oxacillin, piperacillin and sulfamethoxazole by systemic administration for the control of severe infections: is dose adjustment required for critical burn patients? **Innovations in Pharmaceuticals and Pharmacotherapy**, v.1, n.2, p.133-144, 2013.

GIRAUD, C.S.; SILVA, J.C.V.; GOMEZ, D.S.; SANTOS, S.R.C.J. The role of the clinical pharmacokinetics service on the battle against pathogens In:The battle against microbial pathogens. **Basic science, Technological Advances and Educational Programs.1 ed. Badajoz : Formatex Research Center**, v.2, p. 1099-1108, 2015.

GOMEZ, D.S.; VIEIRA, E.; AZEVEDO, R.P.; SILVA Jr., J.M.; FERREIRA, M.C.; SANTOS-GIRAUD, C.; SILVA Jr., C.V.; SANTOS, S.R.C.J. Individualized vancomycin doses for paediatric burn patients to achieve PK/PD targets. **Burns**, v.39, n.3, p.445-450, 2013.

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.

HETTIARATCHY, S.; PAPINI, R. ABC of burns: initial management of a major burn. II. Assessment and resuscitation. **BMJ [British Medical Journal]**, v.329, p.101-103, 2004.

HIRAMATSU, K. Vancomycin resistance in staphylococci. **Drug Resistance Updates**, v.1, n.2, p.135-150, 1998.

HOLMES, N.E.; TURNIDGE, J.D.; MUCKHOF, W.J.; ROBINSON, J.O.; KORMAN, T.; O'SULLIVAN, M.V.; ANDERSON, T.L.; ROBERTS, S.A.; WARREN, S.J.; GAO, W.; HOWDEN, B.P.; JOHNSON, P.D.Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.57, n.4, p.1654-1663, 2013.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. **Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde**. 6.ed. São Paulo: Hospital das Clínicas FMUSP, 2015-2017. 225p.

IURK L.K.; OLIVEIRA A.F.; GRAGNANI A.; FERREIRA L.M. Evidence-based medicine in burns treatment. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v.9, n.3, p.95-99, 2010.

JEON, S.; SEUNGHOO, H.; LEE, J.; HONG, T.; PAEK, J.; WOO, H.; YIM, D.S. Population pharmacokinetic analysis of piperacillin in burn patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.58, n.7, p.3744–3751, 2014.

JOUKHADAR, C.; FROSSARD, M.; MAYER, B.X.; BRUNNER, M.; KLEIN, N.; SIOSTRZONEK, P.; EICHLER, H.G.; MÜLLER, M. Impaired target site penetration of β-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. **Critical Care Medicine**, v.29, n.2, p.385-391, 2001.

KANG, J.S.; LEE, M.H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. **Korean Journal of Internal Medicine**, v.24, n.1, p.1-10, 2009.

KAYS, M.B. Comparison of five β-lactam antibiotics against common nosocomial pathogens using the time above MIC at different creatinine clearances. **Pharmacotherapy**, v.19, n.12, p.1392-1399, 1999.

KOLLEF, M.; SHERMAN, G.; WARD, S.; FRASER, V.; Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. **Chest**, v.115, p.462-474, 1999.

LAMARRE, P.; LEBEL, D.; DUCHARME, M. P. A population pharmacokinetic model for vancomycin in pediatric patients and its predictive value in a naive population. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.44, n.2, p.278-282, 2000.

LANGGARTNER, J.; LEHN, N.; GLÜCK, T.; HERZIG, H.; KEES, F. Comparison of the pharmacokinetics of piperacillin and sulbactam during intermittent and continuous intravenous infusion. **Chemotherapy**, v.53, n.5, p.370–377, 2007.

LEADER, W.G.; CHANDLER, M.H.; CASTIGLIA, M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. **Clinical Pharmacokinetics**, v.28, n.4, p.327-342, 1995.

LIU, C.; BAYER, A.; COSGROVE, S.E. Clinical practice guidelines by the infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant

Staphylococcus aureus infection in adults and children: executive summary. **Clinical Infection Disease**, v.52, n.3 , p.285-292, 2011.

LLOPIS-SALVIA, P.; JIMÉNEZ-TORRES, NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v.31, n.5, p.447–454, 2006.

LODISE, T.; PATEL, N.; LOMAESTRO, B.; RODVOLD, K.; DRUSANO, G. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalization. **Clinical Infection Disease**, p.507-514, 2009.

LOPEZ, K.J.V.; BERTOLUCI, D.F.; VICENTE, K.M.; DELL'AQUILLA, A.M.; SANTOS, S.R.C.J. 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.

MATZKE, G.R.; ZHANEL, G.G.; GUAY, D.R. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. **Clinical Pharmacokinetics**, v.11, n.4, p.257-282, 1986.

MANSON, W.L.; PERNOT, P.C.J.; FIDLER, V.; SAUER, E.W.; KLASEN, H.J. Colonization of burns and the duration of hospital stay of severely burned patients. **Journal of Hospital Infection**, v.22, n.1, p.55–63, 1992.

OCCHIPINTI, D.J.; PENDLAND, S.L.; SCHOONOVER, L.L.; RYPINS, E.B.; DANZIGER L.H.; RODVOLD K.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of two multiple-dose piperacillin-tazobactam regimens. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.41, n.11, p. 2511–2517, 1997.

RAVAT, F.; LE FLOCH, R.; VINSONNEAU, C.; AINAUD, P.; BERTIN MAGHIT, M.B.; CARSIN, H.; PERRO, G.; SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ETUDE ET DE TRAITEMENT DES BRÛLURES. Antibiotics and the burn patient. **Burns**, v.37, n.1, p.16-26, 2011.

REIS, A.D.A.C.; GRISI, S.J.F.E. Monitorizaçäo das concentraçöes séricas da vancomicina em crianças com infecçöes por bactérias multirresistentes. **Jornal de Pediatria**, v.72, n.4, p.225-229, 1996.

REVILLA, N.; MARÍN-SUÀREZ, A.; PÉREZ, M.P.; GONZÁLEZ, F.M.; FERNANDEZ DE GATTA, M.M. 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.

RICE, T.L. Simplified dosing and monitoring of vancomycin for the burn care clinician. **Burns**, v.18, n.5, p.355-361, 1992.

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

ROBERTS, J.A.; KIRKPATRICK, C.M.J.; ROBERTS, M.S.; DALLEY, A.J.; LIPMAN, J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.35, n.2, p.156–163, 2010.

RYBAK, M.J.; AKINS, R.L. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with intermediate glycopeptide resistance: clinical significance and treatment options. **Drugs**, v.61, p.1-7, 2001.

RYBAK, M.J.; ALBRECHT, L.M.; BERMAN, J.R.; WARBASSE, L.H.; SVENSSON, C.K. Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.34, n.5, p.792-795, 1990.

RYBAK, M.J.; ALBRECHT, L.M.; BOIKE S.C.; CHANDRASEKAR, P.H. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. **Journal of Antimicrob Chemother**, v. 25, p. 679–687, 1990.

RYBAK, M.J.; 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, 2009.

SALOMÃO, R.; DIAMENT, D.; RIGATTO, O.; GOMES, B.; SILVA, E.; CARVALHO, N.B.; MACHADO, F.R. Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock – management of the infectious agent – source control and antimicrobial. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.23, n.2, p.145-157, 2011.

SANTOS, S.R.C.J; GIRAUD, S.C.; SILVA, J.C.V.; GOMEZ, D.S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation of imipenem in pediatric burn patients using a bioanalytical liquid chromatographic method. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences,** v. 51, n. 2, 2015.

SANTOS, S.R.C.J; GIRAUD, S.C.; SILVA, J.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: The battle against microbial pathogens. **Basic science, technological advances and educational programs.. 1ed.Badajoz: Formatex Research Center**, v.2, p.806-821, 2015.

SORIANO, A.; MARCO, F.; MARTINEZ, J. A.; PISOS, E.; ALMELA, M.; DIMOVA, V. P.; ALAMO, D.; ORTEGA, M.; LOPEZ, J.; MENSA, J. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. **Clinical Infectious Diseases,** v.46, n.2, p.193-200, 2008.

SPAPEN, H.D.; JANSSEN, V.D.K.; DILTOER, M.; VERBRUGGHE, W.; JACOBS, R.; DOBBELEIR, N.; HONORÉ, P.K.; JORENS, P.G. Retrospective evaluation of possible renal toxicity associated with continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. **Annals of Intensive Care**, v.1, p.26, 2011.

SCAGLIONE, F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) considerations in the management of Gram-positive bacteraemia. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.36, suppl.2, p.S33–S39, 2010.

SCAGLIONE, F.; PARABONI, L. The influence of pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) of antibacterials in their dosing regimens selection. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v.4, n.3, p.479-490, 2006.

SHEA, K.M.S.; CHEATHAM, C.; WACK, M.F.; SMITH, D.W.; SOWINSKI, K.M.; KAYS, M.B. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam administered by prolonged infusion in hospitalized patients. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.34, n.5, p.429–433, 2009.

TACCONE, F.S.; LATERRE, P.F.; DUGERNIER, T.; SPAPEN, H.; DELATTRE, I.; WITTEBOLE, X.; DE BACKER, D.; LAYEUX, B.; WALLEMACQ, P.; VINCENT, J.L.; JACOBS, F. Insufficient β-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. **Critical Care**, v.14, n.4, p.R126, 2010.

TRABER, P.G.; LEVINE, D.P. Vancomycin ototoxicity in patient with normal renal function. **Annals of Internal Medicine**, v.95, n.4, p.458–460, 1981.

UNITED STATES PHARMACOPEIA: USP39; NATIONAL FORMULARY: NF34. Rockville: Pharmabooks, 2015. Disponível em: http://www.usp.org. Acesso em: 02 mai. 2016.

VARGHESE, J.M.; JARRETT, P.; BOOTS, R.J.; KIRKPATRICK, C.M.L.; LIPMAN, J.; ROBERTS, J.A. Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in plasma and subcutaneous interstitial fluid in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.43, n.4, p.343-348, 2014.

YEMUL, V.L.; SENGUPTA, S.R. Bacteriology of burns. **Burns**, v.7, n.3, p.190–193, 1980.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Media Centre. Fact Sheets. **Burns**. April 2014. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/en/. Acesso em: 25 jan. 2016.

WURTZ, R.; KARAJOVIC, M.; DACUMOS, E.; JOVANOVIC, B.; HANUMANDASS, M. Nosocomial infections in a burn intensive care unit. **Burns**, v.21, n.3, p.181-184, 1995.

ZELENITSKY S.; RUBINSTEINC, E.; ARIANO, R.; IACOVIDES, H.; DODEK, P.; MIRZANEJAD, Y.; KUMAR, A.; COOPERATIVE ANTIMICROBIAL THERAPY OF SEPTIC SHOCK-CATSS DATABASE RESEARCH GROUP. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus-associated septic shock. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.41, n.3, p.255–260, 2013.

ANEXO

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq (n°0069/09 - Anexo I)
FCF-USP (n°554 - Anexo II)
Plataforma Brasil (FR – 334822 – Anexo III)
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Anexo IV)
CAPPesq – emenda 2016 (n°0069/09 - Anexo V)

Anexo I

HC

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: **Silvia 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

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Anexo II

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. Silvia 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 liquida de alta eficiência (CLAE-UV) para determinação dos antimicrobinos 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.

Av. Prof. Lineu Prestes, nº 580, Bloco 13 A - Cidade Universitária - CEP 05508-900 - São Paulo - SP
Fone:11-3091-3622 - Fone / Fax: 11 3091-3677 - e-mail: cepfcf@usp.br

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 preencherem 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 subseqüente) 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

Av. Prof. Lineu Prestes, nº 580, Bloco 13 A - Cidade Universitária - CEP 05508-900 - São Paulo - SP
Fone:11-3091-3622 - Fone / Fax: 11 3091-3677 - e-mail: cepfcf@usp.br

Anexo III

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 FARMACOCINÉTICA DE ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES QUEIMADOS.

Área do Conhecimento 4.00 - Ciências da Saúde - 4.03 - Farmácia - Terap.	Grupo Grupo I	Nível Terapêutico
Área(s) Temática(s) Especial(s) Biossegurança.		Fase Fase IV

Unitermos
monitoramento terapêutico, queimados, antimicrobianos, farmacocinética

Sujeitos na Pesquisa

Nº de Sujeitos no Centro 250	Total Brasil 250	Nº de Sujeitos Total 250	Grupos Especiais	
Placebo NÃO	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO

Pesquisador Responsável

Pesquisador Responsável DAVID DE SOUZA GOMEZ		CPF 007.364.828-06	Identidade 8.707.558
Área de Especialização Cirurgia Plástica		Maior Titulação Doutor em Medicina	Nacionalidade BRASILEIRA
Endereço RUA MARQUÊS DE PARANÁ , 234		Bairro CITY LAPA	Cidade SÃO PAULO - SP
Código Postal 05088-010	Telefone 3285.15.99 / 3834.51.83	Fax 3832.63.63	Email davgomez@usp.br

Termo de Compromisso
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.
Data: 04/05/2010 — Assinatura

Instituição Onde Será Realizado

Nome Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo		CNPJ 63.025.530/0015-00	Nacional/Internacional Nacional
Unidade/Órgão Departamento de Farmácia		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO
Endereço Av. Prof. Lineu Prestes, 580 - 513A		Bairro Cidade Universitária	Cidade São Paulo - SP
Código Postal 05508900	Telefone (11) 3091-3677	Fax (11) 3091-8986	Email cepfcf@usp.br

Termo de Compromisso
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.
Nome: _____ — Assinatura
Data: ____/____/____

Vinculada

Nome HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo		CNPJ 60.448.040/0001-22	Nacional/Internacional Nacional
Unidade/Órgão Serviço de Queimaduras		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO
Endereço Rua Dr. Ovídio Pires de Campos N. 225		Bairro Cerqueira Cesar	Cidade São Paulo - SP
Código Postal 05403010	Telefone (11) 3069-6442	Fax (11) 3069-6442	Email cappesq@hcnet.usp.br

Termo de Compromisso
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares.
Nome: Dr. David de Souza Gomez
Diretor Técnico de Serviço de Saúde
Div. Cir. Plást. Queimaduras
CRM 35316 Matr. HC 19215

http://portal2.saude.gov.br/sisnep/pesquisador/folha_rosto.cfm?vcod=334822 26/4/2010

Anexo IV

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Monitoramento Plasmático de Antimicrobianos em Pacientes Queimados.**

PESQUISADOR : Dr. David de Souza Gomes

CARGO/FUNÇÃO: Diretor de Serviço INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA Nº35316

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO X RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses a partir da aprovação

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

O pesquisador responsável por este protocolo é o Prof. Dr David de Souza Gomes , também participarão deste estudo o Dr. Edvaldo Vieira, Dra. Cristina Sanches Giraud e Profa Dra Silvia Regina Cavani Jorge Santos.

1. **Justificativa e os objetivos da pesquisa:** Se o(a) senhor(a) ou pessoa por quem o Sr.(a) é responsável 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 anfotericina B, caspofungina, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, fluconazol, imipenem ou meropenem, linezolida, oxacilina, piperacilina/tazobactam, polimixina B ou E 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:** o senhor ou pessoa por quem o Sr.(a) é responsável receberá o antibiótico nas doses e nos momentos normalmente utilizados pelos pacientes com infecção devido a queimaduras. Serão coletadas no máximo seis amostras de sangue (1,5-2,0 mL por coleta) conforme segue: término da infusão, 2ª, 3ª, 4ª , 6ª hora e imediatamente antes da dose subseqüente. Será coletado através de cateter venoso (dispositivo que substitui a picada) volume total inferior a 15 mL de seu sangue 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 ou pessoa por quem o Sr.(a) é responsável 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. Este estudo deverá também futuramente beneficiar muito outros pacientes queimados.

5. **Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo**: neste caso, não há procedimentos alternativos, pois se trata de procedimento de escolha e o melhor para pacientes queimados com infecção, estes antibióticos, são os previstos no protocolo de tratamento de infecções com antimicrobianos em grandes queimados.

Além disto, garantimos que:

1. O Sr.(a) terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive esclarecer 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. Terá a confidencialidade, sigilo e privacidade garantidos.
4. Disponibilidade de assistência na DIVISÃO DE CIRURGIA PLASTICA - HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
6. Não existirão despesas pessoais para o Sr.(a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
7. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

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

Prof. Dr. David de Souza Gomez / Dr Edvaldo Vieira UTI Queimados

CIRURGIA PLASTICA – HCFMUSP – Fone (11) 3069-6470

Cristina Sanches Giraud – Telefone (11) 3091-2189 ou (11) 7684-9233

Silvia Regina Cavani Jorge Santos Telefone (11) 3091-2189 ou (11) 7379-2804

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo" **Monitoramento Plasmático de Antimicrobianos em Pacientes Queimados.**" Eu discuti com o Dr. **David de Souza Gomez**, sobre a minha decisão em participar nesse estudo e/ou em consentir que a pessoa sob minha tutela participe do estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

Anexo V

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

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

APENDICE

Quadro i (1/2) - Características individuais dos pacientes queimados investigados

Paciente	Sexo	IR	Idade (anos)	Peso (kg)	SCTQ (%)	Agente T/E	Lesão Inalatória + VM	DVA	Internação UTIQ dias	Desfecho clínico
1	M	0	41,0	58,0	10,5	1	0	0	39	1
2	M	0	53,0	70,0	28,0	1	1	1	14	1
3	M	0	45,0	85,0	58,0	1	1	1	20	0
4	M	0	62,0	70,0	29,5	0	1	1	29	1
5	F	0	26,0	70,0	62,0	1	1	1	25	0
6	M	0	22,0	70,0	49,0	1	1	1	30	1
7	M	0	21,0	60,0	67,0	1	1	1	38	0
8	M	0	31,0	75,0	19,0	1	1	1	18	1
9	M	0	60,0	80,0	22,0	1	0	1	13	1
10	M	0	19,0	70,0	8,5	0	0	0	13	1
11	M	0	29,0	70,0	55,0	1	1	1	65	1
12	M	0	30,0	100,0	13,0	1	0	0	29	1
13	M	0	62,0	45,0	17,5	1	0	0	135	1
14	F	0	26,0	60,0	26,5	1	1	1	24	1
15	M	0	71,0	60,0	9,0	1	0	0	12	1
16	M	0	56,0	80,0	65,5	1	1	1	7	0
17	M	0	40,0	80,0	20,0	1	1	1	21	1
18	M	0	64,0	80,0	15,0	1	1	1	30	1
19	M	0	47,0	75,0	30,0	1	1	1	23	1
20	M	0	38,0	70,0	4,0	0	0	0	27	1
21	F	0	79,0	80,0	15,0	1	1	0	41	0
22	M	1	28,0	60,0	12,0	1	0	0	51	1

Abreviaturas: M: masculino; F: feminino; SCTQ: superfície corporal total queimada; T: térmico (1); E: elétrico (0); IR: insuficiência renal (1); VM: ventilação mecânica; DVA: droga vasoativa (1): presença, (0): ausência; Desfecho clínico: (1) alta, (0) óbito; NAP: não aplicável; DP: desvio padrão da média.

Quadro ii (2/2) - Características individuais dos pacientes queimados investigados

Paciente	Sexo	IR	Idade (anos)	Peso (kg)	SCTQ (%)	Agente T/E	Lesão Inalatória + VM	DVA	Internação UTIQ dias	Desfecho clínico
23	M	0	22,0	75,0	31,5	1	1	1	28	1
24	M	1	31,0	85,0	49,1	1	1	1	70	0
25	M	0	21,0	72,0	32,5	1	1	1	49	1
26	M	1	33,0	80,0	42,5	1	1	1	50	0
27	F	0	28,0	57,0	87,0	1	1	1	16	1
28	M	0	30,0	66,0	36,0	1	0	1	20	1
29	F	0	43,0	43,0	14,0	1	0	0	8	0
30	M	0	82,0	68,9	18,0	1	0	0	7	1
31	M	0	31,0	90,0	55,0	1	1	1	6	0
32	M	1	42,0	69,0	85,0	1	0	1	19	0
33	M	0	35,0	73,3	40,0	1	0	1	7	0
34	F	0	32,0	51,0	15,0	1	0	1	14	0
35	M	0	24,0	85,0	43,0	1	0	1	76	1
36	M	0	63,0	65,0	25,0	1	1	1	12	0
37	F	0	18,5	69,0	30,0	1	1	1	39	1
38	M	0	38,5	65,0	20,0	1	1	0	16	0
39	M	0	35,0	75,0	56,0	1	0	1	27	0
40	M	0	57,2	63,0	36,0	1	0	1	31	1
41	F	0	30,5	60,0	42,0	1	0	1	36	0
42	F	1	72,0	60,0	12,3	1	1	1	20	0
Média/DP ou Somatóri	NAP	5	41±18	70±12	34±21	39	24	31	30±24	25

Abreviaturas: M: masculino; F: feminino; SCTQ: superfície corporal total queimada; T: térmico (1); E: elétrico (0); IR: insuficiência renal (1); VM: ventilação mecânica; DVA: droga vasoativa (1): presença, (0): ausência; Desfecho clínico: (1) alta, (0) óbito; NAP: não aplicável; DP: desvio padrão da média.

Quadro iii (1/2) - Perfil laboratorial e função renal dos pacientes

Parâmetro	Hb g/dL	HT %	PCR mg/L	Leucócitos Mil cel/mm^3	Suréia mg/dL	Scr mg/dL	CLcr mL/min
Valores de Referência	**8,7-9,8**	**27 – 31**	**< 0,5**	**4 - 11**	**10-50**	**0,50-0,90 (F)* 0,70-1,20 (M)**	**75-129 (F)* 85-137 (M)**
1	8,8	30	136	6180	19	0,51	156
2	12,0	38	203	17890	51	0,87	97
3	8,8	29	245	5940	65	0,63	178
4	9,3	30	178	9270	45	0,60	126
5	10,3	31	264	8920	78	1,04	107
6	8,3	25	94	17610	50	0,60	191
7	9,1	28	424	10040	63	0,75	132
8	12,4	38	256	8010	31	0,99	115
9	7,9	27	102	15480	64	0,71	125
10	8,5	26	193	12950	23	0,77	153
11	9,4	29	193	15830	72	0,96	112
12	6,6	22	211	15920	64	1,12	136
13	8,5	25	130	9890	45	0,73	67
14	8,6	26	81	14710	53	0,84*	141*
15	10,7	32	163	8170	35	0,53	108
16	7,8	25	359	5060	60	1,18	79
17	10,5	34	101	7500	35	0,48	231
18	13,3	42	280	5480	37	0,87	97
19	9,8	29	227	8810	51	0,98	99
20	9,4	29	86	9490	17	0,53	187
21	8,5	29	260	11390	62	0,60*	99*

Abreviaturas: Hb: hemoglobina; HT: hematócrito; PCR: proteína C reativa; Suréia: Uréia no sangue; Scr: Creatinina no sangue; CLcr: Clearance da creatinina; M: masculino; F: feminino. Fonte: Laboratório Central do Hospital das Clínicas – FMUSP/CLS's – NLCP Accreditations – PAML.

Quadro iv (2/2) - Perfil laboratorial e função renal dos pacientes

Parâmetro	Hb g/dL	HT %	PCR mg/L	Leucócitos Mil cel/mm^3	Suréia mg/dL	Scr mg/dL	CLcr mL/min
Valores de Referência	**8,7-9,8**	**27 – 31**	**< 0,5**	**4 - 11**	**10-50**	**0,50-0,90 (F)* 0,70-1,20 (M)**	**75-129 (F)* 85-137 (M)**
22	9,2	31	118	13780	122	2,36	40
23	7,7	24	143	18340	34	0,55	223
24	8,8	26	303	11850	198	4,10	31
25	9,1	28	223	7360	48	0,69	172
26	7,4	24	275	13660	137	5,07	23
27	8,0	24	188	9990	93	0,96*	92*
28	7,6	23	349	28300	67	0,81	125
29	7,7	24	270	13600	25	0,55*	105*
30	9,1	27	272	21750	127	1,16	48
31	10,4	30	401	17300	50	1,17	116
32	5,8	18	320	11960	133	2,07	45
33	6,5	20	470	6580	78	1,20	89
34	12,5	38	96	7780	43	0,62*	123*
35	7,1	21	230	13340	148	1,13	121
36	14,6	46	393	58930	127	1,11	63
37	8,4	26	63,4	12060	22	0,82	142
38	11,4	38	313	17620	84	1,20	76
39	7,2	21	320	15480	74	1,20	89
40	9,9	30	245	7200	58	1,02	71
41	9,7	30	254	6560	91	0,66*	138*
42	8,0	26	139	10370	127	2,50*	19*

Abreviaturas: Hb: hemoglobina; HT: hematócrito; PCR: proteína C reativa; Suréia: Uréia no sangue; Scr: Creatinina no sangue; CLcr: Clearance da creatinina; M: masculino; F: feminino. Fonte: Laboratório Central do Hospital das Clínicas – FMUSP/CLS's – NLCP Accreditations – PAML.