

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

THAIS VIEIRA DE CAMARGO

Controle terapêutico e abordagem farmacocinética-farmacodinâmica na avaliação da efetividade de meropenem em pacientes críticos pediátricos em choque séptico

São Paulo
2021

THAIS VIEIRA DE CAMARGO

Controle terapêutico e abordagem farmacocinética-farmacodinâmica na avaliação da efetividade de meropenem em pacientes críticos pediátricos em choque séptico

Versão original

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Prof.^a Dra. Silvia Regina Cavani Jorge Santos

São Paulo
2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

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

Bibliotecária responsável pela orientação de
catalogação da publicação: Marlene Aparecida
Vieira – CRB – 8/5.562

C172 c Camargo, Thais Vieira de
Controle terapêutico e abordagem farmacocinética
farmacodinâmica na avaliação da efetividade de meropenem em
pacientes críticos pediátricos em choque séptico/ Thais Vieira de
Camargo. -- São Paulo, 2021.
60 p.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia – Programa de
Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos.
Orientador: Santos, Silvia Regina Cavani Jorge

1 . Choque séptico. 2 . Grandes queimados. 3. Meropenem 1 g q8h
infusão estendida. 4. Abordagem PK/PD. 5 . Adolescentes *versus*
Adultos jovens. I . T. II. Santos, Silvia Regina Cavani Jorge.

CAMARGO, T. V. de. Controle terapêutico e abordagem farmacocinética-farmacodinâmica na avaliação da efetividade de meropenem em pacientes críticos pediátricos em choque séptico. 2021. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof.^a Dra. Silvia Regina Cavani Jorge Santos

Instituição: Universidade de São Paulo

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Ao trilhar o caminho para o mestrado, percebi uma longa viagem, que incluiu uma trajetória permeada por inúmeros desafios, tristezas, incertezas, alegrias e muitos percalços. Mas apesar do processo solitário a que qualquer investigador está destinado, este reúne a contribuição de várias pessoas, indispensáveis para encontrar o melhor rumo em cada momento da caminhada. Assim, este caminho só foi possível com o apoio, a energia e a força de várias pessoas, a quem dedico especialmente este projeto de vida.

À Professora Doutora Silvia Regina Cavani Jorge Santos, minha orientadora, que sempre incentivou, agradeço a orientação exemplar pautada por um elevado e rigoroso nível científico.

Agradeço ao Professor Dr. David de Souza Gomez, à Equipe Médica e à Equipe de Enfermagem da Unidade de Terapia Intensiva de Queimados, Divisão de Cirurgia Plástica Queimados – Instituto Central – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina – USP pela parceria, e em especial à toda dedicação aos pacientes.

Agradeço à Adriana Maria, do Laboratório Farmacocinética Clínica – FCF, que muito me auxiliou desde o início da minha caminhada, que foi para mim um grande desafio.

À minha família, em especial meu esposo e meus filhos, que ao longo destes anos me incentivaram para esta jornada.

Aos meus pais, que mesmo de longe, também caminharam comigo neste grande desafio.

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”.
Isaac Newton (CENTRO..., 2021)

RESUMO

CAMARGO, T. V. de. **Controle terapêutico e abordagem farmacocinética-farmacodinâmica na avaliação da efetividade de meropenem em pacientes críticos pediátricos em choque séptico**. 2021. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

O meropenem é prescrito na terapia das infecções graves causadas por *Enterobacteriaceae* (fermentadoras – EB) e *Non-Enterobacteriaceae* (não fermentadoras – NEB). Sabe-se que a farmacocinética está alterada no paciente em terapia intensiva durante o curso clínico do choque séptico. O racional do estudo foi investigar se o alvo terapêutico é atingido na dose recomendada para o meropenem após infusão estendida durante a terapia do choque séptico em grandes queimados adolescentes versus jovens adultos. Aprovação ética, registro CAAE 07525118.3.0000.0068; nenhum conflito de interesse declarado foi obtido de todos os autores. Incluíram-se 20 pacientes queimados (16M/4F) após o acidente pôr fogo/electricidade (16/4), com função renal preservada. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos – G1, 10 adolescentes; e G2, 10 adultos jovens. Na admissão, as características dos pacientes de G1/G2 foram: 16/25 anos, 60/70 kg, 40/34% superfície total corporal queimada, SAPS3 de 53/56, risco morte 23/7%, medianas. A lesão inalatória ocorreu em 13/20 pacientes na proporção de (5G1:8G2); a ventilação mecânica foi utilizada em 18/20 (9:9), e vasopressores foram exigidos em 15/20 (7:8), G1:G2. As culturas foram colhidas antes do início da terapia do choque séptico com meropenem 1 g q8h, infusão estendida de três horas. Duas coletas de sangue no platô foram realizadas (1,5 ml/cada), e a dosagem sérica do analito foi realizada por cromatografia líquida. Os parâmetros farmacocinéticos ($t(1/2)\beta$, Vd^{ss} , CLT) obtidos dos pacientes dos dois grupos foram comparados com os dados reportados em voluntários saudáveis. Na abordagem PK/PD, o novo alvo $100\%f\Delta T > CIM$ foi considerado possibilitando o cálculo do índice de efetividade ($\%f\Delta T > CIM$) para cada paciente; os biomarcadores foram monitorados durante o curso clínico do choque séptico. A microbiologia foi investigada nesses pacientes pelo isolamento de patógenos Gram-positivos e Gram-negativos com destaque para isolados de EB *K. pneumoniae* e NEB *P. aeruginosa* de susceptibilidade intermediária CIM 4 mg/L. Na fase precoce do choque séptico, ocorreram alterações da farmacocinética nos pacientes G1/G2 pela comparação com os dados reportados em voluntários saudáveis. Evidenciou-se diferença significativa entre grupos (G1/G2) relacionadas ao volume de distribuição (23/42 L, $p=0,0310$), e à meia-vida biológica (2,7/3,5 h, $p=0,0035$). Na mesma data da abordagem PK/PD realizada para cada paciente, os biomarcadores forneceram os dados, medianas para o PCR 140/185mg/L G1/G2, e leucograma: leucócitos $17/14 \times 10^3 \text{ cel/mm}^3$ e neutrófilos $14/12 \times 10^3 \text{ cel/mm}^3$. Os isolados de Gram negativos das culturas de sangue, urina e lavado bronco-alveolar registraram *E. cloacae*; *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae* (EB) e a *P. aeruginosa* (NEB). A cura clínica e microbiológica pelo meropenem ocorreu após a infusão estendida de 1 g q8h para todos os pacientes, considerando-se ainda os isolados de *K pneumoniae* e *P. aeruginosa*, sensibilidade intermediária, CIM 4 mg/L. As alterações na farmacocinética do meropenem significativas entre grupos não impactaram a cobertura do antimicrobiano no alvo terapêutico $100\%f\Delta T > CIM$ considerado. O desfecho clínico foi atingido para todos os pacientes (G1/G2) e a conduta médica durante o curso clínico do choque séptico foi guiada pelas culturas, biomarcadores, e a abordagem PK/PD que possibilitou o monitoramento em tempo real dos pacientes sépticos queimados em terapia intensiva.

Palavras-chave: Choque séptico. Grandes queimados. Meropenem 1 g q8h infusão estendida. Abordagem PK/PD. Adolescentes versus Adultos jovens.

ABSTRACT

CAMARGO, T. V. de. **Therapeutic Control and Pharmacokinetic Approach Pharmacodynamics in Assessing the Effectiveness of Meropenem in Critical Pediatric Patients in Septic Shock**. 2021. Dissertação (Mestrado em Farmaco e Medicamentos) – Faculdade de Ciencias Farmaceuticas, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, 2021.

Meropenem is largely prescribed to septic patients with severe infections caused by gram-negative nosocomial pathogens *Enterobacteriaceae* (fermenters – EB) and *Non-Enterobacteriaceae* (non-fermenters – NEB). Pharmacokinetics (PK) changes reported previously in burns could impact the desired outcome by physiopathology alterations during the systemic inflammatory response syndrome. The aim of the study was to investigate if the target is attained in septic burn patients' adolescents versus young adults receiving the same recommended meropenem dose regimen by extended infusion. Ethical approval register CAAE 07525118.3.0000.0068 was obtained; no conflicts of interest to declare were obtained from all authors. Burn patients (16M/4F) were included after the accident by fire or electricity (16/4). At admission and meropenem TDM, patients presented preserved renal function. Patients included were stratified in groups: G1: 10 adolescents, and G2: 10 young adults. Characteristics of patient's admission were: G1/G2 16/25 yrs, 60/70 kg ideal body weight, 40/34% total burn surface area, SAPS3 53/56 and 23/7% for the risk of death, medians. Inhalation injury occurred in 13/20 patients (5G1: 8G2, proportion); mechanical ventilation in 18/20 (9G1: 9G2), and vasopressors were required in 15/20 patients (7G1: 8G2) undergoing therapy of septic shock with meropenem 1 g q8h by extended 3hr infusion. Cultures were collected prior to the antimicrobial therapy starts. Only two blood samples were collected (1.5 ml/each) at the steady state level for drug serum measurements done by liquid chromatography. Pharmacokinetics (PK) parameters ($t_{(1/2)\beta}$, V_d^{ss} , CLT) from burn patients were compared with the results reported in healthy volunteers. A new target of 100% $f\Delta T > MIC$ was considered to evaluate patient's meropenem effectiveness; biomarkers were monitored since patient's admission and during the clinical course of septic shock. At the earlier period of the septic shock, it was demonstrated profound changes that occurred on the pharmacokinetics for both groups of burn patients by comparison with reference data from healthy volunteers. Additionally, significant difference between groups (G1/G2) related to volume of distribution (23/42 L, $p=0.0310$), and biological half-life (2.7/3.5 h, $p=0.0035$) was obtained. At the same period, blood was sampling for meropenem serum measurements; biomarkers monitored were expressed by medians: CRP140/185 mg/L G1/G2, WBC 17/14 X 10³ cells/mm³ and neutrophils 14/12 X 10³ cells/mm³. Total isolates of Gram-negative strains from cultures of blood, alveolar bronchus lavage, and urine were investigated; susceptible *Enterobacteriaceae* and *non-Enterobacteriaceae*, and strains of intermediate susceptibility were isolated. Clinical cure occurred for all patients by eradication of gram-negative strains up to MIC 4mg/L, considering *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*, MIC 4 mg/L. Target of 100% $f\Delta T > MIC$ was attained for all patients of both groups, in spite of meropenem PK significant changes between them, and desired outcome was reached. Finally, PK/PD approach based on drug serum monitoring done in real time is an important tool to assess drug effectiveness in ICU septic burn patients.

Keywords: Septic shock. Burn patients. Meropenem 1 g q8h extended infusion. PK/PD approach. Adolescents versus Young adults.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Porcentagem da superfície de área total queimada	17
Figura 2 – Características farmacocinéticas	22
Figura 3 – Método bioanalítico	32
Quadro 2 – Equações utilizadas na modelagem farmacocinética do meropenem	33
Gráfico 1 – Alvos PK/PD obtidos pela abordagem farmacocinética-farmacodinâmica: correlação <i>in vivo</i> X <i>in vitro</i> – curva de concentração do antimicrobiano no estado de equilíbrio <i>versus</i> tempo	34
Figura 4 – Dose diária, vale sérico e cobertura meropenem: cobertura do meropenem nas populações de pacientes investigados – dose 1 g q8h, infusão 3h	40
Figura 5 – Farmacocinética do meropenem e correlações lineares	41
Figura 6 – Estudo microbiológico do meropenem em pacientes grandes queimados.....	43
Figura 7 – Desfecho clínico do protocolo de estudo em grandes queimados: estudo de desfecho clínico para 20 pacientes classificados como grandes queimados recebendo terapia com meropenem após infusão de três horas na fase precoce do primeiro choque séptico	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Creatinina sérica: valores de referência com base na faixa etária	28
Tabela 2 – Dose empírica de meropenem recomendada na função renal preservada	29
Tabela 3 – Características demográficas dos pacientes investigados, n=20	36
Tabela 4 – Características da admissão da população de pacientes incluídos, n=20	37
Tabela 5 – Perfil laboratorial de biomarcadores na admissão dos pacientes.....	38
Tabela 6 – Biomarcadores no controle terapêutico do meropenem	39
Tabela 7 – Terapia empírica do choque séptico com o meropenem em queimados	40
Tabela 8 – Farmacocinética do meropenem após infusão estendida, 1 g q8h: terapia empírica do choque séptico, dados populacionais	42
Tabela 9 – Desfecho clínico dos pacientes queimados em terapia intensiva	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\%f\Delta T > CIM$	Porcentagem do intervalo de dose, em que a fração livre permanece acima da concentração inibitória mínima do patógeno isolado
τ	“tau” (Intervalo de dose na terapia de doses múltiplas)
$ASC^{SS\tau}$	Área sob a curva no estado de equilíbrio no intervalo de dose
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAPPESQ	Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa
CIM	Concentração inibitória mínima
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
Cl _{cr}	<i>Clearance</i> da creatinina
CL _T	Depuração total corporal
F	Feminino
HIV	Vírus de imunodeficiência humana
IMC	Índice de massa corpórea
IQ	Interquartil
IRA	Insuficiência renal aguda
kel	Taxa de eliminação
LID	Limite de detecção
LIQ	Limite inferior de quantificação
LN	Logaritmo natural neperiano
M	Masculino
NAP	Não aplicável
ND	Não determinado
O ₂	Oxigênio
PCR	Proteína c-reativa
pH	Potencial hidrogênio
PK/PD	Farmacocinética-Farmacodinâmica
PTA	Porcentagem de atingir o alvo terapêutico
SCQT	Superfície corpórea total queimada
Scr	Creatinina sérica
SFB	Soro fetal bovino
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
$t_{(1/2)\beta}$	Meia-vida biológica de eliminação
TBSA	<i>Total Burn Surface Area</i> – Superfície total corpórea queimada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
tid	<i>Time inter dose</i> (Intervalo de dose)
T _{inf}	Tempo de infusão
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTI-Q	Unidade de Terapia Intensiva – Queimaduras
V _d ^{SS}	Volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio
WHO	<i>World Health Organization</i> – Organização Mundial da Saúde

LISTA DE SÍMBOLOS

cm	centímetro
μg	micrograma
μl	microlitro
μM	micromolar
μm	micrômetro
g	grama
G	força-G (Unidade de força centrífuga relativa)
h	hora
k ₀	taxa de infusão
kg	quilograma
L	litro
m ²	metro ao quadrado (unidade de superfície)
mg	miligrama
min	minutos
mL	mililitros
mm	milímetro
mm ³	milímetro cúbico (unidade de volume)
°C	grau Celsius
rpm	rotações por minuto

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	ESTRUTURA QUÍMICA E PROPRIEDADES DO MEROPENEM	14
1.2	QUEIMADURAS	15
1.3	MONITORAMENTO TERAPÊUTICO	19
1.4	ALTERAÇÕES DA FARMACOCINÉTICA NO CHOQUE SÉPTICO EM PACIENTES GRAVES	20
1.5	ABORDAGEM PK/PD	22
1.6	EFETIVIDADE E ALVO PK/PD PARA O MEROPENEM	23
2	OBJETIVOS	25
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	25
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	25
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	25
3.1	ETAPA CLÍNICA	25
3.2	TIPOS DE COMPARAÇÃO E DESFECHOS	30
3.3	ETAPA ANALÍTICA: FLUXOGRAMA	32
3.4	ETAPA ESTATÍSTICA	32
4	RESULTADOS	36
4.1	CASUÍSTICA	36
4.2	PERFIL LABORATORIAL DE BIOMARCADORES NA ADMISSÃO	37
4.3	DOSE DIÁRIA E REGIME DE DOSE, NÍVEIS SÉRICOS DE MEROPENEM	39
4.4	COBERTURA DO MEROPENEM APÓS DOSE 1 G Q8H POR MEIO DE INFUSÃO ESTENDIDA	40
4.5	ALTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS DURANTE A FASE PRECOCE DO CHOQUE SÉPTICO	41
4.6	MICROBIOLOGIA DOS ISOLADOS COM SUSCEPTIBILIDADE AO MEROPENEM	42
4.7	DESFECHO CLÍNICO DOS PACIENTES QUEIMADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	44
5	DISCUSSÃO	45
6	CONCLUSÃO	49
	REFERÊNCIAS	51
	ANEXO	58

1 INTRODUÇÃO

1.1 ESTRUTURA QUÍMICA E PROPRIEDADES DO MEROPENEM

O meropenem, indicado para administração endovenosa, é um antimicrobiano carbapenêmico com largo espectro de ação. Está registrado como MERREM® e MERONEM® pela AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington DE, EUA, e é distribuído pela AstraZeneca, São Paulo, Brasil, sendo fabricado por Sumitomo Dainippon Pharma, Oita City, Japão.

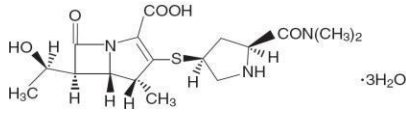
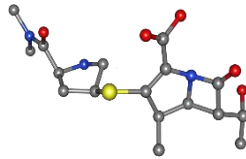
Na forma farmacêutica injetável, apresenta características de pó cristalino, cor branca ou amarelo pálido. A formulação é preparada para administração sistêmica pela solubilização do liofilizado no diluente (solução de fosfato monobásico de potássio, 5%) que acompanha a formulação da embalagem; a solução final evidencia coloração amarelo pálido ou incolor (UNITED STATES OF AMERICA, 2013).

Na farmacocinética do meropenem, observamos que aproximadamente 70% da dose administrada por via intravenosa é recuperada como meropenem inalterado na urina ao longo de 12 horas, após as quais pouca excreção urinária adicional é detectável. As concentrações urinárias de meropenem em excesso de 10 ug/mL são mantidas por até cinco horas após uma dose de 500 mg. Meropenem é distribuído na maioria dos tecidos e fluidos corporais, incluindo mucosa brônquica, pulmão, bile, tecido ginecológico (endométrio, miométrio, ovário, colo uterino, trompa de Falópio), músculos, válvulas cardíacas, pele, fluido intersticial e peritoneal e LCR. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 2%. A droga é parcialmente metabolizada em pelo menos um metabólito microbiologicamente inativo. Cerca de 70% de uma dose IV é eliminada na urina como fármaco inalterado por secreção tubular e filtração glomerular (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021).

No final de uma infusão intravenosa de 30 minutos de uma dose única de meropenem para injeção (IV) em voluntários sadios, as concentrações plasmáticas máximas médias de meropenem são aproximadamente 23 ug/mL (intervalo 14-26) para a dose de 500 mg e 49 ug/mL (intervalo 39-58) para a dose de 1 g. Uma injeção intravenosa de meropenem em voluntários sadios resulta, em cinco minutos, em concentrações plasmáticas máximas médias de aproximadamente 45 ug/mL (intervalo 18-65) para a dose de 500 mg e 112 ug/mL (intervalo 83-140) para a dose de 1 g. Após doses intravenosas de 0,5 g, as concentrações plasmáticas médias de meropenem geralmente diminuem para aproximadamente 1 µg/mL seis horas após a administração (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021).

O meropenem não apresenta acúmulo plasma quando é administrado no regime de dose de 0,5 g q8h ou mesmo 1 g q6h em voluntários sadios com função renal preservada. Dessa forma, quando excretado, o metabolismo se faz de forma inalterada. Existe um metabólito do meropenem que é microbiologicamente inativo. A meia-vida plasmática do meropenem é de aproximadamente 1 hora em adultos com função renal normal e 1,5 horas em crianças de 3 meses a 2 anos de idade. A meia-vida plasmática é aumentada e a depuração do medicamento é diminuída em pacientes com insuficiência renal (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021).

Quadro 1 – Meropenem: propriedades físico-químicas

Nome IUPAC	(4R,5S,6S)-3-[(3S,5S)-5-(dimethylcarbamoyl) pyrrolidin-3-yl]sulfanyl-6- [(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2- carboxylic acid
Fórmula molecular	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₅ S
Peso molecular	383.46 g/mol
LogP	-0.6
Solubilidade	5.63e+00 g/L
Conformação 2D	
Conformação 3D	

Fonte: National Library of Medicine (2020).

1.2 QUEIMADURAS

A queimadura é definida como uma lesão que ocorre na destruição das células da pele e de outros tecidos. Pode ser causada por eletricidade, abrasão, escaldadura de líquidos quentes, pelas chamas do fogo, e por sólidos quentes nas queimaduras de contato. Também são consideradas as lesões causadas por radiação, radioatividade e eletricidade (alta tensão), desgaste ou fricção e contato com substâncias químicas (WHO, 2014).

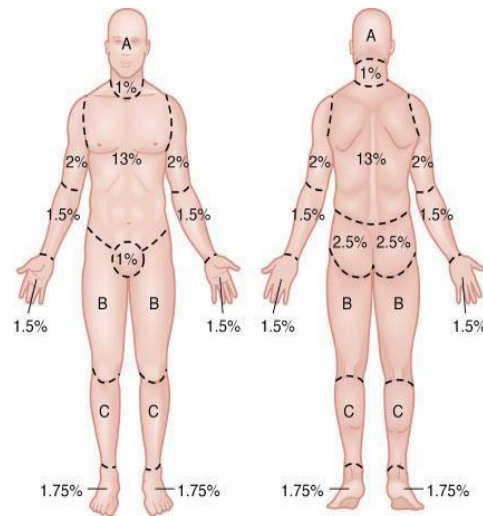
1.2.1 Epidemiologia

A queimadura é o trauma destrutivo mais comum à pele. Constitui um problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de morbidade e morte de adultos, e principalmente de crianças. A estimativa de mortes por ano causada por esse tipo de trauma está em de 180 mil, sendo a maioria oriunda de países de baixa ou média renda. Em casos de lesões não fatais, as principais causas de morbidade e mortalidade são hospitalização prolongada, desfiguração, invalidez e sequelas de trauma. Nos Estados Unidos segundo a American Burn Association (ABA) em 2016 registrou 3275 óbitos por queimaduras com lesão inalatória, sendo 2745 óbitos decorrentes de incêndios residenciais e 310 óbitos relacionados à acidente de veículos. Desta forma, 490 mil pacientes queimados foram em busca de atendimentos na América do Norte, sendo que 40 mil foram hospitalizados e 30 mil foram distribuídos em grandes centros de atendimento a queimados (WHO, 2018; GREENHALGH, 2019).

Já no Brasil, apesar da subnotificação de casos, estima-se que cerca de um milhão de acidentes por queimaduras ocorra a cada ano, dos quais cerca de 10% exigem internação hospitalar; 2,5% dos pacientes direta ou indiretamente relacionados à lesão vão à óbito. Desta forma as crianças se tornam as mais propícias a sofrerem as lesões por queimaduras, sendo desta forma a décima primeira causa de morte e a quinta causa mais comum de lesões sem morte. Com isto, os sobreviventes apresentam sequelas físicas e mentais profundas ao longo da vida. Assim o tratamento quando administrado com base na gravidade da queimadura avaliando extensão e a profundidade da área queimada possibilita a ocorrência de danos ao trato respiratório superior (OTHMAN; KENDRICK, 2010; PADUA *et al.*, 2017).

A superfície queimada, em pacientes pediátricos, deve ser estimada de acordo com o gráfico de Lund & Browder. Para uma avaliação precisa de área queimada, podem se compensar as mudanças na forma do corpo com a idade, para que se possa avaliar com precisão a área de queimaduras em crianças. É muito importante expor e avaliar toda a queimadura. Durante o processo de avaliação, o ambiente deve ser mantido aquecido e pequenos pedaços de pele devem ser expostos em sequência com o objetivo de reduzir a perda de calor. A pele pigmentada pode ser difícil de ser avaliada, caso em que pode ser necessário remover todas as camadas epidérmicas soltas para se calcular o tamanho da queimadura (HETTIARATCHY; PAPINI, 2004).

Figura 1 – Porcentagem da superfície de área total queimada



ÁREA	IDADE 0	1	5	10	15	ADULTO
A = ½ de cabeça	9 ½	8 ½	6 ½	5 ½	4 ½	3 ½
B = ½ de uma coxa	2 ½	3 ½	4	4 ½	4 ½	4 ¾
C = ½ de uma perna	2 ½	2 ½	2 ¾	3	3 ¼	3 ½

Fonte: Adaptado de Hettiaratchy e Papini (2004).

As queimaduras que afetam a camada mais externa da pele (a epiderme) são classificadas como queimaduras superficiais (de primeiro grau), a pele torna-se avermelhada e o tempo de duração da dor é limitado. Já as queimaduras de espessura local (de segundo grau) são dolorosas, requerem curativo e cuidados com a ferida, como também podem causar a formação de cicatrizes; entretanto, não requerem cirurgia. Em decorrência da destruição parcial dos receptores de dor, são menos dolorosas e secas, exigem cirurgia e deixam cicatrizes. Quanto às queimaduras de espessura total (de terceiro grau), estas se espalham por toda a derme. Geralmente não são dolorosas, por causarem danos às terminações nervosas, e exigem proteção contra infecções. A menos que sejam muito pequenas, estas requerem tratamento cirúrgico (JESCHKE *et al.*, 2020).

O termo *lesão de quarto grau* é usado para descrever queimaduras que danificam estruturas mais profundas, como fáscia, músculos e ossos. A lesão por inalação é causada pela aspiração de gases tóxicos que produzem uma série de reações respiratórias e fisiológicas prejudiciais. Entre os possíveis danos, por exemplo, está a redução do transporte de muco, o que dificulta a limpeza das vias aéreas e favorece infecções. Além disso, a produção reduzida de surfactantes pode causar colapso alveolar e atelectasia, obstrução das vias aéreas e necessidade de ventilação mecânica. Esse tipo de lesão contribui significativamente para o aumento da morbiletalidade relacionada às queimaduras (BITTNER *et al.*, 2015).

Mudanças fisiológicas causadas por queimaduras com mais de 25% de extensão da superfície corporal total da queimadura na resposta inflamatória sistêmica levam à instabilidade hemodinâmica e a alterações na farmacocinética e farmacodinâmica dos antimicrobianos hidrofílicos, agravadas pelo choque séptico e condição crítica do paciente.

1.2.2 Infecções e mortalidade do paciente crítico

A gravidade e profundidade das queimaduras aumentam a incidência de infecções causadas por patógenos hospitalares (BLANCHET *et al.*, 2008; YANG *et al.*, 2009; NORBURY *et al.*, 2016). A destruição da integridade da barreira, o processo de cicatrização das queimaduras, a hospitalização prolongada e a existência de imunossupressão fazem com que os pacientes com queimaduras extensas se tornem facilmente alvos de colonização microbiana (bactérias e fungos). Em comparação com feridas cirúrgicas de pós-operatórios, a incidência de infecções é maior, demonstrando dessa forma que as complicações nas queimaduras graves se tornam a principal causa de morbidade e óbito desses pacientes. Pesquisadores averiguaram que 75% da mortalidade associada à lesão por queimaduras estão relacionadas à presença de infecção grave em condições críticas (OWLIA *et al.*, 2012; LACHIEWICZ *et al.*, 2017; BHARWANA *et al.*, 2016).

As infecções de maior gravidade causadas por patógenos Gram-negativos justificam a alta mortalidade desses pacientes, com destaque para a *Klebsiella pneumoniae* (*Enterobacteriaceae* fermentadoras) e a *Pseudomonas aeruginosa* (*Non-Enterobacteriaceae* não fermentadores). Quando os pacientes críticos em terapia intensiva contra infecções graves causadas por patógenos hospitalares recebem beta-lactâmicos de amplo espectro em médio prazo, como a piperacilina-tazobactana (TAZOCIN®) ou o meropenem (MERONEM®), pode ocorrer apenas erradicação das cepas susceptíveis, fator facilitador do desenvolvimento e seleção de mutantes, que viria a justificar o óbito pela emergência bacteriana (BAHEMIA *et al.*, 2015; VAN DUIN *et al.*, 2016).

Gaieski *et al.* (2010) e Rhodes *et al.* (2017) enfatizam que, no processo clínico de choque séptico, a mortalidade de pacientes graves ocorre por diversos fatores. Os autores ressaltam que o uso de agentes antibacterianos corretos e o início precoce do tratamento reduzem a mortalidade de modo significativo. Além disso, a remoção do tecido necrótico, o fornecimento suficiente de sangue e oxigênio e o bom suporte nutricional à área lesada são considerados procedimentos essenciais (GAIESKI *et al.*, 2010; RHODES *et al.*, 2017).

1.3 MONITORAMENTO TERAPÊUTICO

Durante a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), a lesão térmica pode alterar a farmacocinética dos antimicrobianos hidrofílicos em pacientes na unidade de terapia intensiva. A distribuição dessas drogas e as diferenças registradas durante o processo de eliminação tornam difícil estabelecer um regime de dosagem ideal, porque os níveis séricos são geralmente mais baixos do que o necessário para se atingir os objetivos terapêuticos em pacientes que mantêm ou aumentam a função renal por meio do uso de vasopressores. Portanto, na presença de vasopressores durante a ressuscitação com volume, a prescrição da dose empírica recomendada pode causar falha no processo de tratamento. Em um estudo para monitorar o plano de tratamento de infecção nosocomial, foi relatado que 73% dos pacientes em terapia intensiva com choque séptico não atingiram a meta de tratamento com base na dose de β -lactâmicos séricos e, portanto, não atenderam às expectativas de resultados clínicos (ROBERTS; HOPE; LIPMAN, 2010).

Giuliano, Haase e Hall (2010) acreditam que a causa do problema é a falta de investimento no monitoramento desses soros β -lactâmicos de primeira linha em hospitais terciários, o que está relacionado à prescrição de dose empírica recomendada para pacientes com sepse na UTI. Portanto, as mudanças de prescrição relacionadas à terapia antimicrobiana, e até mesmo a escala de medicamentos alternativos selecionados por outro medicamento, são orientadas pelo desenvolvimento clínico e pelas culturas, bem como pela creatinina sérica e dose sérica relacionada à dose prescrita. A proteína C reativa (CRP) é um biomarcador convencional de inflamação. Portanto, segundo os autores, a falta de suporte laboratorial para os níveis séricos de antimicrobianos impedia a equipe médica de aperfeiçoar a terapia do choque séptico em tempo real. Como o índice de predição da efetividade é estimado e comparado ao alvo PK/PD dependente do nível sérico, não foi possível estimar a cobertura do agente terapêutico selecionado contra o patógeno isolado (GIULIANO; HAASE; HALL, 2010).

Elligsen *et al.* (2011) também consideram imperativo que os hospitais terciários invistam na implantação da rotina para suporte à terapia das infecções hospitalares com base no monitoramento dos níveis séricos, seguido da abordagem PK/PD para os agentes anti-infecciosos de administração sistêmica prescritos aos pacientes em terapia intensiva. Os autores destacam ainda a relevância das culturas, não apenas pelo isolamento do patógeno, mas também pela realização do teste de susceptibilidade do patógeno isolado ao agente terapêutico escolhido como guia de conduta da equipe médica para se garantir a cura da infecção, prevenindo-se a seleção de mutantes e o óbito na UTI (ELLIGSEN *et al.*, 2011). Finalmente, se o nível sérico

reduzido do antimicrobiano circulante não é suficiente para atingir o alvo, ocorrerá falha terapêutica, uma vez que a terapia não individualizada promoverá a erradicação apenas de cepas suscetíveis, seleção de mutantes mais agressivos ou mesmo multirresistentes (ABDULL-AZIZ *et al.*, 2016). Em contrapartida, Carlier *et al.* (2015) enfatizam que até o momento os níveis séricos do antimicrobiano nos pacientes sépticos não têm sido monitorados rotineiramente nas UTIs, fato extremamente preocupante em razão das consequências aos pacientes de alto risco durante o curso clínico do choque séptico (CARLIER *et al.*, 2015).

1.4 ALTERAÇÕES DA FARMACOCINÉTICA NO CHOQUE SÉPTICO EM PACIENTES GRAVES

O estudo farmacocinético de agentes anti-infecciosos de administração sistêmica inclui a medida dos processos de distribuição e de eliminação. Após infusão intermitente ou estendida desses agentes hidrofílicos, espera-se que a taxa de eliminação dependa de um processo cinético de primeira ordem. É importante destacar que fármacos hidrofílicos são eliminados fundamentalmente por excreção renal, sendo, portanto, insignificante e independente da albuminemia sua taxa de ligação às proteínas do plasma (YIN *et al.*, 2018; ARNAU-BARRÉS *et al.*, 2019).

As constantes farmacocinéticas são estimadas com base nos níveis séricos do antimicrobiano no decurso do tempo, obtidos pela coleta de amostras seriadas. Os parâmetros farmacocinéticos relacionados à perda de dose administrada por meio do processo de eliminação serão medidos pela taxa de eliminação, meia-vida biológica e depuração total corporal; nesse modelo aplicado no estudo, a distribuição será expressa pelo volume aparente de distribuição (DIPIRO *et al.*, 2010).

Embora a farmacocinética de agentes hidrofílicos ou lipofílicos permaneça inalterada em indivíduos hígidos, reporta-se na literatura que durante o curso clínico do choque séptico vão ocorrer alterações farmacocinéticas nos pacientes de UTI, sendo as alterações registradas dos agentes hidrofílicos superiores comparadas àquelas que ocorrem com os agentes lipofílicos pelas diferentes vias de eliminação. Na distribuição de agentes hidrofílicos pela partição sangue: o tecido está geralmente limitado ao espaço extracelular do sistema extravascular. Desse modo, a concentração sérica se reduz à medida que aumenta o extravasamento de fluido pela lesão do endotélio, consequência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). Logo, os aumentos que ocorrem na função renal desses pacientes decorrentes do choque séptico pelo uso de medicamentos vasopressores como a noradrenalina, a vasopressina ou até a

adrenalina devem acelerar a depuração renal de agentes hidrofílicos, resultando na diminuição do nível sérico, com impacto na cobertura de antimicrobianos hidrofílicos (ROBERTS; LIPMAN, 2009).

1.4.1 Aumento do volume de distribuição

O choque séptico caracteriza-se por vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e edema (HOSEIN; UDY; LIPMAN, 2011). Dessa forma, quando há a liberação de endotoxina por bactérias ou fungos durante o processo de infecção, isso pode estimular a liberação de biomarcadores inflamatórios que atuam no endotélio vascular, levando à vasoconstrição ou à vasodilatação, o que pode aumentar ou diminuir a permeabilidade capilar e até mesmo causar danos endoteliais (ROCK *et al.*, 2010; CHEN *et al.*, 2017).

Em decorrência do estresse fisiológico que ocorre durante o choque séptico, espera-se que a farmacocinética de beta-lactâmicos hidrofílicos sofra alterações nos pacientes adultos e pediátricos. Portanto, à medida que a meia-vida biológica se prolonga, a distribuição aparente aumenta (GONÇALVES-PEREIRA *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2015).

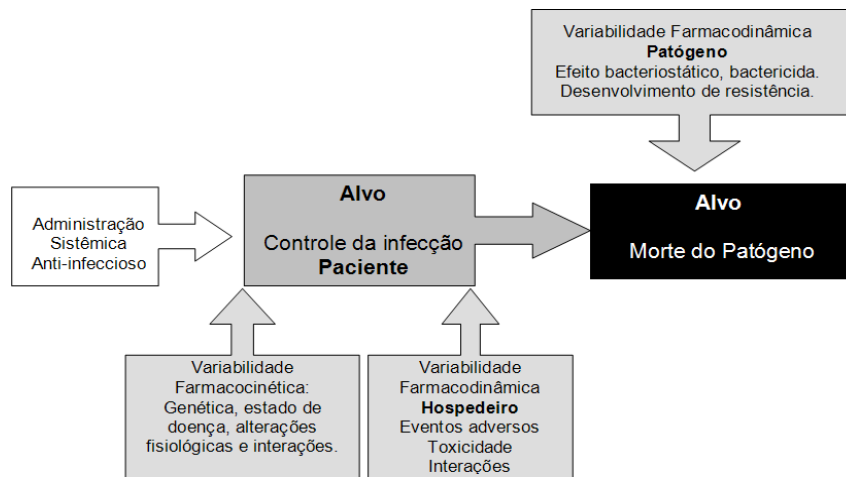
A hipotensão é um fenômeno comum em pacientes graves de UTI para o choque hipovolêmico de difícil reidratação. Nesse sentido, a administração sistêmica de cristalóide é uma opção de tratamento relacionada à resposta do paciente à administração de fluidos. Conseqüentemente, o aumento do índice cardíaco e da perfusão renal resulta no acréscimo da taxa de filtração glomerular e, portanto, na depuração total corporal (HOBBS *et al.*, 2015; CARRIÉ *et al.*, 2018; JACOBS *et al.*, 2018). No entanto, em caso de internação prolongada e deterioração do quadro clínico de pacientes com alto risco de morte, ocorre disfunção de órgãos-alvo, como coração, fígado e rins, levando à falência de múltiplos órgãos. Nessa situação, os pacientes são avaliados na UTI pelo escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).

Adicionalmente, é importante destacar que a insuficiência renal tem impacto significativo e direto na farmacocinética dos antimicrobianos hidrofílicos, o que está relacionado à redução do *clearance* sistêmico. Isso inclui insuficiência renal aguda (IRA) e insuficiência renal crônica (IRC). A insuficiência renal pode progredir para a perda de função e necessidade de terapia renal substitutiva (TRS). A insuficiência renal aguda (IRA) é uma complicação comum em pacientes com choque hipovolêmico na UTI, especialmente durante o choque séptico (ZARBOCK; GOMEZ; KELLUM, 2014; ALOBAIDI *et al.*, 2015; POSTON; KOYNER, 2019).

1.5 ABORDAGEM PK/PD

O método PK/PD pode associar a curva farmacocinética com a intensidade de resposta determinada pela farmacodinâmica, com base na curva de decaimento da concentração sérica ao longo do tempo após a infusão da dose, descrevendo assim quantitativamente a relação dose/exposição/resposta. Então, após o regime de dosagem na população do estudo, os resultados da definição do modelo PK/PD levaram à descrição dos efeitos desejados/prejudiciais em relação ao tempo. Após a infusão de agentes antimicrobianos no paciente, as mudanças na farmacocinética e na farmacodinâmica, bem como na microbiologia do patógeno, são representadas por um diagrama esquemático das características farmacocinéticas no paciente, considerando sua sensibilidade aos agentes terapêuticos. O objetivo é atingir o alvo PK/PD recomendado para garantir a erradicação de patógenos e viabilizar a cura das infecções nos pacientes (hospedeiro patógeno) por meio dos efeitos farmacodinâmicos dos antimicrobianos nos receptores bacterianos, promovendo assim a morte dos patógenos suscetíveis, conforme descrito na Figura 2 a seguir.

Figura 2 – Características farmacocinéticas



Fonte: Adaptado de Sanches-Giraud, Gomez e Santos (2013).

O modelo PK/PD pode prever e/ou descrever os efeitos da farmacodinâmica ao longo de um período. Depois que o modelo de predição estiver corretamente estabelecido, pode ser usado para orientar o plano de dose inicial e o ajuste de dose de populações-chave de pacientes. Eles podem adicionar evidências para a certeza da tomada de decisão, de modo a oportunizar uma melhor compreensão dos resultados clínicos relacionados ao benefício (MULLER; THEURETZBACHER; MOUTON, 2015; ONUFRACK; FORREST; GONZALEZ, 2016).

A previsão da eficácia antibacteriana em termos de cobertura de medicamentos contra patógenos suscetíveis leva em consideração as particularidades farmacocinéticas relativas ao paciente e as características farmacodinâmicas relacionadas ao patógeno no método farmacocinético-farmacodinâmico. Esse método vai variar de acordo com o tipo de agente antimicrobiano. Nesse caso, a aplicação do modelo PK/PD correlacionará as características farmacocinéticas do meropenem (medida *in vivo*) com a sensibilidade do microrganismo ao agente terapêutico, expresso como a concentração inibitória mínima (CIM) (medida *in vitro*), a fim de se obter um índice de previsibilidade do efeito bactericida sobre os patógenos.

1.6 EFETIVIDADE E ALVO PK/PD PARA O MEROPENEM

Meropenem é um beta-lactâmico de amplo espectro do grupo dos carbapenêmicos, sendo agente de primeira linha na terapia empírica de infecções graves em pacientes de UTI. Desde a aprovação do produto MERREM®, em 1996, como recomendado de forma geral para todos os beta-lactâmicos, a empresa farmacêutica AstraZeneca Pharmaceuticals LP indicou inicialmente em bula a dose diária de 2 g no regime 0,5 g q6h, administrada por infusão intermitente de 0,5 h aos pacientes adultos em terapia intensiva. Utilizou-se o alvo PK/PD de $40\%f\Delta T > CIM$ proposto por Ikawa *et al.* (2008) para a cobertura contra patógenos Gram-negativos suscetíveis, CIM até 2 mg/L, famílias de *Enterobacteriaceae* (EB) e de *Non-Enterobacteriaceae* (NEB). Dessa forma, inúmeros protocolos foram conduzidos com o novo carbapenêmico na terapia das infecções sistêmicas no regime de 0,5 g q6h, utilizando aquele alvo PK/PD com a cobertura garantida contra patógenos EB-BNF até CIM 2 mg/L (CHEATHAM *et al.*, 2008; IKAWA *et al.*, 2008; MAGLIO *et al.*, 2003; MOHR III, 2008).

Como já ocorre para outros beta-lactâmicos, como a ampicilina-subactana e a piperacilina-tazobactana, o meropenem foi recomendado para tratar infecções graves em pacientes sépticos na unidade de terapia intensiva (LANGAN *et al.*, 2014; DE WAELE *et al.*, 2014; SILVA JUNIOR *et al.*, 2017b).

Entretanto, cumpre destacar que o alvo PK/PD proposto para o meropenem não garantiu a cobertura contra patógenos mutantes de gram-negativos tanto EB como BNF, de susceptibilidade intermediária, CIM 4 mg/L.

Como o regime de 2 g de meropenem ao dia por meio de infusão intermitente contribuiu para o desenvolvimento de resistência bacteriana, um novo regime de dose foi sugerido para se atingir a efetividade do carbapenêmico. Dessa forma, Gonçalves Pereira *et al.*, (2014) desenvolveram estudos controlados conduzidos em pacientes sépticos em terapia intensiva

utilizando a dose de 3 g diárias, no novo regime de dose 1 g q8g, baseado no alvo PK/PD proposto anteriormente (IKAWA *et al.*, 2008; GONÇALVES-PEREIRA *et al.*, 2014).

Mais recentemente, Silva Junior *et al.* (2017a) compararam o regime de 1 g q8h (3 g/dia) proposto por Gonçalves-Pereira *et al.* (2014) com a terapia de choque séptico de queimados após infusão intermitente de 0,5 hora versus infusão estendida de três horas. Os autores discutem sobre 2 mg/L baseado no alvo PK/PD $60\%f\Delta T > CIM$ (SILVA JUNIOR *et al.*, 2017a).

Sabe-se que a efetividade do meropenem depende do tempo em que o patógeno é exposto ao agente antimicrobiano. Desse modo, o alvo PK/PD será expresso pela porcentagem relativa ao período decorrido entre a administração de infusões consecutivas, em que o nível sérico da fração livre se mantém acima da concentração inibitória mínima (CIM), considerada bactericida para o patógeno Gram-negativo. O índice de efetividade para o meropenem é estimado, portanto, por meio da expressão $\%f\Delta T > CIM$.

O desenvolvimento de resistência ao antimicrobiano pela seleção de mutantes de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa* dentre as *Non-Enterobacteriaceae* (NEB) foi descrito inicialmente por Baquero, Martinez e Canton (2008), e mais recentemente justificado por Abdul-Aziz *et al.* (2016), em decorrência do grande número de prescrições, tratamentos de longo prazo e falta de dosagem sérica durante o curso do choque séptico em pacientes graves em terapia intensiva (BAQUERO *et al.*, 2008; ABDUL-AZIZ *et al.*, 2016).

Dessa forma, a pressão pela busca de novo alvo terapêutico efetivo, que evitasse o desenvolvimento de resistência aos agentes beta-lactâmicos prescritos nas infecções causadas por patógenos hospitalares susceptíveis, foi fundamental para a realização de novos estudos controlados conduzidos em pacientes sépticos.

Segundo Ikawa *et al.* (2008), o alvo PK/PD $40\%f\Delta T > CIM$ foi alterado para $60\%f\Delta T > CIM$. Posteriormente, Abdul-Aziz *et al.* (2016) sugerem o alvo aumentado para $100\%f\Delta T > CIM$. Tal fato se justifica a superioridade do regime de dose de 1 g qh8, administrado por meio da infusão estendida no alvo PK/PD $100\%f\Delta T > CIM$ para o meropenem, a fim de garantir a cobertura dos patógenos nosocomiais, *Enterobacteriaceae* e *Non-Enterobacteriaceae* $CIM > 2$ mg/L (IKAWA *et al.*, 2008; GONÇALVES-PEREIRA *et al.*, 2014; ABDUL-AZIZ *et al.*, 2016).

Até o momento, não se registrou nenhum estudo sobre a administração da dose recomendada de 1 g q8h de meropenem por meio de infusão estendida, durante três horas, no alvo PK/PD ($100\%f\Delta T > CIM$) considerado, conduzido em pacientes classificados como grandes queimados. Esta pesquisa se propõe, desse modo, a investigar grandes queimados

adolescentes versus adultos jovens no que concerne à efetividade do antimicrobiano pela dosagem sérica seguida da abordagem PK/PD.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a efetividade do beta-lactâmico meropenem contra patógenos hospitalares susceptíveis à administração desse antimicrobiano na dose recomendada, 1 g q8h, por infusão estendida de três horas, em pacientes críticos classificados como grandes queimados adolescentes *versus* adultos jovens em terapia intensiva por meio da abordagem farmacocinético-farmacodinâmica (PK/PD).

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Desfecho farmacocinético por meio da estimativa dos parâmetros taxa de eliminação, meia vida biológica, depuração total corporal e volume de distribuição, e avaliação das alterações farmacocinéticas na fase precoce do choque séptico nos pacientes, ante os dados de referência reportados em voluntários sadios.
- b) Desfecho farmacodinâmico avaliado com base na microbiologia dos patógenos isolados e sua susceptibilidade para fins de prognóstico favorável de desfecho clínico.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 ETAPA CLÍNICA

O estudo foi efetuado em três etapas, a clínica, a analítica e a estatística. A etapa clínica foi realizada na Unidade de Terapia Intensiva de Queimados/UTI-Q, Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC FMUSP), localizada no 8.º andar do Instituto Central, situado à Avenida Enéas de Carvalho Aguiar, 255, São Paulo-SP, Brasil. As demais etapas, analítica e estatística, foram realizadas no Centro de Farmacocinética Clínica do Laboratório de Farmacologia

Terapêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, Bloco 13B, 1.º piso, situado à Avenida Professor Lineu Prestes, 580, campus da Capital.

3.1.1 Aspectos éticos

O presente protocolo de estudo foi inserido na Plataforma Brasil e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas (FMUSP CAPPESQ HC FMUSP) sob registro CAAE 07525118.3.0000.0068.

O termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) foi obtido do representante legal de cada paciente incluído no estudo (Anexo A). O representante legal de cada paciente foi informado em detalhes pelo coordenador médico do projeto sob investigação quanto ao objetivo do estudo e aos procedimentos necessários a serem realizados para a consecução do protocolo. Colheu-se, para o referido termo, a assinatura do representante legal de cada paciente e a do pesquisador, sendo cada TCLE arquivado na documentação do projeto de estudo no Arquivo de Documentação Médica.

3.1.2 Casuística e desenho do estudo

Realizou-se um estudo aberto de dois braços com 20 pacientes sépticos classificados como grandes queimados, aos quais se indicou terapia com meropenem sistêmico. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos de acordo com sua faixa etária: Grupo 1, composto por adolescentes (12 a 17 anos, 11 meses e 29 dias); Grupo 2, composto por adultos (18 a 28 anos). A alocação dos pacientes foi realizada em ordem cronológica sequencial de admissão na UTI-Q tanto para o Grupo 1 como para o Grupo 2. Incluíram-se pacientes de ambos os sexos e função renal preservada ($CL_{Cr} > 50$ mL/min), sendo dez adolescentes e dez adultos jovens para fins de estudo comparativo da farmacocinética e da efetividade do meropenem.

3.1.3 Critérios de inclusão

- c) Paciente crítico em choque séptico, com indicação de antimicrobiano sistêmico para tratamento de infecção causada por patógeno hospitalar.
- d) Paciente com suspeita de choque séptico após 48 horas de sua admissão na UTI, ou choque séptico confirmado pela necessidade de vasopressor, na vigência ou não de resultados das culturas por meio do isolamento do patógeno causador da infecção.

- e) Paciente com sinais e sintomas clínicos compatíveis com infecção sistêmica, após 48 horas de sua admissão; paciente apresentando no mínimo dois destes, conforme o *Guia de Utilização de Antimicrobianos e Recomendações para a Prevenção de Infecções Hospitalares* (Levin *et al.*, 2018):
- leucopenia ou leucocitose;
 - aumento de proteína c-reativa;
 - aumento de lactato arterial;
 - hipertermia superior a 38,5 °C ou hipotermia inferior a 36 °C;
 - instabilidade hemodinâmica e necessidade de droga vasoativa, mesmo após correção hidroeletrólítica;
 - confusão mental sem outra causa, ou hiperglicemia sem DM prévia;
 - celulite.

3.1.4 Critérios de exclusão

Excluíram-se os pacientes gravemente neutropênicos (contagem absoluta de neutrófilos < 500 cel./mm³) no período de estudo, em decorrência da quimioterapia prévia ou planejada, os pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentando contagem de CD4 < 200 nos últimos seis meses e os pacientes com disfunção renal.

Excluíram-se ainda aqueles pacientes com conhecida hipersensibilidade ou intolerância ao fármaco do estudo.

3.1.5 Coleta de dados demográficos, parâmetros clínicos de admissão e captura de dados na rede

As informações clínicas e demográficas dos pacientes foram obtidas do prontuário médico físico e eletrônico do hospital. Realizou-se a coleta de duas amostras sanguíneas dos pacientes para estudo farmacocinético e abordagem PK/PD.

A rotina de exames de laboratório dos pacientes de UTI foi realizada na Divisão de Laboratório Central do hospital, e os resultados foram capturados na rede Intranet HC-MED considerando-se a data da coleta de sangue para abordagem PK/PD. Registrou-se os seguintes dados de cada paciente incluído no protocolo de estudo.

- a) Idade, peso, altura, superfície corporal total queimada (SCTQ), escore de gravidade na admissão SAPS3, presença de lesão inalatória, ventilação mecânica e necessidade de vasopressores.
- b) Exames laboratoriais diários: hemograma completo, eletrólitos (sódio, potássio, cálcio total e iônico, magnésio, fósforo, cloro) lactato arterial (biomarcador de perfusão tecidual) e proteína c-reativa, leucócito e neutrófilo (biomarcadores inflamatórios), gasometria arterial (saturação de O₂), creatinina e ureia séricas, tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) e tempo de protrombina (TP), plaquetas, e a cultura de fluidos e secreções (sangue periférico, lavado de ferida, lavado bronco-alveolar, urina), entre outros, com isolamento dos patógenos e resultado do teste de susceptibilidade do patógeno causador da infecção ao antimicrobiano.
- c) Dentre a documentação impressa requerida para cada paciente incluído neste estudo, ressalta-se a importância da Evolução médica (24 horas) e Prescrição médica no seguimento clínico-laboratorial desde o início da terapia antimicrobiana até a cura clínica e microbiológica.

A função renal dos pacientes foi considerada com base em idade e gênero, por meio dos valores de referência descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Creatinina sérica: valores de referência com base na faixa etária

Faixa etária – Pediátricos	Valores de referência Scr (mg/dl)
RN	0,30-1,00
até 6 anos	0,30-0,70
7-12 anos	0,50-1,00
>12anos (M)	0,70-1,30
>12anos (F)	0,60-1,10
Faixa etária – Adultos	Valores de referência Scr (mg/dl)
>18 anos (M)	0,70-1,20
>18 anos (F)	0,50-0,90

Nota: Abreviaturas – RN: recém-nascido; M: masculino; F: feminino; Scr: creatinina sérica.

Fonte: Fleury Medicina e Saúde (2020).

A função renal de todos os pacientes investigados foi estimada para fins comparativos por intermédio do *clearance* da creatinina, com base na equação de Schwartz e na equação de Cockcroft-Gault. A equação de Schwartz considera a creatinina sérica, a altura do paciente e uma constante relacionada à faixa etária e gênero conforme a equação representada a seguir (SCHWARTZ *et al.*, 1976).

$$CL_{Cr} = (H \cdot k) / Scr$$

Em que:

- a) H – altura (cm);
- b) Scr – creatinina sérica (mg/dL);
- c) K – constante relacionada à faixa etária e gênero do paciente:
 - k:0,45 crianças com idade inferior a 1 ano;
 - k:0,55 crianças (1-12 anos) e adolescentes do sexo feminino; ou
 - k:0,70 para adolescentes do sexo masculino.

A função renal dos pacientes adultos jovens foi estimada ainda por intermédio do *clearance* da creatinina, com base na equação de Cocroft-Gaut, que considera a creatinina sérica, a altura, o peso ideal corporal do paciente e o gênero conforme a equação representada a seguir (COCKROFT; GAULT, 1976).

$$Cl_{Cr} = \{[(140 - idade) \times \text{Peso}] / (72 \times Scr)\} \times F \text{ ml/min}$$

Em que:

- a) Scr: creatinina sérica mg/dl;
- b) F: fator de multiplicação relacionado ao gênero (M:1,0; F:0,85).

3.1.6 Medicação, regime de dose e protocolo de administração sistêmica

A escolha da medicação foi realizada obedecendo ao protocolo de tratamento das infecções em pacientes críticos em terapia intensiva com indicação de terapia antimicrobiana sistêmica. O meropenem foi administrado através de bomba de infusão por três horas. O regime de dose empírica de meropenem foi prescrito para o paciente com função renal preservada (Tabela 2).

Tabela 2 – Dose empírica de meropenem recomendada na função renal preservada

Paciente	Dose diária	Regime de dose
Pediátrico (2-17 anos)	60 mg/kg	20 mg/kg q8h
Adultos (\geq 18 anos)	45 mg/kg	14 mg/kg q8h (1 g q8h)

Fonte: Levin *et al.* (2018).

3.1.7 Coleta de amostras de sangue para controle terapêutico do meropenem

Efetuiu-se a coleta de duas amostras sanguíneas (2 mL cada/tubo gel), por meio de cateter venoso central pela enfermeira ou pelo médico intensivista, no início da infusão na

terceira hora, e na quinta hora de acordo com o modelo escolhido. As amostras foram devidamente identificadas com etiquetas que apresentavam código de barras. Cada etiqueta continha informações relacionadas ao paciente internado na Unidade, como nome, idade, sexo, data de nascimento, número de atendimento, clínica UTIq, andar/número do leito, convênio/SUS, número de registro/RGHC). Além das informações impressas na etiqueta, a equipe de enfermagem da UTI-Q registrou os horários das coletas de sangue no sistema após efetuá-las para cada paciente.

As amostras sanguíneas coletadas dos pacientes foram mantidas sob refrigeração em geladeira da Unidade de Queimados (HCFMUSP), e transportadas sob refrigeração para o laboratório do Centro de Farmacocinética Clínica (FCF USP). A documentação que acompanhou o transporte das matrizes foi constituída por impressos relativos à prescrição médica, evolução clínica e resultados de exames laboratoriais de cada paciente incluído no estudo, capturados na network Intranet HC MED.

Cada paciente recebeu um número de alocação, em ordem sequencial, com o registro de entrada das matrizes no Laboratório Bioanalítico, por ocasião do transporte do sangue do hospital até esse espaço. No laboratório, as amostras de sangue para dosagem sérica de meropenem foram inseridas no Livro de Registro de Dosagem Sérica de Antimicrobianos-Antifúngicos. O soro foi obtido por meio da centrifugação à 8.000 rpm, à temperatura de 5 °C, por 30 minutos; as matrizes de soro devidamente identificadas foram armazenadas em um congelador (-40 °C) no dia que precedeu a realização da dosagem no Laboratório Bioanalítico.

No dia de realização do ensaio de quantificação do analito, foi empregada a cromatografia líquida de alta eficiência com detecção ultravioleta detalhada no fluxograma. As matrizes foram descongeladas e processadas conforme o procedimento operacional padrão, paralelamente à curva de calibração e quatro controles internos de qualidade.

3.2 TIPOS DE COMPARAÇÃO E DESFECHOS

Comparou-se o desfecho primário e secundário, por meio de estudo farmacocinético e abordagem PK/PD; considerou-se, ainda, a investigação microbiológica dos isolados encontrados nos pacientes em terapia intensiva com quadro de choque séptico e função renal preservada.

3.2.1 Desfecho primário

Desfecho farmacodinâmico: Porcentagem de pacientes que atingiram o alvo (PTA) terapêutico ($\% 100f\Delta T > CIM$) com a cura clínica e microbiológica avaliada pela negatização das culturas e erradicação do patógeno. O índice de predição de efetividade estimado para cada paciente da população investigada foi definido pela porcentagem do intervalo de tempo em que o nível sérico da fração livre do antimicrobiano permanece acima da concentração inibitória mínima para o patógeno isolado ($\% f\Delta T > CIM$). O desfecho farmacodinâmico efetivo considerado foi para alvo de $100\% f\Delta T > CIM$, em comparação aos alvos anteriormente ponderados em alguns trabalhos (40% a $60\% f\Delta T > CIM$).

3.2.2 Desfechos secundários

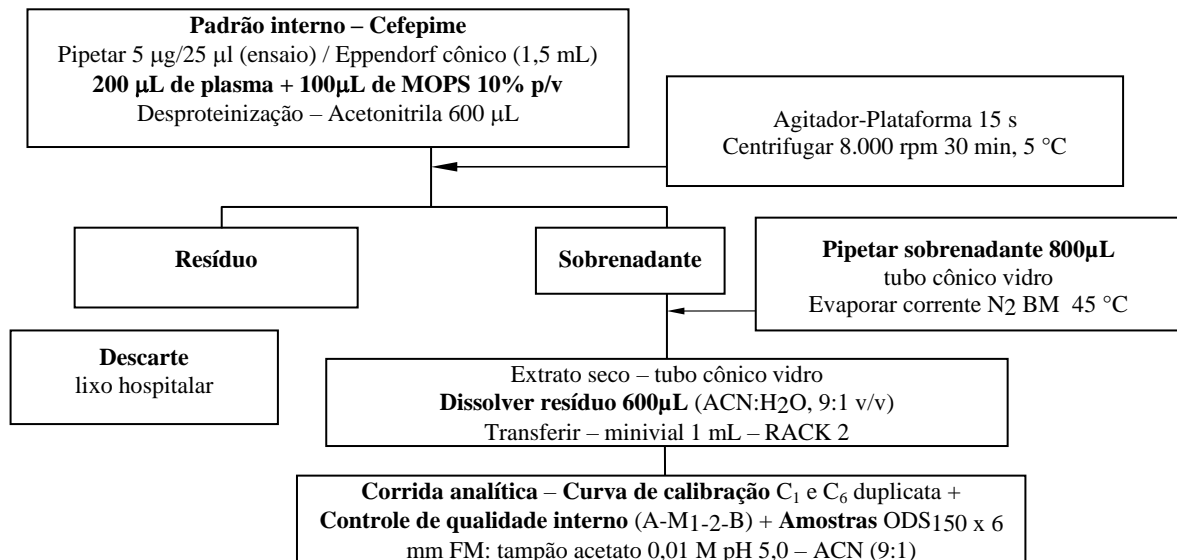
Desfecho farmacocinético: alteração da disposição cinética do agente carbapenêmico em estudo diante dos dados de referência reportados em protocolo de pesquisa conduzido em voluntários sadios após infusão estendida de três horas da dose recomendada para os pacientes sépticos com função renal preservada.

Desfecho microbiológico: descrição dos patógenos isolados e da respectiva concentração inibitória mínima de bactérias Gram-negativas – *Enterobacteriaceae* (EB) e *Non-Enterobacteriaceae* (NEB) – isolados dos pacientes investigados no presente protocolo de estudo. Confirmação da evidência de cura microbiológica em decorrência da erradicação dos patógenos EB e BNF ocorrida em consequência da negatização das culturas no período considerado de até duas semanas.

Por meio do monitoramento sérico do meropenem, realizou-se a modelagem farmacocinética seguida da avaliação da cobertura do antimicrobiano pela abordagem PK/PD para cada paciente em tratamento terapia do choque séptico.

3.3 ETAPA ANALÍTICA: FLUXOGRAMA

Figura 3 – Método bioanalítico



Fonte: Santos *et al.* (2011).

3.4 ETAPA ESTATÍSTICA

3.4.1 Local de estudo: Centro de Farmacocinética Clínica do Depto. Farmácia FCF USP

Esta etapa foi realizada na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, no Laboratório Bioanalítico do Centro de Farmacocinética Clínica do Departamento de Farmácia (FCF USP), situado à Avenida Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13B, 1.º piso.

3.4.2 Tratamento estatístico

A análise estatística descritiva foi realizada com base nos dados obtidos individualmente, sendo expressa, ainda, com base nos dados populacionais por intermédio da estatística paramétrica e não paramétrica aplicada a este estudo. O tratamento estatístico dos dados obtidos foi realizado no *software* Microsoft Office Excel 365 (Microsoft Corporation, USA) e no Graph Pad Prism for Windows v. 5.0 (GraphPad Software Inc., USA).

Na estatística descritiva, os dados populacionais foram expressos por meio de mediana (interquartil). A avaliação quantitativa foi obtida por meio da aplicação de teste de Mann-Whitney; a significância de $p < 0,05$ foi considerada. A avaliação qualitativa foi realizada por meio do Teste de Fischer; a significância de $p < 0,05$ foi considerada. Os estudos de correlação

linear e correlação não linear foram aplicados no estudo das alterações da farmacocinética. A cobertura dos antimicrobianos contra os patógenos isolados dos pacientes críticos em terapia intensiva foi ilustrada pelo Prismdot, com o uso do *software* Graph Pad Prism for Windows v. 5.0. Os resultados obtidos foram expressos por meio de medianas (interquartil), sob a forma gráfica (*boxplot* ou *prismdot*), ou por meio de média (IC95), baseadas nos estudos de correlação linear obtidos no *software* GraphPad Prism for Windows v. 5.0.

3.4.3 Modelagem farmacocinética

O estudo da farmacocinética foi realizado para cada paciente durante o curso clínico na UTI, por meio do modelo de um compartimento, pela simplificação e validação no programa *PK Solutions Noncompartmental Data Analysis* v. 2.0 (Summit, USA).

Após infusões múltiplas, as amostras de sangue dos pacientes foram coletadas depois de atingirem o estado de equilíbrio (*steady state*). As concentrações séricas de meropenem obtidas das duas coletas de amostras sanguíneas na terceira e na quinta hora do início da infusão possibilitaram, por meio da equação da exponencial ($Y=Y_0 \cdot e^{-kel.X}$), estimar a taxa de eliminação e a concentração de vale prevista na oitava hora (C_{min}^{ss}). Com base na estimativa da constante de eliminação, foi estimada a respectiva meia-vida biológica.

A depuração total corporal – ou *clearance* – e o volume de distribuição foram estimados com base na área sob a curva ($ASC\tau^{ss}$) integrada no intervalo entre duas infusões consecutivas (τ). A descrição dos parâmetros e equações de cálculo está disposta no Quadro 2.

Quadro 2 – Equações utilizadas na modelagem farmacocinética do meropenem

Descrição do parâmetro	Símbolo	Equação
Taxa de infusão	k_0 (mg/h)	Dose/ $T_{infusão}$
Vale ou concentração mínima no platô	C_{min}^{ss} (mg/L)	Dado estimado a partir ($Y=Y_0 \cdot e^{-kel.X}$)
Concentrações obtidas	C^{ss} (mg/L)	Dados obtidos pela coleta na 3. ^a e 5. ^a hora
Constante 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 intervalo de dose	$ASC\tau^{ss}$ (mg · h/L)	Trapezoides pela integração no τ
Depuração total corporal	CL_T (L/h)	Dose/ $ASC\tau^{ss}$
Volume aparente de distribuição	Vd^{ss} (L)	CL_T/ kel ou Dose/($kel \cdot ASC\tau^{ss}$)

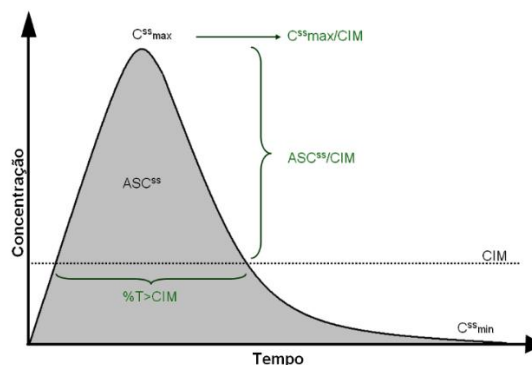
Nota: Abreviaturas – τ : intervalo entre doses; C^{ss} : concentração no platô estimadas; T: tempo; β : fase de eliminação; $ASC\tau^{ss}$: integração C^{ss} no decurso do τ .

Fonte: Dipiro *et al.* (2010).

3.4.4 Estimativa do índice de predição de efetividade por meio da abordagem PK/PD

O aumento da resistência bacteriana tem sido registrado no regime de dose empírico recomendado para diversos antimicrobianos como consequência da alteração da farmacocinética desses agentes terapêuticos nos pacientes críticos. Considera-se ainda que essa resistência depende do conhecimento da atividade do antimicrobiano e da susceptibilidade do patógeno ao agente terapêutico. Dessa forma, a aplicação da abordagem PK/PD possibilita correlacionar o perfil farmacocinético do antimicrobiano (medida *in vivo*) com a susceptibilidade do patógeno ao agente antimicrobiano (CIM) fornecida pela medida *in vitro*, de modo a obter de cada antimicrobiano a estimativa do índice de predição da efetividade contra o patógeno hospitalar sensível isolado. Nessa direção, foi estimado um índice para predição da efetividade a cada agente terapêutico do estudo representado no diagrama geral da efetividade de antimicrobianos. O cálculo do índice de predição de efetividade do meropenem foi realizado com o propósito de avaliar a cobertura do antimicrobiano contra os patógenos isolados na população de pacientes críticos. Esse índice foi estimado conforme recomendado para o meropenem, para o alvo PK/PD de $100\%f\Delta T > CIM$, em que CIM é a concentração inibitória mínima bactericida. O alvo PK/PD de $100\%f\Delta T > CIM$ foi considerado para o meropenem, uma vez que sua efetividade é tempo dependente (ABDUL-AZIZ *et al.*, 2016).

Gráfico 1 – Alvos PK/PD obtidos pela abordagem farmacocinética-farmacodinâmica: correlação *in vivo* X *in vitro* – curva de concentração do antimicrobiano no estado de equilíbrio *versus* tempo



Nota: $\%f\Delta T > CIM$ – período de tempo em que a concentração plasmática (medida *in vivo*) permanece acima da concentração inibitória mínima (medida *in vitro*); C^{ss}_{max}/CIM – razão concentração plasmática máxima (medida *in vivo*) e concentração inibitória mínima (medida *in vitro*); ASC^{ss}_{0-24}/CIM – razão da Área Sob a Curva de concentração plasmática *versus* tempo de 0 a 24 horas (medida *in vivo*) e a concentração inibitória mínima (*in vitro*).

Fonte: a autora.

A concentração inibitória mínima (CIM) é um dado farmacodinâmico obtido *in vitro* e determinado rotineiramente para os pacientes internados nas UTIs do HC FMUSP pelo Setor de Microbiologia da Divisão de Laboratório Central do hospital após o isolamento do patógeno. Destaca-se que a base de dados utilizada nesse Laboratório de Microbiologia (DLC) é o *Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)*.

3.4.5 Gerenciamento dos dados e arquivos para rastreabilidade

Considerou-se como “documentos-fonte”, dos quais foram retirados os dados necessários ao estudo, os arquivos: a) Prontuário médico, b) Evolução clínica, c) Prescrição médica, d) Resultados de exames, de qualquer natureza, e e) TCLE.

Todos os documentos-fonte dos pacientes permaneceram retidos e arquivados no arquivo médico do HC FMUSP, sob responsabilidade deste e de acordo com a legislação médica vigente. O banco de dados gerado pelo estudo, assim como os documentos relatórios (cartas de comunicação com os Comissão de Ética e Pesquisa (CEP) e qualquer outra documentação com dados do estudo (tabelas, gráficos, cromatogramas) foram arquivados em via original ou cópia (conforme aplicável) em local seguro do Laboratório Bioanalítico. Tal medida tem como finalidade garantir a rastreabilidade da documentação do projeto e dos dados obtidos.

3.4.6 Confidencialidade dos dados coletados

Ao assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deste estudo, o paciente/representante legal atestou ter ciência de que os dados coletados em decorrência da participação nesta pesquisa poderiam se tornar públicos. Entretanto, como preconiza a legislação de pesquisa clínica vigente (RDC n. 293, de 15 de julho de 2019), durante e após a realização deste estudo, os pacientes envolvidos foram identificados unicamente por suas iniciais e seu código de alocação. Em caso de publicação, a identidade de todo e qualquer paciente envolvido neste estudo será mantida em sigilo.

4 RESULTADOS

4.1 CASUÍSTICA

O protocolo de estudo incluiu 20 pacientes classificados como grandes queimados, que foram divididos em dois grupos de 10 pacientes cada, com base em sua faixa etária: adolescentes (G1) e jovens adultos (G2). Todos receberam terapia antimicrobiana com o meropenem 1 g q8h, por meio de infusão estendida de três horas. As características demográficas dos pacientes investigados foram descritas com base nos dados populacionais (Tabela 3).

Tabela 3 – Características demográficas dos pacientes investigados, n=20

Pacientes (N=20)	Gênero (M:1 F:0)	Idade (anos)	Peso ideal (kg)	Peso real (kg)	Altura (cm)
Grupo 1 n=10 Adolescentes					
Mediana (interquartil)	NAP NAP	16 (12-17)	63 (55-67)	60 (60-65)	165 (156-167)
Proporção	9/1	NAP	NAP	NAP	NAP
Grupo 2 n=10 Adultos					
Mediana (interquartil)	NAP NAP	25 (24-27)	71 (55-75)	70 (61-74)	171 (161-175)
Proporção	7/3	NAP	NAP	NAP	NAP
ESTATÍSTICA					
Mann Whitney	NAP	0,0002	0,2392	0,2946	0,0727
Proporção Fisher	16/4 0,5820	NAP NAP	NAP NAP	NAP NAP	NAP NAP

Notas: Abreviaturas – M: masculino; F: feminino; NAP: não aplicável. Estatística – Mann Whitney; Teste de Contingência de Fisher. Significância estatística $p < 0,05$.

Fonte: a autora.

Todos os dados demográficos dos dois grupos de pacientes investigados foram comparáveis comparados entre os grupos, com exceção da idade, que evidenciou diferença significativa entre os grupos.

O perfil de admissão dos pacientes em relação à superfície total queimada (SCTQ), SAPS 3 (*Simplified Admission Acute Score*) e risco de morte, tipo de trauma térmico ou elétrico

é descrito por meio de dados populacionais e comparação entre grupos, por intermédio de teste não paramétrico de Mann Whitney e teste de contingência de Fischer (Tabela 4).

Tabela 4 – Características da admissão da população de pacientes incluídos, n=20

Pacientes (N=20)	SCTQ (>40%)	SAPS3 (>57)	Risco (%)	LI	T	E	VM	DVA
Grupo 1 n=10 Adolescentes								
Mediana (interquartil)	40 (27-58)	53 (48-59)	23 (16-33)	NAP NAP	NAP NAP	NAP NAP	NAP NAP	NAP NAP
Mann Whitney								
Proporção	NAP	NAP	NAP	5/5	7/3	3/7	9/1	7/3
Grupo 2 n=10 Adultos								
Mediana (interquartil)	34 (31-38)	56 (39-60)	7 (6 -11)	NAP NAP	NAP NAP	NAP NAP	NAP NAP	NAP NAP
Mann Whitney								
Proporção	NAP	NAP	NAP	8/2	9/1	1/9	9/1	8/2
ESTATÍSTICA								
Mann Whitney	0,4722	0,9094	0,0016	NAP	NAP	NAP	NAP	NAP
Proporção	NAP	NAP	NAP	13/7	16/4	4/16	18/2	15/5
Fisher	NAP	NAP	NAP	0,3498	0,5820	0,5820	1,0000	1,0000

Notas: Abreviaturas – SCTQ: superfície corpórea total queimada; LI: lesão inalatória; VM: ventilação mecânica; DVA: vasopressores; T: térmico; E: elétrico; (1): presença; (): ausência. Estatística – Mann Whitney; Teste de Contingência de Fisher. Significância estatística $p < 0,05$.

Fonte: a autora.

Não se evidenciou diferença significativa entre grupos no que se refere aos dados de admissão na UTI, excetuando o risco de morte associado ao escore de gravidade de admissão SAPS 3.

4.2 PERFIL LABORATORIAL DE BIOMARCADORES NA ADMISSÃO

O perfil laboratorial relativo aos biomarcadores inflamatórios e à função renal são realizados na rotina laboratorial diária dos pacientes das UTIs do hospital. Os resultados referentes à dosagem sérica de biomarcadores inflamatórios, como a proteína c-reativa, a contagem de glóbulos brancos – de leucócitos e neutrófilos – do hemograma, o *clearance* da creatinina – estimado com base na creatinina sérica – e o marcador endógeno da filtração glomerular são descritos na Tabela 5.

Tabela 5 – Perfil laboratorial de biomarcadores na admissão dos pacientes

Pacientes (N=20)	Renal			Inflamatório	
Biomarcador	² CLcr	³ CLcr	PCR	Leucócitos	Neutrófilos
¹ Valores normais (unidade)	90-120 (mL/min)	90-120 (mL/min)	< 5 (mg/L)	4 a 11 (mil cel/mm ³)	1,6 a 7,0
Grupo 1 n=10 Adolescentes					
Mediana (interquartil)	170 (153-182)	174 (170-194)	260 (184-289)	17,13 (14,19-19,16)	13,37 (10,57-15,68)
Grupo 2 n=10 Adultos					
Mediana (interquartil)	145 (126-158)	180 (142-207)	146 (89-213)	12,85 (10,25-17,59)	11,09 (7,97-15,22)
ESTATÍSTICA					
Mann Whitney	0,1806	1,0000	0,0637	0,3442	0,3841

Notas: Abreviaturas – Clcr: *clearance* da creatinina; PCR: proteína C reativa. Estatística – Mann Whitney; significância estatística p<0,05.

Fonte: ¹ Fleury Medicina e Saúde, 2018; ²Cockroft e Gault (1976); ³Schwartz *et al.* (1976).

Não se evidenciou diferença estatística entre grupos em relação aos dados apresentados na Tabela 5, com exceção do PCR aumentado na população do Grupo 1 (pacientes adolescentes classificados como grandes queimados). Dessa forma, a maior resposta inflamatória nesses pacientes pode ser uma evidência. Os pacientes também apresentaram contagens absolutas aumentadas de leucócitos e neutrófilos, em comparação com a PCR. No dia da coleta, um perfil laboratorial referente aos biomarcadores inflamatórios e à função renal foi realizado na rotina laboratorial de cada paciente em terapia intensiva para controlar o tratamento com meropenem. Os resultados referentes à dosagem sérica de biomarcadores inflamatórios, como a proteína c-reativa, a contagem de glóbulos brancos – de leucócitos e neutrófilos – do hemograma, o *clearance* da creatinina – estimado com base na creatinina sérica – e o marcador endógeno da filtração glomerular são descritos na Tabela 6.

Tabela 6 – Biomarcadores no controle terapêutico do meropenem

Pacientes (N=20)	Renal			Inflamatório	
Biomarcador	² CLcr	³ CLcr	PCR	Leucócitos	Neutrófilos
¹ Valores normais (unidade)	90-120 (mL/min)	90-120 (mL/min)	< 5 (mg/L)	4 a 11 (mil cel/mm ³)	1,6 a 7,0
Grupo 1 n=10					
Adolescentes					
Mediana (interquartil)	119 (60-195)	135 (66-212)	140 (97-325)	16,69 (14,09-21,00)	13,76 (10,57-18,54)
Grupo 2 n=10					
Adultos					
Mediana (interquartil)	122 (87-181)	190 (92-204)	185 (127-246)	14,31 (11,41-20,48)	11,63 (9,36-18,30)
ESTATÍSTICA					
Mann Whitney	0,9698	0,7052	0,7620	0,6772	0,9096

Notas: Abreviaturas – Scr: creatinina sérica Clcr: clearance da creatinina; PCR: proteína c-reativa. Estatística: Mann Whitney; Significância estatística $p < 0,05$. Fontes: ¹ Fleury Medicina e Saúde (2018); ² Cockcroft e Gault (1976).

Ressalta-se que os biomarcadores inflamatórios se mostraram elevados na fase precoce do choque séptico nos dois grupos de pacientes investigados; entretanto, estes não apresentam significância estatística. O *clearance* da creatinina estimado com base na creatinina sérica por meio das equações de Cockcroft-Gault e de Schwartz foram comparados entre os grupos de pacientes investigados.

4.3 DOSE DIÁRIA E REGIME DE DOSE, NÍVEIS SÉRICOS DE MEROPENEM

A dose diária e o regime de dose recomendados na terapia do choque séptico dos pacientes classificados como grandes queimados foram expressos, nos dois grupos, como dose diária 1 g q8h, por meio de infusão estendida de três horas, normalizada com o peso corporal ideal. Não se evidenciou diferença significativa entre grupos em relação à dose diária, regime de dose, área sobre a curva e nível de vale, conforme pode-se observar na Tabela 7.

Tabela 7 – Terapia empírica do choque séptico com o meropenem em queimados

Parâmetro	N=20	Grupo 1 n=10	Grupo 2 n=10	Probabilidade
¹ Dose/dia	mg/kg dia	48 (45-55)	42 (40-56)	0,2392
¹ Dose/ τ	mg/kg dose	16 (15-18)	14 (13-19)	0,2392
ASC ^{ss} ₀₋₂₄	mg*h/L	480 (359-519)	356 (335-417)	0,2561
ASC ^{ss} _{τ}	mg*h/L	160 (120-173)	119 (112-139)	0,2725
Vale	mg/L	7,9 (7,7-8,6)	8,2 (7,3-9,0)	0,8497

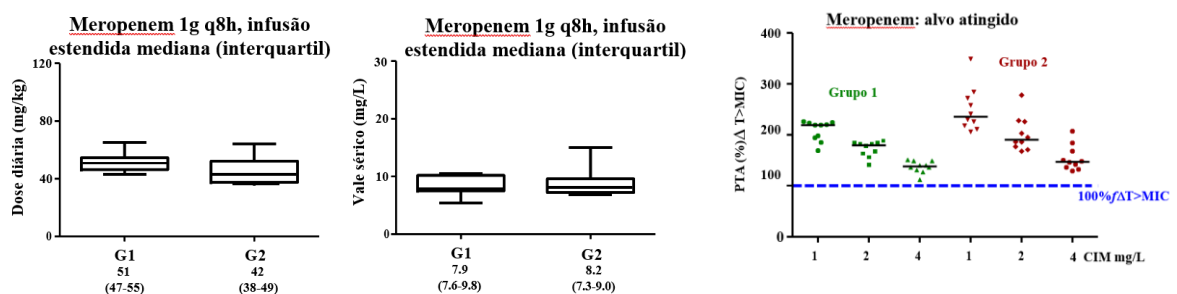
Notas: (1) dose normalizada com peso ideal. Abreviaturas – ASC_{ss}: área sobre a curva (estado de equilíbrio); τ : tau (intervalo de dose). Estatística – Mann Whitney; Significância estatística p<0,05.

Fonte: a autora.

4.4 COBERTURA DO MEROPENEM APÓS DOSE 1 G Q8H POR MEIO DE INFUSÃO ESTENDIDA

A efetividade do meropenem, baseada no índice de efetividade expresso por $\%f\Delta T > CIM$, foi investigada nos dois grupos após a dose recomendada de 1 g q8h por meio de infusão estendida de três horas. Considerou-se atingir o alvo PK/PD recomendado de $100\%f\Delta T > CIM$. Os dados obtidos individuais dos dois grupos de pacientes investigados foram avaliados com relação à efetividade, expressa por meio da porcentagem do alvo atingido – *Percentage of Target Attained* (PTA) – e ilustrada na Figura 4.

Figura 4 – Dose diária, vale sérico e cobertura meropenem: cobertura do meropenem nas populações de pacientes investigados – dose 1 g q8h, infusão 3h



Notas: Alvo PK/PD $100\%f\Delta T > CIM$. Estatística – medianas (interquartil), Mann Whitney Prism v.5,0 boxplot e Prismdot; significância p<0,05.

Fonte: Abdul-Aziz *et al.* (2016).

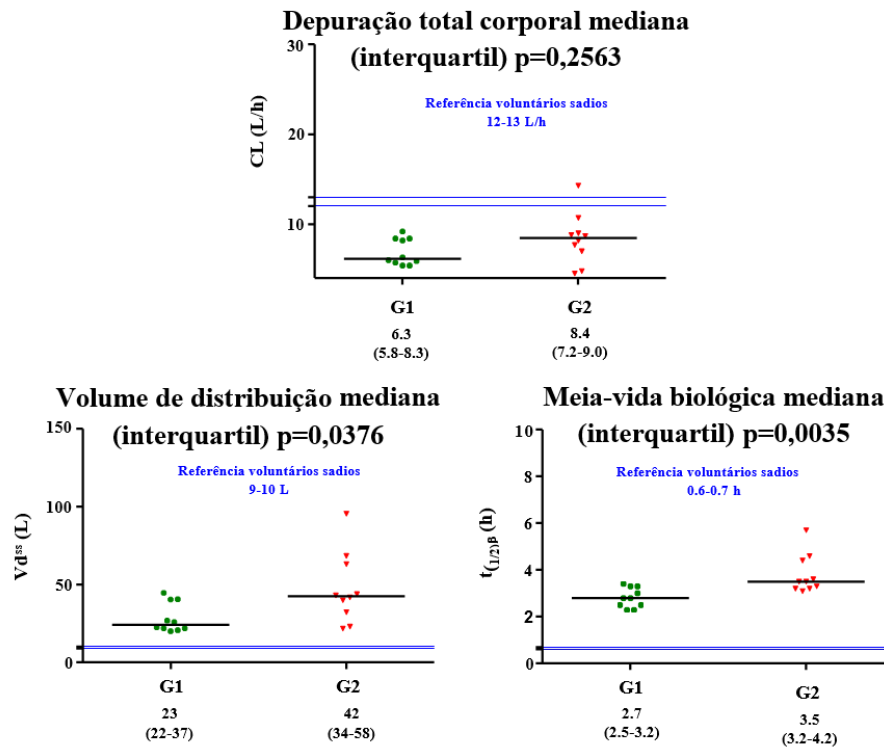
A cobertura do meropenem foi garantida até CIM 4 mg/L nos dois grupos de pacientes investigados após regime de dose de 1 g q8h, infusão estendida.

4.5 ALTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS DURANTE A FASE PRECOCE DO CHOQUE SÉPTICO

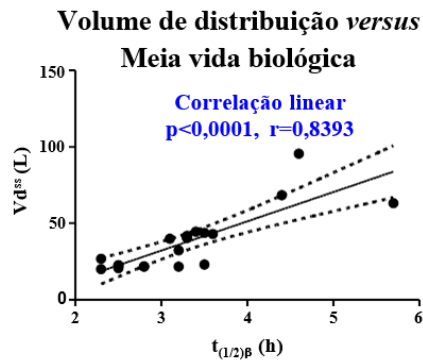
A farmacocinética do meropenem foi estimada pelo cálculo da depuração total corporal, meia-vida biológica e volume de distribuição (Figura 5).

Figura 5 – Farmacocinética do meropenem e correlações lineares

Painel A



Painel B



Nota: Valores de referência reportados em voluntários sadios.

Fonte: Jaruratanasirikul e Sriwiriyan (2003).

Constatou-se profunda alteração na farmacocinética do meropenem ao se comparar os dados de referência descritos para voluntários sadios com os dos dois grupos de pacientes investigados. No entanto, evidenciou-se diferença significativa entre grupos relativa à meia-vida biológica e ao volume de distribuição, permanecendo inalterada a depuração total corporal. Estabeleceu-se correlação linear entre o volume de distribuição e a meia-vida biológica.

Em função da SRIS presente nos pacientes sépticos queimados, registrou-se expressiva redução da taxa de eliminação e da depuração total corporal, bem como o prolongamento da meia-vida biológica em função do aumento do volume de distribuição na comparação desses resultados com os valores de referência reportados em voluntários sadios (Jaruratanasirikul; Sriwiriyan, 2003) (Tabela 8).

Tabela 8 – Farmacocinética do meropenem após infusão estendida, 1 g q8h: terapia empírica do choque séptico, dados populacionais

Parâmetro	Referência (VS)	Grupo 1	Grupo 2	Estatística
kel (h⁻¹)	1,05-1,11	0,261 (0,217-0,277)	0,197 (0,165-0,216)	0,0045
t_{(1/2)β} (h)	0,6-0,7	2,7 (2,5-3,2)	3,5 (3,2-4,2)	0,0035
CLT (L/h)	12-13	6,3 (5,8-8,3)	8,4 (7,2-9,0)	0,2161
Vd^{ss}(L)	9-10	23 (22-37)	42 (34-58)	0,0310

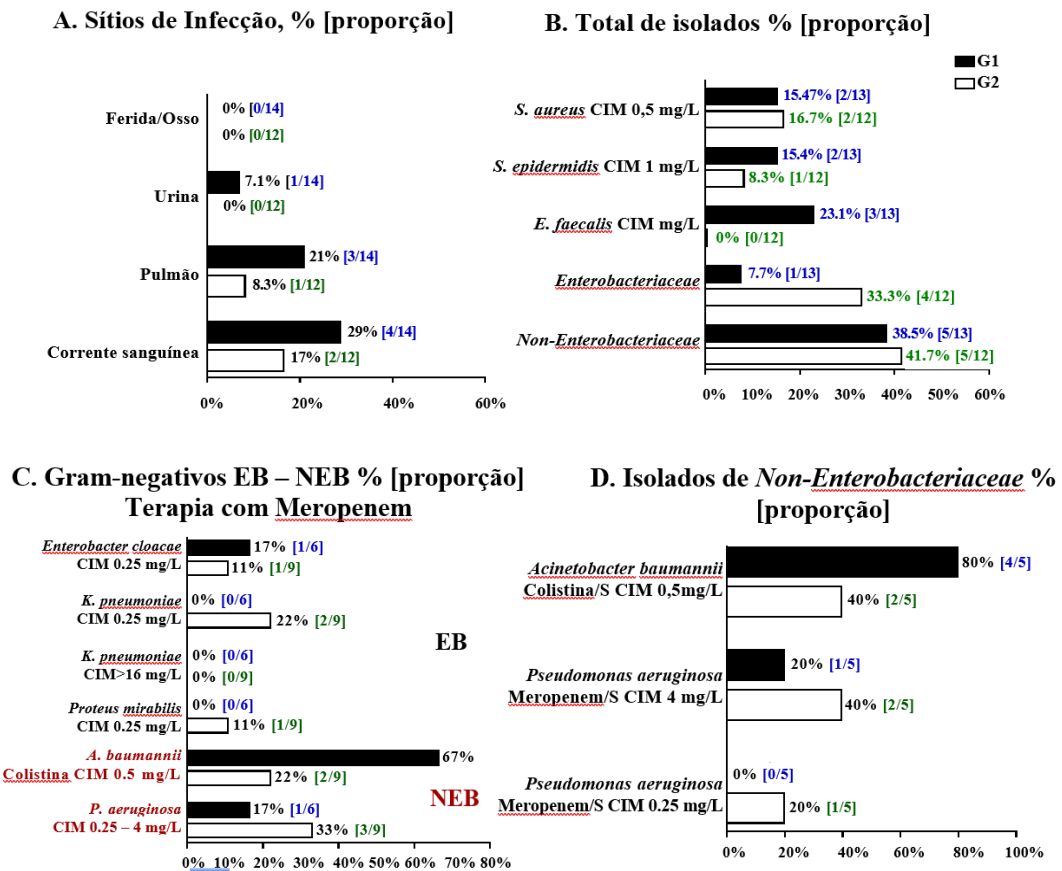
Notas: Abreviaturas – VS: voluntários sadios; t_{(1/2)β}: meia vida biológica; CLT: depuração total corporal; Vd^{ss}: volume de distribuição no *steadystate*. Estatística – Prism v 5.0, Mann Whitney medianas (interquartil quartiles), significância P<0.05.

Fonte: Jaruratanasirikul e Sriwiriyan (2003).

4.6 MICROBIOLOGIA DOS ISOLADOS COM SUSCEPTIBILIDADE AO MEROPENEM

A farmacodinâmica do meropenem foi investigada após isolamento dos patógenos de fluidos e secreções coletadas dos pacientes sépticos em terapia intensiva (Figura 6).

Figura 6 – Estudo microbiológico do meropenem em pacientes grandes queimados



Nota: (A) Sítios de Infecção. (B) Total de Isolados das culturas. (C) Patógenos Gram-negativos: *Enterobacteriaceae*/EB e *Non-Enterobacteriaceae*/NEB. (D) NEB: *P. aeruginosa* Gráficos Prism 5.0.

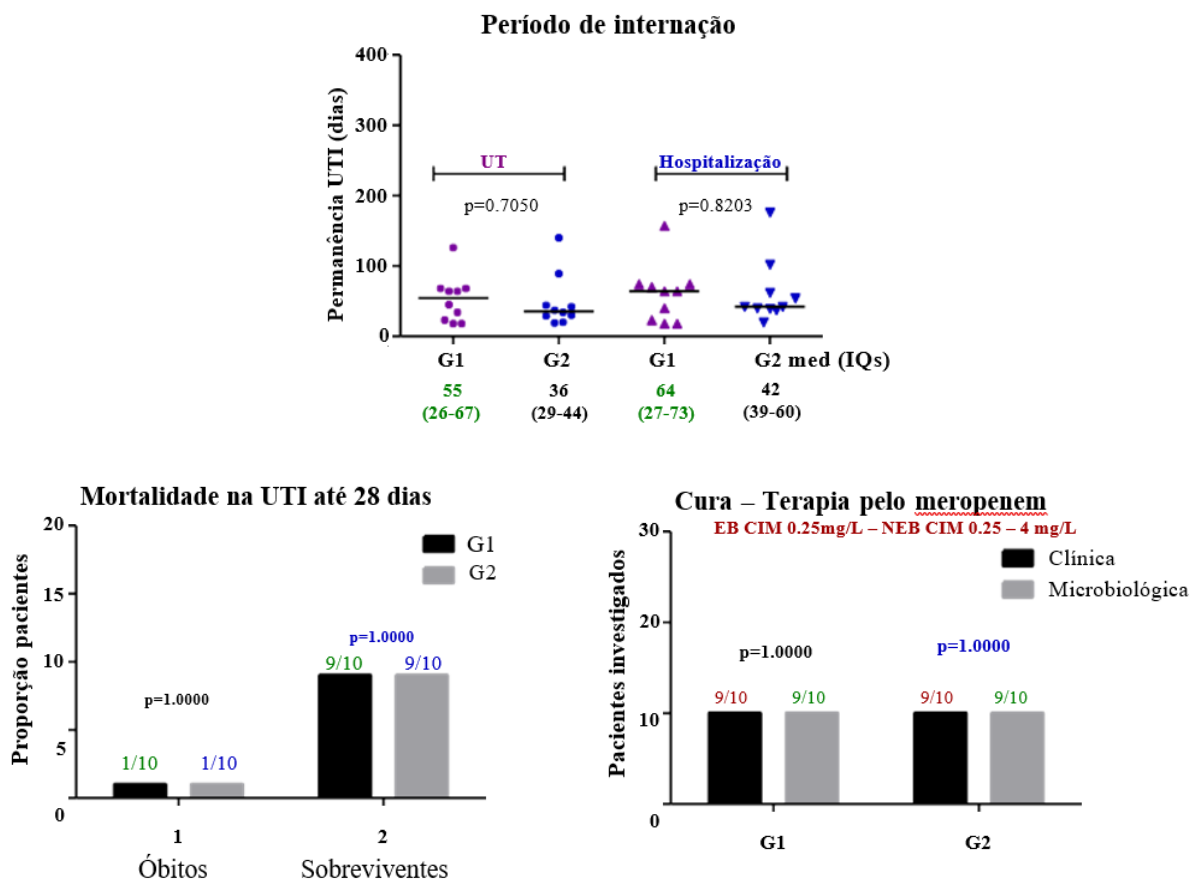
Fonte: a autora.

Os sítios de infecção identificados ocorreram na corrente circulatória, no trato geniturinário e no pulmão. O total de isolados foi de 25 patógenos, que foram estratificados em Gram-positivos e Gram-negativos. Dentre os patógenos Gram-positivos, foram isolados *Staphylococcus spp* e *Enterococcus faecalis*, com incidência de 7/25 e 3/25, respectivamente. Dentre os patógenos Gram-negativos, registrou-se 5/25 isolados de *Enterobacteriaceae* – *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* –, todos sensíveis ao meropenem (CIM 0,25 mg/L). A maior incidência de isolados ocorreu com as *Non-Enterobacteriaceae* (NEB) (10/25). Registrou-se quatro isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, sendo um isolado cepa CIM 0,25 mg/L no G1, e três isolados de cepa CIM 4 mg/L no G2, todos susceptíveis ao meropenem. Adicionalmente, registrou-se *Acinetobacter baumannii* e seis isolados sensíveis à colistina CIM 0,5 mg/L, que foi combinada à terapia com o carbapenêmico.

4.7 DESFECHO CLÍNICO DOS PACIENTES QUEIMADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

O desfecho do protocolo de estudo relacionado à terapia antimicrobiana com o meropenem em pacientes grandes queimados evidenciou cura clínica e microbiológica por meio da negatificação das culturas de patógenos Gram-negativos de *Enterobacteriaceae* (EB) e *Non-Enterobacteriaceae* (NEB). Registrou-se 1/10 óbito no Grupo 1, de adolescentes, e 1/10 óbito no Grupo 2, de jovens adultos. Não se registrou diferença entre grupos em relação ao período de internação na UTI e na Enfermaria, bem como o número de óbitos na UTI até 28 dias, conforme indicado na Tabela 9 e ilustrado na Figura 7. Registrou-se a cura clínica e microbiológica dos pacientes dos dois grupos.

Figura 7 – Desfecho clínico do protocolo de estudo em grandes queimados: estudo de desfecho clínico para 20 pacientes classificados como grandes queimados recebendo terapia com meropenem após infusão de três horas na fase precoce do primeiro choque séptico



Fonte: a autora.

Tabela 9 – Desfecho clínico dos pacientes queimados em terapia intensiva

Grupo 1	Dias de UTI	Dias de Internação	Óbito até 28 dias
Mediana	55	64	NAP
(interquartil)	(26-67)	(27-73)	NAP
Desfecho clínico	NAP	NAP	1/9
Grupo 2			
Mediana	36	42	NAP
(interquartil)	(29-44)	(39-60)	NAP
Desfecho clínico	NAP	NAP	1/9
ESTATÍSTICA			
Fisher	NAP	NAP	1,000
Mann Whitney	0,7050	0,8203	<u>NAP</u>

Notas: Desfecho clínico expresso em proporção. Estatística – Mann Whitney $p < 0,05$. Teste de Contingência de Fisher $p < 0,05$, significância estatística.

Fonte: a autora.

5 DISCUSSÃO

A alteração da farmacocinética de antimicrobianos hidrofílicos de uso hospitalar nas UTIs tem sido extensamente discutida e ainda não existe um consenso com relação à alta variabilidade farmacocinética registrada nos pacientes críticos sépticos em alguns estudos reportados na literatura. Até o momento, o monitoramento sérico de meropenem e de outros agentes beta-lactâmicos é pouco frequente nos hospitais terciários, uma vez que a dosagem sérica desses agentes não é realizada rotineiramente nos pacientes em terapia intensiva. Em decorrência disso, a terapia do choque séptico guiada apenas pela evolução clínica diária, culturas, dosagem sérica da proteína c-reativa e a contagem absoluta de leucócitos e neutrófilos ainda não é suficiente na tomada de decisão e alteração precoce de conduta médica para garantir o desfecho clínico desejado.

Trabalhos recentes reportam que as alterações farmacocinéticas que ocorrem nos pacientes em terapia intensiva do choque séptico impactam a cobertura de agentes beta-lactâmicos, principalmente na fase precoce do choque séptico. No caso do meropenem, agente carbapenêmico com alta penetração no tecido pulmonar e nos tecidos moles, destaca-se que o alvo PK/PD inicialmente recomendado por Ikawa *et al.* (2008) de $40\%f\Delta T > CIM$ foi aumentado para $60\%f\Delta T > CIM$ por Silva Junior (2017a); anteriormente, Abdull-Aziz (2016) recomendou que o alvo atingido deveria ser em torno de $100\%f\Delta T > CIM$. Essa conquista se deveu à busca incessante de alvo terapêutico que excedesse o poder bactericida do meropenem apenas para as cepas susceptíveis, evitando-se, dessa forma, a seleção de mutantes e o desenvolvimento de

resistência bacteriana de Gram-negativos, EB e NEB (IKAWA *et al.*, 2008; ABDULL AZIZ *et al.*, 2016; SILVA JUNIOR *et al.*, 2017a).

É importante ressaltar que, nas últimas duas décadas, reportou-se a crescente seleção de mutantes pela erradicação apenas das cepas susceptíveis (CIM 0,25–2 mg/L) para patógenos Gram-negativos como *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, de alta prevalência nos pacientes da maioria das UTIs. Mais recentemente, Abdull-Aziz (2015) ressaltou a importância da manutenção dos níveis séricos mais elevados para o vale de meropenem, de forma a se prevenir o desenvolvimento de cepas mutantes, combatendo assim a emergência bacteriana. A concentração circulante do antimicrobiano igual à concentração inibitória mínima (CIM) erradica apenas as cepas susceptíveis de CIM 0,25 até 2 mg/L. Segundo os mesmos autores, existe uma faixa de concentração de meropenem denominada *Mutant Selection Window* (MSW) que está relacionada ao desenvolvimento, crescimento e seleção de cepas mutantes. Portanto, os níveis séricos do meropenem devem sempre exceder o limite superior dessa janela, possibilitando que seus níveis séricos atinjam concentração circulante que realmente previna o desenvolvimento, promovendo assim a erradicação de cepas mutantes. Essa concentração, equivalente ao limite superior da janela (MSW), foi denominada pelos autores de *Mutant Prevention Concentration* (MPC) (ABDULL-AZIZ *et al.*, 2015).

Desse modo, novas estratégias têm sido recomendadas para tornar efetiva a dose recomendada de 1 g q8h para o meropenem no tratamento das infecções causadas por patógenos hospitalares Gram-negativos susceptíveis. Diversos protocolos controlados foram conduzidos com o meropenem em pacientes críticos em terapia intensiva por meio de estratégias relacionadas à duração da infusão – ao invés de infusão intermitente de 0,5 h recomendada inicialmente em bula pelo fabricante – e ao alvo a ser atingido para garantia da cobertura do antimicrobiano contra cepas de susceptibilidade intermediária de Gram-negativos, CIM 4-8 mg/L. De qualquer forma, já existe o consenso na literatura de que, após infusão intermitente de 0,5 h, a cobertura do meropenem contra os patógenos Gram-negativos está garantida até CIM 2 mg/L para todos os alvos considerados, apesar do *target* de 100% $f\Delta T > CIM$ referido por Abdull-Aziz (2016) ao sugerir cautela durante o curso de terapia do choque séptico contra patógenos de susceptibilidade intermediária, CIM 4-8mg/L (ABDULL AZIZ *et al.*, 2016).

Demonstrou-se, por intermédio de estudo, a superioridade da cobertura para esse tipo de infusão no protocolo conduzido por Silva Junior (2017) voltado para 20 pacientes críticos grandes queimados, que receberam meropenem 1 g q8h por infusão intermitente de 0,5 h (n=10) em um grupo, e infusão estendida de três horas em outro grupo de 10 pacientes. Registrou-se evidente melhoria no desfecho clínico por meio da utilização da infusão estendida, uma vez

que, após sua aplicação, a cobertura foi garantida até CIM 8 mg/L para todos os pacientes. Entretanto, o alvo de $60\%f\Delta T > CIM$ foi considerado por esses autores na mensuração da efetividade alcançada após mesma dose administrada pela infusão intermitente (0,5 h) fornecer cobertura até CIM 2 mg/L, com redução para isolados de susceptibilidade intermediária, CIM 4 mg/L (8/10) e CIM 8 mg/L (4/10) pacientes (SILVA JUNIOR *et al.*, 2017a).

Outros três protocolos clínicos prospectivos foram realizados em pacientes sépticos queimados (adultos versus adolescentes) após a dose recomendada e infusão estendida de três horas, para estudo de efetividade do meropenem. Camargo *et al.* (2019) investigaram comparativamente adolescentes e adultos jovens grandes queimados em população de 14 pacientes sépticos grandes queimados e função renal preservada (SCTQ 40%) (32%-58%) que receberam vasopressores na fase precoce do choque séptico. Os autores registraram diferença significativa entre grupos relativamente ao volume de distribuição e à meia-vida biológica, permanecendo inalterada depuração total corporal. É importante destacar que os pacientes pediátricos tiveram o desmame precoce de vasopressores e da ventilação mecânica, em comparação com o grupo de adultos jovens. O desfecho clínico foi atingido por todos os pacientes após a infusão estendida empregando o novo alvo PK/PD, com a cura clínica e microbiológica contra patógenos até CIM 4 mg/L e redução da cobertura para 50% dos pacientes contra patógenos CIM 8 mg/L (CAMARGO *et al.*, 2019).

Adicionalmente, em outro estudo reportado por Messiano *et al.* (2019), conduzido para 10 pacientes sépticos adultos grandes queimados (SCTQ 35%) com função renal preservada, estes receberam vasopressores apenas na fase precoce do choque séptico. Os autores reportaram alterações da farmacocinética que impactaram a cobertura do meropenem apenas na fase precoce (48-72 horas do início da terapia), comparada à fase tardia, isto é, a partir do 10.º até 15.º dia do choque séptico. Os autores descreveram pronunciado aumento do volume de distribuição e prolongamento da meia-vida biológica com cobertura do meropenem aplicada a todos os pacientes contra os isolados, incluindo *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*, até CIM 8 mg/L, apenas na fase precoce do choque séptico. Em contrapartida, é importante destacar que, entre o 10.º e 14.º dia de tratamento (fase tardia da SRIS) no período, a cobertura foi garantida apenas até CIM 2 mg/L. Com base nos resultados reportados pelos autores, torna-se relevante considerar que o paciente séptico com função renal preservada que recebe de forma geral vasopressores na fase precoce do choque tem evidenciado profundas alterações após infusão estendida, impactando positivamente a cobertura na fase mais crítica da infecção nosocomial (MESSIANO *et al.*, 2019).

Em um outro estudo recente, Kupa *et al.* (2019) reportou as alterações da farmacocinética, o aumento do volume de distribuição e o prolongamento da meia vida que impactaram a farmacodinâmica na população de 13 pacientes críticos queimados (SCTQ 13-38%), após trauma térmico ou elétrico, investigados durante a terapia do choque séptico. Esses pacientes tinham função renal preservada, recebendo ou não fármacos vasopressores. Como nos estudos anteriores, registrou-se pronunciado aumento do volume de distribuição e prolongamento da meia vida biológica do antimicrobiano nesses pacientes durante a SRIS. No entanto, a depuração total corporal mostrou-se reduzida em cerca de 50% para os pacientes investigados na fase precoce do choque séptico. Tal fato se deveu provavelmente à redução da expressão de transportadores endógenos OAT3 e MRP4, envolvidos na secreção tubular renal de beta-lactâmicos. Todos os pacientes atingiram o alvo terapêutico considerado $100\%f\Delta T > CIM$ após a infusão estendida contra patógenos até CIM 4 mg/L.

Evidenciou-se, ainda, por meio de estudos prospectivos controlados, que a farmacocinética de antimicrobianos hidrofílicos está alterada nos pacientes críticos com politraumatismo, queimados e não queimados, ou em pacientes no pós-operatório de grandes cirurgias, como a torácica ou abdominal, durante o curso clínico do choque séptico decorrente da SRIS. Então, independentemente do tipo de infusão, intermitente ou estendida, do meropenem no regime de dose 1 g q8h, se os níveis séricos forem inferiores aos bactericidas requeridos na corrente circulatória, tecidos moles e no osso, ocorrerá inevitavelmente o desenvolvimento de resistência bacteriana nesses pacientes (GONÇALVES-PEREIRA *et al.*, 2014; GOMEZ *et al.*, 2015; ABDULL-AZIZ *et al.*, 2016).

Nos demais estudos farmacocinéticos realizados anteriormente em pacientes críticos não queimados com o meropenem, após infusão estendida de três horas, os alvos de 40% e $50\%f\Delta T > CIM$ considerados na cobertura desse antimicrobiano foram de até 1 mg/L contra Gram-negativos, para todos os estudos. A extensão da cobertura contra patógenos até CIM 2 mg/L foi de 4/8 pacientes no estudo de Mattioli (2016), e de 5/5 pacientes no reportado por De Waele *et al.* (2014). No protocolo conduzido por Kothekar (2020), todos os pacientes evidenciaram cobertura até CIM 2 mg/L, caindo para 14/23 pacientes na cobertura de patógenos EB e NEB de susceptibilidade intermediária CIM 4 mg/L (KOTHEKAR *et al.*, 2020; MATTIOLI *et al.*, 2016; DE WAELE *et al.*, 2014).

Finalmente, todas as alterações na farmacocinética registradas nos pacientes sépticos críticos dessa discussão pela revisão dos dados de protocolos clínicos aqui reportados foram consideradas após comparação dos resultados registrados nos pacientes em terapia intensiva do

choque séptico com os dados de referência reportados em voluntários sadios, no mesmo regime de dose e tipo de infusão (JARURATANASIRUKUL; SRIWIRIJAN, 2003).

Torna-se importante destacar que, de forma geral, encontrou-se uma concordância dos dados obtidos neste estudo com os trabalhos da literatura relativos à alteração da farmacocinética que ocorre em diferente proporção nos pacientes críticos com função renal preservada, após a infusão intermitente ou a infusão estendida. Ressalta-se ainda que, após a infusão estendida de três horas, o aumento no volume de distribuição registrado durante a SRIS nos pacientes do presente estudo gerou prolongamento proporcional da meia vida biológica e dos níveis circulantes do meropenem, em fase precoce do choque séptico.

Com relação à cobertura do meropenem e o alvo atingido pelo carbapenêmico, baseado no alvo de $100\%f\Delta T > CIM$ contra os isolados até CIM 4 mg/L, evidenciou-se a superioridade da infusão estendida sobre a infusão intermitente, 0,5 hora, abordada na maioria dos trabalhos discutidos nesta revisão de estudos, que comparamos com os dados obtidos no presente estudo.

Como a conduta clínica nas UTIs até o momento se baseia na coleta de culturas e na prescrição empírica de antimicrobianos na dose recomendada no *onset* do choque séptico, considerando-se ainda a função renal de cada paciente, o curso clínico da terapia desses pacientes é guiado de forma geral pela evolução clínica, dosagem rotineira de proteína c-reativa, e pelas culturas, quando disponibilizadas em tempo na rede.

Tal fato justifica a realização da dosagem sérica pelo apoio laboratorial em tempo real para a equipe médica, por meio da descrição das alterações farmacocinéticas e seu impacto na cobertura do meropenem fornecida pela abordagem PK/PD. Ressalta-se ainda que tal medida implantada na rotina do laboratório central do hospital evitaria o desenvolvimento de cepas mutantes, principalmente para a *K. pneumoniae*, dentre as *Enterobacteriaceae*, e para a *P. aeruginosa*, *Non-Enterobacteriaceae* consequência da subterapia que ocorre durante a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), principalmente na fase precoce do choque séptico.

6 CONCLUSÃO

- a) **Farmacocinética do meropenem:** registrou-se alterações na farmacocinética do meropenem nos dois grupos de pacientes classificados como grandes queimados sépticos investigados, em comparação com os dados reportados para voluntários sadios. Registrou-se também diferença significativa entre grupos em relação à taxa de eliminação e à meia-vida biológica e volume de distribuição.

- b) **Microbiologia do meropenem:** os sítios de infecção ocorreram na corrente circulatória, no trato geniturinário e no pulmão. O total de 25 patógenos isolados foi estratificado entre Gram-positivos e Gram-negativos:
- dentre os patógenos Gram-positivos, foram isolados *Staphylococcus spp* e *Enterococcus faecalis*, com incidência de 7/25 e 3/25, respectivamente;
 - dentre os patógenos Gram-negativos, registrou-se 5/25 de isolados das *Enterobacteriaceae* – *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* –, todos sensíveis ao meropenem (CIM 0,25mg/L);
 - a maior incidência de isolados ocorreu para as *Non-Enterobacteriaceae* (10/25), com registro de quatro isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, sendo **1/4 isolado CIM 0,25 mg/L no G1**, e **3/4 isolados de cepa CIM 4mg/L no G2**, todos susceptíveis ao meropenem. Adicionalmente, registrou-se *Acinetobacter baumannii* em seis pacientes com isolados sensíveis à colistina CIM 0,5 mg/L, que foi combinada à terapia com o carbapenêmico.
- c) **Cobertura do meropenem:** o aumento nos níveis séricos de vale evidenciou desdobramentos e alteração na farmacocinética, garantindo a cobertura do meropenem contra patógenos susceptíveis até CIM 4 mg/L para todos os pacientes investigados. A efetividade foi garantida até CIM 4 mg/L para os dois grupos de pacientes grandes queimados adolescentes *versus* adultos jovens após regime de dose de 1 g q8h, infusão estendida, por três horas.

REFERÊNCIAS

ABDUL-AZIZ, M. H.; LIPMAN, J.; AKOVA, M.; BASSETTI, M.; DE WAELE, J.; DIMOPOULOS, G. *et al.* Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the defining antibiotic levels in intensive care unit patients (DALI) cohort. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 1, p. 196-207, jan. 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/71/1/196/2363724>. Acesso em: 11 nov. 2020.

ABDUL-AZIZ, M. H.; LIPMAN, J.; MOUTON, J. W.; HOPE, W. W.; ROBERTS, J. A. Applying pharmacokinetics/pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 36, p. 136-153, Feb. 2015. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0034-1398490>. Acesso em: 11 nov. 2020. DOI: 10.1055/s-0034-1398490. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25643277.

ALBAIDI, R.; BASU, R. K.; GOLDSTEIN, S. L.; BAGSHAW, S. M. Sepsis-associated acute kidney injury. **Semin Nephrol.**, v. 35, n. 1, p. 2-11, jan. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.01.002>. Acesso em: 12 nov. 2020.

ARNAU-BARRÉS, I.; GÜERRI-FERNÁNDEZ, R.; LUQUE, S.; SORLI, L.; VÁZQUEZ, O.; MIRALLES, R. Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.**, v. 38, n. 4, p. 743-746, Apr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03478-2>. Acesso em: 10 nov. 2020.

BAHEMIA, I. A.; MUGANZA, A.; MOORE, R.; SAHID, F.; MENEZES, C. N. Microbiology and antibiotic resistance in severe burns patients: a 5 year review in an adult burns unit. **Burns**, v. 41, n. 7, p. 1.536-1.542, Nov. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.05.007>. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26051799. Acesso em: 12 nov. 2020.

BAQUERO, F.; MARTINEZ, J. L.; CANTON, R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 19, n. 3, p. 260-265, Jun. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.006>. Acesso em: 12 nov. 2020.

BHARWANA, S.; FARID, M.; ALI, S.; RIZWAN, M.; NADEEM, M.; HAIDER, M.; TAUQEER, H.; SALLAH-UD-DIN, R.; AHMAD, R. Mortality rate associated with hospital acquired infections among burn patients. **Biomedical Research and Therapy**, v. 3, n. 9, p. 790-799, 29 Set. 2016. Disponível em: <http://www.bmrat.org/index.php/BMRAT/article/view/2>. Acesso em: 12 nov. 2020.

BITTNER, E. A.; SHANK, E.; WOODSON, L.; MARTYN, J. A. Acute and perioperative care of the burn-injured patient. **Anesthesiology**, v. 122 n. 2, p. 448-464, Feb 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000559>. Acesso em: 12 nov. 2020.

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, Feb. 2008. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003088-200847100-00002>. Acesso em: 12 nov. 2020.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada n. 293, de 15 de julho de 2019. Altera a RDC n. 205/2017, que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de BPF e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 jul. 2019. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5457360/%281%29RDC_293_2019_.pdf.

Acesso em: 24 mar. 2021.

CAMARGO, T. V. de; GUILLAUX, C. S.; CAMPOS, E. V.; OLIVEIRA, A. M. R. R.; GOMIDES, A. S.; SILVA JUNIOR., J. M. da; SILVA JUNIOR, E. M.; GOMIDES, A. S.; OLIVEIRA, T. C.; SANTOS, S. R. C. J.; GOMEZ, D. S. PK/PD approach to evaluate Meropenem effectiveness at the earlier period of septic shock in critically burn adolescents versus young adults. *In: INTERNATIONAL MEETING SOBRATAFE ON ADVANCED WOUND CARE*, 3., São Paulo. **Anais...** São Paulo, 2019.

CARLIER, M.; STOVE, V.; WALLIS, S.; DE WAELE, J.; VERSTRAETE, A. G.; LIPMAN, J.; ROBERTS, J. A. Assays for therapeutic drug monitoring of β -Lactam antibiotics: a Structured Review. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 46, n. 4, p. 367-375, Out. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.06.016>. Acesso em: 12 nov. 2020.

CARRIÉ, C.; PETIT, L.; D'HOUDAIN, N.; SAUVAGE, N.; COTTENCEAU, V.; LAFITTE, M.; FOUMENTEZE, C.; HISZ, Q.; MENU, D.; LEGERON, R.; BREILH, D.; SZTARK, F. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study. **Int J Antimicrob Agents**, v. 51, n. 3, p. 443-449, Mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.11.013>. Epub 2017 Nov 24. Acesso em: 12 nov. 2020.

CENTRO CIÊNCIA VIVA DO ALGARVE. Núcleo de Astronomia. **Isaac Newton**. Disponível em: http://www.ccvalg.pt/astronomia/historia/isaac_newton.htm. Acesso em: 11 abr. 2021.

CHEATHAM S. C.; KAYS, M. B.; SMITH, D. W.; WACK, M. F.; SOWINSKI, K. M. Steady-State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Meropenem in Hospitalized Patients. **Pharmacotherapy**, v. 28, n. 6, p. 691-698, Jun. 2008. DOI: 10.1592/phco.28.6.691. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.28.6.691>. Acesso em: 20 nov. 2020.

CHEN, L.; DENG, H.; CUI, H.; FANG, J.; ZUO, Z.; DENG, J.; LI, Y.; WANG, X.; ZHAO, L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Onco target**, v. 9, n. 6, p. 7.204-7.218, 14 Dec. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>. Acesso em: 12 nov. 2020.

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

DE WAELE, J.; CARLIER, M.; HOSTE, E.; DEPUYDT, P.; DECRUYENAERE, J.; WALLIS, S. C.; LIPMAN, J.; ROBERTS, J. A. Extended versus bolus infusion of meropenem and piperacillin: a pharmacokinetic analysis. **Minerva Anestesiologica**, v. 80, n. 12, p. 1.302-1.309, Apr. 2014. Disponível em: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anestesiologica/article.php?cod=R02Y2014N12A1302>. PMID: 24762706. Acesso em: 12 nov. 2020.

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

ELLIGSEN, M.; WALKER, S. A.; WALKER, S. E.; SIMOR, A. Optimizing initial vancomycin dosing in burn patients. **Burns**, v. 37, n. 3, p. 406-414, May 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2010.06.005>. Acesso em: 12 nov. 2020.

GAIESKI, D. F.; MIKKELSEN, M. E.; BAND, R. A.; PINES, J. M.; MASSONE, R.; FURIA, F. F.; SHOFER, F. S.; GOYAL, M. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. **Crit Care Med.**, v. 38, n. 4, p. 1.045-1.053, Apr. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cc4824>. Acesso em: 13 nov. 2020.

GIULIANO, C.; HAASE, K. K.; HALL, R. Use of vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 8, n. 1, p. 95-106, Jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/eri.09.123>. Acesso em: 13 nov. 2020. *Erratum in: Expert Rev Anti Infect Ther*, v. 8, n. 2, p. 250. Giuliano, Christopher [corrected to Giuliano, Christopher]. Feb. 2010. PMID: 20014904; PMCID: PMC 2877625.

GOMEZ, D. S.; SANCHES-GIRAUD, C.; SILVA JUNIOR, C. V.; OLIVEIRA, A. M. R. R.; DA SILVA JUNIOR, J. M.; GEMPERLI, R.; SANTOS, S. R. C. J. Imipenem in burn patients: Pharmacokinetic profile and PK/PD target attainment. **The Journal of Antibiotics**, Tokyo, v. 68, n. 3, p. 143-147, Mar. 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ja2014121>. PMID: 25227503. Acesso em: 11 nov. 2020.

GONÇALVES-PEREIRA, J.; SILVA, N. E.; MATEUS, A.; PINHO, C.; POVOA, P. Assessment of pharmacokinetic changes of meropenem during therapy in septic critically ill patients. **BMC Pharmacology & Toxicology**, v. 15, n. 21, p. 1-7, Apr. 2014. Disponível em: <https://bmcpharmacoltoxicol.biomedcentral.com/articles/10.1186/2050-6511-15-21>. PMID: 24731745; PMCID: PMC4006523. Acesso em: 13 nov. 2020.

GREENHALGH, D. G. Management of burns. **N Engl J Med.**, v. 380, n. 24, p. 2.349-2.359, Jun. 2019. PMID: 31189038. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1807442>. Acesso em: 11 abr. 2021.

HETTIARATCHY, S.; PAPINI, R. Initial management of a major burn: II—assessment and resuscitation. **BMJ**, v. 329, n. 7.457, p. 101-103, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7457.101>. Acesso em: 13 nov. 2020.

HOBBS, A. L.; SHEA, K. M.; ROBERTS, K. M.; DALEY, M. J. Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: a focus on antibiotics. **Pharmacotherapy**, v. 35, n. 11, p. 1.063-1.075, Nov. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/phar.1653>. PMID: 26598098. Acesso em: 13 nov. 2020.

HOSEIN, S.; UDY, A. A.; LIPMAN, J. Physiological changes in the critically ill patient with sepsis. **Curr Pharm Biotechnol.**, v. 12, n. 12, p. 1.991-1.995, Dec. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/138920111798808248>. PMID: 21554219. Acesso em: 13 nov. 2020.

IKAWA, K.; MORIKAWA, N.; SAKAMOTO, K.; IKEDA, K.; OHGE, H.; TAKESUE, Y.; SUEDA, T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics assessment of imipenem in the

intraperitoneal fluid of abdominal surgery patients. **Chemotherapy**, v. 54, n. 2, p. 131-139, Feb. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000118665>. Acesso em: 13 nov. 2020.

JACOBS, A.; TACCONE, F. S.; ROBERTS, J. A.; JACOBS, F.; COTTON, F.; WOLFF, F.; CRETEUR, J.; VINCENT, J. L.; HITES, M. β -Lactam Dosage Regimens in Septic Patients with Augmented Renal Clearance. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 62, n. 9, e. 02534-17, p. 1-11, Aug. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.02534-17>. Acesso em: 13 nov. 2020.

JARURATANASIRIKUL, S.; SRIWIRIYAJAN, S. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in healthy volunteers following administration by intermittent infusion or bolus injection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 52, n. 3, p. 518-521, Sep. 1st, 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg378>. Acesso em: 15 nov. 2020.

JESCHKE M. G.; VAN BAAR, M. E.; CHOUDHRY, M. A.; CHUNG, K. K.; GIBRAN, N. S.; LOGSETTY, S. Burn injury. **Nat Rev Dis Primers**, v. 6, n. 1, p. 11. Feb. 13, 2020. Disponível em: [doi:10.1038/s41572-020-0145-5](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5). Acesso em: 8 abr. 2021.

KOTHEKAR, A. T.; DIVATIA, J. V.; MYATRA, S. N.; PATIL, A.; KRISHNAMURTHY, M. N.; MAHESHWARAPPA, H. M.; SIDDIQUI, S. S.; GURJAR, M.; BISWAS, S.; GOTA, V. Clinical pharmacokinetics of 3-h extended infusion of meropenem in adult patients with severe sepsis and septic shock: implications for empirical therapy against Gram-negative bacteria. **Ann Intensive Care**, v. 10, n. 4, p. 1-9, Jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0622-8>. PMID: 31925610; PMCID: PMC6954163. Acesso em: 15 nov. 2020.

KUPA, L. V. K.; SILVA JÚNIOR, J. M. da; SILVA JUNIOR, E. M.; DE OLIVEIRA, A. M. R. R.; GOMIDES, A. S.; SILVA, C. C.; FERREIRA, G. A.; OLIVEIRA, T. C.; DUARTE, N. J. C.; GOMEZ, D. S.; SANTOS, S. R. C. J. Meropenem extended infusion to guarantee drug effectiveness against nosocomial MIC 4 mg/L strains in burn patients at the earlier period of septic shock. **Critical Care**, v. 23, Suppl. 3, p. 237, Jul. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-019-2503-9>. Acesso em: 13 nov. 2020.

FLEURY MEDICINA E SAÚDE. **Manual de exames**: creatinina, soro. Disponível em: <https://www.fleury.com.br/medico/exames/creatinina-soro>. Acesso em: 15 nov. 2020.

LACHIEWICZ, A. M.; HAUCK, C. G.; WEBER, D. J.; CAIRNS, B. A.; DUIN, D. V. Bacterial infections after burn injuries: impact of multidrug resistance. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. 12, p. 2.130-2.136, Dec. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/cix682>. Acesso em: 13 nov. 2020.

LANGAN, K. M.; JACOB, J.; LI, J.; NATION, R. L.; BELLOMO, R.; HOWDEN, B.; JOHNSON, P. D. R. Pharmacokinetics of short versus extended infusion meropenem dosing in critically ill patients: a pilot study. **Critical Care and Resuscitation**, v. 16, n. 3, p. 190-196, Sep. 2014. Disponível em PMID: 25161021. Acesso em: 13 nov. 2020.

LEVIN, A. S. S. *et al.* (Coord.). **Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções hospitalares**. 7. ed. São Paulo: Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, 2018.

MAGLIO, D.; TENG, R.; THYRUM, P. T.; NIGHTINGALE, C. H.; NICOLAU, D. P. Pharmacokinetic profile of meropenem, administered at 500 milligrams every 8 hours, in

plasma and cantharidin-induced skin blister fluid. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 47, n. 5, p. 1.771-1.773, May. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.47.5.1771-1773.2003>. Acesso em: 13 nov. 2020.

MATTIOLI, F.; FUCILE, C.; DEL BONO, V.; MARINI, V.; PARISINI, A.; MOLIN, A.; ZUCCOLI, M. L.; MILANO, G.; DANESI, R.; MARCHESE, A.; POLILLO, M.; VISCOLI, C.; PELOSI, P.; MARTELLI, A.; DI PAOLO, A. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of meropenem in critically ill patients. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 72, n. 7, p. 839-848, Jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2053-x>. PMID: 27048201. Acesso em: 15 nov. 2020.

MESSIANO, C. G.; GUILLAUX, C. S.; SILVA JUNIOR, E. M.; SILVA JUNIOR, J. M.; CAMPOS, E. V.; OLIVEIRA, A. M. R. R. de; GOMIDES, A. S.; OLIVEIRA, T. C.; SANTOS, S. R. C. J.; GOMEZ, D. S. Assessment of meropenem pharmacokinetics in critically burn patients at the earlier period of septic shock based on drug serum measurements done in a real time. *In*: INTERNATIONAL MEETING SOBRATAFE ON ADVANCED WOUND CARE, 3. **Anais...** out. 2019. Acesso em: 15 nov. 2020.

MOHR III, J. F. Update on the efficacy and tolerability of meropenem in the treatment of serious bacterial infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, Suppl. 1: S41-S51, Sep. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/590065>. PMID: 18713049. Acesso em: 12 nov. 2020.

MULLER, A. E.; THEURETZBACHER, U.; MOUTON, J. W. Use of old antibiotics now and in the future from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. **Clin Microbiol Infect.**, v. 21, n. 10, p. 881-885, Oct. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.007>. Acesso em: 13 nov. 2020.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (US). National Center for Biotechnology Information (2020). **PubChem**: Compound Summary for CID 441130, Meropenem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Meropenem>. Acesso em: 14 nov. 2020.

NORBURY, C. F.; GOOCH, D.; WRAY, C.; BAIRD, G.; CHARMAN, T.; SIMONOFF, E.; VAMVAKAS, G.; PICKLES, A. The impact of nonverbal ability on prevalence and clinical presentation of language disorder: evidence from a population study. **J Child Psychol Psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1.247-1.257, Nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12573>. Acesso em: 13 nov. 2020.

ONUFRACK, N. J.; FORREST, A.; GONZALEZ, D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. **Clin Ther.**, v. 38, n. 9, p. 1.930-1.947, Sep. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.06.015>. Acesso em: 13 nov. 2020.

OTHMAN, N.; KENDRICK, D. Epidemiology of burn injuries in the East Mediterranean Region: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 10, n. 83, Feb. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-83>. PMID: 20170527; PMCID: PMC2841676. Acesso em: 13 nov. 2020.

OWLIA, P.; AZIMI, L.; GHOLAMI, A.; ASGHARI, B.; LARI, A. R. ESBL – and MBL – mediated resistance in *Acinetobacter baumannii*: a global threat to burn patients. **Infez Med.**, v. 20, n. 3, p. 182-187, Sep. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. PMID: 22992558. Acesso em: 13 nov. 2020.

PADUA, G. A. C.; NASCIMENTO, J. M.; QUADRADO, A. L. D.; PERRONE, R. P.; SILVA JUNIOR, S. C. da. Epidemiology of burn cases hospitalized at the Plastic Surgery and Burns Service of Santa Casa de Misericórdia de Santos, Brazil. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 32, n. 4, p. 550-555, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2177-1235.2017RBCP0089>. Acesso em: 13 nov. 2020.

POSTON, J. T.; KOYNER, J. L. Sepsis associated acute kidney injury. **BMJ**, v. 9, n. 364, k4891, Jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>. PMID: 30626586; PMCID: PMC6890472. Acesso em: 13 nov. 2020.

RHODES, A.; EVANS, L. E.; ALHAZZANI, W.; LEVY, M. M.; ANTONELLI, M.; FERRER, R. *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2016. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 3, p. 304-377, Jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>. PMID: 28101605. Acesso em: 13 nov. 2020.

ROBERTS, J. A.; HOPE, W. W.; LIPMAN, J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams for critically ill patients: un warranted or essential? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 35, n. 5, p. 419-420, Feb. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.01.022>. PMID: 20189777. Acesso em: 13 nov. 2020.

ROBERTS, J. A.; LIPMAN, J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. **Crit Care Med.**, v. 37, n. 3, p. 840-851, Mar. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181961bff>. PMID: 19237886. Acesso em: 13 nov. 2020.

ROCK, K. L.; LATZ, E.; ONTIVEROS, F.; KONO, H. The sterile inflammatory response. **Annu Rev Immunol.**, v. 28, p. 321-342, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101311>. Acesso em: 13 nov. 2020.

SANCHES-GIRAUD, C.; GOMEZ, D. S.; SANTOS, S. R. C. J. Antimicrobial therapeutic plasma monitoring by applying PK/PD in burn patients. In: MÉNDEZ-VILAS, A. (ed.). **Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education**. Badajoz: Formatex Research Center, 2013. p. 1.505-1.516. v. 3.

SANTOS, S. R. C. J.; SANCHES-GIRAUD, C.; DE SOUZA, F. F.; GÓMEZ, D. S.; CAMPOS, E. V.; AZEVEDO, R.; FERREIRA, M.; NASCIMENTO, J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation for meropenem applied to a burn child using a bioanalytical liquid chromatographic method. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v. 3, n. 4, p. 224-232, out. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.25756/rpf.v3i4.79>. Acesso em: 13 nov. 2020.

SANTOS, S. R. C. J.; SANCHES-GIRAUD, C.; SILVA, C. V.; GUIMARÃES, W. V.; GOMEZ, D. S. The battle against nosocomial pathogens for sepsis control in paediatric burn patients: vancomycin and carbapenems serum monitoring for target attainment by PK/PD analysis. In: MÉNDEZ-VILAS, A. (ed.). **The battle against microbial pathogens: basic science, technological advances and educational programs**. Badajoz: Formatex Research Center, 2015. p. 808-821. v. 1. Disponível em: http://publicatio.bibl.u-szeged.hu/6469/7/cover_contents.pdf. Acesso em: 13 nov. 2020.

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

SILVA JUNIOR, J. M.; KUPA, L. D. K.; OLIVEIRA, A. M. R. R.; SILVA JR., C. V.; SANTOS, S. R. C. J.; GOMEZ, D. S. Meropenem effectiveness in septic burn patients by comparison of extended infusion versus fast infusion against susceptible strains based on drug plasma measurements done in a real time. **Critical Care**, v. 21, n. 139, suppl. 2, p. 57, 2017a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1706-1>. Acesso em: 13 nov. 2020.

SILVA JUNIOR, J. M.; OLIVEIRA, A. M. R. R.; SILVA JR., C. V.; SANTOS, S. R. C. J.; GOMEZ, D. S. Piperacillin effectiveness in septic burn patients by comparison of two empiric daily dose 12 versus 16 g against susceptible strains based on drug plasma measurements done in a real time. **Critical Care**, v. 21, n. 139, suppl. 2, p. 56, 2017b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1706-1>. Acesso em: 13 nov. 2020.

UNITED STATES OF AMERICA. Department of Health and Human Services. US Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. **Approval package for application number: NDA 50-706/S-034**. Trade Name: MERREM I.V. Generic Name: meropenem for injection. Sponsor: AstraZeneca Pharmaceuticals, LP. Approval Date: December 16, 2013. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/050706Orig1s034.pdf. Acesso em: 11 nov. 2020.

VAN DUIN, D.; STRASSLE, P. D.; DIBIASE, L. M.; LACHIEWICZ, A. M.; RUTALA, W. A.; EITAS, T.; MAILE, R.; KANAMORI, H.; WEBER, D. J.; CAIRNS, B. A.; NAPRAVNIK, S.; JONES, S. W. Timeline of health care-associated infections and pathogens after burn injuries. **Am J Infect Control.**, v. 44, n. 12, p. 1.511-1.516, Dec. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.07.027>. PMID: 27742146; PMCID: PMC5388443. Acesso em: 12 nov. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **World Health Statistics 2014**. Geneva, 2014. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671_eng.pdf. Acesso em: 11 nov. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **World Health Statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustain able development goals**. Geneva, 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 11 nov. 2020.

YANG, R. H.; RONG, X. Z.; HUA, R.; ZHANG, T. Pharmacokinetics of vancomycin and amikacin in the sub eschar tissue fluid in patients with severe burn. **Burns**, v. 35, n. 1, p. 75-79, Feb. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2008.05.016>. Acesso em: 11 nov. 2020.

YIN, M.; SI, L.; QIN, W.; LI, C.; ZHANG, J.; YANG, H.; HAN, H.; ZHANG, F.; DING, S.; ZHOU, M.; WU, D.; CHEN, X.; WANG, H. Predictive value of serum albumin level for the prognosis of severe sepsis without exogenous human albumin administration: a prospective cohort study. **J Intensive Care Med.**, v. 33, n. 12, p. 687-694, Dec. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0885066616685300>. PMID: 28013574. Acesso em: 11 nov. 2020.

ZARBOCK, A.; GOMEZ, H.; KELLUM, J. A. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. **Curr Opin Crit Care**, v. 20, n. 6, p. 588-595, Dec. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MCC.000000000000153>. Acesso em: 12 nov. 2020.

ANEXO

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1

**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 RISCO MAIOR
4. DURACÃO 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, 2^a, 3^a, 4^a, 6^a hora e imediatamente antes da dose subsequente. Será coletado através de cateter venoso (dispositivo que substitui a picada) volume total inferior a 15 mL de seu sangue 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: cappelq@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 do 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 / /