

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Farmácia (Fármacos e Medicamentos)
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Abordagem farmacocinética e farmacodinâmica no monitoramento terapêutico de
antibióticos e antifúngicos em pacientes pediátricos pós-transplante hepático**

Ronaldo Morales Junior

Tese para obtenção do Título de Doutor

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Regina Cavani

Jorge Santos

Coorientadora: Dra. Daniela Carla de Souza

São Paulo

2023

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Farmácia (Fármacos e Medicamentos)
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Abordagem farmacocinética e farmacodinâmica no monitoramento terapêutico de antibióticos e antifúngicos em pacientes pediátricos pós-transplante hepático

Ronaldo Morales Junior

Versão original

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Regina Cavani
Jorge Santos

Coorientadora: Dra. Daniela Carla de Souza

São Paulo
2023

Nome: Morales Junior, Ronaldo

Título: Abordagem farmacocinética e farmacodinâmica no monitoramento terapêutico de antibióticos e antifúngicos em pacientes pediátricos pós-transplante hepático

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Comissão Julgadora da Tese para obtenção do Título de DOUTOR

Profa. Dra. Silvia Regina Cavani Jorge Santos
Orientadora/presidente da banca

1º Examinador

2º. Examinador

3º. Examinador

São Paulo, _____ de _____ de 2023.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

M828a Morales Junior, Ronaldo
Abordagem farmacocinética e farmacodinâmica no monitoramento terapêutico de antibióticos e antifúngicos em pacientes pediátricos pós-transplante hepático / Ronaldo Morales Junior. - São Paulo, 2023.
82 p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
Departamento de Farmácia.
Orientador: Santos, Silvia
Coorientador: Souza, Daniela

1. Farmacocinética. 2. Antimicrobianos. 3. Pediatria. 4. Transplante de fígado. I. T. II. Santos, Silvia, orientador. III. Souza, Daniela, coorientador.

AGRADECIMENTOS

À Profª. Silvia Santos, por compartilhar comigo seu vasto conhecimento e experiência e por estar sempre disponível. Sou muito grato pela oportunidade de ser seu aluno e orientando.

À Dra. Daniela, por ter aceitado embarcar nessa jornada como coorientadora e facilitadora para a realização do trabalho.

À minha querida mãe Magda Angélica Lemos. Agradeço por sempre olhar por mim e, por muitas vezes, abrir mão dos seus sonhos em razão dos meus.

Ao meu pai e melhor amigo Ronaldo Morales, por ser meu exemplo de vida. Obrigado por tanto amor e dedicação.

À minha madrastra Marina Nagata, pela sua presença amorosa e encorajadora.

Às minhas irmãs Daniela e Caroline pela torcida e pelo amor incondicional.

À minha amada esposa Amanda, por ser minha companheira e meu porto seguro. Obrigado por cuidar do nosso amor como o nosso bem mais precioso.

Aos meus sogros Dorivaldo e Ozélia pelos amorosos conselhos que vou levar para a vida toda.

À equipe da UTI pediátrica do Hospital Sírio-Libanês, pelo cuidado excepcional com os pacientes e pela parceria. Sem vocês, esse trabalho não seria possível.

Aos pacientes e familiares que gentilmente se dispuseram a participar do estudo. Sou grato pela confiança e espero que os nossos achados possam beneficiar a saúde de muitas pessoas no futuro.

À coordenação e gerência de farmácia do Hospital Sírio-Libanês por incentivar e apoiar a realização desta e de outras pesquisas em prol da saúde baseada em evidências.

Ao Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-Libanês por prover os recursos necessários para a execução deste trabalho na instituição.

À equipe do Laboratório Central/Setor de Bioquímica e Toxicologia do HC pelas análises laboratoriais, realizadas com tanta dedicação e excelência.

Aos meus parceiros de trabalho e amigos Luis, Isabela, Vanessa e Patricia pelo apoio nos momentos de dificuldades e vibração nas conquistas.

À banca examinadora pela imediata disponibilidade e por contribuir com suas experiências para a melhoria deste trabalho.

E por último, à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP pela minha formação acadêmica e profissional.

RESUMO

Morales Junior, R. **Abordagem farmacocinética e farmacodinâmica no monitoramento terapêutico de antibióticos e antifúngicos em pacientes pediátricos pós-transplante hepático**. 2023. 96f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Pacientes pediátricos pós-transplante hepático apresentam risco elevado de infecção e frequentemente recebem antimicrobianos de amplo espectro no mesmo esquema posológico utilizado em outras condições críticas devido à escassez de estudos farmacocinéticos nessa população específica. O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da terapia antimicrobiana nestes pacientes através da abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD). Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, aberto, de braço único e longitudinal, realizado entre julho de 2020 e janeiro de 2023. Foram considerados para inclusão, pacientes com idade entre 28 dias e 12 anos, internados em cuidados intensivos após transplante hepático, com função renal preservada, em uso dos seguintes antimicrobianos sistêmicos: vancomicina, meropenem, piperacilina-tazobactam e/ou fluconazol. Duas amostras de sangue foram coletadas no mesmo intervalo posológico para dosagem sérica dos fármacos. Os parâmetros farmacocinéticos foram estimados individualmente através das equações cinéticas de primeira ordem utilizando o modelo aberto de um compartimento. O alvo terapêutico foi definido para cada antimicrobiano a partir do índice PK/PD que melhor descreve sua eficácia ($\%fT > CIM$, C_{max}/CIM ou ASC^{SS}_{0-24}/CIM). O protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa. Foram incluídos 16 pacientes em uso de vancomicina, 14 pacientes em uso de meropenem, 8 pacientes em uso de piperacilina/tazobactam e 7 pacientes em uso de fluconazol. Apenas 37% dos pacientes atingiram o alvo terapêutico com a posologia inicial de vancomicina de 40 mg/kg/dia. A mediana da dose ajustada visando ASC de 500 mg/L foi de 63 mg/kg/dia. A baixa correlação entre os níveis séricos no vale e a ASC ($R^2 = 0,539$) reforça a recomendação para o monitoramento da exposição à vancomicina por meio da medição direta da ASC. O meropenem foi utilizado na dose máxima aprovada para crianças: 120 mg/kg/dia. Os parâmetros farmacocinéticos foram descritos para pacientes que receberam a infusão rápida (15 minutos) e para pacientes que receberam infusão prolongada (3 horas). Todos os pacientes atingiram a meta terapêutica de 100% $fT > CIM$ contra patógenos com CIM de até 8 mg/L, porém os pacientes com infusão rápida apresentaram concentrações de pico significativamente mais altas e aumento desnecessário da exposição total ao fármaco. Após o regime inicial de piperacilina de 100 mg/kg a cada 8 horas, com tempo de infusão de 30 minutos, apenas 1 paciente atingiu o alvo terapêutico no ponto de suscetibilidade para *Pseudomonas aeruginosa*. Os valores de depuração de piperacilina foram maiores com o aumento da idade nos lactentes, com boa correlação linear. A terapia com fluconazol na dose de 6 mg/kg/dia foi insuficiente para garantir níveis séricos terapêuticos ou mesmo profiláticos nos pacientes pediátricos pós transplante hepático. A dose diária otimizada foi de 14 mg/kg para regimes terapêuticos e 8 mg/kg para profilaxia. Em conclusão, as condições fisiopatológicas do transplante hepático acentuam a variabilidade interindividual na disposição dos antimicrobianos no organismo dos pacientes pediátricos, o que aumenta o risco de níveis séricos fora da faixa terapêutica e corrobora com a necessidade de individualização da terapia. A análise de PK/PD é a principal ferramenta para otimizar a eficácia terapêutica, reduzir o risco de eventos adversos dos antimicrobianos e combater o surgimento de microrganismos resistentes.

Palavras-chave: Farmacocinética. Antimicrobianos. Pediatria. Transplante de fígado.

ABSTRACT

Morales Junior, R. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic approach in the therapeutic monitoring of antibiotics and antifungals in pediatric patients after liver transplantation.** 2023. 96f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Pediatric patients who undergo liver transplantation are highly susceptible to infection and often receive broad-spectrum antimicrobials at the same dosage as in other critical conditions due to limited pharmacokinetic studies specific to this population. The purpose of this study is to assess the effectiveness of antimicrobial therapy in these patients using the pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) approach. This is a prospective, open, single-arm, cohort study, carried out between July 2020 and January 2023. The study included patients aged between 28 days and 12 years, admitted to intensive care after liver transplantation, with preserved renal function, receiving the following systemic antimicrobials: vancomycin, meropenem, piperacillin-tazobactam and/or fluconazole. Two blood samples were collected at the same dose interval for drug serum measurements. Individual pharmacokinetic parameters were estimated using the open one-compartment model and first-order kinetic equations. The therapeutic target was defined for each antimicrobial based on the PK/PD index that best describes its effectiveness ($\%fT > MIC$, C_{max}/MIC or ASC^{ss}_{0-24}/MIC). The study protocol was approved by the research ethics committee. The study included 16 patients using vancomycin, 14 patients using meropenem, 8 patients using piperacillin/tazobactam, and 7 patients using fluconazole. Only 37% of patients achieved the therapeutic target with the initial vancomycin dose of 40 mg/kg/day. The median adjusted dose targeting AUC of 500 mg/L was 63 mg/kg/day. The low correlation between trough serum levels and AUC ($R^2 = 0.539$) highlights the importance of monitoring vancomycin exposure through direct measurement of AUC. Meropenem was used at the maximum dose approved for children: 120 mg/kg/day. Pharmacokinetic parameters were described for patients who received rapid infusion (15 minutes) and for patients who received prolonged infusion (3 hours). All patients achieved the therapeutic target of 100% $fT > MIC$ against pathogens with MIC up to 8 mg/L, but those with rapid infusion had significantly higher peak concentrations and unnecessary increase in total drug exposure. After the initial piperacillin regimen of 100 mg/kg every 8 hours, with an infusion time of 30 minutes, only 1 patient achieved the therapeutic target at the point of susceptibility for *Pseudomonas aeruginosa*. Piperacillin clearance values were higher with increasing age in infants, with good linear correlation. A fluconazole dose of 6 mg/kg/day was insufficient to ensure therapeutic or prophylactic serum levels in pediatric patients after liver transplantation. The optimized daily dose was 14 mg/kg for therapeutic regimens and 8 mg/kg for prophylaxis. In conclusion, the pathophysiological conditions of liver transplantation increases inter-individual variability in the disposition of antimicrobials in pediatric patients, increasing the risk of serum levels outside the therapeutic range and emphasizing the need for individualized therapy. PK/PD analysis is the primary tool for optimizing therapeutic efficacy, reducing the risk of adverse events from antimicrobials, and combating the emergence of resistant microorganisms.

Keywords: Pharmacokinetics. Antimicrobials. Pediatrics. Liver transplant.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Índices PK/PD associados à efetividade de agentes anti-infecciosos	17
Figura 2. Alterações fisiopatológicas após transplante hepático e o impacto na farmacocinética e farmacodinâmica de antibióticos e antifúngicos.	28
Figura 3. Fluxograma para o monitoramento terapêutico de antimicrobianos com base na abordagem farmacocinética/farmacodinâmica	35
Figura 4. Propriedades físico-químicas e estrutura molecular da vancomicina	38
Figura 5. Gráficos de dispersão dos parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de vancomicina, n = 16	42
Figura 6. Gráfico de dispersão dos níveis séricos no vale e a área sob a curva de concentração-tempo em 24 horas de vancomicina no estado estacionário	42
Figura 7. Propriedades físico-químicas e estrutura molecular do meropenem.	45
Figura 8. Curvas individuais de concentração plasmática de meropenem por tempo no estado estacionário de 15 receptores pediátricos de transplante de fígado; 40 mg/kg a cada 8 horas infundido durante 15 minutos ou durante 3 horas.	48
Figura 9. Gráficos de dispersão dos parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de meropenem com infusão de 15 minutos (G1) e com infusão prolongada de 3 horas (G2).....	49
Figura 10. Propriedades físico-químicas e estrutura molecular da piperacilina (A) e tazobactam (B).....	51
Figura 11. Gráficos de dispersão dos parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de piperacilina, n = 8	54
Figura 12. Parâmetros farmacocinético da piperacilina (volume de distribuição e depuração) representados em função da idade dos pacientes.....	54
Figura 13. Cobertura antimicrobiana da piperacilina para diferentes valores de concentração inibitória mínima	55
Figura 14. Propriedades físico-químicas e estrutura molecular do fluconazol.	58
Figura 15. Gráficos de dispersão dos parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de fluconazol, n = 7	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos pacientes pediátricos pós-transplante hepático no início do monitoramento terapêutico de vancomicina, n=16.....	40
Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de vancomicina, n = 16	41
Tabela 3. Características dos pacientes pediátricos pós-transplante hepático no início do monitoramento terapêutico de meropenem, n=15	46
Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de meropenem, n = 15	48
Tabela 5. Características dos pacientes pediátricos pós-transplante hepático no início do monitoramento terapêutico de piperacilina/tazobactam, n=8.....	52
Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de piperacilina-tazobactam, n = 8	53
Tabela 7. Características dos pacientes pediátricos pós-transplante hepático no início do monitoramento terapêutico de fluconazol, n = 7	59
Tabela 8. Parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de fluconazol, n= 7	60

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Fatores de risco para infecção após transplante hepático	13
Quadro 2. Medicamentos antimicrobianos comumente utilizados após o transplante hepático pediátrico	16
Quadro 3. Equações farmacocinéticas de primeira ordem em regime de dose múltipla	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\%f\Delta T > CIM$	Porcentagem do Intervalo de tempo durante o qual a concentração sérica do fármaco encontra-se acima da concentração inibitória mínima do microrganismo
AAG	Glicoproteínas Alfa-1-Ácidas
ASC ^{SS}	Área Sob a Curva no estado de equilíbrio
BrCAST	Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos
CL	<i>Clearance</i>
CIM	Concentração Inibitória Mínima
C _{max}	Concentração Plasmática Máxima
CYP	Citocromo P450
FCF	Faculdade de Ciências Farmacêuticas
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GRWR	<i>Graft-to-Recipient Weight Ratio</i>
HSL	Hospital Sírio-Libanês
IC95%	Intervalos de Confiança de 95%
IQR	Intervalo Interquartil
LC-MS/MS	Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massa
k _{el}	Constante de Eliminação
MDR	<i>Multi-Drug Resistant</i>
PD	Farmacodinâmica
P-gp	Glicoproteína-P
PK	Farmacocinética
PK/PD	Farmacocinética/Farmacodinâmica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
t _{(1/2)β}	Meia Vida Biológica
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
V _d	Volume Aparente de Distribuição

LISTA DE SIMBOLOS

<	É menor que
>	É maior que
μg	Micrograma
cm	Centímetros
dL	Decilitro
g	Gramma
h	Hora
kg	Quilograma
L	Litro
m ²	Metro Quadrado
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Mililitro
mM	Milimolar

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. Transplante hepático	13
1.2. Terapia antimicrobiana.....	15
1.3. Conceitos de PK/PD	16
1.4. Monitoramento terapêutico de antimicrobianos	18
1.5. O paciente pediátrico	19
1.6. Alterações fisiopatológicas após o transplante hepático que impactam a disposição dos antimicrobianos	21
1.6.1. Lesão hepática/regeneração hepática	21
1.6.2. Citocinas inflamatórias.....	22
1.6.3. Variação no tamanho do enxerto	23
1.6.4. Fluxo biliar alterado	23
1.6.5. Níveis de bilirrubina	24
1.6.6. Níveis de albumina/glicoproteína alfa-1-ácida.....	24
1.6.7. Alteração do fluxo sanguíneo hepático.....	25
1.6.8. Polimorfismo	26
1.6.9. Função renal	26
1.6.10. Fluidoterapia.....	27
1.6.11. Interações medicamentosas.....	27
2. OBJETIVOS DO ESTUDO	29
2.1. Objetivo primário	29
2.2. Objetivos secundários.....	29
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
3.1. DESENHO DO ESTUDO	30
3.2. Local do Estudo	30
3.3. Critérios de Inclusão	30
3.4. Critérios de exclusão.....	30
3.5. ETAPA CLÍNICA.....	31
3.5.1. Coleta de sangue para controle terapêutico	31
3.5.2. Análise microbiológica - Isolamento e testes de susceptibilidade dos patógenos.....	31
3.5.3. Coleta de informações clínicas e demográficas.....	31
3.6. ETAPA ANALÍTICA	32

3.6.1.	Dosagem sérica dos antimicrobianos e antifúngicos previstos no estudo	32
3.6.2.	Modelagem Farmacocinética	34
3.7.	ETAPA ESTATÍSTICA	35
4.	COLETA DE DADOS E GERENCIAMENTO DE ARQUIVOS	36
5.	ASPECTOS ÉTICOS.....	37
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
6.1.	Vancomicina.....	38
6.1.1.	Dose inicial e administração.....	39
6.1.2.	Resultados	40
6.1.3.	Discussão	42
6.2.	Meropenem	44
6.2.1.	Dose inicial e administração.....	46
6.2.2.	Resultados	46
6.2.3.	Discussão	49
6.3.	Piperacilina-tazobactam	51
6.3.1.	Dose inicial e administração.....	52
6.3.2.	Resultados	52
6.3.3.	Discussão.....	55
6.4.	Fluconazol	57
6.4.1.	Dose inicial e administração.....	58
6.4.2.	Resultados	59
6.4.3.	Discussão.....	61
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
8.	CONCLUSÃO.....	65
9.	REFERÊNCIAS	66
	ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido	77
	ANEXO B – Aprovações éticas	81

1. INTRODUÇÃO

1.1. Transplante hepático

O transplante hepático é uma alternativa terapêutica fundamental para pacientes que apresentam insuficiência hepática aguda, doença hepática avançada e malignidade hepática primária. A técnica permite substituir um fígado disfuncional por um saudável, proveniente de um doador compatível, restaurando a função hepática do receptor e melhorando sua qualidade de vida. As principais indicações de transplante hepático na população pediátrica incluem atresia de vias biliares, colangite esclerosante, síndrome de Alagille, doença de Wilson; deficiência de α 1-antitripsina, síndrome de Crigler-Najjar, distúrbios do ciclo da uréia, insuficiência hepática aguda e tumores hepáticos (SPADA et al., 2009). Atualmente, Mais de 200 transplantes hepáticos por ano são realizados em pacientes pediátricos no Brasil (“Registro Brasileiro de Transplantes Estatística de Transplantes”, [s.d.]).

Apesar dos significativos avanços das técnicas cirúrgicas e dos cuidados pós operatórios, as complicações infecciosas ainda representam um importante desafio no contexto do transplante hepático infantil. Em muitos centros, a sepse é a principal causa de morbidade e mortalidade nestes pacientes (BAGANATE et al., 2018; ROMERO; RAZONABLE, 2011). Diversos fatores aumentam a vulnerabilidade dos receptores pediátricos para infecção e sepse, especialmente durante o primeiro mês após o transplante. Os três principais conjuntos de fatores de risco para doenças infecciosas presentes antes do transplante, os relacionados ao procedimento do transplante e os que ocorrem após a operação, estão resumidos no quadro 1 (CAKIR et al., 2010; KNACKSTEDT; DANZIGER-ISAKOV, 2017).

Quadro 1. Fatores de risco para infecção após transplante hepático		
Pré-transplante	Intra-operatório	Pós-transplante
Idade	Técnica cirúrgica	Uso de imunossupressores
Gravidade da doença de base	Discrepâncias no tamanho do órgão	Dispositivos invasivos
Desnutrição	Tempo operatório longo	Disfunção do enxerto
Comorbidades	Dispositivos invasivos	Co-infecção viral
Colonização prévia com patógenos multi-resistentes	Complicações intra-operatórias	Presença de ascite
Infecção do doador	Necessidade de transfusão	Necessidade de reabordagem cirúrgica

Fonte: Adaptado de *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2012

A incidência emergente de patógenos multirresistentes (MDR, do inglês *multi-drug resistant*) aumentou ainda mais a morbidade e a mortalidade por doenças infecciosas entre os receptores (SANTORO-LOPES; DE GOUVÊA, 2014). Esses pacientes estão particularmente em risco de infecções MDR devido a hospitalizações anteriores, manipulação frequente no pós-operatório e uso de dispositivos invasivos. Além disso, a consciência dessa alta vulnerabilidade leva ao uso frequente de terapia empírica de amplo espectro, o que contribui ainda mais para o desenvolvimento de resistência (ZHONG et al., 2012).

A infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina ocorre em 4% a 23% dos receptores de transplante de fígado (HAND; PATEL, 2016). Embora infecções por *S. aureus* resistente à vancomicina sejam incomuns nesses pacientes, um antibiótico alternativo deve ser usado quando a concentração inibitória mínima (CIM) de vancomicina ou teicoplanina for $\geq 1,5$ mg/L ou ≥ 1 mg/L, respectivamente, devido ao alto risco de falha terapêutica (GARZONI; VERGIDIS, 2013). Infecções por *Enterococcus spp.* resistentes à vancomicina (CIM de vancomicina ≥ 32 mg/L) ocorrem principalmente em pacientes previamente colonizados. A resistência à penicilina/ampicilina (CIM ≥ 16 mg/L) é comumente encontrada em *Enterococcus faecium*, e podem ser citadas como alternativas terapêuticas as fluoroquinolonas, linezolida, daptomicina, tigeciclina e a tetraciclina. (ADHIKARI, 2010).

Nos últimos 15 anos, houve uma mudança na microbiologia das infecções pós-transplante de fígado, com uma tendência crescente de infecções causadas por bactérias Gram-negativas, incluindo patógenos MDR, com centros em todo o mundo relatando taxas maiores que 50% (HAND; PATEL, 2016).

Klebsiella pneumoniae e *Escherichia coli* são os patógenos isolados produtores de β -lactamase de espectro estendido mais comuns, com uma incidência relatada de 5,5% a 7% entre os receptores de transplante hepático (SANTORO-LOPES; DE GOUVÊA, 2014). As infecções por *K. pneumoniae* resistentes a carbapenêmicos variam de 6% a 12,9% (GARZONI; VERGIDIS, 2013). Os agentes disponíveis com potencial atividade contra esses patógenos incluem aminoglicosídeos, polimixinas, tigeciclina, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relibactam. O uso de ceftazidima-avibactam depende da carbapenemase específica que está sendo expressa, sem atividade confiável contra metalo- β -lactamases (NIGO; HASBUN; VIGIL, 2018).

Aproximadamente 18% dos casos de pneumonia nosocomial e 9% das infecções da corrente sanguínea após transplante de fígado são causados por *P. aeruginosa* MDR

(SANTORO-LOPES; DE GOUVÊA, 2014). Em alguns centros, até 24% das infecções da corrente sanguínea em receptores de transplante de fígado são causadas por *Acinetobacter baumannii* com MDR encontrado em >50% dos isolados (HAND; PATEL, 2016). O tratamento desses patógenos permanece difícil e a terapia deve incluir uma combinação de duas a três classes de antibióticos com base em testes de suscetibilidade e epidemiologia local.

Infecções fúngicas causadas por *Candida spp.* são as mais prevalentes após o transplante de fígado. O teste de suscetibilidade aos azólicos é recomendado para todas as *Candida spp.* clinicamente significativas. Embora a resistência ao fluconazol em *Candida albicans* seja baixa (<1%), há uma incidência aumentada de *Candida* não *albicans*, que têm maior probabilidade de serem resistentes ao fluconazol (LOCKHART et al., 2011). A resistência à equinocandina em *Candida glabrata* ou *C. albicans* está surgindo agora com seu uso crescente e há relatos do surgimento de MDR *C. glabrata* (HEALEY; PERLIN, 2018). Além disso, MDR *Candida auris* é uma levedura emergente preocupante recentemente relatada em um surto envolvendo receptores de transplante de fígado (THEODOROPOULOS et al., 2020).

1.2. Terapia antimicrobiana

A profilaxia perioperatória em pacientes transplantados hepáticos geralmente é direcionada contra patógenos cutâneos, por exemplo, cocos Gram-positivos, e patógenos intra-abdominais, como as Enterobacteriaceae Gram-negativas e anaeróbias, porém não há consenso sobre o esquema ideal. Alguns centros de transplante têm adotado regimes simplificados, baseados no uso de aminopenicilina em associação com inibidores de beta-lactamase, ou cefalosporinas de primeira ou segunda geração. Por outro lado, a maioria dos hospitais ampliou o espectro utilizando, por exemplo, vancomicina associada às cefalosporinas de terceira geração ou aos aminoglicosídeos (VANDECASTEELE et al., 2010). Além disso, o metronidazol é comumente prescrito nesses esquemas. Para profilaxia fúngica, a maioria dos centros ainda usa nistatina ou fluconazol (HOLT; WINSTON, 2005). O trimetoprima-sulfametoxazol é geralmente administrado por 6 a 12 meses após o transplante de fígado para reduzir o risco de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (FAGIUOLI et al., 2014).

Quando há suspeita de infecção no pós-operatório, tanto infecções relacionadas à assistência à saúde, infecções associadas à colonização prévia e infecções por complicações cirúrgicas, a terapia antimicrobiana empírica recomenda os agentes de amplo espectro como a

piperacilina/tazobactam, ou o meropenem contra bacilos gram-negativos e anaeróbios, e a vancomicina ou teicoplanina para cobertura de cocos gram-positivos. Cabe ressaltar que os agentes antifúngicos também são comumente prescritos devido à infecção que se instala no paciente pós-transplante recebendo terapia imunossupressora (KNACKSTEDT; DANZIGER-ISAKOV, 2017). Os antimicrobianos e antifúngicos, utilizados na profilaxia e tratamento das infecções nestes pacientes, são geralmente prescritos no mesmo esquema posológico utilizado em outras condições críticas (Quadro 2).

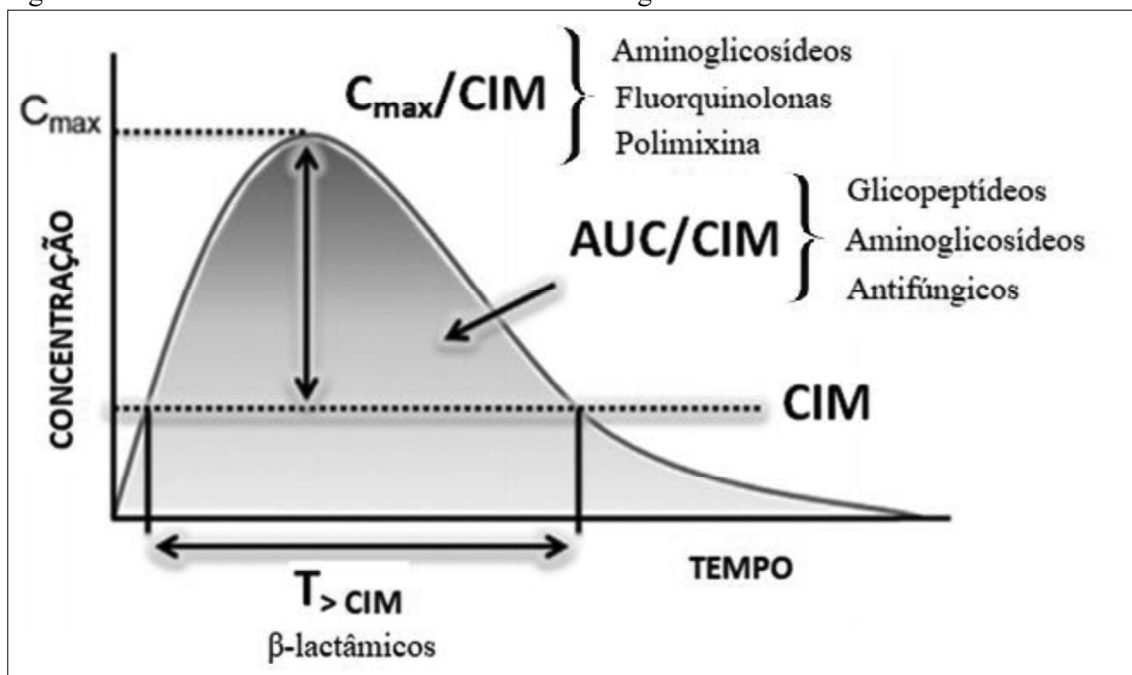
Quadro 2. Medicamentos antimicrobianos comumente utilizados após o transplante hepático pediátrico				
Terapia recomendada	Agente anti-infeccioso de administração sistêmica	Dose diária normalizada	Regime de dose	Tempo de infusão
Terapia combinada/ profilaxia cirúrgica	Ampicilina	200 mg/kg	50 mg/kg q6h	15 minutos
	Ceftriaxona	100 mg/kg	50 mg/kg q12h	15 minutos
	Fluconazol ¹	5 mg/kg	5 mg/kg q24h	1 hora
	Sulfametoxazol/Trimetropina ²	10 mg/kg	20 mg/kg q48h	via enteral
	Ganciclovir profilático	6 mg/kg	6 mg/kg q24h (5x/semana)	1 hora
	Ganciclovir terapêutico ⁴	10 mg/kg	5 mg/kg q12h	1 hora
Sepse e/ou choque séptico	Vancomicina	60 mg/kg	15 mg/kg q6h	1 hora
	Meropenem	120 mg/kg	40 mg/kg q8h	15 minutos
	Fluconazol	6 mg/kg	6 mg/kg q24h	1 hora
	Micafungina ³	2mg/kg	2 mg/kg q24h	1 hora
<p>Fonte: Guia de suporte avançado de vida em pediatria do Hospital Sírio-Libanês (Adaptado) Notas 1-4: ¹Caso o paciente tenha cirurgia abdominal prévia; ²Iniciar no 7º dia pós-transplante; ³Caso o paciente esteja em uso prévio de fluconazol; ⁴Utilizado nos casos de doador com Citomegalovirus IgG positivo e receptor negativo</p>				

1.3. Conceitos de PK/PD

Os principais índices de farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) associados à eficácia de antimicrobianos permitem prever a efetividade de cada agente prescrito relacionada ao alvo terapêutico que se deseja atingir. Esse alvo está baseado no cálculo de índices numéricos da eficácia antimicrobiana. Os três principais índices de PK/PD descritos até o momento são detalhados a seguir:

- a) intervalo de tempo durante o qual a concentração sérica do fármaco encontra-se acima da Concentração Inibitória Mínima (CIM) do microrganismo ($\%f\Delta T > CIM$), aplicada aos β -lactâmicos, como as penicilinas, cefalosporinas, carbapenênicos e monobactâmicos;
- b) razão entre a concentração plasmática máxima e a CIM (C_{max}/CIM), que foi inicialmente aplicada aos aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, polimixinas, daptomicina e metronidazol;
- c) relação entre a área sob a curva (ASC^{ss}_{0-24}) de concentração no estado de equilíbrio no decurso do tempo, relacionada à dose diária do regime, e a CIM (ASC^{ss}_{0-24}/CIM), inicialmente utilizada para a vancomicina, e mais recentemente foi aplicada também para as fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, macrolídeos, outros glicopeptídeos e a linezolida (ASÍN-PRieto; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015; RYBAK, 2006b).

Figura 1. Índices PK/PD associados à efetividade de agentes anti-infecciosos



Fonte: Adaptado de E. Asín-Prieto *et al.* J Infect Chemother 21 (2015) 319-329

A CIM é uma medida *in vitro* da potência antimicrobiana contra patógenos específicos, porém não fornece informações sobre o tempo de duração do efeito antimicrobiano nem sobre a taxa de morte bacteriana quando há mudanças na exposição ao fármaco. Em geral, a erradicação do patógeno também depende da concentração tecidual e do tempo que o antibiótico permanece acima da CIM. A evolução da concentração do fármaco nos diferentes fluidos do paciente ao longo do tempo é descrita pelos parâmetros farmacocinéticos (ONUFRACK; FORREST; GONZALEZ, 2016).

O índice PK/PD que melhor descreve a atividade antimicrobiana de um fármaco específico é investigado durante os estudos em seu desenvolvimento. Os antimicrobianos tempo-dependentes são mais eficazes quando sua concentração livre é mantida o maior tempo possível acima da CIM. Os medicamentos dependentes da concentração requerem uma relação otimizada entre a concentração plasmática máxima e a CIM. Para alguns antimicrobianos, a taxa de morte bacteriana está relacionada à exposição total ao medicamento ao longo do tempo, representada pela ASC^{SS}_{0-24} . Quando o valor da CIM não está disponível, é comum considerar o ponto de corte epidemiológico do microrganismo presumido ou identificado (ONUFRACK; FORREST; GONZALEZ, 2016).

1.4. Monitoramento terapêutico de antimicrobianos

Em unidades de terapia intensiva (UTI), reporta-se que de forma geral, as concentrações séricas de antimicrobianos e antifúngicos encontram-se fora da janela terapêutica em até 41% dos pacientes adultos (DE WAELE et al., 2014) e em até 95% dos pacientes pediátricos (CIES et al., 2018). Estes dados sugerem que, além da importância do ajuste de dose para se atingir o alvo terapêutico, a alteração de conduta para a individualização da terapia dependerá ainda da idade do paciente.

Tradicionalmente, o monitoramento terapêutico de antimicrobianos era limitado ao objetivo de minimizar a toxicidade de fármacos com índices terapêuticos estreitos, como os aminoglicosídeos e a vancomicina. No entanto, em pacientes críticos, a variabilidade farmacocinética extrema implica na necessidade de individualização da dosagem através do monitoramento terapêutico para garantir exposições antimicrobianas terapêuticas seguras e eficazes (ABDUL-AZIZ et al., 2020).

O monitoramento sanguíneo de imunossupressores já é realizado na prática de rotina nos centros de transplante utilizando níveis sanguíneos obtidos no vale, enquanto o monitoramento adequado de antibióticos e antifúngicos ainda não está bem estabelecido. Neste contexto, a integração dos conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica e a dosagem dos níveis de fármacos no sangue e outros fluidos biológicos possibilitam a individualização da terapia antimicrobiana. O monitoramento terapêutico de antimicrobianos propicia a oportunidade de se estimar os parâmetros farmacocinéticos e registrar se as alterações desses parâmetros impactam na cobertura do fármaco prescrito contra os patógenos isolados das culturas. Além disso, acredita-se que o sucesso da terapia resultará da atuação

conjunta e integrada de médicos, enfermeiros, farmacêuticos clínicos e membros da equipe de laboratório (VAN DONGE et al., 2018).

1.5. O paciente pediátrico

Os fatores relacionados ao crescimento e desenvolvimento das crianças podem influenciar na ação e disposição dos fármacos no organismo. É importante ressaltar que o desenvolvimento humano não é linear, por exemplo, após o nascimento o peso corporal normalmente dobra até os seis meses de idade e triplica no primeiro ano de vida. Durante as fases de crescimento, também ocorre a maturação das funções orgânicas e fatores enzimáticos que resultam em padrões distintos de absorção, distribuição, e eliminação de fármacos (ANDERSON; LERMAN; COTÉ, 2019).

Após a primeira semana de vida, o pH gástrico flutua de valores neutros até atingir os valores adultos após os 2 anos de idade. Com isso, fármacos que costumam ser instáveis em ambientes ácidos como eritromicina ou amoxicilina, são absorvidos de forma mais eficiente quando administradas por via oral em neonatos e lactentes do que em adultos, enquanto ácidos orgânicos fracos, como o ganciclovir, têm absorção reduzida. Além das mudanças no pH, os recém-nascidos apresentam tempo de esvaziamento gástrico prolongado, menor motilidade intestinal e menor área de superfície de absorção intestinal, o que também podem ser responsáveis pelo retardo da absorção ou absorção incompleta de alguns medicamentos. Outros fatores que podem influenciar a absorção oral pediátrica ainda são pouco estudados, como o desenvolvimento da função biliar e pancreática na capacidade de solubilizar e absorver fármacos lipofílicos; colonização variável da microbiota intestinal e a expressão de transportadores de efluxo como a glicoproteína-P (LU; ROSENBAUM, 2014).

A absorção percutânea de medicamentos pode ser elevada em recém-nascidos e lactentes após aplicação tópica devido à melhor hidratação da epiderme, maior perfusão da camada subcutânea e maior proporção de superfície corpórea total em relação à massa corporal. Por isso, medicamentos tópicos podem resultar em absorção sistêmica imprevista e resultar em efeitos indesejados. Já a absorção de fármacos administrados por via intramuscular pode ser retardada como resultado da menor massa muscular e fluxo sanguíneo reduzido para os músculos esqueléticos. Na prática, evita-se administração intramuscular nessa população devido à imprevisibilidade da extensão da absorção (TETELBAUM et al., 2005).

Após absorção ou após administração intravenosa, a distribuição dos fármacos para os diversos compartimentos do corpo é determinada pelas propriedades físico-químicas do fármaco (por exemplo, a lipossolubilidade, tamanho molecular e porcentagem de ligação às proteínas plasmáticas) e influenciada pelas características de composição corporal (ONETTO; SHARIF, 2022).

A porcentagem de água corporal diminui com a idade, de aproximadamente 80% em recém-nascidos para 60% em 1 ano de idade. Por outro lado, a gordura corporal aumenta com a idade, de 1% a 2% em neonatos prematuros, 10% a 15% em neonatos a termo, e 20 a 25% em lactentes de até 1 ano. Com isso, compostos altamente solúveis em água, como a gentamicina, têm maiores volumes de distribuição em crianças em comparação com adultos e requerem doses maiores em relação ao peso corpóreo (S. ZEMEL, 2012).

Frequentemente, a fração livre do fármaco (não ligada a proteínas plasmáticas) é maior em neonatos e lactentes, pois a concentração de proteínas de ligação pode ser reduzida e essas geralmente têm capacidades de ligação mais baixas. Além disso, o aumento de bilirrubina fisiologicamente encontrado nesta faixa etária aumenta a competição por sítios de ligação à albumina plasmática (MCNAMARA; ALCORN, 2002).

A metabolização dos fármacos, assim como de outros xenobióticos, também progride com o crescimento e desenvolvimento infantil. Em geral, o fluxo sanguíneo hepático é reduzido até aproximadamente um ano de idade e o conteúdo enzimático do citocromo P450 (CYP) no fígado fetal está entre 30 e 60% dos valores adultos e se aproxima dos valores adultos aos 10 anos de idade. Na prática, alguns fármacos produzem metabólitos em crianças que normalmente não estão presentes em adultos, e estes podem ser responsáveis por parte da eficácia e/ou toxicidade (LU; ROSENBAUM, 2014).

A taxa de filtração glomerular (TFG) é frequentemente usada para avaliar a função renal e, conseqüentemente, a eliminação dos fármacos por esta via. A taxa de filtração glomerular ao nascimento está entre 10 e 20 mL/min/m². Isso aumenta rapidamente para 20 a 30 mL/min/m² durante as primeiras semanas de vida e normalmente atinge os valores de adultos (70 mL/min/m²) em 3 a 5 meses (LU; ROSENBAUM, 2014). Na prática clínica, a TFG pode ser estimada através da equação proposta por Schwartz e colaboradores (SCHWARTZ et al., 2009).

Em contraste com a TFG, a secreção e a capacidade de reabsorção tubular parecem amadurecer em taxas muito mais lentas, atingindo valores adultos por volta dos 15 meses de

idade. A reabsorção tubular é a última função renal a amadurecer e não atinge os níveis de adulto até os 2 anos de idade. Esse atraso no desenvolvimento das funções tubulares pode ter efeito variável na depuração de alguns medicamentos para os quais a secreção ou reabsorção tubular é mais significativa (FERNANDEZ et al., 2011) .

Além destas alterações que são fisiologicamente esperadas em pacientes pediátricos, as condições críticas de saúde que exigem cuidados na terapia intensiva podem estar associadas à síndrome da resposta inflamatória sistêmica e disfunção múltipla de órgãos, resultando também em alterações farmacocinéticas (THAKKAR et al., 2017). As principais alterações farmacocinéticas decorrentes dos processos fisiopatológicos pós-transplante hepático são descritas a seguir.

1.6. Alterações fisiopatológicas após o transplante hepático que impactam a disposição dos antimicrobianos

O fígado desempenha um papel importante no metabolismo de fármacos, incluindo antibióticos e antifúngicos. A depuração hepática depende da combinação da capacidade de metabolização intrínseca das enzimas hepáticas, da ligação às proteínas plasmáticas e do fluxo sanguíneo pelo fígado (WILKINSON; SHAND, 1975). Lesões hepáticas podem causar acúmulo de antimicrobianos metabolizados pelo fígado, e os efeitos secundários da disfunção hepática nos mecanismos de eliminação extra-hepática e na disposição do fármaco complicam as previsões de farmacocinética (CANET; CHERRINGTON, 2014; DE PAEPE; BELPAIRE; BUYLAERT, 2002).

1.6.1. Lesão hepática/regeneração hepática

Diferentes níveis de inflamação induzida pela ausência de oxigênio e nutrientes durante a fase isquêmica do transplante hepático podem afetar a função hepática no pós-operatório (RAMPES; MA, 2019). A lesão de isquemia/reperfusão hepática reduz a capacidade de captação dos fármacos pelos hepatócitos e a excreção biliar, reduzindo significativamente a depuração corporal total dos fármacos eliminados por esta via (TOTH et al., 1991).

O processo de regeneração do fígado envolve a proliferação de todas as células hepáticas maduras e diferentes perfis de mediadores inflamatórios (HAGA et al., 2008). O volume hepático do receptor aumenta rapidamente nos primeiros 2 meses após a cirurgia, excedendo o volume hepático padrão e, em seguida, diminui gradualmente para

aproximadamente 90% do volume normal devido à normalização do ingurgitamento vascular e resolução do edema tecidual (HAGA et al., 2008). Durante a regeneração hepática, alterações na quantidade de hepatócitos funcionais podem ocorrer em pequenos períodos, impactando o metabolismo hepático de fármacos, a atividade das enzimas CYP, uridina difosfato glucuronosiltransferase, a captação hepática de fármacos e os transportadores de efluxo (CHIU et al., 2015; TIAN et al., 2005). Os antibióticos e os antifúngicos metabolizados no fígado apresentam grande variabilidade interindividual de exposição após o transplante hepático devido a essas mudanças dinâmicas (BUIJK et al., 2004; JOHNSON et al., 2010).

1.6.2. Citocinas inflamatórias

As doenças hepáticas em estágio final são geralmente caracterizadas pelo desequilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias. Além disso, o transplante de fígado é um procedimento cirúrgico extenso, com liberação maciça de endotoxinas e citocinas resultantes da manipulação das vísceras esplâncnicas e lesão de isquemia/reperfusão do órgão (BIANCOFIORE et al., 2013). Até o momento, há pouca evidência direta sobre o efeito da inflamação durante a regeneração hepática no metabolismo/transporte de fármacos em humanos. No entanto, sabe-se que várias citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral- α ; interleucina-1, -4 e -6; e interferons, podem influenciar a farmacocinética e a farmacodinâmica de fármacos por meio de suas interações com a expressão do gene CYPs, com proteínas de resistência e com transportadores de membrana basolateral e canalicular (LI et al., 2016). Além disso, a inflamação é um fator conhecido para o aumento da depuração de fármacos eliminados por via renal, como a maioria dos antimicrobianos hidrofílicos (SHOJI et al., 2021).

Em situações de rejeição do enxerto, os pacientes apresentam expressão aumentada de citocinas inflamatórias, incluindo interleucina-2, -6, -10, -12 e -17; interferon- γ ; e fator de necrose tumoral- α , seguido por regulação positiva da expressão da glicoproteína-P intestinal (P-gp) (MASUDA et al., 2003). Embora as alterações na biodisponibilidade em receptores de transplante de fígado em consequência da regulação positiva da P-gp sejam relatadas apenas para os imunossupressores, este transportador pode limitar a absorção oral e a penetração em órgãos-alvo de substratos da P-gp como fluoroquinolonas e macrolídeos e, portanto, as formulações intravenosas são preferíveis (HARITOVA, 2008).

1.6.3. Variação no tamanho do enxerto

Uma disparidade entre o volume do fígado do doador e do receptor pode resultar em função hepática irregular. Estudos sobre a influência da razão do peso corporal do enxerto para o receptor (GRWR, do inglês *graft-to-recipient weight ratio*) na farmacocinética de antibióticos são limitados, mas o peso do enxerto é uma variável essencial para o cálculo da capacidade metabólica de pacientes em estudos de modelagem farmacocinética baseados em fisiologia (SMALL et al., 2017). Estudos farmacocinéticos com imunossupressores mostraram que pacientes com GRWR mais alto tiveram aumento do metabolismo nos primeiros dias de pós-operatório, provavelmente porque um enxerto hepático maior contém mais enzimas metabólicas (PINON et al., 2021; SHOJI et al., 2019). Essa influência do GRWR diminuiu gradualmente nos primeiros 12 meses após o transplante (SHOJI et al., 2019). Da mesma forma, a depuração hepática de antimicrobianos pode ser reduzida em receptores com enxerto de tamanho reduzido, pois o próprio enxerto é responsável pelo seu metabolismo.

1.6.4. Fluxo biliar alterado

As complicações biliares podem ocorrer a qualquer momento após o transplante e afetam 10 a 45% dos pacientes (MEJÍA et al., 2016). As complicações biliares pós-transplante hepático incluem estenoses; vazamentos; abscesso biliar; obstrução do ducto biliar; e recorrência de doença biliar primária, como colangite esclerosante primária e cirrose biliar (PASCHER; NEUHAUS, 2005). O uso de ciclosporina também pode estar associado a uma redução no fluxo biliar nas membranas canaliculares dose dependente (JIMÉNEZ-PÉREZ et al., 2020). Como a excreção biliar não é a principal via de depuração de fármacos, as consequências das deficiências no transporte biliar são menos aparentes nas concentrações sistêmicas (PATEL; TASKAR; ZAMEK-GLISZCZYNSKI, 2016). No entanto, pode haver aumento da exposição hepática aos fármacos normalmente excretados na bile e esses devem ser utilizados com cautela.

A secreção prejudicada de ácidos biliares, bilirrubina e outros ânions orgânicos também pode afetar a absorção de antimicrobianos lipofílicos administrados por via oral, porque os sais biliares aumentam sua dissolução, alteram a permeabilidade da membrana gastrointestinal e aumentam o tempo de residência do fármaco no local de absorção (HOLM; MÜLLERTZ; MU, 2013).

1.6.5. Níveis de bilirrubina

A hiperbilirrubinemia após o transplante hepático é comum devido a fatores como lesão isquêmica do enxerto, complicações cirúrgicas, rejeição celular aguda, tamanho reduzido do enxerto, reações adversas a medicamentos e outras etiologias. O acúmulo de bilirrubina pode diminuir a ligação de medicamentos altamente ligados à albumina e aumentar o volume de distribuição (MARUBASHI et al., 2007).

Por outro lado, há interferência mútua entre fármacos e bilirrubina para os sítios de ligação às proteínas. Qualquer fármaco que se ligue fortemente à albumina pode deslocar a bilirrubina de forma competitiva ou não competitiva. O deslocamento é mais pronunciado para os antimicrobianos que possuem ligação proteica >80%, portanto, esses medicamentos devem ser usados com cautela em pacientes com hiperbilirrubinemia significativa para evitar danos neurológicos induzidos pela bilirrubina. Os medicamentos com ligações proteicas intermediárias também podem ser deslocados em situações de concentrações mais altas de bilirrubina, mas com menor intensidade (BRATLID; BERGAN, 1976).

1.6.6. Níveis de albumina/glicoproteína alfa-1-ácida

A síntese anormal de proteínas no fígado foi documentada em receptores de transplante, que apresentam concentração plasmática diminuída de albumina e concentração aumentada de glicoproteínas alfa-1-ácidas (AAG) (HUANG et al., 1988; MUKHTAR et al., 2007). Como fármacos ácidos geralmente se ligam bem à albumina, há aumento na fração não ligada destes fármacos (MCNAMARA; MEIMAN, 2019). Por outro lado, os fármacos básicos, que se ligam preferencialmente ao AAG, têm ligação proteica aumentada (SMITH; WATERS, 2018).

Mecanicamente, a hipoalbuminemia resulta em maior volume aparente de distribuição dos fármacos, pois há aumento da fração livre que pode escapar prontamente para o compartimento extravascular, reduzindo as concentrações plasmáticas (ULLDEMOLINS et al., 2011). Mesmo para os fármacos com baixa ligação à albumina, como aminoglicosídeos (<10%), a razão C_{max}/CIM ou ASC/CIM pode ser menor devido ao aumento do volume de distribuição em casos de hipoalbuminemia grave, exigindo doses mais altas (MARSOT et al., 2017).

A ligação às proteínas também afeta a depuração do fármaco. Para os fármacos eliminados por via renal, excretados por filtração glomerular (por exemplo, os beta-

lactâmicos) o aumento das concentrações não ligadas está associado a uma maior taxa de eliminação, pois apenas o fármaco livre é filtrado. Essa depuração aumentada reduz o tempo durante o qual a concentração está acima da CIM ao tratar patógenos menos suscetíveis, exigindo maior tempo ou frequência de infusão (LINDUP; ORME, 1981).

Para os antibióticos e antifúngicos dependentes de concentração com dependência do tempo, a obtenção da ASC se torna comprometida e imprevisível por alterações nos níveis de proteínas séricas, pois a ASC é uma função tanto da depuração quanto do volume de distribuição (ULLDEMOLINS et al., 2011).

1.6.7. Alteração do fluxo sanguíneo hepático

O fluxo sanguíneo hepático determina a entrega do fármaco aos hepatócitos. Quando o fármaco tem uma alta taxa de extração, sua depuração sistêmica e meia-vida serão profundamente influenciadas por alterações no fluxo sanguíneo hepático (WILKINSON; SHAND, 1975). Antes do transplante, o fluxo portal geralmente é menor devido ao aumento da resistência no fígado cirrótico, mas os pacientes exibem diferentes padrões de vasculatura hepática e esplâncnica devido a diferentes estágios da doença hepática, comorbidades e patologia da doença (FENG et al., 2014). Uma vez que o fígado é substituído, a menor resistência no enxerto permite um melhor fluxo portal, reduzindo os possíveis efeitos na eliminação do fármaco (PENA; HORGA; ZAPATER, 2016). Em situações em que o fluxo sanguíneo para o fígado permanece reduzido após o transplante, como por exemplo, devido à trombose venosa, vias colaterais portossistêmicas, síndrome do sequestro arterial esplênico ou hipoperfusão geral, a eliminação de fármacos metabolizados pelo fígado é prolongada, de modo que concentração sérica é maior (FENG et al., 2014; NIES; SHAND; WILKINSON, 1976).

O fluxo sanguíneo hepático também depende do débito cardíaco e de outras variáveis hemodinâmicas. Em geral, um estado hiperdinâmico e com predomínio de vasodilatação persiste no pós-operatório imediato, com alto débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica, quando não há disfunção miocárdica. Intervenções farmacológicas para aumentar a pressão arterial sistêmica podem ser necessárias para garantir a perfusão adequada do enxerto hepático e de outros órgãos vitais, incluindo ressuscitação com fluidos, vasopressores ou agentes inotrópicos (RANDALL; KLINTMALM, 2005). Esses fármacos hemodinamicamente ativos afetam o fluxo sanguíneo hepático e renal, alterando a disposição e a eliminação dos antimicrobianos (PEA; VIALE; FURLANUT, 2005).

1.6.8. Polimorfismo

Como a maioria das proteínas metabolizadoras está no fígado, a discrepância de polimorfismo enzimático devido à diferença no genótipo do doador e do receptor pode alterar o metabolismo do fármaco no receptor. O genótipo do receptor parece ser mais importante no período pós-transplante inicial e o genótipo do doador no período posterior (KELAVA et al., 2020).

Apesar da escassez de estudos sobre ajustes de dose de antibióticos e antifúngicos devido a polimorfismo genético, aspectos farmacogenéticos foram associados à variabilidade interindividual na farmacocinética desses medicamentos (STOCCO; LUCAFÒ; DECORTI, 2020). Pacientes com polimorfismos no CYP2C19 caracterizados como metabolizadores lentos e intermediários apresentam concentrações plasmáticas maiores de antifúngicos triazólicos, como o voriconazol, e sabe-se que os genótipos finais do CYP2C19 hepático dos receptores dependem exclusivamente do doador (CHIU et al., 2012, p. 19; NARITA et al., 2013). Os antifúngicos triazólicos e macrolídeos são substratos importantes do CYP3A4/5 e, como sua expressão final em enxertos hepáticos também depende do doador, o efeito biogenético na disposição desses medicamentos pode ser previsto (CHIU et al., 2015).

Os polimorfismos genéticos do gene ABCB1 estão ligados à função da P-gp e a absorção oral, difusão cerebral e a excreção biliar de aminoglicosídeos, macrolídeos, fluoroquinolonas, daptomicina, linezolida e rifampicina podem ser alteradas pela atividade errática deste transportador (BAIETTO et al., 2014; NARITA et al., 2013; SAAB et al., 2021).

A genotipagem de doadores de fígado pode ser útil para orientar a dosagem de antimicrobianos, mas precisa de mais investigação.

1.6.9. Função renal

Pacientes com doença hepática avançada geralmente apresentam disfunção renal devido à diminuição da resistência vascular na circulação esplâncnica, vasodilatação sistêmica, estado ávido de sódio e vasoconstrição renal, que levam à síndrome hepatorenal (WEBER; IBRAHIM; LAKE, 2012). Mesmo para pacientes com função renal previamente normal, as complicações intraoperatórias do transplante hepático também podem levar à hipoperfusão renal e potencialmente à lesão renal isquêmica (BIANCOFIORE; DAVIS, 2008). Como exemplo, durante o clampeamento vascular sem derivação venovenosa, a

depuração da piperacilina e da vancomicina é diminuída devido a insuficiência renal temporária, portanto, as doses convencionais fornecem níveis plasmáticos adequados (DUPON et al., 1993).

O uso de inibidores de calcineurina após transplante também é uma causa importante de lesão renal aguda, especialmente quando coadministrados com fármacos nefrotóxicos, como aminoglicosídeos ou anfotericina (TROFE-CLARK; LEMONOVICH; PRACTICE, 2013). Quando os receptores de transplante apresentam disfunção renal pós-operatória, com filtração glomerular reduzida e secreção tubular prejudicada, eles geralmente requerem doses diárias mais baixas de antimicrobianos hidrofílicos para atingir o alvo terapêutico e prevenir a superdosagem (LEWIS; MUELLER, 2016). Em casos de retenção de líquidos grave, distúrbios metabólicos e desequilíbrios eletrolíticos, os pacientes podem precisar de uma terapia de substituição renal, que exigirá ajustes de dosagem antimicrobianos específicos adicionais (ROBERTS et al., 2021).

1.6.10. Fluidoterapia

Após o transplante, os pacientes geralmente retornam à unidade de terapia intensiva em estado de sobrecarga total de líquidos corporais, podendo apresentar hipovolemia, euvolemia ou hipervolemia no espaço intravascular. O gerenciamento de fluidos é essencial para manter o fluxo sanguíneo para o enxerto e a pressão arterial sistêmica adequada, evitando a sobrecarga hídrica (RUDNICK; MARCHI; PLOTKIN, 2015). Além disso, o estado inflamatório, caracterizado pelo aumento da permeabilidade capilar e consequente redistribuição de fluidos para o espaço intersticial, ascite frequente e derrames pleurais podem alterar a disposição de antimicrobianos solúveis em água, causando diluição no compartimento extracelular (AMARAL et al., 2020).

1.6.11. Interações medicamentosas

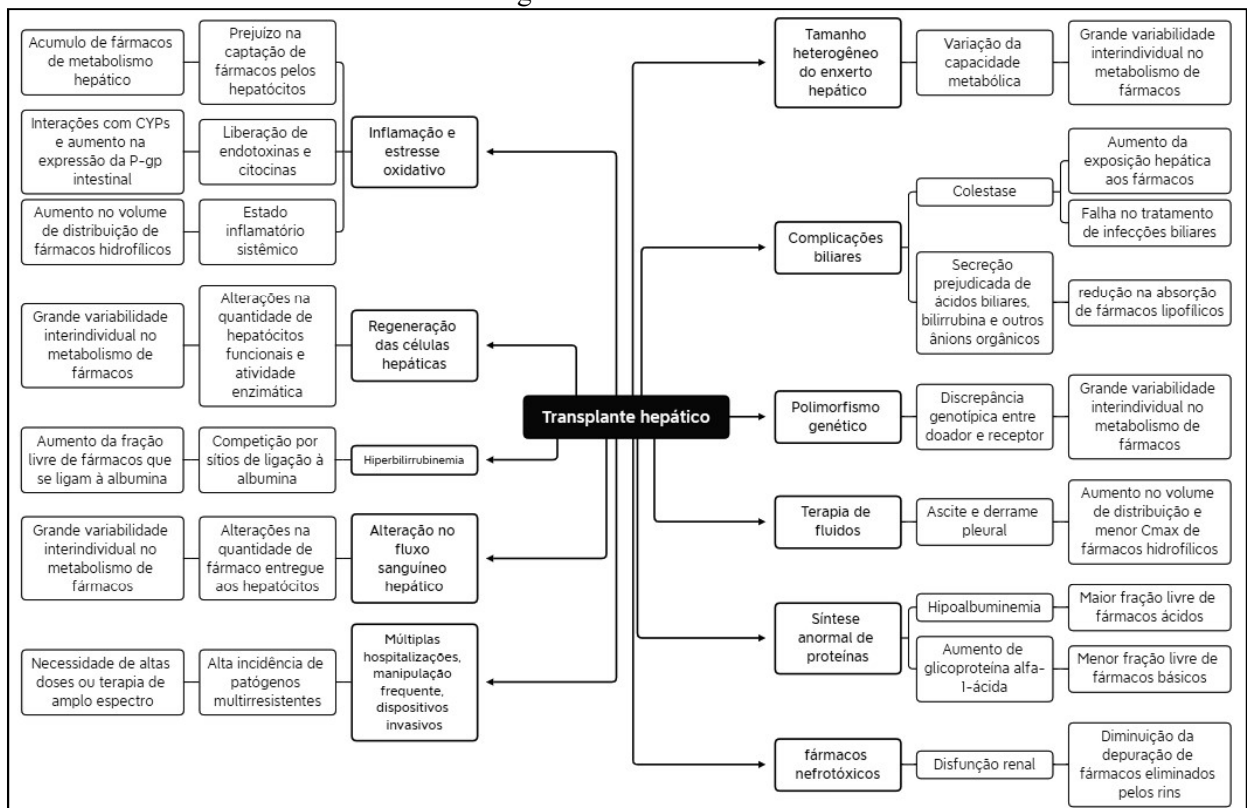
Os imunossuppressores comumente usados no transplante hepático, como tacrolimus, ciclosporina, sirolimus e everolimus, são substratos das enzimas CYP e da P-gp. A administração de qualquer fármaco que seja substrato ou inibidor de CYP ou P-gp pode levar a níveis de imunossupressão perigosamente altos, enquanto os indutores podem predispor a dosagem subterapêutica e à rejeição. Os antimicrobianos conhecidos por inibir o metabolismo incluem os antifúngicos azólicos, macrolídeos e ciprofloxacina. Após o início desses antimicrobianos, é necessária uma redução da dose de imunossuppressores e monitoramento

mais freqüente (TROFE-CLARK; LEMONOVICH; PRACTICE, 2013). A prednisona e a metilprednisolona são substratos importantes do CYP3A4, portanto, antimicrobianos concomitantes que induzam ou inibem o CYP3A4 devem ser usados com cautela, pois as concentrações séricas de corticosteroides não são medidas rotineiramente (VAN MATRE et al., 2018).

Outras interações não enzimáticas podem ocorrer. Por exemplo, antimicrobianos com grande atividade contra bactérias anaeróbicas e outras bactérias entéricas, como as fluoroquinolonas, metronidazol, piperacilina-tazobactam e amoxicilina-clavulanato, podem eliminar bactérias produtoras de glucuronidase na flora intestinal normal, reduzindo significativamente as concentrações de micofenolato (VAN MATRE et al., 2018).

Essas interações medicamentosas parecem não ter efeito importante sobre os níveis séricos de antimicrobianos e o alcance dos alvos terapêuticos, embora devam ser consideradas na escolha da terapia devido ao seu impacto na imunossupressão.

Figura 2. Alterações fisiopatológicas após transplante hepático e o impacto na farmacocinética e farmacodinâmica de antibióticos e antifúngicos.



Fonte: Adaptado de Morales Junior *et al.* Liver Transpl. 2022 May 28.

2. OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1. Objetivo primário

Avaliar a eficácia da terapia antimicrobiana em pacientes pediátricos pós-transplante hepático, em cuidados de terapia intensiva, com base na abordagem PK/PD por meio do monitoramento sérico dos agentes propostos para estudo, considerando-se ainda o impacto da alteração farmacocinética na cobertura contra os patógenos isolados destes pacientes.

2.2. Objetivos secundários

- Realizar o monitoramento sérico dos antimicrobianos (vancomicina, meropenem, piperacilina-tazobactam e fluconazol) utilizados em pacientes pediátricos críticos pós-transplante hepático;
- Recomendar o ajuste posológico dos antimicrobianos baseado na abordagem PK/PD;
- Estimar o índice de eficácia dos antimicrobianos no início da terapia empírica e, se necessário, após a terapia dose ajustada nos pacientes pediátricos para avaliação da cobertura desse antimicrobiano contra os patógenos sensíveis;
- Investigar as alterações da farmacocinética destes agentes nos pacientes pela comparação dos resultados obtidos frente aos valores de referência reportados em literatura;

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, aberto, de braço único, realizado entre julho de 2020 e janeiro de 2023. Estimou-se a inclusão de 30 a 45 pacientes pediátricos de ambos os sexos neste período, com idade entre 28 dias e 12 anos, com função renal preservada, internados em UTI após transplante hepático, em uso de antimicrobianos (vancomicina, meropenem, piperacilina-tazobactam e fluconazol) sistêmicos. Os pacientes foram incluídos somente após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo responsável legal. A confidencialidade dos pacientes é mantida pela identificação através do número de alocação sequencial crescente.

3.2. Local do Estudo

O estudo foi realizado em parceria entre o Hospital Sírio-Libanês (HSL) e a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF USP). A etapa clínica foi realizada na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do HSL localizado no 7º Andar do bloco B da Unidade Hospitalar da Bela Vista, Rua Dona Adma Jafet 91, São Paulo, SP, Brasil. A etapa analítica foi realizada no Laboratório Central/Setor de Bioquímica e Toxicologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), localizado no 2º Andar do Prédio dos Ambulatórios, Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 155, São Paulo, SP.

3.3. Critérios de Inclusão

- Pacientes pediátricos (<12 anos) pós- transplante hepático imediato;
- Indicação de agente anti-infeccioso sistêmico para profilaxia e/ou tratamento de infecções bacterianas ou fúngicas pós-cirúrgicas;
- Assinatura do TCLE pelo responsável legal após o fornecimento de informação detalhada.

3.4. Critérios de exclusão

- Pacientes neonatos, com idade inferior a 28 dias de vida;
- Pacientes com função renal instável ou disfunção renal progressiva e os pacientes em terapia de substituição renal.

3.5. ETAPA CLÍNICA

3.5.1. Coleta de sangue para controle terapêutico

Ao término da infusão do medicamento, foram realizadas duas coletas de sangue de cateter venoso central (1,5mL cada) por membro da equipe da enfermagem da UTI HSL totalizando 3 mL de sangue para cada paciente:

- 1ª coleta: 3ª hora após o início da infusão do medicamento;
- 2ª coleta: Imediatamente anterior à administração da dose subsequente do regime prescrito.

As amostras de sangue foram centrifugadas imediatamente após as coletas (3000 rpm por 30 minutos) e o soro foi armazenado a -30°C até análise laboratorial, conforme descrito no item 3.6 Etapa Analítica.

3.5.2. Análise microbiológica - Isolamento e testes de susceptibilidade dos patógenos

Na terapia antimicrobiana, a farmacodinâmica refere-se ao efeito produzido no patógeno responsável pela infecção em decorrência da exposição ao fármaco. O principal indicador de susceptibilidade do patógeno neste caso é a medida *in vitro* da CIM, definida como a concentração mínima do antibiótico capaz de inibir o crescimento de 90% das colônias (ASÍN-PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015).

A identificação dos microrganismos através dos exames de culturas de fluídos biológicos é realizada pelo laboratório de microbiologia do hospital por espectrometria de massas diretamente do frasco de cultura. A determinação da CIM é realizada utilizando a metodologia do Etest® e/ou microdiluição e os resultados são expressos em microgramas/mL. Todos os testes de sensibilidade são realizados e interpretados segundo as normas vigentes do Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BrCAST).

No caso do uso profilático dos antimicrobianos ou caso não se registre o isolamento do patógeno, a informação farmacodinâmica será inserida pela captura do CIM dos microrganismos sensíveis no BrCAST.

3.5.3. Coleta de informações clínicas e demográficas

As informações clínicas e demográficas dos pacientes foram obtidas através do prontuário eletrônico do hospital durante o período do estudo. Foram capturados os dados:

- Idade (meses);

- Altura (cm) aferida por meio do infantômetro para crianças menores de 2 anos e do estadiômetro para crianças maiores de 2 anos;
- Peso real (kg) mensurado com uso de balança mecânica;
- História médica anterior;
- Exames laboratoriais: hemograma completo, eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, magnésio, fósforo, cloro) biomarcador de perfusão tecidual (lactato arterial) e biomarcadores inflamatórios (proteína C-reativa, leucócito e neutrófilo), gasometria arterial (saturação de O₂), creatinina e uréia séricas, testes de coagulação: tempo de tromboplastina parcial ativado, tempo de protrombina; marcados de função hepática: albumina, alanina transaminase, aspartato transaminase, fosfatase alcalina, Gama glutamil transpeptidase, bilirrubinas, fibrinogênio, plaquetas; culturas de sangue periférico com isolamento do patógeno e realização do teste de susceptibilidade do patógeno causador da infecção ao antimicrobiano.
- Evolução e prescrição médica nos seguimentos clínicos desde o início da terapia antimicrobiana até a alta hospitalar.
- Função renal dos pacientes na admissão na UTI e no início do monitoramento terapêutico dos fármacos, estimada através do *clearance* da creatinina com base na equação de Schwartz. A equação considera a creatinina sérica, altura do paciente e uma constante relacionada à faixa etária e sexo (SCHWARTZ et al., 1976).

$$CLcr = (H * k) / Scr.$$

Onde: H: Altura (cm); Scr.: Creatinina sérica (mg/dL) k: constante relacionada à faixa etária e sexo do paciente:

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

3.6. ETAPA ANALÍTICA

3.6.1. Dosagem sérica dos antimicrobianos e antifúngicos previstos no estudo

As concentrações séricas de vancomicina foram determinadas com o analisador Cobas Integra 8000 (Roche Diagnostics, Suíça) por imunoensaio de polarização de fluorescência. Neste método, a quantificação é baseada na competição pelos sítios de ligação do anticorpo anti-vancomicina entre o fármaco em uma amostra biológica e um conjugado do fármaco incluído como reagente. De acordo com as instruções do fabricante, curvas de calibração e controles de qualidade são a cada duas semanas ou para cada novo lote de reagente, utilizando

seis níveis de calibração. Os limites inferior e superior de detecção para este ensaio são 4 e 80 mg/L, respectivamente, e os coeficientes de variação foram < 4% em todo o intervalo de calibração.

As concentrações séricas de meropenem e piperacilina foram determinadas através de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC-MS/MS), por método previamente desenvolvido e validado no laboratório central do Laboratório Central/Setor de Bioquímica e Toxicologia do Hospital das Clínicas da FMUSP para a detecção simultânea de ambos os fármacos, utilizando o modelo Acqwity® (triplo quadrupolo/Cromatografia líquida de ultra eficiência) da Waters (Burnsville, USA). A piperacilina, o meropenem e os padrões internos deuterados foram processados com acetonitrila e água como solução extratora e precipitante de proteínas, seguidos de uma separação cromatográfica de alta eficiência com uma eluição por gradiente das fases móveis A (acetato de amônia 2mM) e B (acetonitrila), ambas as fases com 0,1% de ácido fórmico, e as transições massa/carga foram monitoradas e detectadas por espectrometria de massas. O equipamento utilizado é um triplo-quadrupolo, onde no primeiro quadrupolo ocorre a seleção das massas dos íons precursores, o segundo é uma célula de colisão e o terceiro quadrupolo faz a seleção das massas dos íons produtos (um íon para qualificação e outro para quantificação). A faixa de calibração utilizada foi de 1 a 150 µg/mL para ambos. Os coeficientes de variação das análises intra- e interensaio foram inferiores a 10%, com recuperação do plasma dentro dos limites aceitáveis de 80-120% e efeito matriz inferior a 20%. O limite inferior de detecção do método é de 0,27 µg/mL para meropenem e 0,024 µg/mL para piperacilina. Embora a concentração sérica de tazobactam não tenha sido medida neste estudo, quando administrado em doses terapêuticas, o tazobactam não tem nenhum efeito considerável na farmacocinética da piperacilina (AUCLAIR; DUCHARME, 1999).

As concentrações séricas de fluconazol também foram determinadas através de LC-MS/MS, por método previamente desenvolvido e validado no Laboratório Central/Setor de Bioquímica e Toxicologia do Hospital das Clínicas da FMUSP para a detecção simultânea de fluconazol, cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol, piperacilina e meropenem, utilizando o modelo Acqwity® (triplo quadrupolo/Cromatografia líquida de ultra eficiência) da Waters (Burnsville, USA). As amostras e os calibradores foram extraídos pela adição de sulfato de zinco 0,1M e acetonitrila seguido de centrifugação e separação do sobrenadante. A separação cromatográfica de alta eficiência foi realizada com eluição por gradiente das fases móveis A (ácido fórmico 0,1% e 10 mM de formiato de amônio em água) e B (ácido fórmico

0,1% e 10 mM de formiato de amônio em metanol). Um gradiente linear foi executado a uma taxa de fluxo de 0,5 mL/min e as transições massa/carga foram monitoradas e detectadas por espectrometria de massas. Os coeficientes de variação das análises intra- e interensaios foram inferiores a 10%, com recuperação do plasma dentro dos limites aceitáveis de 80-120% e efeito matriz inferior a 5%. O limite inferior de detecção do método é de 0,042 µg/mL para o fluconazol.

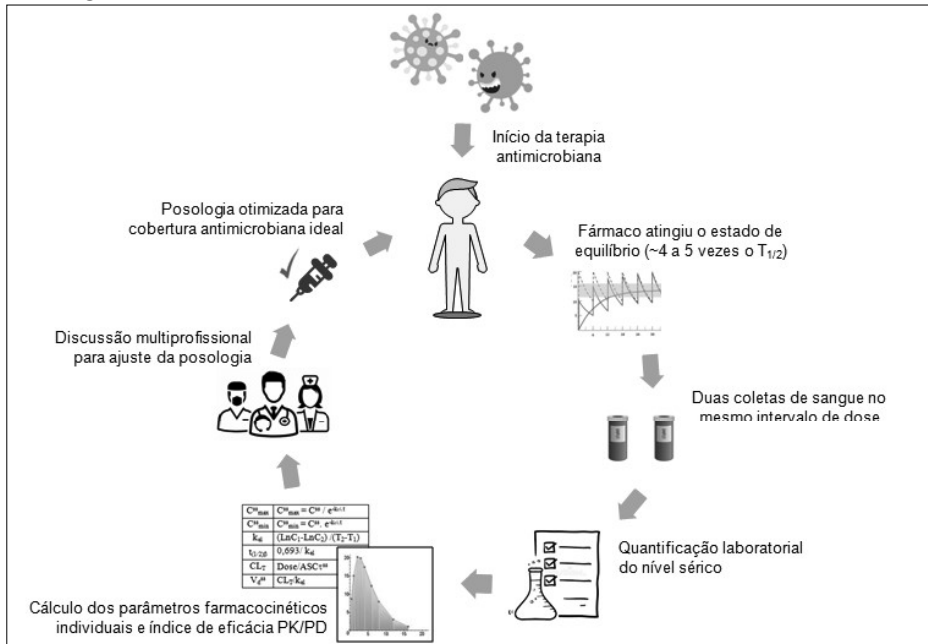
3.6.2. Modelagem Farmacocinética

O estudo da farmacocinética foi realizado para cada paciente (Figura 3) durante a internação a partir do resultado da quantificação sérica do fármaco por meio do modelo aberto de 1 compartimento. As amostras de sangue foram coletadas dos pacientes ao atingir o estado de equilíbrio após infusões múltiplas. Os parâmetros farmacocinéticos como a taxa de eliminação, meia vida biológica, depuração total corporal e volume aparente de distribuição são estimados a partir das equações descritas no Quadro 3.

Quadro 3. Equações farmacocinéticas de primeira ordem em regime de dose múltipla

Descrição do parâmetro	Símbolo	Unidade	Equação
Constante de infusão	k_0	mg/h	Dose/ $T_{\text{infusão}}$
Concentração máxima no estado de equilíbrio: Pico	$C_{\text{max}}^{\text{ss}}$	mg/L	$C_{\text{max}}^{\text{ss}} = C^{\text{ss}} / e^{-k_{\text{el}} \cdot t}$
Concentração mínima no estado de equilíbrio: Vale	$C_{\text{min}}^{\text{ss}}$	mg/L	$C_{\text{min}}^{\text{ss}} = C^{\text{ss}} \cdot e^{-k_{\text{el}} \cdot t}$
Concentrações no estado de equilíbrio	C^{ss}	mg/L	Dado obtido através da coleta de sangue
Taxa de eliminação	k_{el}	h^{-1}	$(\text{Ln}C_1 - \text{Ln}C_2) / (T_2 - T_1)$
Meia vida biológica	$t_{(1/2)\beta}$	h	$0,693 / k_{\text{el}}$
Área sob a curva no estado de equilíbrio	$\text{ASC}\tau^{\text{ss}}$	mg.h/L	Trapezóides pela integração ponto a ponto no decurso do τ
Depuração total corporal	CL_T	L/h ou mL/kg/min	Dose/ $\text{ASC}\tau^{\text{ss}}$
Volume aparente de distribuição	V_d^{ss}	L ou L/kg	$\text{CL}_T / k_{\text{el}}$ ou Dose/ $(k_{\text{el}} \cdot \text{ASC}\tau^{\text{ss}})$
Abreviaturas - (τ): intervalo entre doses; (ss): estado de equilíbrio; (T) tempo; (β) fase de eliminação; Fonte: DiPiro (2010)			

Figura 3. Fluxograma institucional do monitoramento terapêutico de antimicrobianos com base na abordagem farmacocinética/farmacodinâmica



PK/PD: farmacocinética/farmacodinâmica; $T_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica.

Fonte: elaboração própria

3.7. ETAPA ESTATÍSTICA

Todos os parâmetros considerados na população de pacientes investigados estão representados por mediana e intervalo interquartil (IQR 25-75). Os dados categóricos estão representados por frequência absoluta (n) e relativa (%) e expressos através de matrizes de contingência.

Para a análise descritiva dos dados individuais dos pacientes obtidos em cada monitoramento farmacocinético, foram utilizadas tabelas simples e cruzadas para as variáveis qualitativas ou categorizadas. O tratamento estatístico dos dados obtidos foi realizado através de softwares *MICROSOFT OFFICE EXCELL 365 (Microsoft Corporation, USA)* e *GraphPad Prisma for Windows 8.0, GraphPad Software Inc. (San Diego, CA, USA)*.

Os parâmetros farmacocinéticos estimados nos pacientes do presente estudo foram comparados com os valores descritos em bases de dados ou trabalhos semelhantes em literatura. Nos casos em que houve necessidade de estratificação dos pacientes em grupos, a análise comparativa entre os grupos foi realizada através do teste de *Mann-Whitney*, para as variáveis contínuas, e do teste do *qui-quadrado*, para comparação das variáveis categóricas. A significância estatística será considerada para valores $p < 0,05$.

4. COLETA DE DADOS E GERENCIAMENTO DE ARQUIVOS

Os dados clínicos e sociodemográficos dos pacientes incluídos no estudo, bem como os resultados de exames laboratoriais, foram obtidos do prontuário eletrônico hospitalar do HSL. O banco de dados gerado no estudo é protegido com senha e tem acesso restrito aos pesquisadores responsáveis pelo estudo.

Os TCLE devidamente assinados pelo pesquisador principal, participante do estudo ou responsável, serão mantidos em local seguro na central de farmácia clínica do HSL, por tempo indeterminado, com o intuito de assegurar a rastreabilidade das informações.

Para proteger a privacidade dos pacientes envolvidos na pesquisa e todas as informações coletadas, os participantes são identificados por iniciais e um número de registro sequencial. Ao assinar o TCLE do estudo, o paciente ou seu representante legal reconhece que os dados coletados durante sua participação podem ser divulgados em meios científicos. A identidade dos pacientes é preservada integralmente ao longo de todo o estudo, bem como em etapas subsequentes ao mesmo.

5. ASPECTOS ÉTICOS

As normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica foram atendidas para o desenvolvimento deste projeto. O protocolo de estudo foi inserido na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HSL (CAAE: 34083020.8.0000.5461) e da FCF USP (CAAE: 34083020.8.3001.0067).

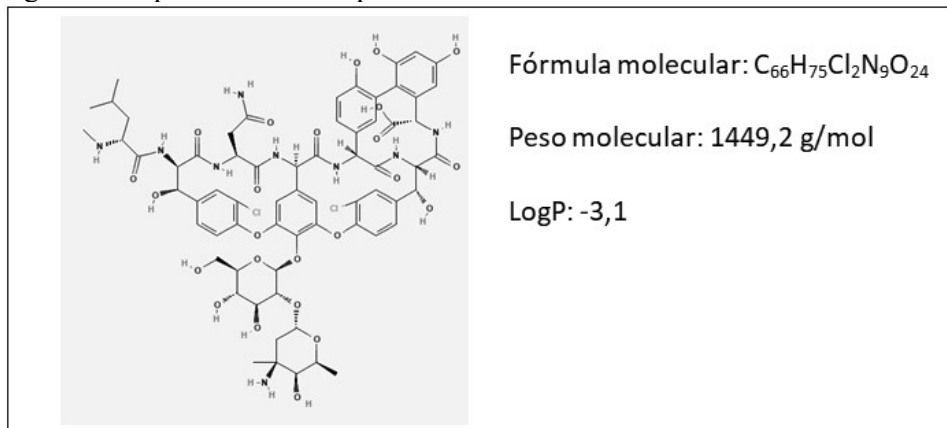
O TCLE (ANEXO I) foi redigido em duas vias, sendo uma entregue ao responsável legal do paciente e a outra arquivada. Antes da inclusão dos pacientes no estudo, os responsáveis legais receberam informações claras e acessíveis acerca dos objetivos e justificativas do estudo, assim como sobre os procedimentos realizados, riscos e benefícios envolvidos. Foi igualmente comunicado aos responsáveis legais que poderiam retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso afetasse a continuidade da assistência à saúde prestada ao paciente, e que teriam à disposição o suporte e assistência necessários no HSL em caso de eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa. Ademais, foram garantidos aos responsáveis legais a confidencialidade, sigilo e privacidade dos dados dos pacientes e o acesso a informações atualizadas sobre o estudo, sempre que solicitado. Todos os pacientes forneceram, através dos responsáveis legais, o TCLE assinado.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Vancomicina

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo tricíclico, derivado de cepas de *Amycolatopsis orientalis*. É amplamente utilizada para prevenir ou tratar infecções causadas por bactérias Gram-positivas, especialmente às cepas resistentes à oxacilina. A vancomicina exerce seu efeito bactericida inibindo a polimerização de peptidoglicanos na parede celular bacteriana ao se ligar à extremidade terminal D-alanil-D-alanina. Essa inibição enfraquece a parede celular e causa vazamento de conteúdos intracelulares, resultando em morte bacteriana (PATEL; PREUSS; BERNICE, 2022).

Figura 4. Propriedades físico-químicas e estrutura molecular da vancomicina



Fonte: PubChem® database

A vancomicina é pouco absorvida por via oral (<10%) e, por isso, essa via de administração é restrita aos casos de colite pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*. A infusão intravenosa é usualmente realizada em pelo menos 1 hora para minimizar eventos adversos relacionados à infusão, como urticaria ou eritemas, rubor intenso (conhecido como “síndrome do homem vermelho”), taquicardia e hipotensão. Após término de infusão, a fase de distribuição α dura aproximadamente 30 a 60 minutos. A ligação à albumina é moderada (~55%) e o fármaco é bem distribuído para todos os tecidos, embora a penetração em tecidos profundos e sistema nervoso central sejam dependentes do grau de inflamação presente. A eliminação ocorre por via renal sob forma inalterada, principalmente por filtração glomerular (>90%) (RYBAK, 2006a).

Os melhores resultados clínicos e bacteriológicos com o uso de vancomicina são encontrados quando a ASC^{SS}_{0-24} atinge um valor de 400 vezes a CIM do microrganismo. A ototoxicidade e nefrotoxicidade são as principais reações adversas descritas à vancomicina,

porém a incidência destas reações pode ser reduzida evitando níveis séricos supraterapêuticos. Com base na melhor evidência atual disponível, os valores diários de ASC^{ss}_{0-24} da vancomicina (assumindo uma CIM de 1 mg/L) devem ser mantidos entre 400 e 600 mg*h/L para maximizar a eficácia e minimizar o risco de toxicidade (RYBAK et al., 2020).

As primeiras diretrizes de monitoramento da vancomicina, publicadas em janeiro de 2009, sugeriam que níveis séricos mínimos (vale) entre 15 e 20 µg/mL eram suficientes para atingir $ASC^{ss}_{0-24} \geq 400$ e recomendavam que o monitoramento da vancomicina, então, fosse feito através da coleta do nível sérico no vale em pacientes adultos. Os pacientes pediátricos foram excluídos destas recomendações de monitoramento (RYBAK et al., 2009).

Diversos estudos foram realizados na tentativa de encontrar níveis de vale ideais para serem usados como referência em crianças e recém nascidos, porém foram descritos pacientes capazes de atingir um valor ótimo de ASC^{ss}_{0-24} mesmo com vales inferiores a 10 mg/L e, também, pacientes expostos a um risco aumentado de nefrotoxicidade com vales de 15 a 20 mg/L (GEERLOF; BOUCHER, 2014; KISHK et al., 2017; MALONI et al., 2019; SILVA et al., 2012; ZHANG et al., 2016). A realidade é que não é possível generalizar o comportamento das concentrações plasmáticas de vancomicina em pacientes pediátricos através da análise de uma única medida, devido à alta variabilidade farmacocinética nessa população.

De acordo com as recomendações da diretriz internacional mais recente para o monitoramento e dosagem de vancomicina, o monitoramento terapêutico deve ser realizado a partir de modelos baseados em PK/PD que estimem diretamente a ASC^{ss}_{0-24} , tanto em pacientes adultos, como em pacientes pediátricos e neonatos (RYBAK et al., 2020).

A ASC da vancomicina pode ser estimada usando duas medidas de concentração sérica em estado estacionário durante o mesmo intervalo e calculando a área pela regra dos trapezóides (HEIL et al., 2018). Alternativamente, um software Bayesiano pode ser utilizado, mas seu alto custo é a principal limitação desta abordagem (TURNER et al., 2018).

6.1.1. Dose inicial e administração

Os pacientes em uso de vancomicina incluídos no estudo receberam a dose inicial de 10 – 15 mg/kg a cada 6 horas, infundida durante 1 hora em bomba de infusão.

6.1.2. Resultados

Cinco pacientes foram excluídos porque apresentavam insuficiência renal antes de receber vancomicina. Dezesesseis pacientes com 48 concentrações medidas de vancomicina foram incluídos. A Tabela 1 resume as características dos pacientes no início do acompanhamento terapêutico. A idade mediana dos pacientes foi de 10 meses. A principal doença primária que necessitou de transplante hepático foi a atresia biliar (81,2%). Todos os pacientes apresentaram depuração renal aumentada (depuração de creatinina > 130 mL/min/1,73 m²).

Tabela 1. Características dos pacientes pediátricos pós-transplante hepático no início do monitoramento terapêutico de vancomicina, n=16

Variáveis	Valores	Valores de referência ¹
Dados demográficos		
Proporção de gêneros (Masculino/Feminino), n	10/6	-
Idade (meses), mediana (IQR)	10 (7,8 - 18,5)	-
Peso (kg), mediana (IQR)	7,5 (6,5 - 10,2)	-
Altura (cm), mediana (IQR)	67,5 (65 - 78)	-
Dados clínicos, mediana (IQR)		
Albumina sérica (g/dL)	3,6 (3,4 - 3,9)	3,5 a 5,2
Alanina aminotransferase (U/L)	305,5 (156,8 - 357,3)	Inferior a 45
Aspartato aminotransferase (U/L)	137,5 (95 - 176)	Inferior a 80
Ureia (mg/dL)	28 (23,8 - 37,5)	10 a 50
Creatinina sérica (mg/dL)	0,2 (0,2 - 0,3)	0,3 a 0,7
Depuração de creatinina (mL/min/1,73m ²)	159,2 (151,9 - 173,7)	Superior a 60
Relação entre o peso do enxerto e o peso do receptor (%)	3,3 (2,4 - 4,1)	-
Gama-glutamil transferase GGT (U/L)	50,5 (26,5 - 87)	Inferior a 34
Fosfatase alcalina ALP (U/L)	121 (88 - 179)	122 a 469
Bilirrubina total (mg/dL)	3,5 (2,9 - 5)	0,2 a 1,1
Bilirrubina direta (mg/dL)	2,6 (1,9 - 3,5)	Inferior a 0,3
Hemoglobina (g/dL)	9 (8,6 - 9,4)	11 a 14
Hematócrito (%)	26 (24,2 - 27,4)	33 a 42
Lactato (mg/dL)	10,5 (8,8 - 12,3)	8,1 a 15,3
Proteína C-reativa (mg/dL)	4,5 (3,6 - 5,9)	Inferior a 1
Leucócitos /mm ³	6030 (4975 - 7330)	5000 a 12000
Plaquetas x10 ³ /mm ³	60,5 (47 - 91)	150 a 450
Tempo de protrombina (segundos)	20,7 (18,5 - 27,2)	10,1 a 12,8
Tempo tromboplastina parcial ativada (segundos)	36,1 (28,8 - 40,3)	-
Fibrinogênio (mg/dL)	159,5 (120,3 - 178,8)	200 a 400
Dia pós-operatório	2,5 (2 - 3)	-

Ventilação mecânica, n (%)	2 (12%)	-
Droga vasoativa, n (%)	0	-
Administração concomitante de tacrolimo, n(%)	13 (81%)	-

¹Valores de referência de acordo com o laboratório local

Os pacientes apresentaram alta variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina (Figura 5). Após o regime de dosagem inicial (10 -15 mg/kg 6/6h), 9 pacientes (56%) apresentaram concentração subterapêutica (ASC < 400 mg*h/L) contra patógenos Gram-positivos com CIM de 1 mg/L. Apenas 1 (6%) paciente apresentou valor inicial de AUC supratrapêutico (ASC > 600 mg*h/L). Após ajustes individuais de dose, todos os pacientes atingiram a meta. A mediana da dose ajustada visando ASC de 500 mg/L foi de 63 mg/kg/dia. A relação entre os níveis mínimos e a ASC de 24 horas é apresentada na Figura 6 ($R^2 = 0,539$). Não houve relatos de nefrotoxicidade induzida por vancomicina ou reações à infusão durante o período do estudo. Não foram identificadas interações medicamentosas entre a vancomicina e medicamentos concomitantes.

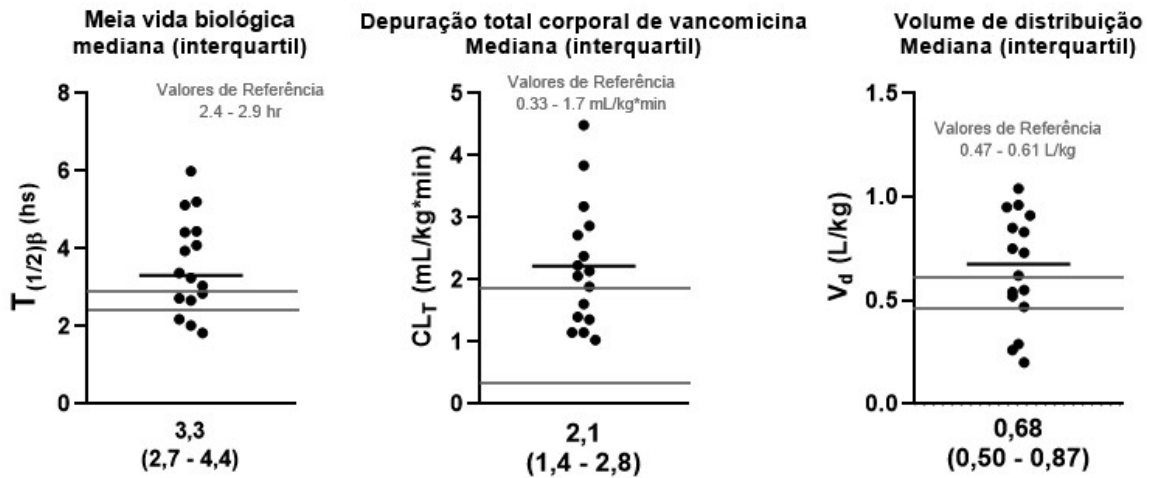
Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de vancomicina, n = 16

Variáveis	Valores
Dados do monitoramento terapêutico, mediana (IQR)	
Dose inicial (mg/kg/dia)	40 (39,9 – 42,7)
k_{el} (h^{-1})	0,209 (0,157 – 0,256)
$t_{(1/2)\beta}$ (hora)	3,3 (2,7 – 4,4)
CL_{van} (mL/min/kg)	2,1 (1,39 – 2,76)
V_d^{ss} (L/kg)	0,68 (0,50 – 0,87)
Pico (mg/L)	18,8 (16,8 – 29,5)
Vale (mg/L)	7,6 (5,2 – 10)
Área sob a curva (mg.h/L)	324,6 (270,9 – 508,4)
Pacientes que atingem o alvo terapêutico contra CIM, n(%)	
0.5 mg/L	16 (100%)
1 mg/L	7 (44%)
1.5 mg/L	1 (6%)
2 mg/L	0 (0%)

IQR: intervalo interquartil; k_{el} : constante de eliminação; $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; CL_{van} : depuração de vancomicina; V_d^{ss} : volume aparente de distribuição; CIM: concentração inibitória mínima

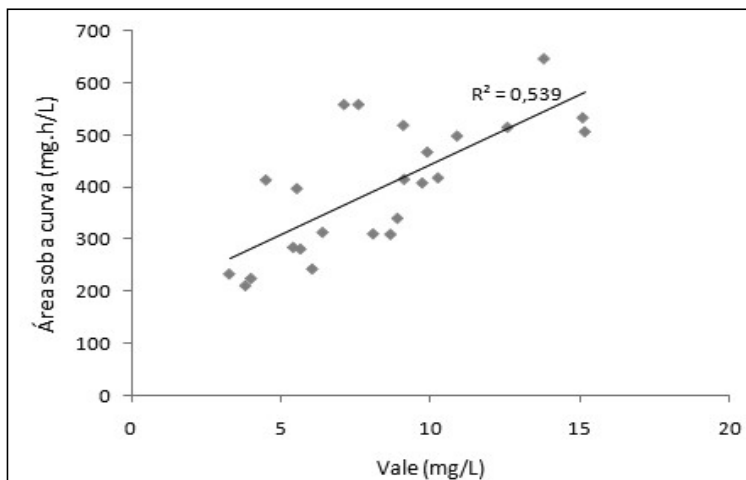
¹ UpToDate® database.

Figura 5. Gráficos de dispersão dos parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de vancomicina, n = 16



Valores de referência de acordo com UpToDate® database.

Figura 6. Gráfico de dispersão dos níveis séricos no vale e a área sob a curva de concentração-tempo em 24 horas de vancomicina no estado estacionário



6.1.3. Discussão

Neste estudo, descrevemos a farmacocinética da vancomicina em pacientes pediátricos pós-transplante hepático. Apenas cerca de um terço dos pacientes atingiram o alvo terapêutico após o esquema posológico inicial de vancomicina.

Os valores de referência relatados pelo UpToDate® são derivados principalmente do estudo de Rainkie *et al.*, que descreveu a farmacocinética da vancomicina com dados de 200 crianças hospitalizadas (RAINKIE; ENSOM; CARR, 2015). Em comparação, destaca-se que os pacientes do presente estudo apresentaram volume de distribuição aumentado, o que justifica a alta incidência de níveis subterapêuticos após a dose inicial. Isso ocorre porque, como a vancomicina tem propriedades hidrofílicas, um aumento no volume de distribuição

reflete uma maior propensão para o fármaco deixar o plasma em direção aos compartimentos extravasculares, o que significa que doses maiores são necessárias para atingir a concentração plasmática necessária (MANSOOR; MAHABADI, 2022).

O transplante hepático é um procedimento extenso com liberação substancial de citocinas e, portanto, o estado inflamatório sistêmico - caracterizado por aumento da permeabilidade capilar, edema intersticial, ascite e derrames pleurais - pode ser responsável pelo aumento no volume de distribuição levando à diluição no meio extracelular (MORALES JUNIOR et al., 2022b). Além disso, os receptores de transplante hepático geralmente recebem grandes quantidades de fluido para manter a perfusão sanguínea do enxerto e a pressão arterial sistêmica. Kensuke Shoji *et al.*, que também estudaram a farmacocinética da vancomicina em receptores pediátricos de transplante hepático, similarmente encontraram valores mais altos de volume de distribuição, especialmente nos primeiros dias após o transplante devido ao estado inflamatório sistêmico e sobrecarga de fluidos corporais totais (SHOJI et al., 2021).

A síntese proteica prejudicada no fígado também pode contribuir para o aumento do volume aparente de distribuição, pois a hipoalbuminemia aumenta a fração não ligada dos fármacos e facilita a transferência para o espaço extravascular. Embora a vancomicina apresente ligação intermediária à albumina (~55%), esse fator é relevante porque mesmo fármacos com baixa ligação proteica, como os aminoglicosídeos (<10%), requerem doses maiores em casos de hipoalbuminemia grave (ULLDEMOLINS et al., 2011). O estado de hiperbilirrubinemia também pode diminuir a ligação à albumina e aumentar o volume de distribuição, mas com menor intensidade em medicamentos com ligações intermediárias às proteínas (MORALES JUNIOR et al., 2022b).

As covariáveis mais comumente descritas nos modelos farmacocinéticos populacionais de vancomicina são os descritores da função renal (ALJUTAYLI et al., 2022). Como não avaliamos pacientes com função renal prejudicada, não foi possível estabelecer uma correlação entre a depuração de creatinina e a depuração de vancomicina, e a depuração de vancomicina encontrada foi comparável à da população geral de crianças. Outro estudo envolvendo pacientes adultos com depuração renal aumentada também não conseguiu demonstrar esta relação, possivelmente porque a depuração do fármaco pode atingir a saturação quando a função renal está aumentada (CHU et al., 2020). Cui-Yao He *et al.* avaliaram a farmacocinética populacional da vancomicina em pacientes pediátricos com

depuração renal aumentada e encontraram um valor de depuração de 2,3 mL/min/kg, semelhante ao nosso estudo (HE et al., 2021). Embora a lesão renal aguda seja uma complicação comum após o transplante de fígado, mais da metade das crianças desenvolvem depuração renal aumentada na unidade de terapia intensiva (VAN DER HEGGEN et al., 2019).

Estudos previamente publicados mostraram que a dosagem inicial de 40 a 45 mg/kg/dia foi insuficiente para atingir a meta de ASC/CIM em crianças gravemente doentes. Pires *et al.* recomendaram uma dose empírica mínima de vancomicina de 60 mg/kg/dia para pacientes pediátricos em unidades de terapia intensiva com função renal preservada (PIRES et al., 2020). Cui-Yao He *et al.* sugeriram que a dose de vancomicina deve ser aumentada para 75 mg/kg/dia para lactentes e crianças com depuração renal aumentada (HE et al., 2021). Em um grande estudo de coorte de Jennifer Le *et al.*, foram necessárias doses de 90 a 100 mg/kg/dia para atingir 90% dos pacientes com $AUC > 400$ mg*h/L, porém resultou em concentrações excessivas para CIMs mais baixas (LE et al., 2013). Em nossa coorte, uma dose mediana ajustada de 63 mg/kg/dia foi ideal para um alvo terapêutico de 500 mg*h/L.

Idealmente, o monitoramento terapêutico da vancomicina deve começar dentro de 24 a 48 horas após a dose inicial (RYBAK et al., 2020). Mesmo com características semelhantes e doses iniciais semelhantes, nossos pacientes apresentaram alta variabilidade interindividual dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina e, conseqüentemente, alta variabilidade nas concentrações séricas. Além disso, a vancomicina tem faixa terapêutica estreita de ASC para exposição ideal e, portanto, a terapia precisa ser individualizada. Uma metanálise de Ye *et al.* sugere que o monitoramento terapêutico adequado melhora a eficácia da vancomicina em pacientes críticos com farmacocinética imprevisível e diminui a incidência de nefrotoxicidade induzida pelo fármaco (YE; TANG; ZHAI, 2013). A baixa correlação entre os níveis séricos no vale e a ASC mostrada em nosso estudo reforça as novas recomendações para o monitoramento da exposição à vancomicina por meio da medição direta da ASC. Em nosso estudo, com o monitoramento de vancomicina guiado por ASC, foi possível realizar ajustes individualizados com base em parâmetros farmacocinéticos para melhorar a obtenção do alvo terapêutico.

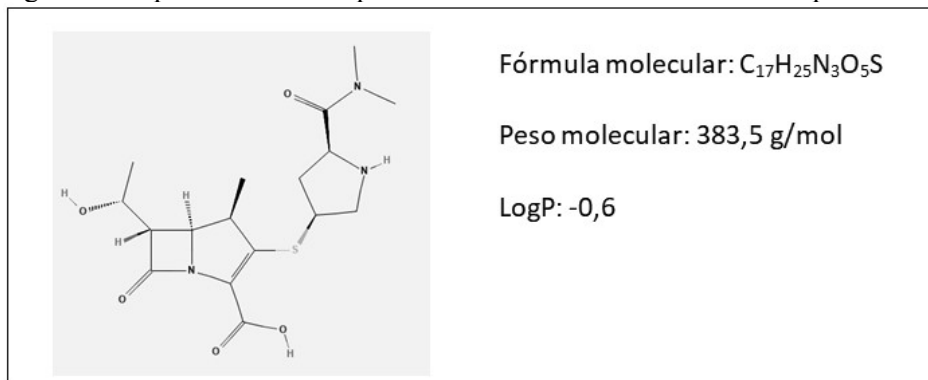
6.2. Meropenem

Meropenem é um antibiótico carbapenêmico com amplo espectro de atividade contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbias. Sua ação bactericida decorre da

inibição da síntese de parede celular bacteriana. O meropenem se liga às proteínas de ligação à penicilina, que por sua vez inibem a etapa final da síntese de peptidoglicano na parede celular e promovem a lise das bactérias (NICOLAU, 2008).

O meropenem é um fármaco hidrofílico de farmacocinética linear, administrado por via intravenosa. Apresenta baixíssima ligação às proteínas plasmáticas (<2%) e é rapidamente distribuído para a maioria dos tecidos e fluidos corporais. O meropenem tem eliminação majoritariamente renal (~70% como fármaco inalterado e ~28% como metabólito inativo e 2% em fezes), portanto, a depuração corporal total e renal de meropenem diminui à medida que a depuração de creatinina diminui (MOUTON; VAN DEN ANKER, 1995).

Figura 7. Propriedades físico-químicas e estrutura molecular do meropenem.



Fonte: PubChem® database

O meropenem apresenta um bom perfil de segurança, com incidência de reações adversas menor que 3%. As principais reações adversas são diarreia (2,5%), erupção cutânea (1,4%) e náusea/vômito (1,2%). Apesar dos β -lactâmicos serem conhecidos pelo risco de neurotoxicidade, a incidência das reações desse tipo com o meropenem é menor que 0,1% e não há evidências de correlação com altas concentrações séricas (BARRETO et al., 2021; LINDEN, 2007).

Assim como para os demais antibióticos β -lactâmicos, quanto maior o tempo em que as concentrações livres do meropenem permanecem acima da CIM em função do intervalo de dose, melhores são os resultados clínicos e microbiológicos. Apesar de não haver consenso sobre o alvo terapêutico ideal para os β -lactâmicos, as diretrizes recentes sugerem que 100% $fT > CIM$ é uma meta razoável para pacientes críticos (FRATONI; NICOLAU; KUTI, 2021; GUILHAUMOU et al., 2019).

Um recente estudo de Cies *et al.* descreve que 95% das crianças em estado crítico que receberam β -lactâmicos estavam fora da janela terapêutica e precisaram de ajustes de dose

(CIES et al., 2018). Infelizmente, poucos hospitais têm disponibilidade de cromatografia líquida de alta performance ou ensaios de espectrometria de massa para monitoramento em tempo real de dos β -lactâmicos (STEFFENS et al., 2021). Devido à característica tempo dependente do meropenem, o prolongamento do tempo de infusão pode aumentar a $fT > CIM$ e otimizar o alcance do alvo terapêutico. Estratégias de infusão prolongada de 3 a 4 horas ou infusão contínua têm sido descritas no lugar das infusões intermitentes habituais (1 a 30 minutos) para melhorar as propriedades PK/PD (MORALES JUNIOR et al., 2022a).

6.2.1. Dose inicial e administração

A terapia com meropenem foi iniciada com 40 mg/kg de 8 em 8 horas em bomba de infusão durante 15 minutos (infusão intermitente) ou 3 horas (infusão prolongada), de acordo com a decisão do médico. Assim, os pacientes foram estratificados em dois grupos: G1 – infusão intermitente (15 minutos) e G2 – infusão prolongada (3 horas).

6.2.2. Resultados

Dezenove pacientes que receberam meropenem após o transplante foram elegíveis. No entanto, 5 pacientes foram excluídos porque apresentavam insuficiência renal antes de receber meropenem. Assim, 14 pacientes com 28 concentrações medidas de meropenem foram incluídos.

A idade mediana da população estudada foi de 16 meses. A principal doença primária destes pacientes foi a atresia de vias biliares (63%). Sete pacientes receberam meropenem com infusão intermitente de 15 minutos (G1) e sete pacientes receberam infusão prolongada de 3 horas (G2). A Tabela 3 resume as características dos pacientes no início do acompanhamento terapêutico. Não houve diferença entre os grupos quanto às características clínicas e demográficas. Onze pacientes (78%) apresentaram depuração renal aumentada (depuração de creatinina > 130 mL/min/1,73 m²). Durante o período do estudo, nenhuma reação adversa ao meropenem foi registrada

Tabela 3. Características dos pacientes pediátricos pós-transplante hepático no início do monitoramento terapêutico de meropenem, n=14

Variáveis	Valores		Valor de p ¹	Valores de referência ²
	G1, n = 7	G2, n = 7		
Dados demográficos				
Proporção de gêneros (Masculino/Feminino), n	4/3	4/3	>0.5	-
Idade (meses), mediana (IQR)	14 (8 – 84)	25 (13,5 – 38,5)	>0.5	-
Peso (kg), mediana (IQR)	8,6 (8 – 19)	11,3 (6,5 – 13,9)	>0.5	-

Altura (cm), mediana (IQR)	68 (66 – 113)	85 (68,5 – 89,3)	>0.5	-
Dados clínicos, mediana (IQR)				
Albumina sérica (g/dL)	3,9 (3,6 – 4,2)	3,4 (3 – 3,6)	>0.5	3,5 a 5,2
Alanina aminotransferase (U/L)	195 (155 – 227)	332 (201 – 370,5)	>0.5	Inferior a 45
Aspartato aminotransferase (U/L)	84 (78 – 222)	198 (132 – 214)	>0.5	Inferior a 80
Ureia (mg/dL)	49 (27 – 55)	30 (15,5 – 44)	>0.5	10 a 50
Creatinina sérica (mg/dL)	0,2 (0,2 – 0,3)	0,2 (0,2 – 0,2)	>0.5	0,3 a 0,7
Depuração de creatinina (mL/min/1,73m ²)	164 (160 – 170)	175,6 (145,6 – 209,9)	>0.5	Superior a 60
Relação entre o peso do enxerto e o peso do receptor (%)	2,8 (2 – 3,2)	2,8 (2 – 3,6)	>0.5	-
Gama-glutamil transferase GGT (U/L)	25 (23 – 44,5)	81 (31,5 – 104,5)	>0.5	Inferior a 34
Fosfatase alcalina ALP (U/L)	92 (53,2 – 121,5)	119 (114 – 181)	>0.5	122 a 469
Bilirrubina total (mg/dL)	5,2 (4,7 – 8,7)	6,8 (3,9 – 10,5)	>0.5	0,2 a 1,1
Bilirrubina direta (mg/dL)	3,6 (2,8 – 6,2)	5,6 (3 – 7,9)	>0.5	Inferior a 0,3
Hemoglobina (g/dL)	9,8 (9,2 – 10,2)	8 (7,4 – 8,7)	>0.5	11 a 14
Hematócrito (%)	27,9 (25,5 – 30)	22,5 (21,8 – 24,6)	>0.5	33 a 42
Lactato (mg/dL)	9 (8,5 – 25,5)	10 (8,5 – 12,5)	>0.5	8,1 a 15,3
Proteína C-reativa (mg/dL)	3 (2,2 – 4,4)	3,5 (2 – 4,9)	>0.5	Inferior a 1
Leucócitos x10 ³ /mm ³	5,5 (4,1 – 6,1)	5,6 (3,2 – 7,4)	>0.5	5 a 12
Plaquetas x10 ³ /mm ³	32 (26 – 73)	50 (42,5 – 85)	>0.5	150 a 450
Tempo de protrombina (segundos)	25,6 (21,8 – 37,2)	19,8 (19,1- 25)	>0.5	10,1 a 12,8
Tempo tromboplastina parcial ativada (segundos)	38,7 (35 – 74,3)	38,6 (34 – 47,4)	>0.5	-
Fibrinogênio (mg/dL)	153 (130 – 169,25)	154 (135 – 163,5)	>0.5	200 a 400
Dia pós-operatório	2 (1,5 – 3)	2 (1 – 3)	>0.5	-
Ventilação mecânica, n (%)	4 (57%)	0 (0%)	>0.5	-
Droga vasoativa, n (%)	1 (14%)	0 (0%)	>0.5	-
Administração concomitante de tacrolimo, n(%)	4 (57%)	2 (29%)	>0.5	-

¹Teste de qui-quadrado ou teste de U de Mann-Whitney

²Valores de referência de acordo com o laboratório local

A Tabela 4 mostra o perfil farmacocinético do meropenem em G1 e G2. Os pacientes que receberam infusão intermitente apresentaram valores mais altos de pico e vale, resultando em maior exposição total ao meropenem (ASC) quando comparados aos pacientes que receberam infusão prolongada ($p < 0,05$). Os pacientes apresentaram ampla variação interindividual do perfil concentração-tempo de meropenem, principalmente após infusão intermitente (Figura 8). Em todos os pacientes, o alvo terapêutico de 100% $fT > CIM$ foi atingido contra patógenos gram-negativos com $CIM \leq 8$ mg/L.

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de meropenem, n = 15

Variáveis	Valores		p-value
	Infusão rápida, n = 7	Infusão estendida, n = 7	
Dados do monitoramento terapêutico, mediana (IQR)			
Dose inicial (mg/kg/dia)	115,4 (112,7 – 122,5)	119,5 (114,8 – 127,9)	> 0,05
k_{el} (h ⁻¹)	0,256 (0,220 – 0,310)	0,384 (0,245 – 0,420)	> 0,05
$t_{(1/2)\beta}$ (hora)	2,7 (2,2 – 3,2)	1,8 (1,7 – 2,9)	> 0,05
CL _{mer} (mL/min/kg)	0,38 (0,16 – 0,40)	0,97 (0,84 – 1,29)	< 0,05
V _d ^{ss} (L/kg)	0,06 (0,04 – 0,13)	0,17 (0,12 – 0,33)	< 0,05
Pico (mg/L)	389,7 (326,8 – 888,4)	154,9 (102,4 – 174,7)	< 0,05
Vale (mg/L)	79,1 (58,9 – 94,1)	24,2 (13,2 – 34,6)	< 0,05
Área sob a curva (mg.h/L)	5318,5 (4578,1 - 12023,9)	2041,9 (1643,7 – 2303,1)	< 0,05
Pacientes que atingem o alvo terapêutico contra MIC, n(%)			
1 mg/L	7 (100%)	7 (100%)	
2 mg/L	7 (100%)	7 (100%)	
4 mg/L	7 (100%)	7 (100%)	
8 mg/L	7 (100%)	7 (100%)	

IQR: intervalo interquartil; k_{el} : constante de eliminação; $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; CL_{mer}: clearance de meropenem; V_d^{ss}: volume aparente de distribuição; CIM: concentração inibitória mínima.

Figura 8. Curvas individuais de concentração plasmática de meropenem por tempo no estado estacionário de 15 receptores pediátricos de transplante de fígado; 40 mg/kg a cada 8 horas infundido durante 15 minutos ou durante 3 horas.

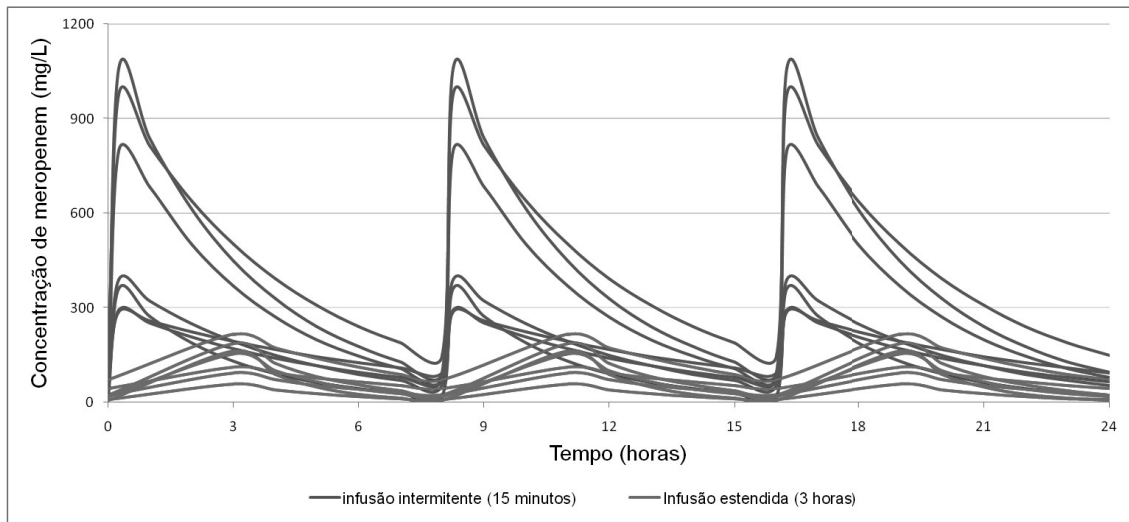
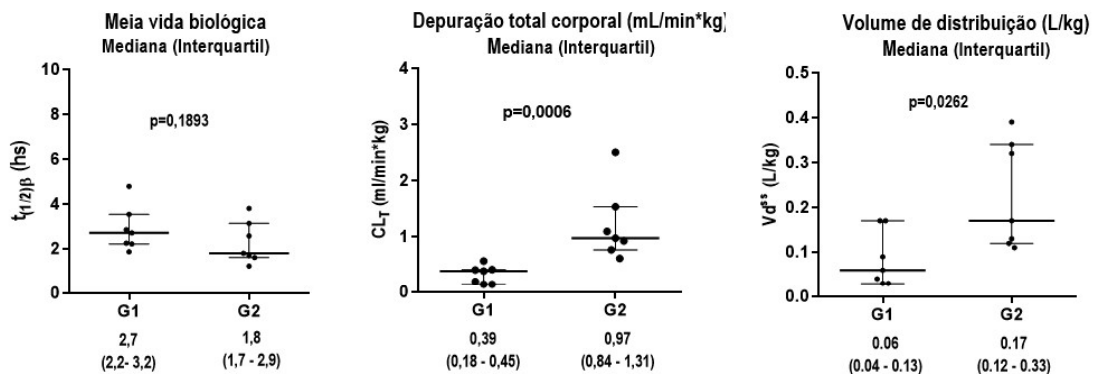


Figura 9. Gráficos de dispersão dos parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de meropenem com infusão de 15 minutos (G1) e com infusão prolongada de 3 horas (G2)



Comparação entre os grupos utilizando o teste de Mann-Whitney, com significância $p < 0,05$.

6.2.3. Discussão

Este é o primeiro estudo que descreve a farmacocinética do meropenem em pacientes pediátricos após transplante hepático. Os parâmetros farmacocinéticos foram descritos tanto para pacientes que receberam a infusão recomendada em bula (15 minutos) quanto para pacientes que receberam infusão prolongada (3 horas). Independentemente da duração da infusão, todos os pacientes atingiram concentrações séricas acima da meta terapêutica de $100\% fT > CIM$ contra patógenos com CIM de até 8 mg/L.

Nesta coorte, composta por 2 grupos (G1 e G2), a meia-vida média variou entre 1,8 e 2,7 horas. O meropenem é conhecido por sua meia-vida curta, e o valor da meia-vida biológica nesta investigação é semelhante aos valores descritos em crianças e adultos (DU et al., 2006; MOUTON; VAN DEN ANKER, 1995). O volume de distribuição variou de 0,06 a 0,17 L/Kg, ligeiramente abaixo dos valores relatados anteriormente para meropenem de 0,4 L/kg em pacientes pediátricos clinicamente estáveis, e 0,2 L/kg em pacientes pediátricos críticos (DU et al., 2006; KONGTHAVONSAKUL et al., 2016). Todos os pacientes em nosso estudo apresentaram depuração lenta de meropenem (< 3 mL/kg/min), com mediana de 0,39 e 0,97 mL/min/kg. No entanto, Cies *et al.* encontraram uma depuração mediana de meropenem de 6,5 mL/kg/min em nove crianças pequenas gravemente doentes (de 1 a 9 anos) (CIES et al., 2017). Blumer *et al.* e Du *et al.* sugerem a faixa de depuração estimada de 3 a 6 mL/min/kg (BLUMER et al., 1995; DU et al., 2006). Wang *et al.* relataram uma mediana ainda maior de 7,2 mL/kg/min em 57 lactentes e crianças gravemente doentes (com idade de um mês a 14,4 anos) (WANG et al., 2020). Observou-se uma tendência de pacientes mais jovens apresentarem menor depuração, provavelmente devido ao processo natural de desenvolvimento da função renal durante os dois primeiros anos de vida. Portanto, as

particularidades da nossa coorte de pacientes, como a mediana de idade entre 1 e 2 anos e o pós-operatório imediato do transplante, podem ter contribuído para a depuração reduzida de meropenem.

Maimongkol *et al.* relataram que os pacientes que recebem a dose usual de meropenem de 60 mg/kg/dia com infusão de 30 minutos apresentam alto risco de níveis subterapêuticos (MAIMONGKOL *et al.*, 2022). As estratégias mais descritas para aumentar o alcance do alvo são aumentar a dosagem ou a frequência de administração e estender o tempo de infusão (MORALES JUNIOR *et al.*, 2022a). Uma análise farmacocinética populacional prévia também sugeriu que doses maiores podem ser necessárias para garantir a cobertura antimicrobiana contra patógenos com CIM elevadas. (DU *et al.*, 2006; WANG *et al.*, 2020). Em nossa coorte, a dose máxima de meropenem (120 mg/kg/dia) recomendada em bula para crianças foi suficiente para atingir concentrações acima do alvo terapêutico contra microrganismos sensíveis independentemente da duração da infusão, provavelmente porque nossos pacientes tiveram baixa depuração.

No presente estudo, a principal diferença encontrada entre os pacientes que receberam infusão prolongada e infusão intermitente foi que os pacientes com infusão intermitente apresentaram concentrações de pico significativamente mais altas e aumento desnecessário da exposição total ao fármaco. Algumas evidências sugerem uma relação dependente da dose entre a exposição a β -lactâmicos e a neurotoxicidade (BARRETO *et al.*, 2021). Uma coorte anterior de pacientes hospitalizados demonstrou que concentrações mínimas de meropenem superiores a 64 mg/L podem aumentar em 50% a incidência de neurotoxicidade (IMANI *et al.*, 2017). Como a eficácia dos β -lactâmicos não depende do pico de concentração, em pacientes críticos com alto risco de infecção MDR, como receptores de transplante, para os quais são necessárias doses maiores, é intuitivo recomendar estratégias de infusões prolongadas ou contínuas para evitar picos de meropenem desnecessariamente altos para a segurança do paciente, embora um limite superior de concentração ainda não tenha sido estabelecido e requeira uma investigação mais aprofundada.

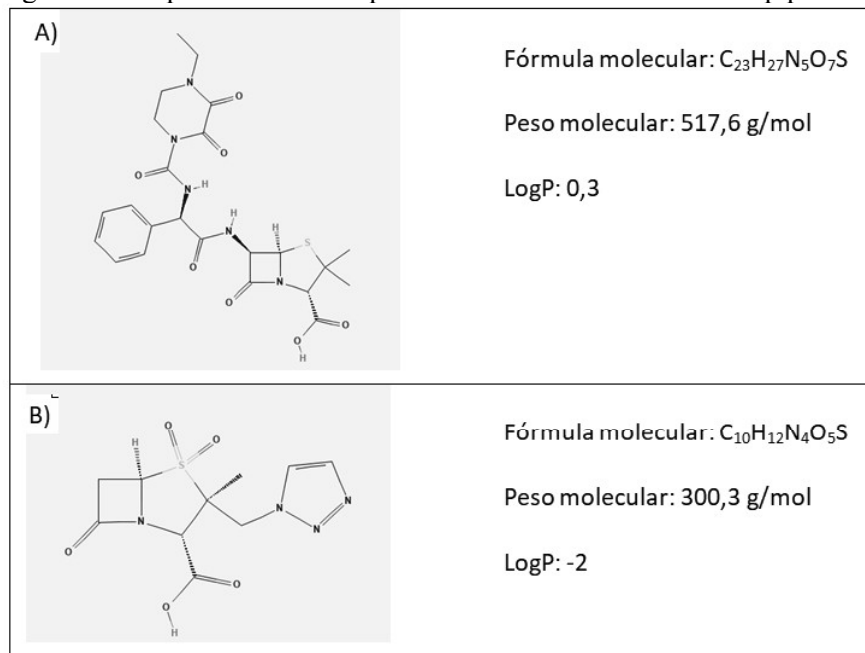
A ampla variação interindividual do perfil de concentração por tempo corrobora com a necessidade de individualizar a dose de meropenem. Uma diretriz recente propõe que a implementação do monitoramento terapêutico com otimização da dose em tempo real de meropenem beneficiaria pacientes com farmacocinética altamente variável e imprevisível ou àqueles com alto risco de infecção por patógenos com CIM próxima ou acima do ponto de

corde de suscetibilidade (FRATONI; NICOLAU; KUTI, 2021). No entanto, ainda existem barreiras para a incorporação do monitoramento terapêutico dos β -lactâmicos na prática clínica, como por exemplo, a falta de avaliação de custo-efetividade, disponibilidade de informações de suscetibilidade bacteriana, acesso aos métodos laboratoriais e conhecimento insuficiente entre os profissionais de saúde (STEFFENS et al., 2021).

6.3. Piperacilina-tazobactam

A piperacilina é um antibiótico derivado da penicilina com ação antipseudomonas. Assim como os demais β -lactâmicos, sua ação bactericida decorre da inibição da síntese de parede celular bacteriana. Atualmente, a piperacilina é comumente usada em combinação com o inibidor da β -lactamase tazobactam, que expande seu espectro contra a maioria das bactérias produtoras de β -lactamase (PERRY; MARKHAM, 1999).

Figura 10. Propriedades físico-químicas e estrutura molecular da piperacilina (A) e tazobactam (B).



Fonte: PubChem® database

A piperacilina/tazobactam é administrada por via intravenosa, com distribuição rápida e ampla em vários tecidos e fluidos corporais. A farmacocinética é caracterizada principalmente por concentrações plasmáticas elevadas após administração e meia vida biológica curta (< 1 hora). Tanto a piperacilina quanto o tazobactam têm ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 30%. Uma pequena quantidade de piperacilina (6 a 9%) é metabolizada em um composto microbiologicamente ativo, enquanto o tazobactam apresenta um único metabólito inativo (~20%). Ademais, ambos são eliminados por via renal por

filtração glomerular e secreção tubular majoritariamente na forma inalterada (~70%) (SÖRGEL; KINZIG, 1993, 1994).

A piperacilina/tazobactam é geralmente bem tolerada. Os eventos adversos mais frequentes são sintomas gastrointestinais, mais comumente diarreia, e reações de hipersensibilidade. Períodos prolongados de tratamento foram associados ao desenvolvimento potencial eventos adversos hematológicos como leucopenia, neutropenia e eosinofilia. Outras reações adversas raramente descritas incluem injúria renal, hepatite, anormalidades na coagulação e neurotoxicidade (“ZOSYN (Piperacillin–Tazobactam)”, 2017).

O alvo terapêutico atualmente sugerido para a piperacilina/tazobactam é de 100% $fT > MIC$, considerando as concentrações séricas de piperacilina (FRATONI; NICOLAU; KUTI, 2021).

6.3.1. Dose inicial e administração

A dose inicial de piperacilina/tazobactam foi de 112,5 mg/kg a cada 8 horas (100 mg de piperacilina/12,5 mg de tazobactam), com tempo de infusão de 30 minutos em bomba de infusão.

6.3.2. Resultados

Oito pacientes recebendo piperacilina/tazobactam após o transplante foram incluídos, somando 16 medidas de concentração sérica de piperacilina. A idade mediana dos pacientes foi de 8 meses. A principal doença primária foi a atresia de vias biliares (75%). A Tabela 5 resume as características dos pacientes no início do acompanhamento terapêutico. Não houve relato de reação adversa a piperacilina no período de acompanhamento.

Tabela 5. Características dos pacientes pediátricos pós-transplante hepático no início do monitoramento terapêutico de piperacilina/tazobactam, n=8

Variáveis	Valores	Valores de referência ¹
Dados demográficos		
Proporção de gêneros (Masculino/Feminino), n	3/5	-
Idade (meses), mediana (IQR)	8 (6,8 – 16,5)	-
Peso (kg), mediana (IQR)	7,6 (5,9 - 8,8)	-
Altura (cm), mediana (IQR)	68 (63,9 – 74,5)	-
Dados clínicos, mediana (IQR)		
Albumina sérica (g/dL)	4 (3,6 - 4)	3,5 a 5,2
Alanina aminotransferase (U/L)	342 (314,3– 485,8)	Inferior a 45

Aspartato aminotransferase (U/L)	212 (149,3 – 248,8)	Inferior a 80
Ureia (mg/dL)	35,5 (26,3 – 42,8)	10 a 50
Creatinina sérica (mg/dL)	0,2 (0,2 - 0,3)	0,3 a 0,7
Depuração de creatinina (mL/min/1,73m ²)	161,6 (157,4 – 165,9)	Superior a 60
Relação entre o peso do enxerto e o peso do receptor (%)	3,2 (2,6 – 3,8)	-
Gama-glutamil transferase GGT (U/L)	27 (21,8 – 33,5)	Inferior a 34
Fosfatase alcalina ALP (U/L)	140 (109 – 149,5)	122 a 469
Bilirrubina total (mg/dL)	5,4 (3 – 7,3)	0,2 a 1,1
Bilirrubina direta (mg/dL)	3,5 (2,1 – 5,3)	Inferior a 0,3
Hemoglobina (g/dL)	9,2 (8,7 - 9,6)	11 a 14
Hematócrito (%)	26,3 (25,6 - 27,3)	33 a 42
Lactato (mg/dL)	13,5 (12,3 – 15,3)	8,1 a 15,3
Proteína C-reativa (mg/dL)	3,9 (2,5 – 4,3)	Inferior a 1
Leucócitos /mm ³	7455 (4980 - 7990)	5000 a 12000
Plaquetas x10 ³ /mm ³	58 (39,7 – 81,7)	150 a 450
Tempo de protrombina (segundos)	20,6 (20,3 – 29,3)	10,1 a 12,8
Tempo tromboplastina parcial ativada (segundos)	41,1 (33,9 – 70,9)	-
Fibrinogênio (mg/dL)	141 (87,5 – 154,5)	200 a 400
Dia pós-operatório	2 (1 – 2)	-
Ventilação mecânica, n (%)	1 (12%)	-
Droga vasoativa, n (%)	0	-
Administração concomitante de tacrolimus, n(%)	5 (62%)	-

¹Valores de referência de acordo com o laboratório local

As concentrações plasmáticas máxima e mínima foram, respectivamente, 253.7 (150.3 - 270.8) e 5.4 (2.4 – 7.5) mg/L de piperacilina, respectivamente. Após a dose inicial, apenas 1 paciente atingiu o alvo terapêutico no ponto de suscetibilidade para *Pseudomonas aeruginosa* (CIM 16 mg/L). Os parâmetros farmacocinéticos (volume de distribuição e depuração plasmática) foram traçados em função da idade (Figura 12), com boa relação linear ($R^2=0,8$).

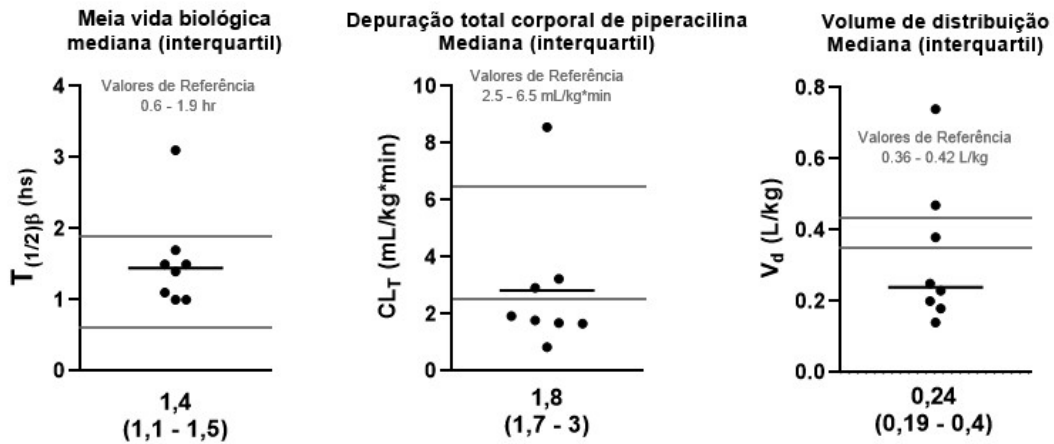
Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de piperacilina-tazobactam, n = 8

Variáveis	Valores
Dados do monitoramento terapêutico, mediana (IQR)	
Dose inicial PIP (mg/kg/dia)	304,7 (290,8 – 312,5)
k_{el} (h ⁻¹)	0,483 (0,454 – 0,631)
$t_{(1/2)\beta}$ (hora)	1,4 (1,1 – 1,5)
CL _{ptz} (mL/min/kg)	1,9 (1,7 – 3)
V _d ^{ss} (L/kg)	0,24 (0,19 – 0,4)
Pico (mg/L)	253,7 (150,3 - 270,8)
Vale (mg/L)	5,4 (2,4 – 7,5)

Área sob a curva (mg.h/L)	3104,6 (1891,9 – 3312,3)
Pacientes que atingem o alvo terapêutico contra CIM, n(%)	
1 mg/L	7 (87%)
2 mg/L	6 (75%)
4 mg/L	5 (62%)
8 mg/L	2 (25%)
16 mg/L	1 (12%)
32 mg/L	1 (12%)
64 mg/L	1 (12%)

IQR: intervalo interquartil; k_{el} : constante de eliminação; $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; CL_{ptz} : clearance de piperacilina/tazobactam; V_d^{ss} : volume aparente de distribuição; CIM: concentração inibitória mínima

Figura 11. Gráficos de dispersão dos parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de piperacilina, n = 8



Valores de referência de acordo com UpToDate® database.

Figura 12. Parâmetros farmacocinético da piperacilina (volume de distribuição e depuração) representados em função da idade dos pacientes.

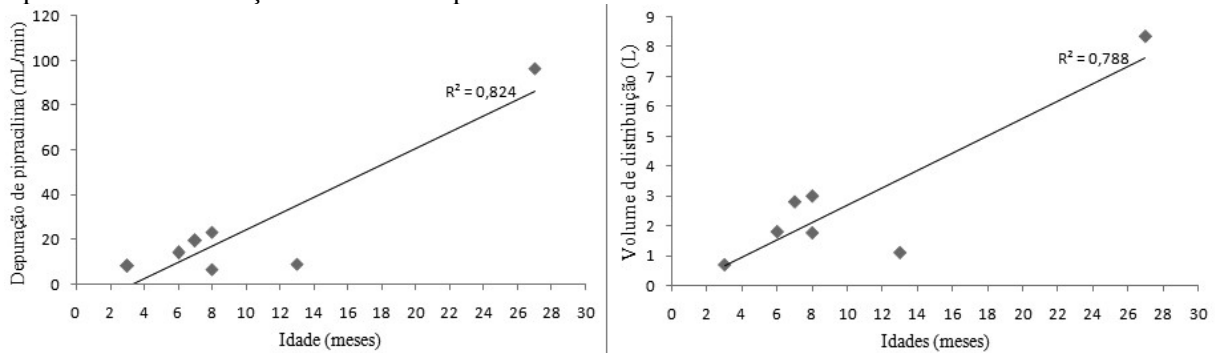
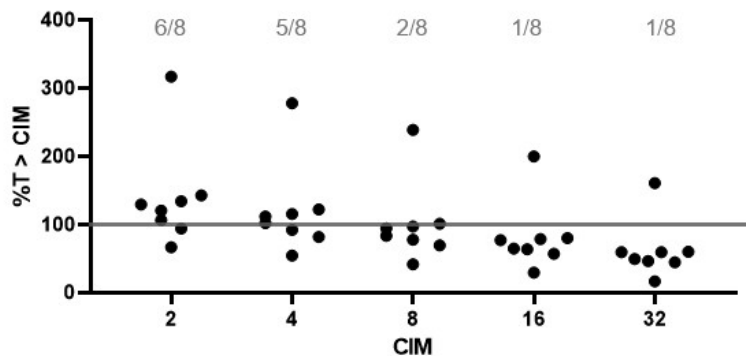


Figura 13. Cobertura antimicrobiana da piperacilina para diferentes valores de concentração inibitória mínima



6.3.3. Discussão

Este é o primeiro estudo que descreve a farmacocinética da piperacilina em pacientes pediátricos após transplante hepático.

Os parâmetros farmacocinéticos descritos foram similares aos valores de referência relatados pelo UpToDate®, os quais são derivados principalmente do estudo de Reed *et al.*, que descreveu a farmacocinética da piperacilina e tazobactam em crianças hospitalizadas (REED *et al.*, 1994). A depuração de piperacilina no presente estudo (1,7 - 3 mL/kg/min) também foi similar aos valores observados em estudos com recém-nascidos (1,3 - 2,3 mL/kg/min), crianças oncológicas (3,3 mL/kg/min) e ligeiramente menor que crianças em estado crítico (3,3 - 5 mL/kg/min) (BULITTA *et al.*, 2010; CIES *et al.*, 2017; CIES; JAIN; KUTI, 2015; COHEN-WOLKOWIEZ *et al.*, 2014; NICHOLS *et al.*, 2015). Em relação ao volume de distribuição, observamos valores (0,19 - 0,4 L/kg) ligeiramente menores quando comparado às crianças em estado crítico (0,43-0,55 L/kg) e similar aos valores previamente descritos em crianças fora da UTI (0,24-0,33 L/kg), recém-nascidos (0,37-0,42 L/kg) e crianças oncológicas (0,41 L/kg) (BULITTA *et al.*, 2010; CIES *et al.*, 2017; CIES; JAIN; KUTI, 2015; COHEN-WOLKOWIEZ *et al.*, 2014; NICHOLS *et al.*, 2015).

No presente estudo, observou-se o aumento nos valores de depuração de piperacilina à medida que a idade dos lactentes aumentou, com boa correlação linear. Como a eliminação da piperacilina é muito dependente da função renal, crianças maiores apresentam risco aumentado de níveis subterapêuticos devido a esse aumento na depuração. De acordo com os achados de Reed *et al.*, a depuração de piperacilina estabiliza-se ao redor dos 2 anos de idade, quando atinge valores similares aos pacientes adultos (REED *et al.*, 1994). Modelos farmacocinéticos populacionais recentes incluíram escalonamento alométrico e uma função de maturação para explicar o efeito do crescimento e da idade na farmacocinética da piperacilina em crianças (DE COCK *et al.*, 2017; THIBAUT *et al.*, 2019).

Em nossa coorte, a dose inicial de piperacilina (100 mg/kg a cada 8 horas) com tempo de infusão de 30 minutos não foi suficiente para atingir o alvo terapêutico. Simulações de Monte Carlo realizadas previamente também demonstraram que os esquemas posológicos mais comuns para piperacilina/tazobactam - 80 a 100 mg/kg/dose de piperacilina administrada a cada 6 ou 8 horas com infusão de 30 minutos - são incapazes de atingir o alvo terapêutico ideal até o ponto de susceptibilidade da piperacilina de 16 mg/L contra *Pseudomonas aeruginosa* em crianças com função renal preservada (CIES et al., 2014; DE COCK et al., 2017; THIBAUT et al., 2019). Devido às características tempo-dependentes da piperacilina, similar aos outros antibióticos β -lactâmicos, as estratégias mais utilizadas para aumentar o tempo em que a concentração sérica permanece acima da CIM são estender o tempo de infusão ou aumentar a frequência de administração (MORALES JUNIOR et al., 2022a). As simulações de Cies *et al.*, sugerem regimes de 100 mg/kg a cada 6 horas administrados em infusão prolongada de 3 horas ou então 400 mg/kg administrados em 24 horas em infusão contínua para garantir a cobertura antimicrobiana (CIES et al., 2014). Na impossibilidade de realizar infusões estendidas ou contínuas, Thibault *et al.* sugerem doses diárias de 450mg/kg divididas em intervalos menores de 4 em 4 horas também podem atingir o alvo terapêutico em lactentes de 2 a 6 meses (THIBAUT et al., 2019). De Cock *et al.* sugerem regimes de 75 mg/kg a cada 4 horas durante 2 horas, 100 mg/kg a cada 4 h administrada durante 1 hora ou então uma dose de ataque de 75 mg/kg seguida de infusão contínua de 300 mg/kg/24h (DE COCK et al., 2017).

Regimes em concentrações subterapêuticas dos β -lactâmicos podem ocasionar graves consequências, tais como a diminuição da eficácia com agravamento da infecção, elevação do risco de resistência antimicrobiana e aumento dos custos com saúde. Ao serem expostos a níveis subterapêuticos, os patógenos podem adquirir novos elementos genéticos ou desinibir genes de resistência cromossômica. por exemplo, β -lactamases AmpC (GUGEL et al., 2006). Por outro lado, o monitoramento terapêutico dos antimicrobianos com otimização individualizada da posologia tem sido relacionado com melhores desfechos clínicos (CIES et al., 2018; SCAGLIONE et al., 2009).

Embora os pacientes do presente estudo tenham apresentado baixos níveis séricos de vale – culminando em níveis abaixo da CIM para patógenos com menor susceptibilidade – é necessário destacar os altos valores de pico de concentração atingidos após infusão de 30 minutos: 253.7 mg/L (150.3 - 270.8). Até o momento não há limite claro de concentração segura para piperacilina na prática clínica, porém sabe-se que o risco de eventos adversos

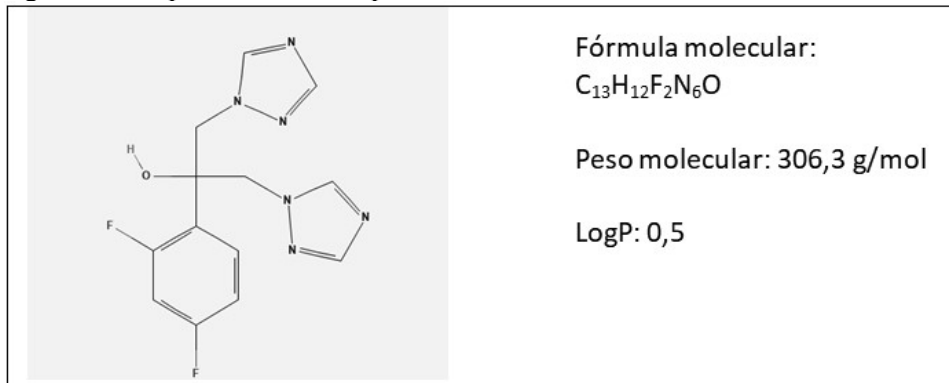
aumenta com concentrações maiores do fármaco, principalmente a neurotoxicidade (BARRETO et al., 2021). Em pacientes adultos, um limite de 157,2 mg/L foi proposto em adultos, pois previu independentemente a neurotoxicidade com 96,7% de especificidade e 52,2% de sensibilidade (QUINTON et al., 2017). Em crianças em estado crítico, concentrações acima de 100 mg/L foram recentemente associadas a um aumento significativo de eventos adversos (RICHTER et al., 2019). A fim de evitar níveis séricos elevados e potencialmente prejudiciais de piperacilina com administração intermitente, o uso de infusões prolongadas em doses recomendadas apresenta-se como uma estratégia eficaz e segura.

Ademais, é necessário atentar-se ao risco de toxicidade em crianças com função renal prejudicada, pois níveis significativamente maiores de picos de concentração e exposição total à piperacilina foram previamente descritos em pacientes pediátricos com injúria renal (TANG GIRDWOOD et al., 2023). O comprometimento da função renal pode resultar em altas concentrações séricas assim como as altas concentrações de piperacilina podem prontamente exacerbar uma disfunção renal preexistente e até resultar em necessidade de diálise (RICHTER et al., 2019). Butragueño-Laiseca *et al.*, sugerem que em pacientes com terapia de substituição renal contínua não há necessidade de estender o tempo de infusão, pois o regime de 100 mg/Kg a cada 8 horas administrada em uma infusão de 30 minutos apresentou boa probabilidade de alcance do alvo terapêutico (BUTRAGUEÑO-LAISECA et al., 2022).

6.4. Fluconazol

O fluconazol é um antifúngico triazólico utilizado no tratamento e profilaxia de infecções fúngicas, principalmente aquelas causadas por *Candida spp.* O fluconazol inibe a síntese de ergosterol, um componente vital da membrana celular fúngica, causando danos significativos à membrana celular, aumentando sua permeabilidade, resultando em lise e morte celular (GOVINDARAJAN et al., 2022).

Figura 14. Propriedades físico-químicas e estrutura molecular do fluconazol.



Fonte: PubChem® database

O fluconazol está disponível em preparações orais e intravenosas. As preparações orais apresentam boa biodisponibilidade (>90%) e a absorção não é afetada pelos alimentos ou pelo pH gástrico. A ligação às proteínas plasmáticas é baixa (~12%) e o fluconazol circula como fármaco ativo. A distribuição é extensa para todos os tecidos, o que permite o tratamento de uma variedade de infecções fúngicas sistêmicas. O metabolismo do fluconazol não é significativo, e cerca de 80% do fármaco é eliminado na urina na forma inalterada. O tempo de meia vida relativamente prolongado (> 24 horas) permite administração única diária para a maioria das indicações (DEBRUYNE; RYCKELYNCK, 1993).

Embora a maioria dos pacientes tolere bem o uso de fluconazol, as reações adversas descritas envolvem reações gastrointestinais, reações de hipersensibilidade, prolongamento do intervalo QT e hepatotoxicidade (GOVINDARAJAN et al., 2022). Além disso, o fluconazol é um inibidor do sistema CYP humano, particularmente a isoenzima CYP2C19, CYP3A4 e CYP2C9. Fármacos metabolizados por estas enzimas podem apresentar aumentos na concentração sérica quando administrados concomitantemente com o fluconazol (LAZAR; WILNER, 1990).

O monitoramento terapêutico de fluconazol não é rotineiramente realizado na prática clínica. Entretanto, a cobertura terapêutica do fluconazol é otimizada com valores de $ASC^{SS}_{0-24}/CIM > 100$ (quando a CIM é testada usando a metodologia EUCAST) (RODRÍGUEZ-TUDELA et al., 2007).

6.4.1. Dose inicial e administração

O fluconazol foi prescrito na dose de 6 mg/kg em regime de administração diária por meio de infusão intravenosa de 1 hora com bomba de infusão.

6.4.2. Resultados

Foram incluídos 7 receptores de transplante recebendo fluconazol, totalizando 14 medidas de concentração sérica do fármaco. A idade mediana dos pacientes foi de 13 meses. A atresia de vias biliares foi identificada como a principal doença primária, em 72% dos casos. As características dos pacientes no início do monitoramento terapêutico estão resumidas na Tabela 7. Quatro pacientes estavam em uso concomitante com tacrolimo.

Tabela 7. Características dos pacientes pediátricos pós-transplante hepático no início do monitoramento terapêutico de fluconazol, n = 7

Variáveis	Valores	Valores de referência ¹
Dados demográficos		
Proporção de gêneros (Masculino/Feminino), n	2/5	-
Idade (meses), mediana (IQR)	13 (9 - 36)	-
Peso (kg), mediana (IQR)	8 (6,5 - 11,5)	-
Altura (cm), mediana (IQR)	71 (66 - 86)	-
Dados clínicos, mediana (IQR)		
Albumina sérica (g/dL)	3,9 (3,6 - 4)	3,5 a 5,2
Alanina aminotransferase (U/L)	317 (250,5 - 342)	Inferior a 45
Aspartato aminotransferase (U/L)	159 (96,5 - 212)	Inferior a 80
Ureia (mg/dL)	33 (27,5 - 51)	10 a 50
Creatinina sérica (mg/dL)	0,2 (0,2 - 0,3)	0,3 a 0,7
Depuração de creatinina (mL/min/1,73m ²)	161,6 (157,4 - 165,9)	Superior a 60
Relação entre o peso do enxerto e o peso do receptor (%)	2,7 (2,6 - 3,8)	-
Gama-glutamil transferase GGT (U/L)	31 (27 - 86,5)	Inferior a 34
Fosfatase alcalina ALP (U/L)	147 (140 - 152)	122 a 469
Bilirrubina total (mg/dL)	3,5 (2,5 - 6,9)	0,2 a 1,1
Bilirrubina direta (mg/dL)	2,6 (1,6 - 5,7)	Inferior a 0,3
Hemoglobina (g/dL)	9,4 (8,8 - 9,8)	11 a 14
Hematócrito (%)	26,4 (26 - 28,9)	33 a 42
Lactato (mg/dL)	14 (9,5 - 16)	8,1 a 15,3
Proteína C-reativa (mg/dL)	4,2 (3,3 - 6,8)	Inferior a 1
Leucócitos /mm ³	6190 (5615 - 8005)	5000 a 12000
Plaquetas x10 ³ /mm ³	61 (37 - 142)	150 a 450
Tempo de protrombina (segundos)	20,4 (19,7 - 25,1)	10,1 a 12,8
Tempo tromboplastina parcial ativada (segundos)	33,3 (30,6 - 37,1)	-
Fibrinogênio (mg/dL)	154,5 (132 - 157,5)	200 a 400
Dia pós-operatório	2 (1,5 - 3,5)	-
Ventilação mecânica, n (%)	1 (14%)	-
Droga vasoativa, n (%)	0	-
Administração concomitante de tacrolimo, n(%)	4 (57%)	-

¹Valores de referência de acordo com o laboratório local

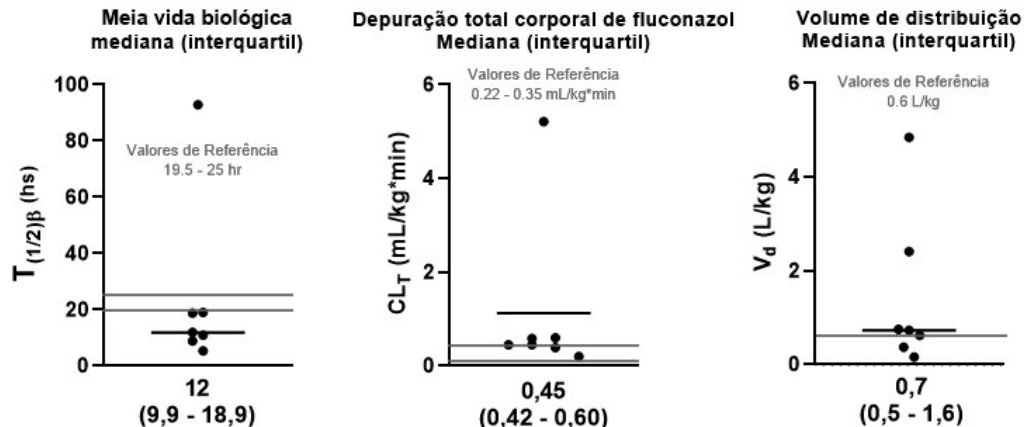
Após a dose inicial de 6 mg/kg/dia de fluconazol, apenas um paciente atingiu o alvo terapêutico para *Candida spp.* com CIM de 4 mg/L (ponto de susceptibilidade do BrCast). Um paciente apresentou ASC extremamente baixa (21.2 mg*h/L) devido ao alto volume de distribuição e depuração aumentada e uma terapia alternativa foi necessária. Como o fluconazol apresenta farmacocinética linear, a dose diária estimada para garantir o alvo terapêutico foi de 14 mg/kg, enquanto o regime de 8 mg/kg/dia seria suficiente para assegurar a exposição profilática. Os dados do monitoramento terapêutico estão apresentados na Tabela 8, enquanto a figura 15 representa os parâmetros farmacocinéticos. Os valores de ASC e nível sérico no vale apresentaram baixa correlação ($R^2 = 0,432$).

Tabela 8. Parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de fluconazol, n= 7

Variáveis	Valores
Dados do monitoramento terapêutico, mediana (IQR)	
Dose inicial (mg/kg/dia)	6,3 (6,3 – 6,5)
k_{el} (h^{-1})	0,058 (0,037 – 0,071)
$T_{1/2}$ (hora)	12 (9,9 – 18,9)
CL_{tac} (mL/min/kg)	0,45 (0,42 – 0,60)
V_d^{ss} (L/kg)	0,7 (0,5 – 1,6)
Pico (mg/L)	12,3 (9,8 – 15,7)
Vale (mg/L)	5,1 (3,7 – 6)
Área sob a curva (mg.h/L)	203,2 (179,8 – 248,7)
Pacientes que atingem o alvo terapêutico contra CIM, n(%)	
0.125 mg/L	7 (100%)
0.250 mg/L	6 (85%)
0.5 mg/L	6 (85%)
1 mg/L	6 (85%)
2 mg/L	4 (57%)
4 mg/L	1 (14%)
8 mg/L	0
16 mg/L	0
32 mg/L	0

IQR: intervalo interquartil; k_{el} : constante de eliminação; $t_{(1/2)\beta}$: meia vida biológica; CL_{tac} : clearance de tacrolimo; V_d^{ss} : volume aparente de distribuição; CIM: concentração inibitória mínima

Figura 15. Gráficos de dispersão dos parâmetros farmacocinéticos estimados após a terapia empírica de fluconazol, n = 7



Valores de referência de acordo com UpToDate® database.

6.4.3. Discussão

Embora não haja consenso sobre o alvo terapêutico ideal para o fluconazol em pacientes pediátricos, definimos uma ASC alvo de 400 mg*h/L, correspondente às exposições em adultos imunocomprometidos submetidos a tratamento com fluconazol na dosagem de 800 mg/dia e que assegura a cobertura das espécies de *Candida* com CIM no ponto de corte de susceptibilidade do BrCast, 4 mg/L (CLANCY et al., 2005). Estudos de farmacocinética populacional de fluconazol em neonatos também definiram alvo terapêutico elevados de 400-800 mg*h/L devido a imaturidade do sistema imunológico destes pacientes e alta mortalidade associada a infecções fúngicas (WADE et al., 2008, 2009). Os alvos farmacodinâmicos também não estão bem definidos para profilaxia, mas as diretrizes da IDSA recomendam regimes posológicos de 400 mg/dia em adultos críticos imunocomprometidos, equivalendo a uma AUC 200 mg*h/litro (PAPPAS et al., 2016).

Em nosso estudo, o fluconazol na dose de 6 mg/kg/dia foi insuficiente para garantir níveis séricos terapêuticos ou mesmo profiláticos nos pacientes pediátricos pós transplante hepático. Com base em nossos dados, recomendamos uma dose diária de 14 mg/kg para regimes terapêuticos e 8 mg/kg para profilaxia nestes pacientes. Outros estudos com populações específicas encontraram níveis subterapêuticos de fluconazol. Van Der Elst *et al.* descrevem que pacientes pediátricos com câncer apresentaram baixas concentrações de fluconazol após o esquema posológico inicial e sugerem regimes de 12 mg/kg/dia para atingir uma exposição adequada ao fármaco (VAN DER ELST et al., 2014). Watt *et al.* também sugerem regimes de 12 mg/kg/dia em pacientes pediátricos em uso de dispositivos de

oxigenação por membrana extracorporea após dose de ataque de até 35 mg/kg devido ao aumento significativo no volume aparente de distribuição do fluconazol nesses pacientes (WATT et al., 2015).

O monitoramento terapêutico dos níveis séricos de fluconazol não é uma prática comum na rotina clínica, principalmente devido à relação linear entre a dose e a concentração e ao bom perfil de segurança do fármaco (VENA et al., 2020). No entanto, com base nos achados do nosso estudo, sugerimos que o monitoramento terapêutico do fluconazol pode ser realizado para garantir níveis terapêuticos nos pacientes pós-transplante hepático, assim como em outras populações com alto risco de disseminação de infecção fúngica como os pacientes oncológicos e neonatos. Pacientes com outras condições que potencialmente alteram a disposição dos fármacos no organismo, como insuficiência renal ou hepática, extremos de idade, uso concomitante de fármacos com interações medicamentosas e instabilidade hemodinâmica, podem ser beneficiados com a individualização da dose e otimização terapêutica (ASHBEE et al., 2014).

Visto que as infecções por *Candida spp.* são as infecções fúngicas mais comuns em pacientes pediátricos após o transplante hepático e a taxa de mortalidade por candidíase invasiva nestes pacientes é de aproximadamente 21%, a adoção de estratégias de monitoramento terapêutico dos níveis séricos de antifúngicos, como o fluconazol, pode ser uma ferramenta valiosa para otimizar o tratamento e melhorar o prognóstico desses pacientes. É fundamental conscientizar os profissionais de saúde sobre a importância da otimização terapêutica para garantir a melhor chance de sobrevivência e recuperação desses indivíduos. (SAXENA et al., 2018).

Adicionalmente, o surgimento de resistência ao fluconazol é um problema crescente entre as cepas de *Candida spp.* (BASSETTI et al., 2017). Estudos em receptores de transplante hepático relataram taxas gerais de resistência ao fluconazol de até 57%, devido à alta incidência de cepas não albicans (RAGHURAM et al., 2012). Tais mecanismos de resistência incluem aumento do efluxo do fármaco, alteração ou aumento do receptor alvo do fármaco e desenvolvimento de vias compensatórias para a produção do ergosterol (BERKOW; LOCKHART, 2017). A presença de condições favoráveis, como imunossupressão e uso prolongado de antifúngicos em concentrações subterapêuticas, pode ter facilitado a seleção e propagação de cepas resistentes (RAGHURAM et al., 2012).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As alterações fisiopatológicas nos pacientes pediátricos pós-transplante influenciam a disposição dos antimicrobianos no organismo de forma individual e os pacientes apresentaram ampla variabilidade interindividual dos parâmetros farmacocinéticos. Conseqüentemente, não é possível prever se administração de antibióticos e antifúngicos nas doses recomendadas pela bula alcançará os níveis séricos terapêuticos, especialmente contra patógenos com menor suscetibilidade.

Visto que as complicações infecciosas são as principais fontes de morbidade e mortalidade em receptores de transplante hepático, é crucial que todos os esforços sejam realizados para uma terapia antimicrobiana bem-sucedida. Os princípios de PK/PD podem ser aplicados para ajustes na administração dos antimicrobianos, como foi demonstrado na utilização de infusão prolongada ao invés de infusões rápidas em antibióticos com atividade dependente do tempo (ASÍN-PRIETO; RODRÍGUEZ-GASCÓN; ISLA, 2015). Na prática clínica, o monitoramento terapêutico de glicopeptídeos, aminoglicosídeos, beta-lactâmicos, quinolonas e antifúngicos azólicos tem sido aplicado a outros pacientes críticos com farmacocinética imprevisível para melhorar a obtenção do alvo terapêutico e reduzir a toxicidade durante a terapia (WONG et al., 2014). Para otimizar a dose inicial, estratégias de dosagem de precisão guiadas por modelos PK/PD - MIPD, sigla utilizada da expressão em inglês “*Model-Informed Precision Dosing*” - podem ser utilizadas no início do tratamento com base nos parâmetros farmacocinéticos da população e covariáveis específicas do paciente (KOCH et al., 2022).

Em contrapartida, para viabilizar a ampla utilização do monitoramento terapêutico dos antimicrobianos, será necessário superar algumas barreiras. É essencial o desenvolvimento de novos métodos analíticos que sejam acessíveis e práticos para mensurar a concentração dos fármacos, tais como imunoensaios. O desenvolvimento de biossensores capazes de monitorar os níveis séricos em tempo real está em ponto de partida e se mostrou promissor (KOCH et al., 2022). Diretrizes nacionais e protocolos institucionais precisam ser desenvolvidos para a padronização do monitoramento terapêutico (HOU et al., 2022). Além disso, para tradução dos conceitos de PK/PD para a prática clínica, é preciso que haja integração multidisciplinar entre os diferentes profissionais de saúde. A presença do farmacêutico clínico a beira leito possibilita uma interação direta com os médicos e enfermeiros para a discussão sobre os resultados de concentração sérica dos fármacos e os impactos das alterações farmacocinéticas

na cobertura antimicrobiana. A proximidade com o paciente e com a equipe também facilita a identificação de condições fisiopatológicas e definição do momento ideal para as coletas de sangue (GATTI et al., 2022).

A otimização da terapia antimicrobiana também pode ter papel importante na redução do surgimento de microorganismos resistentes. Considerando o impacto das altas taxas de mutação inerentes ou o tempo necessário para regulação positiva dos mecanismos de resistência bacteriana, como bombas de efluxo ou expressão de porinas, para minimizar a amplificação de cepas resistentes, o alvo terapêutico do antimicrobiano deve ser atingido o mais rápido possível, idealmente logo após a dose inicial (MARTINEZ; PAPICH; DRUSANO, 2012). É possível que a emergência de resistência seja uma consequência inevitável da pressão seletiva imposta pelo uso dos antimicrobianos, porém como o desenvolvimento de novos antimicrobianos é um processo lento e dispendioso, a otimização da terapia com base dos conceitos de PK/PD é a melhor ferramenta que os clínicos dispõem a fim de conservar seu valor terapêutico.

8. CONCLUSÃO

A otimização da terapia antimicrobiana em pacientes pediátricos receptores de transplante hepático é um processo complexo que requer o conhecimento dos diferentes padrões de doença hepática, alterações fisiopatológicas após o transplante, microbiologia e propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos antimicrobianos. A alta variabilidade interindividual na disposição dos antimicrobianos no organismo desses pacientes aumenta o risco de níveis séricos fora da faixa terapêutica e corrobora com a necessidade de individualização da terapia. A análise de PK/PD é a principal ferramenta para otimizar a eficácia terapêutica e reduzir o risco de eventos adversos dos antimicrobianos, bem como para combater o surgimento de microrganismos resistentes.

9. REFERÊNCIAS

- ABDUL-AZIZ, M. H. et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 6, p. 1127–1153, jun. 2020.
- ADHIKARI, L. High-level Aminoglycoside Resistance and Reduced Susceptibility to Vancomycin in Nosocomial Enterococci. **Journal of Global Infectious Diseases**, v. 2, n. 3, p. 231–235, 2010.
- ALJUTAYLI, A. et al. An Update on Population Pharmacokinetic Analyses of Vancomycin, Part II: In Pediatric Patients. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 61, n. 1, p. 47–70, jan. 2022.
- AMARAL, B. et al. Approach to the liver transplant early postoperative period: an institutional standpoint. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, p. 561–570, 20 jan. 2020.
- ANDERSON, B. J.; LERMAN, J.; COTÉ, C. J. 7 - Pharmacokinetics and Pharmacology of Drugs Used in Children. Em: COTÉ, C. J.; LERMAN, J.; ANDERSON, B. J. (Eds.). **A Practice of Anesthesia for Infants and Children (Sixth Edition)**. Philadelphia: Content Repository Only!, 2019. p. 100-176.e45.
- ASHBEE, H. R. et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 5, p. 1162–1176, maio 2014.
- ASÍN-PRieto, E.; RODRÍGUEZ-GASCÓN, A.; ISLA, A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. **Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy**, v. 21, n. 5, p. 319–329, maio 2015.
- AUCLAIR, B.; DUCHARME, M. P. Piperacillin and tazobactam exhibit linear pharmacokinetics after multiple standard clinical doses. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n. 6, p. 1465–1468, jun. 1999.
- BAGANATE, F. et al. Early mortality after liver transplantation: Defining the course and the cause. **Surgery**, v. 164, n. 4, p. 694–704, 2018.
- BAIETTO, L. et al. A 30-years Review on Pharmacokinetics of Antibiotics: Is the Right Time for Pharmacogenetics? **Current Drug Metabolism**, v. 15, n. 6, p. 581–598, jul. 2014.
- BARRETO, E. F. et al. Setting the Beta-Lactam Therapeutic Range for Critically Ill Patients: Is There a Floor or Even a Ceiling? **Critical Care Explorations**, v. 3, n. 6, p. e0446, jun. 2021.
- BASSETTI, M. et al. Invasive Candida Infections in Liver Transplant Recipients: Clinical Features and Risk Factors for Mortality. **Transplantation Direct**, v. 3, n. 5, p. e156, 18 abr. 2017.
- BERKOW, E. L.; LOCKHART, S. R. Fluconazole resistance in Candida species: a current perspective. **Infection and Drug Resistance**, v. 10, p. 237–245, 31 jul. 2017.
- BIANCOFIORE, G. et al. Balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. **Transplant Immunology**, v. 28, n. 4, p. 193–197, 1 jun. 2013.
- BIANCOFIORE, G.; DAVIS, C. L. Renal dysfunction in the perioperative liver transplant period. **Current Opinion in Organ Transplantation**, v. 13, n. 3, p. 291–297, jun. 2008.

BLUMER, J. L. et al. Sequential, single-dose pharmacokinetic evaluation of meropenem in hospitalized infants and children. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 39, n. 8, p. 1721–1725, ago. 1995.

BRATLID, D.; BERGAN, T. Displacement of albumin-bound antimicrobial agents by bilirubin. **Pharmacology**, v. 14, n. 5, p. 464–472, 1976.

BUIJK, S. E. et al. Perioperative pharmacokinetics of cefotaxime in serum and bile during continuous and intermittent infusion in liver transplant patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 54, n. 1, p. 199–205, 1 jul. 2004.

BULITTA, J. B. et al. Nonlinear pharmacokinetics of piperacillin in healthy volunteers – implications for optimal dosage regimens. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, n. 5, p. 682–693, nov. 2010.

BUTRAGUEÑO-LAISECA, L. et al. Population pharmacokinetics of piperacillin in critically ill children including those undergoing continuous kidney replacement therapy. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 28, n. 9, p. 1287.e9-1287.e15, 1 set. 2022.

CAKIR, M. et al. Infectious complications in pediatric liver transplantation candidates. **Pediatric Transplantation**, v. 14, n. 1, p. 82–86, fev. 2010.

CANET, M. J.; CHERRINGTON, N. J. Drug Disposition Alterations in Liver Disease: Extra-hepatic Effects in Cholestasis and Nonalcoholic Steatohepatitis. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 10, n. 9, p. 1209–1219, set. 2014.

CHIU, K.-W. et al. Homogenous phenomenon of graft liver CYP2C19 genotypes after living donor liver transplantation. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 42, n. 4, p. 352–356, abr. 2012.

CHIU, K.-W. et al. Cytochrome P450 in living donor liver transplantation. **Journal of Biomedical Science**, v. 22, n. 1, p. 32, 15 maio 2015.

CHU, Y. et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Chinese patients with augmented renal clearance. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 1, p. 68–74, 1 jan. 2020.

CIES, J. J. et al. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in critically ill young children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. 2, p. 168–173, fev. 2014.

CIES, J. J. et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target Attainment of Meropenem in Critically Ill Young Children. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT**, v. 22, n. 4, p. 276–285, 2017.

CIES, J. J. et al. β -lactam Therapeutic Drug Management in the PICU. **Critical Care Medicine**, v. 46, n. 2, p. 272–279, 2018.

CIES, J. J.; JAIN, J.; KUTI, J. L. Population pharmacokinetics of the piperacillin component of piperacillin/tazobactam in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 62, n. 3, p. 477–482, mar. 2015.

CLANCY, C. J. et al. Fluconazole MIC and the Fluconazole Dose/MIC Ratio Correlate with Therapeutic Response among Patients with Candidemia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 8, p. 3171–3177, ago. 2005.

- COHEN-WOLKOWIEZ, M. et al. Developmental pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam using plasma and dried blood spots from infants. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 5, p. 2856–2865, maio 2014.
- DE COCK, P. A. J. G. et al. Dose optimization of piperacillin/tazobactam in critically ill children. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 7, p. 2002–2011, 1 jul. 2017.
- DE PAEPE, P.; BELPAIRE, F. M.; BUYLAERT, W. A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 41, n. 14, p. 1135–1151, 2002.
- DE WAELE, J. J. et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β -lactam antibiotics in critically ill patients. **Intensive Care Medicine**, v. 40, n. 9, p. 1340–1351, set. 2014.
- DEBRUYNE, D.; RYCKELYNCK, J.-P. Clinical Pharmacokinetics of Fluconazole. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 24, n. 1, p. 10–27, 1 jan. 1993.
- DU, X. et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in pediatric patients. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 46, n. 1, p. 69–75, jan. 2006.
- DUPON, M. et al. Plasma levels of piperacillin and vancomycin used as prophylaxis in liver transplant patients. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 45, n. 6, p. 529–534, 1 dez. 1993.
- FAGIUOLI, S. et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: Report of an AISF consensus conference. **Journal of Hepatology**, v. 60, n. 5, p. 1075–1089, 1 maio 2014.
- FENG, A.-C. et al. Hepatic hemodynamic changes during liver transplantation: A review. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 20, n. 32, p. 11131–11141, 28 ago. 2014.
- FERNANDEZ, E. et al. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. **Pharmaceutics**, v. 3, n. 1, p. 53–72, 7 fev. 2011.
- FRATONI, A. J.; NICOLAU, D. P.; KUTI, J. L. A guide to therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 41, n. 2, p. 220–233, 2021.
- GARZONI, C.; VERGIDIS, P. Methicillin-Resistant, Vancomycin-Intermediate and Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Solid Organ Transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 13, n. s4, p. 50–58, 2013.
- GATTI, M. et al. Expert clinical pharmacological advice may make an antimicrobial TDM program for emerging candidates more clinically useful in tailoring therapy of critically ill patients. **Critical Care**, v. 26, n. 1, p. 178, 14 jun. 2022.
- GEERLOF, L. M.; BOUCHER, J. Evaluation of vancomycin dosing and corresponding drug concentrations in pediatric patients. **Hospital Pediatrics**, v. 4, n. 6, p. 342–347, nov. 2014.
- GOVINDARAJAN, A. et al. Fluconazole. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- GUGEL, J. et al. β -Lactam MICs Correlate Poorly with Mutant Prevention Concentrations for Clinical Isolates of Acinetobacter spp. and Pseudomonas aeruginosa. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 6, p. 2276–2277, jun. 2006.

GUILHAUMOU, R. et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d’Anesthésie et Réanimation—SFAR). **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 104, 29 mar. 2019.

HAGA, J. et al. Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation. **Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 14, n. 12, p. 1718–1724, dez. 2008.

HAND, J.; PATEL, G. Multidrug-resistant organisms in liver transplant: Mitigating risk and managing infections. **Liver Transplantation**, v. 22, n. 8, p. 1143–1153, 2016.

HARITOVA, A. A role of p-glycoprotein in modulation of antibiotic pharmacokinetics. **Trakia Journal of Sciences , Supplement 1 (Bulgaria)**, 2008.

HE, C.-Y. et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Vancomycin in Infants, Children, and Adolescents with Augmented Renal Clearance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 65, n. 10, p. e0089721, 17 set. 2021.

HEALEY, K. R.; PERLIN, D. S. Fungal Resistance to Echinocandins and the MDR Phenomenon in *Candida glabrata*. **Journal of Fungi (Basel, Switzerland)**, v. 4, n. 3, p. E105, 1 set. 2018.

HEIL, E. L. et al. Making the change to area under the curve–based vancomycin dosing. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 75, n. 24, p. 1986–1995, 15 dez. 2018.

HOLM, R.; MÜLLERTZ, A.; MU, H. Bile salts and their importance for drug absorption. **International Journal of Pharmaceutics, Poorly Soluble Drugs**. v. 453, n. 1, p. 44–55, 30 ago. 2013.

HOLT, C. D.; WINSTON, D. J. 64 - Infections After Liver Transplantation. Em: BUSUTTIL, R. W.; KLINTMALM, G. K. (Eds.). **Transplantation of the Liver (Second Edition)**. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005. p. 963–994.

HOU, J. et al. Therapeutic drug monitoring practices of anti-infectives: An Asia-wide cross-sectional survey. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 2022.

HUANG, M.-L. et al. Drug-Binding Proteins in Liver Transplant Patients. **Journal of clinical pharmacology**, v. 28, n. 6, p. 505–506, jun. 1988.

IMANI, S. et al. Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 10, p. 2891–2897, 1 out. 2017.

JIMÉNEZ-PÉREZ, M. et al. Drug-Induced Liver Injury After Liver Transplantation. **Liver Transplantation**, v. 26, n. 9, p. 1167–1176, 2020.

JOHNSON, H. J. et al. Voriconazole Pharmacokinetics in Liver Transplant Recipients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 2, p. 852–859, fev. 2010.

KELAVA, T. et al. Importance of genetic polymorphisms in liver transplantation outcomes. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 12, p. 1273–1285, 28 mar. 2020.

- KISHK, O. A. et al. Vancomycin AUC/MIC and Corresponding Troughs in a Pediatric Population. **The journal of pediatric pharmacology and therapeutics: JPPT: the official journal of PPAG**, v. 22, n. 1, p. 41–47, fev. 2017.
- KNACKSTEDT, E. D.; DANZIGER-ISAKOV, L. Infections in pediatric solid-organ transplant recipients. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 26, n. 4, p. 199–205, ago. 2017.
- KOCH, B. C. P. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics in Critically Ill Patients: Current Practice and Future Perspectives With a Focus on Clinical Outcome. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 44, n. 1, p. 11, fev. 2022.
- KONGTHAVONSAKUL, K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in children with severe infection. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 48, n. 2, p. 151–157, 1 ago. 2016.
- LAZAR, J. D.; WILNER, K. D. Drug interactions with fluconazole. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 12 Suppl 3, p. S327-333, abr. 1990.
- LE, J. et al. Improved Vancomycin Dosing in Children Using Area-Under-the-Curve Exposure. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 32, n. 4, p. e155–e163, abr. 2013.
- LEWIS, S. J.; MUELLER, B. A. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: “Enough But Not Too Much”. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 3, p. 164–176, 1 mar. 2016.
- LI, M. et al. Pharmacokinetics of drugs in adult living donor liver transplant patients: regulatory factors and observations based on studies in animals and humans. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 12, n. 3, p. 231–243, 2016.
- LINDEN, P. Safety Profile of Meropenem. **Drug Safety**, v. 30, n. 8, p. 657–668, 1 ago. 2007.
- LINDUP, W. E.; ORME, M. C. Clinical pharmacology: plasma protein binding of drugs. **British Medical Journal (Clinical Research Ed.)**, v. 282, n. 6259, p. 212–214, 17 jan. 1981.
- LOCKHART, S. R. et al. Comparison of In Vitro Susceptibility Characteristics of Candida Species from Cases of Invasive Candidiasis in Solid Organ and Stem Cell Transplant Recipients: Transplant-Associated Infections Surveillance Network (TRANSNET), 2001 to 2006[∇]. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 7, p. 2404–2410, jul. 2011.
- LU, H.; ROSENBAUM, S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT**, v. 19, n. 4, p. 262–276, 2014.
- MAIMONGKOL, P. et al. Therapeutic drug monitoring of meropenem and pharmacokinetic-pharmacodynamic target assessment in critically ill pediatric patients from a prospective observational study. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 120, p. 96–102, 1 jul. 2022.
- MALONI, T. M. et al. Describing vancomycin serum levels in pediatric intensive care unit (ICU) patients: are expected goals being met. **BMC Pediatrics**, v. 19, n. 1, p. 240, 18 jul. 2019.
- MANSOOR, A.; MAHABADI, N. Volume of Distribution. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- MARSOT, A. et al. Amikacin in Critically Ill Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Studies. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 56, n. 2, p. 127–138, fev. 2017.

MARTINEZ, M. N.; PAPICH, M. G.; DRUSANO, G. L. Dosing Regimen Matters: the Importance of Early Intervention and Rapid Attainment of the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 6, p. 2795–2805, jun. 2012.

MARUBASHI, S. et al. Postoperative hyperbilirubinemia and graft outcome in living donor liver transplantation. **Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 13, n. 11, p. 1538–1544, nov. 2007.

MASUDA, S. et al. Enhanced expression of enterocyte P-glycoprotein depresses cyclosporine bioavailability in a recipient of living donor liver transplantation. **Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, v. 9, n. 10, p. 1108–1113, out. 2003.

MCNAMARA, P. J.; ALCORN, J. Protein binding predictions in infants. **AAPS pharmSci**, v. 4, n. 1, p. E4, 2002.

MCNAMARA, P. J.; MEIMAN, D. Predicting Drug Binding to Human Serum Albumin and Alpha One Acid Glycoprotein in Diseased and Age Patient Populations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 108, n. 8, p. 2737–2747, 1 ago. 2019.

MEJÍA, G. A. et al. Biliary Complications After Liver Transplantation: Incidence, Risk Factors and Impact on Patient and Graft Survival. **Transplantation Proceedings**, v. 48, n. 2, p. 665–668, 1 mar. 2016.

MORALES, J., R. et al. PAG-014 - Extended infusion improves meropenem and piperacillin/tazobactam effectiveness in septic burn patients with normal renal by applying pharmacokinetics-pharmacodynamics approach. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Abstracts from the 13th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR 2021). v. 58, p. 21002855, 1 set. 2021.

MORALES JUNIOR, R. et al. Beta-Lactams Therapeutic Monitoring in Septic Children—What Target Are We Aiming for? A Scoping Review. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, p. 777854, 10 mar. 2022a.

MORALES JUNIOR, R. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antibiotics and antifungals in liver transplantation recipients. **Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society**, 28 maio 2022b.

MOUTON, J. W.; VAN DEN ANKER, J. N. Meropenem clinical pharmacokinetics. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 28, n. 4, p. 275–286, abr. 1995.

MUKHTAR, A. et al. The impact of maintaining normal serum albumin level following living related liver transplantation: does serum albumin level affect the course? A pilot study. **Transplantation Proceedings**, v. 39, n. 10, p. 3214–3218, dez. 2007.

NARITA, A. et al. Correlation of CYP2C19 phenotype with voriconazole plasma concentration in children. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 35, n. 5, p. e219-223, jul. 2013.

NICHOLS, K. et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Extended-Infusion Piperacillin and Tazobactam in Critically Ill Children. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 1, p. 522–531, 31 dez. 2015.

NICOLAU, D. P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 47 Suppl 1, p. S32-40, 15 set. 2008.

NIES, A. S.; SHAND, D. G.; WILKINSON, G. R. Altered hepatic blood flow and drug disposition. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 1, n. 2, p. 135–155, 1976.

NIGO, M.; HASBUN, R.; VIGIL, K. Bacterial Infections after Liver Transplantation: Updates in Post-Surgical Infections, Vancomycin-Resistant Enterococcus, and Multi-Drug Resistant Enterobacteriaceae. **OBM Transplantation**, v. 2, p. 1–1, 8 nov. 2018.

ONETTO, A. J.; SHARIF, S. Drug Distribution. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

ONUFRAK, N. J.; FORREST, A.; GONZALEZ, D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-Infective Dosing. **Clinical therapeutics**, v. 38, n. 9, p. 1930–1947, set. 2016.

PAPPAS, P. G. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 4, p. e1–e50, 15 fev. 2016.

PASCHER, A.; NEUHAUS, P. Bile duct complications after liver transplantation. **Transplant International**, v. 18, n. 6, p. 627–642, 2005.

PATEL, M.; TASKAR, K. S.; ZAMEK-GLISZCZYNSKI, M. J. Importance of Hepatic Transporters in Clinical Disposition of Drugs and Their Metabolites. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56, n. S7, p. S23–S39, 2016.

PATEL, S.; PREUSS, C. V.; BERNICE, F. Vancomycin. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

PEA, F.; VIALE, P.; FURLANUT, M. Antimicrobial Therapy in Critically Ill Patients. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 44, n. 10, p. 1009–1034, 1 out. 2005.

PENA, M. A.; HORGA, J. F.; ZAPATER, P. Variations of pharmacokinetics of drugs in patients with cirrhosis. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 9, n. 3, p. 441–458, 2016.

PERRY, C. M.; MARKHAM, A. Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. **Drugs**, v. 57, n. 5, p. 805–843, maio 1999.

PINON, M. et al. Early impact of donor CYP3A5 genotype and Graft-to-Recipient Weight Ratio on tacrolimus pharmacokinetics in pediatric liver transplant patients. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 443, 11 jan. 2021.

PIRES, F. R. et al. Does vancomycin administered at an empirical dose ensure coverage of pediatric patients against gram-positive pathogens? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, n. 3, p. 391–397, set. 2020.

QUINTON, M.-C. et al. Neurotoxic Concentration of Piperacillin during Continuous Infusion in Critically Ill Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 9, p. e00654-17, set. 2017.

RAGHURAM, A. et al. Invasive fungal infections following liver transplantation: incidence, risk factors, survival, and impact of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* (2003-2007). **Liver Transplantation:**

Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, v. 18, n. 9, p. 1100–1109, set. 2012.

RAINKIE, D.; ENSOM, M. H. H.; CARR, R. Pediatric Assessment of Vancomycin Empiric Dosing (PAVED): a Retrospective Review. **Paediatric Drugs**, v. 17, n. 3, p. 245–253, jun. 2015.

RAMPES, S.; MA, D. Hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplant setting: mechanisms and protective strategies. **Journal of Biomedical Research**, v. 33, n. 4, p. 221–234, jul. 2019.

RANDALL, H. B.; KLINTMALM, G. B. 56 - Postoperative Intensive Care Unit Management: Adult Liver Transplant Recipients. Em: BUSUTTIL, R. W.; KLINTMALM, G. K. (Eds.). **Transplantation of the Liver (Second Edition)**. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005. p. 833–851.

REED, M. D. et al. Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in infants and children. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, n. 12, p. 2817–2826, dez. 1994.

Registro Brasileiro de Transplantes Estatística de Transplantes. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=457&c=900&s=0>>. Acesso em: 23 set. 2022.

RICHTER, D. C. et al. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. **Infection**, v. 47, n. 6, p. 1001–1011, dez. 2019.

ROBERTS, J. A. et al. The Effect of Renal Replacement Therapy and Antibiotic Dose on Antibiotic Concentrations in Critically Ill Patients: Data From the Multinational Sampling Antibiotics in Renal Replacement Therapy Study. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 72, n. 8, p. 1369–1378, 26 abr. 2021.

RODRÍGUEZ-TUDELA, J. L. et al. Correlation of the MIC and Dose/MIC Ratio of Fluconazole to the Therapeutic Response of Patients with Mucosal Candidiasis and Candidemia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, n. 10, p. 3599–3604, out. 2007.

ROMERO, F. A.; RAZONABLE, R. R. Infections in liver transplant recipients. **World Journal of Hepatology**, v. 3, n. 4, p. 83–92, 27 abr. 2011.

RUDNICK, M. R.; MARCHI, L. D.; PLOTKIN, J. S. Hemodynamic monitoring during liver transplantation: A state of the art review. **World Journal of Hepatology**, v. 7, n. 10, p. 1302–1311, 8 jun. 2015.

RYBAK, M. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, v. 66, n. 1, p. 82–98, 1 jan. 2009.

RYBAK, M. J. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. Supplement_1, p. S35–S39, 1 jan. 2006a.

RYBAK, M. J. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. **The American Journal of Medicine**, v. 119, n. 6 Suppl 1, p. S37-44; discussion S62-70, jun. 2006b.

RYBAK, M. J. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society

- of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, 19 mar. 2020.
- S. ZEMEL, B. Chapter 18 - Body Composition During Growth and Development. Em: CAMERON, N.; BOGIN, B. (Eds.). **Human Growth and Development (Second Edition)**. Boston: Academic Press, 2012. p. 461–486.
- SAAB, A. A. E. et al. Clinical utility of ABCB1 single nucleotide polymorphism on tacrolimus dose requirements in Egyptian liver transplant patients. **Egyptian Liver Journal**, v. 11, n. 1, p. 70, 26 ago. 2021.
- SANTORO-LOPES, G.; DE GOUVÊA, E. F. Multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation: An ever-growing challenge. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 20, n. 20, p. 6201–6210, 28 maio 2014.
- SAXENA, S. et al. Invasive Fungal Disease in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 7, n. 3, p. 219–225, ago. 2018.
- SCAGLIONE, F. et al. Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. **The European Respiratory Journal**, v. 34, n. 2, p. 394–400, ago. 2009.
- SCHWARTZ, G. J. et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. **Pediatrics**, v. 58, n. 2, p. 259–263, ago. 1976.
- SCHWARTZ, G. J. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 20, n. 3, p. 629–637, mar. 2009.
- SHOJI, K. et al. Graft-to-Recipient Weight Ratio Associated With Tacrolimus Metabolism Following Pediatric Living Donor Liver Transplantations. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT**, v. 24, n. 2, p. 138–147, 2019.
- SHOJI, K. et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Vancomycin in Pediatric Liver Transplant Recipients. **Microbiology Spectrum**, v. 9, n. 2, p. e0046021, 31 out. 2021.
- SILVA, D. C. B. DA et al. Vancomycin serum concentrations in pediatric oncologic/hematologic intensive care patients. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 16, n. 4, p. 361–365, ago. 2012.
- SMALL, B. G. et al. Prediction of liver volume - a population-based approach to meta-analysis of paediatric, adult and geriatric populations - an update. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v. 38, n. 4, p. 290–300, maio 2017.
- SMITH, S. A.; WATERS, N. J. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations for Drugs Binding to Alpha-1-Acid Glycoprotein. **Pharmaceutical Research**, v. 36, n. 2, p. 30, 28 dez. 2018.
- SÖRGEL, F.; KINZIG, M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 31, n. suppl_A, p. 39–60, 1 jan. 1993.
- SÖRGEL, F.; KINZIG, M. Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam. **Intensive Care Medicine**, v. 20 Suppl 3, p. S14-20, jul. 1994.

- SPADA, M. et al. Pediatric liver transplantation. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 15, n. 6, p. 648–674, 14 fev. 2009.
- STEFFENS, N. A. et al. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 46, n. 3, p. 610–621, jun. 2021.
- STOCCO, G.; LUCAFÒ, M.; DECORTI, G. Pharmacogenomics of Antibiotics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 5975, 19 ago. 2020.
- TANG GIRDWOOD, S. et al. Relationship between piperacillin concentrations, clinical factors and piperacillin/tazobactam-associated acute kidney injury. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 78, n. 2, p. 478–487, 1 fev. 2023.
- TETELBAUM, M. et al. Back to basics: understanding drugs in children: pharmacokinetic maturation. **Pediatrics in Review**, v. 26, n. 9, p. 321–328, set. 2005.
- THAKKAR, N. et al. Clinical Pharmacology Studies in Critically Ill Children. **Pharmaceutical research**, v. 34, n. 1, p. 7–24, jan. 2017.
- THEODOROPOULOS, N. M. et al. Candida auris outbreak involving liver transplant recipients in a surgical intensive care unit. **American Journal of Transplantation**, v. 20, n. 12, p. 3673–3679, 2020.
- THIBAUT, C. et al. Population Pharmacokinetics and Safety of Piperacillin-Tazobactam Extended Infusions in Infants and Children. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 11, p. e01260-19, 22 out. 2019.
- TIAN, H. et al. Activity and expression of various isoforms of uridine diphosphate glucuronosyltransferase are differentially regulated during hepatic regeneration in rats. **Pharmaceutical Research**, v. 22, n. 12, p. 2007–2015, dez. 2005.
- TOTH, A. et al. Pharmacokinetics of Ceftriaxone in Liver-Transplant Recipients. **Journal of clinical pharmacology**, v. 31, n. 8, p. 722–728, ago. 1991.
- TROFE-CLARK, J.; LEMONOVICH, T. L.; PRACTICE, THE A. I. D. C. OF. Interactions Between Anti-Infective Agents and Immunosuppressants in Solid Organ Transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 13, n. s4, p. 318–326, 2013.
- TURNER, R. B. et al. Review and Validation of Bayesian Dose-Optimizing Software and Equations for Calculation of the Vancomycin Area Under the Curve in Critically Ill Patients. **Pharmacotherapy**, v. 38, n. 12, p. 1174–1183, 2018.
- ULLDEMOLINS, M. et al. The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 50, n. 2, p. 99–110, 1 fev. 2011.
- VAN DER ELST, K. C. M. et al. Insufficient fluconazole exposure in pediatric cancer patients and the need for therapeutic drug monitoring in critically ill children. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 59, n. 11, p. 1527–1533, 1 dez. 2014.
- VAN DER HEGGEN, T. et al. Augmented renal clearance: a common condition in critically ill children. **Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)**, v. 34, n. 6, p. 1099–1106, jun. 2019.
- VAN DONGE, T. et al. Key Components for Antibiotic Dose Optimization of Sepsis in Neonates and Infants. **Frontiers in Pediatrics**, v. 6, 2018.

- VAN MATRE, E. T. et al. Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions Between Immunosuppressant and Anti-Infective Agents: Antimetabolites and Corticosteroids. **Annals of Transplantation**, v. 23, p. 66–74, 23 jan. 2018.
- VANDECASTEELE, E. et al. Antimicrobial prophylaxis in liver transplant patients--a multicenter survey endorsed by the European Liver and Intestine Transplant Association. **Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation**, v. 23, n. 2, p. 182–190, fev. 2010.
- VENA, A. et al. Therapeutic Drug Monitoring of Antifungal Drugs: Another Tool to Improve Patient Outcome? **Infectious Diseases and Therapy**, v. 9, n. 1, p. 137–149, 1 mar. 2020.
- WADE, K. C. et al. Population Pharmacokinetics of Fluconazole in Young Infants. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 11, p. 4043–4049, nov. 2008.
- WADE, K. C. et al. Fluconazole Dosing for the Prevention or Treatment of Invasive Candidiasis in Young Infants. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 28, n. 8, p. 717–723, ago. 2009.
- WANG, Z.-M. et al. Reappraisal of the Optimal Dose of Meropenem in Critically Ill Infants and Children: a Developmental Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 8, p. e00760-20, 22 jul. 2020.
- WATT, K. M. et al. Fluconazole Population Pharmacokinetics and Dosing for Prevention and Treatment of Invasive Candidiasis in Children Supported with Extracorporeal Membrane Oxygenation. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 7, p. 3935–3943, jul. 2015.
- WEBER, M. L.; IBRAHIM, H. N.; LAKE, J. R. Renal dysfunction in liver transplant recipients: Evaluation of the critical issues. **Liver Transplantation**, v. 18, n. 11, p. 1290–1301, 2012.
- WILKINSON, G. R.; SHAND, D. G. A physiological approach to hepatic drug clearance. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 18, n. 4, p. 377–390, 1975.
- WONG, G. et al. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 288, 28 nov. 2014.
- YE, Z.-K.; TANG, H.-L.; ZHAI, S.-D. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, p. e77169, 18 out. 2013.
- ZHANG, H. et al. Pharmacokinetic Characteristics and Clinical Outcomes of Vancomycin in Young Children With Various Degrees of Renal Function. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56, n. 6, p. 740–748, 2016.
- ZHONG, L. et al. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections after liver transplantation - spectrum and risk factors. **The Journal of Infection**, v. 64, n. 3, p. 299–310, mar. 2012.
- ZOSYN (Piperacillin–Tazobactam). Em: **Antibiotics Manual**. [s.l.] John Wiley & Sons, Ltd, 2017. p. 442–443.

ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Estudo: Abordagem Farmacocinética e Farmacodinâmica no Monitoramento Terapêutico de Antimicrobianos e Antifúngicos em pacientes pediátricos pós-transplante hepático

O(A) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, o pesquisador responsável pelo estudo e a equipe desta pesquisa estarão disponíveis para esclarecê-los.

A proposta deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e sobre o motivo dele estar sendo realizado, o que acontecerá com você se decidir participar do estudo e os possíveis riscos e benefícios deste estudo. Reserve um tempo para ler este documento cuidadosamente e fique à vontade para conversar sobre ele com parentes, médico da família ou outras pessoas. Caso decida participar deste estudo, solicitaremos que você assine e date duas vias deste documento além de rubricar todas as páginas. Você receberá uma via original assinada e datada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e a outra via original será guardada pelo pesquisador.

OBSERVAÇÃO: Caso o (a) possível participante não tenha condições de ler e/ou compreender este TCLE, poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo(a) participante.

Objetivo do Estudo

Os pacientes pediátricos pós-transplante hepático têm risco elevado de infecção e, por isso, são utilizados medicamentos para prevenção e tratamento das infecções bacterianas, fúngicas e virais. Entre os medicamentos utilizados nestes casos, estão a vancomicina, piperacilina/tazobactam, meropenem, fluconazol e a micafungina. O objetivo do presente estudo é avaliar se estes medicamentos, nas doses comumente utilizadas, atingem valores satisfatórios no sangue durante o tratamento para obter melhor efeito.

Duração do Estudo

A duração total do estudo é de três anos. A sua participação no estudo será de aproximadamente um mês.

Descrição do Estudo

Serão incluídos no estudo aproximadamente 30 a 45 participantes.

Este projeto será realizado com parceira entre o Hospital Sírio-Libanês (HSL) e a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF USP).

O paciente pelo qual o(a) senhor(a) é responsável foi convidado a participar deste estudo porque foi submetido ao procedimento de transplante hepático e precisa utilizar medicamentos antibióticos para tratar ou prevenir infecções.

O paciente não poderá participar do estudo se tiver menos de 28 dias de idade e caso apresente função renal instável ou disfunção renal progressiva com necessidade de diálise (piora da função dos rins).

Procedimento do Estudo

Após entender e concordar em participar, o paciente por quem o(a) senhor(a) é responsável receberá o antibiótico nas doses e nos momentos normalmente utilizados nos pacientes após o transplante de fígado na

Rubrica do Participante de pesquisa ou responsável: _____
 Rubrica do aplicador: _____

UTI. Serão coletadas duas amostras de sangue conforme segue: 1ª coleta na 3ª hora do início da infusão e a 2ª coleta no momento imediatamente anterior a administração da próxima dose. O sangue será coletado através de cateter venoso (dispositivo que substitui a picada) e o volume total será de 3 mL de sangue para a dosagem do medicamento. No sangue será dosada a concentração do antibiótico utilizando método laboratorial específico

Todos os resultados dos exames realizados estarão disponíveis para você.

Riscos Potenciais, Efeitos Adversos e Desconforto

Os principais riscos associados a manipulação do cateter para coleta de sangue são infecção da corrente sanguínea e obstrução do cateter, porém o risco a que o paciente será submetido é mínimo, pois o procedimento de coleta de sangue é feito de forma rotineira por profissionais altamente treinados, de forma estéril, com todo o material descartável.

Benefícios para o participante

Após os resultados de cada avaliação, caso seja necessário, serão realizados ajustes nas doses e intervalos de doses de antibióticos utilizados no tratamento ou prevenções de infecções na UTI, visando melhorar os resultados do transplante. Este estudo deverá futuramente beneficiar também muitos outros pacientes

Compensação

Você não será pago por participar desta pesquisa, no entanto, se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Participação Voluntária/Desistência do Estudo/Descontinuação do Estudo

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, você participará se quiser.

A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico tão pouco alterará a relação da equipe médica com o mesmo. Mesmo após assinar o consentimento, você terá total liberdade de se retirar a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição de origem. Terá ainda a confidencialidade, sigilo e privacidade garantidos.

Importante esclarecer, que o pesquisador poderá retirá-lo do estudo, caso os procedimentos do estudo possam apresentar algum risco para a sua saúde, ou em casos de complicações devido aos procedimentos. Mas isso tudo será devidamente informado ao Sr (a). Além disso, tanto o pesquisador, como as autoridades regulatórias (Comitê de Ética em Pesquisa, ANVISA), poderá interromper o estudo, caso julgue que o mesmo possa apresentar algum dano aos participantes.

Novas Informações

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se você decidir continuar neste estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Em Caso de Danos Relacionados à Pesquisa

Em caso de dano pessoal, direta e/ou indiretamente causados pelos procedimentos ou tratamentos, previsto

Rubrica do Participante de pesquisa ou responsável: _____ Rubrica do aplicador: _____
--

ou não por este estudo, o participante tem direito à assistência integral e gratuita pelo tempo que for necessário. Você também tem o direito de pedir indenização além do direito de assistência completa. Os tipos de indenização que você poderá receber serão definidos por meio de decisões judiciais, de acordo com a legislação atualmente vigente no Brasil. Ao assinar este documento, você não estará abrindo mão de qualquer de seus direitos, conforme as leis e regulamentos brasileiros.

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade

Todas as informações colhidas e os resultados dos testes serão utilizados somente para esta pesquisa e analisadas em caráter estritamente científico, mantendo-se a confidencialidade (segredo) do participante a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o(a) identifique serão divulgados, a menos que seja exigido por lei.

Os registros médicos que trazem a sua identificação e esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado poderão ser inspecionados por agências reguladoras e pelo CEP.

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o farmacêutico Ronaldo Morales Junior, que pode ser encontrado no endereço Rua Dona Adma Jafet, 91, 3º subsolo do bloco C – sala da farmácia clínica – telefone (11) 983886457, e-mail ronaldo.mjúnior@hsl.org.br.

Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, o (a) senhor (a) pode entrar em contato com o CEPESQ – Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírío Libanês - Rua Barata Ribeiro, nº 269 - Bela Vista – São Paulo/SP – 01308-000 - Brasil, através do telefone (11) 3394-5701 ou pelo e-mail: cepesq@hsl.org.br. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão independente constituído de profissionais das diferentes áreas do conhecimento e membros da comunidade. Sua responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa por meio da revisão e da aprovação do estudo, entre outras ações.

Declaração de Consentimento

Concordo em participar do estudo intitulado Abordagem Farmacocinética e Farmacodinâmica no Monitoramento Terapêutico de Antimicrobianos e Antifúngicos em pacientes pediátricos pós-transplante hepático

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis benefícios e riscos. Tive oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando (abrindo mão) de nenhum de meus direitos legais.

Eu autorizo a utilização dos registros médicos (prontuários médico) do paciente, por quem sou responsável, pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

Rubrica do Participante de pesquisa ou responsável: _____ Rubrica do aplicador: _____
--

Nome do Participante da Pesquisa Letra de Forma

Nome do Representante Legal do Participante da Pesquisa Letra de Forma (quando aplicável)

Data

Assinatura do Representante Legal do Participante de Pesquisa (quando aplicável)

Nome da pessoa obtendo o Consentimento

Data

Assinatura da Pessoa Obtendo o Consentimento

Nome do Pesquisador Principal

Data

Assinatura e Carimbo do Pesquisador Principal

Importante: Este documento deverá ser assinado em duas vias originais: uma via original será entregue ao participante e a outra via ficará com o pesquisador. Todas as páginas deverão ser rubricadas pelo pesquisador, pelo participante da pesquisa ou seu representante legal, em atendimento à CARTA CIRCULAR Nº 003/2011 CONEP/CNS/MS disponível no site da CONEP: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html.

Rubrica do Participante de pesquisa ou responsável: _____ Rubrica do aplicador: _____
--

ANEXO B – Aprovações éticas

HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS /
SOCIEDADE BENEFICENTE DE
SENHORAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Abordagem Farmacocinética e Farmacodinâmica no Monitoramento Terapêutico de Antimicrobianos e Antifúngicos em pacientes pediátricos pós-transplante hepático

Pesquisador: RONALDO MORALES JUNIOR

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34083020.8.0000.5461

Instituição Proponente: Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio-Libanês

Patrocinador Principal: Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio-Libanês

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.151.892

Apresentação do Projeto:

Apresentação do Projeto

Desenho: Um novo protocolo institucional para monitoramento terapêutico de fármacos antimicrobianos com base na abordagem PK/PD será submetido à apreciação do HSL, elaborado a partir das recomendações atuais de literatura e guidelines internacionais. Após elaboração deste protocolo, será realizado um estudo de coorte prospectivo, aberto, braço único e longitudinal entre julho de 2020 e junho de 2023 e estima-se a inclusão de 30 a 45 pacientes pediátricos de ambos os sexos neste período, com idade entre 28 dias e 18 anos, com função renal preservada, internados em UTI após transplante hepático, em uso de antimicrobianos (vancomicina, meropenem e piperacilina-tazobactam) e antifúngicos (fluconazol e micafungina) sistêmicos. Prevê-se a inclusão dos pacientes que preencherem os critérios de inclusão e exclusão, após a assinatura do TCLE pelo responsável legal. Será mantida a confidencialidade dos pacientes pela identificação através do número de alocação sequencial crescente.

Resumo: Pacientes pediátricos pós-transplante hepático apresentam risco elevado de infecção e frequentemente recebem medicamentos antimicrobianos e antifúngicos de amplo espectro, no mesmo esquema posológico utilizado em outras condições críticas. Entretanto, além da alta variabilidade de parâmetros farmacocinéticos fisiologicamente esperada em pacientes pediátricos,

Endereço: Rua Barata Ribeiro nº 269

Bairro: Bela Vista

CEP: 01.308-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3394-5701

E-mail: cepesq@hsl.org.br

HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS /
SOCIEDADE BENEFICENTE DE
SENHORAS



Continuação do Parecer: 4.151.892

as condições fisiopatológicas do transplante hepático potencialmente influenciam nos processos de absorção, distribuição e eliminação de fármacos. Até o momento não foram reportados estudos com investigação das possíveis alterações na farmacocinética dos agentes anti-infecciosos neste grupo de pacientes, visto que a maioria dos estudos está relacionada aos fármacos imunossupressores. Desta forma, pretende-se realizar a avaliação da eficácia da terapia antimicrobiana e anti-fúngica em pacientes pediátricos pós-transplante hepático em cuidados de terapia intensiva através do monitoramento terapêutico do nível sérico de vancomicina, meropenem, piperacilina-tazobactam, fluconazol e micafungina e abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD). Após implantação do protocolo institucional para monitoramento terapêutico de fármacos, será realizado um estudo de coorte prospectivo, aberto, braço único e longitudinal a partir da inclusão de 30 a 45 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 28 dias e 18 anos, com função renal preservada, internados em UTI após transplante hepático, em uso dos antimicrobianos e antifúngicos citados, após a assinatura do TCLE pelo responsável legal. O estudo será realizado com parceria entre o Hospital Sírio-Libanês (HSL) e a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF USP) e o projeto será avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HSL. Duas amostras de sangue serão coletadas (3a hora após o início da infusão e imediatamente anterior a administração da dose subsequente do regime prescrito) para dosagem sérica dos medicamentos por imunoenensaio, para vancomicina, e por cromatografia líquida para os demais. Para avaliação da eficácia, será utilizado o modelo farmacocinético aberto de um compartimento e aplicação dos índices PK/PD (%fT>CIM, C_{max}/CIM e ASC₀₋₂₄/CIM). Os dados obtidos em cada seguimento individual serão analisados através de estatística descritiva e expressos também através dos valores populacionais da estatística paramétrica e não paramétrica aplicada a esse estudo. Espera-se que seja avaliada a eficácia e cobertura antimicrobiana e anti-fúngica após administração da dose empírica em pacientes pediátricos pós-transplante hepático, bem como que sejam investigadas possíveis alterações na farmacocinética nesses pacientes pela comparação dos resultados frente aos valores de referência reportados em voluntários saudáveis.

Mais de 200 transplantes hepáticos são realizados em pacientes pediátricos anualmente no Brasil. Múltiplos fatores afetam a função hepática após o transplante, incluindo tempo de isquemia com lesão por reperfusão, idade do doador, co-morbidades do doador e do receptor. Além disso, o tamanho do enxerto hepático, a presença de polimorfismo genético de enzimas metabolizantes e de transportadores relacionados à excreção, e o uso concomitante de imunossupressores podem alterar a disposição cinética desses fármacos e a disponibilização ao paciente receptor. Os

Endereço: Rua Barata Ribeiro nº 269
Bairro: Bela Vista **CEP:** 01.308-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3394-5701 **E-mail:** cepesq@hsl.org.br

HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS /
SOCIEDADE BENEFICENTE DE
SENHORAS



Continuação do Parecer: 4.151.892

receptores pediátricos do transplante de fígado têm risco elevado de infecção durante o primeiro mês após o transplante. Em muitos centros, a infecção bacteriana, é a causa mais frequente de óbito após o transplante de fígado. Os três patógenos mais comuns isolados nesses pacientes na bacteremia são *S. aureus*, *K. pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Por outro lado, o gênero *Candida spp* é de alta prevalência nas infecções fúngicas, enquanto que as infecções virais por Citomegalovírus (CMV) também são frequentes nesses pacientes. Quando há suspeita de infecção nos pacientes receptores do transplante, tanto infecções relacionadas à assistência à saúde, infecções associadas a colonização prévia e infecções por complicações cirúrgicas, a terapia antimicrobiana empírica recomenda os agentes de amplo espectro como a piperacilina/tazobactam, ou o meropenem contra bacilos gram-negativos e anaeróbios, e a vancomicina para cobertura de cocos gram-positivos. Cabe ressaltar que os agentes antifúngicos também são comumente prescritos devido à infecção que se instala no paciente pós-transplante recebendo a terapia imunossupressora (5). Os antimicrobianos e anti-fúngicos, utilizados na profilaxia e tratamento das infecções nestes pacientes, são geralmente prescritos no mesmo esquema posológico utilizado em outras condições críticas. Em relação à terapia imunossupressora, além dos fármacos corticosteróides, o tacrolimo é imunossupressor comumente utilizado em pacientes que receberam um transplante de órgão sólido. Entretanto, esse fármaco é caracterizado por estreito índice terapêutico além da significativa variabilidade interindividual na farmacocinética, principalmente em pacientes pediátricos. Diversos fatores podem afetar os níveis sanguíneos do tacrolimo durante a terapia imunossupressora, como pH gástrico, ingestão de alimentos e interações medicamentosas. Como o tacrolimo é substrato do citocromo P450 (CYP), o uso concomitante de fármacos substratos inibidores do CYP3A pode levar a níveis sanguíneos elevados; enquanto que, a utilização de fármacos indutores do CYP3A pode predispor a falha terapêutica e rejeição do enxerto, uma vez que desta interação resultarão níveis sanguíneos subterapêuticos. Os pacientes pediátricos geralmente representam um desafio para a obtenção da concentração sérica adequada dos agentes anti-infecciosos de administração sistêmica e imunossupressores devido à extensa variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos nessa população. Estes pacientes apresentam alta variabilidade na composição corporal, depuração renal e hepática, ou ainda na maturação de enzimas relacionadas à biotransformação, resultando em padrões distintos de absorção, distribuição, e eliminação de fármacos. Além destas alterações que são fisiologicamente esperadas em pacientes pediátricos, as condições críticas de saúde que exigem cuidados na terapia intensiva podem estar associadas à síndrome da resposta inflamatória sistêmica e disfunção múltipla de órgãos, resultando também em alterações

Endereço: Rua Barata Ribeiro nº 269

Bairro: Bela Vista

CEP: 01.308-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3394-5701

E-mail: cepesq@hsl.org.br

HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS /
SOCIEDADE BENEFICENTE DE
SENHORAS



Continuação do Parecer: 4.151.892

farmacocinética. As principais alterações farmacocinéticas decorrentes dos processos fisiopatológicos pós-transplante hepático estão resumidas no quadro 3. Em Unidades de terapia intensiva (UTI), reporta-se que de forma geral, as concentrações séricas de antimicrobianos e anti-fúngicos se encontram fora da janela terapêutica em até 41% dos pacientes adultos e em até 95% dos pacientes pediátricos. Estes dados sugerem que, além da importância do ajuste de dose para se atingir o alvo terapêutico, a alteração de conduta para a individualização da terapia dependerá ainda da idade do paciente. Assim sendo, torna-se fundamental que a dose dos agentes anti-infecciosos de administração sistêmica seja individualizada de acordo com a condição clínica de cada paciente de forma a se atingir o alvo PK/PD, resultando conseqüentemente no desfecho clínico desejado. O monitoramento sanguíneo de imunossupressores já é realizado na prática de rotina nos centros de transplante utilizando níveis sanguíneos obtidos no vale, enquanto o monitoramento adequado de agentes anti-infecciosos pela administração sistêmica de antimicrobianos e antifúngicos, ainda não está bem estabelecido. Portanto, a utilização de conceitos de farmacocinética e da farmacodinâmica integrados possibilitará a abordagem PK/PD que trata de avaliação da cobertura do agente prescrito contra os patógenos isolados das culturas. Acredita-se que o sucesso da terapia resultará da atuação conjunta e integrada de médicos, enfermeiros, farmacêuticos clínicos e membros da equipe de laboratório. Os principais índices PK/PD associados à eficácia de antimicrobianos permitem prever a efetividade de cada agente prescrito relacionada ao alvo terapêutico que se deseja atingir; esse alvo está baseado no cálculo de índices numéricos da eficácia antimicrobiana. Os três principais índices de PK/PD descritos até o momento são descritos a seguir: a) intervalo de tempo durante o qual a concentração sérica do fármaco encontra-se acima da Concentração Inibitória Mínima (CIM) do microorganismo ($\%T > CIM$), aplicada aos lactâmicos, como as penicilinas, cefalosporinas, carbapenênicos e monobactâmicos; b) razão entre a concentração plasmática máxima e a CIM (C_{max}/CIM), que foi inicialmente aplicada aos aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, polimixinas, daptomicina e metronidazol; c) relação entre a área sob a curva (ASC₀₋₂₄) de concentração no steady-state no decurso do tempo, relacionada à dose diária do regime, e a CIM (ASC₀₋₂₄/CIM), inicialmente utilizada para a vancomicina, e mais recentemente foi aplicada também para as fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, macrolídeos, outros glicopeptídeos e a linezolida. Desta forma, considera-se que o monitoramento terapêutico de fármacos através da individualização da terapia baseada na dosagem dos níveis de fármacos no sangue e outros fluídos biológicos fornecem a oportunidade de se estimar os parâmetros farmacocinéticos, e registrar se as alterações desses parâmetros impactam na eficácia.

Endereço: Rua Barata Ribeiro nº 269

Bairro: Bela Vista

CEP: 01.308-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3394-5701

E-mail: cepesq@hsl.org.br

HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS /
SOCIEDADE BENEFICENTE DE
SENHORAS



Continuação do Parecer: 4.151.892

Hipótese: Pacientes pediátricos pós-transplante hepático possivelmente apresentam alterações farmacocinéticas que impactam na cobertura antimicrobiana dos agentes anti-infecciosos comumente utilizados neste grupo de pacientes. É possível que haja necessidade de ajuste posológico dos medicamentos antimicrobianos e anti-fúngicos utilizados neste grupo de pacientes.

Metodologia Proposta: Um novo protocolo institucional para monitoramento terapêutico de fármacos antimicrobianos com base na abordagem PK/PD será submetido à apreciação do HSL, elaborado a partir das recomendações atuais de literatura e guidelines internacionais. Após elaboração deste protocolo, será realizado um estudo de coorte prospectiva, aberto e de braço único a partir da inclusão de 30 a 45 pacientes pediátricos de ambos os sexos, com idade entre 28 dias e 18 anos, com função renal preservada, internados em UTI após transplante hepático, em uso de antimicrobianos (vancomicina, meropenem e piperacilina-tazobactam) e antifúngicos (fluconazol e micafungina) sistêmicos. O cálculo do N foi realizado com base no programa Power & Sample Size Calculation versão 3.0.43. Prevê-se a inclusão dos pacientes que preencherem os critérios de inclusão e exclusão, após a assinatura do TCLE pelo responsável legal. Será mantida a confidencialidade dos pacientes pela identificação através do número de alocação sequencial crescente. Para análise do nível sérico, ao término da infusão do medicamento antimicrobiano ou antifúngico, serão realizadas duas coletas de sangue de cateter venoso central (1,5mL cada) por membro da equipe da enfermagem da UTI HSL totalizando 3 mL de sangue para cada paciente: • 1ª coleta: 3a hora após o início da infusão do medicamento; • 2ª coleta: Imediatamente anterior a administração da dose subsequente do regime prescrito. As dosagens séricas de vancomicina e de tacrolimo serão realizadas através de imunoensaio em sistema automatizado: cinética (plataforma Cobas C®) e quimioluminescência com micropartículas (Architect I®), respectivamente. As dosagens séricas da piperacilina, meropenem, micafungina e fluconazol serão realizadas através da cromatografia líquida em sistema automatizado, SHIMADZU, no Laboratório Bioanalítico do Centro de Farmacocinética Clínica, Depto de Farmácia da FCF USP. A identificação dos microorganismos através dos exames de culturas de fluídos biológicos será realizada pelo laboratório de microbiologia do hospital por espectrometria de massa (MALDI-ToF MS) diretamente do frasco de cultura. A determinação da CIM será realizada utilizando a metodologia do Etest® e/ou microdiluição e os resultados serão expressos em microgramas/mL. Todos os testes de sensibilidade são realizados e interpretados segundo as normas vigentes do

Endereço: Rua Barata Ribeiro nº 269

Bairro: Bela Vista

CEP: 01.308-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3394-5701

E-mail: cepesq@hsl.org.br

HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS /
SOCIEDADE BENEFICENTE DE
SENHORAS



Continuação do Parecer: 4.151.892

BrCASTEUCAST.O estudo da farmacocinética será realizado para cada paciente durante o curso clínico na UTI a partir do resultado da quantificação sérica do fármaco por meio do modelo aberto de 1 compartimento pela validação da simplificação do programa PK Solutions Noncompartmental Data Analysis v. 2.0 (Summit, USA). As amostras de sangue serão coletadas dos pacientes após atingir o estado de equilíbrio ou steady state após infusões múltiplas .

Critério de Inclusão: Paciente pediátrico pós- transplante hepático imediato com indicação de agente anti-infeccioso sistêmico para profilaxia e/ou tratamento de infecções bacterianas ou fúngicas pós-cirúrgicas;Assinatura do TCLE pelo responsável legal após o fornecimento de informação detalhada.

Critério de Exclusão: Pacientes neonatos, com idade igual ou inferior a 28 dias de vida; Pacientes com função renal instável ou disfunção renal progressiva e os pacientes em terapia de substituição renal.

Metodologia de Análise de Dados: Os dados contínuos e semi-contínuos das variáveis serão comparados com a curva de Gauss e determinados como paramétricos ou não-paramétricos através do teste de Distância K-S (Kolmogorov-Smirnov) e pelo teste de Chapiro-Wilks. Todos os parâmetros considerados na população de pacientes investigados serão representados por média e desvio padrão (dados paramétricos) da amostra ou por intervalos de confiança (IC95%), mediana (interquartis IQ25-75), valores máximo e mínimo (dados não paramétricos). Os dados categóricos serão representados por frequência absoluta (n) e relativa (%) e expressos através de matrizes de contingência. Para a análise descritiva dos dados individuais dos pacientes, obtidos em cada monitoramento farmacocinético, serão utilizados tabelas simples e cruzadas para as variáveis qualitativas ou categorizadas. O tratamento estatístico dos dados obtidos será realizado através de softwares MICROSOFT OFFICE EXCELL 365 (Microsoft Corporation, USA) e GraphPad Prisma for Windows 5.0, GraphPad Software Inc. (San Diego, CA, USA). Os parâmetros farmacocinéticos encontrados neste estudo serão comparados com os valores descritos em literatura em estudos realizados em voluntários sadios. Caso haja necessidade de estratificação dos pacientes participantes do estudo por faixa etária, também será realizada análise comparativa das variáveis entre os grupos. Para verificar a relação das variáveis quantitativas entre grupos do estudo será usado o teste T Student. Caso a normalidade não possa ser verificada a opção recairá por testes estatísticos equivalentes não paramétricos como o teste de Mann-Whitney. O teste do qui-quadrado (2) será usado para a comparação das variáveis categóricas. Significância estatística será

Endereço: Rua Barata Ribeiro nº 269

Bairro: Bela Vista

CEP: 01.308-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3394-5701

E-mail: cepesq@hsl.org.br

HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS /
SOCIEDADE BENEFICENTE DE
SENHORAS



Continuação do Parecer: 4.151.892

considerada para valores $p < 0,05$. A cobertura dos agentes anti-infecciosos sob investigação no protocolo de estudo contra os patógenos isolados de cada paciente crítico incluído será ilustrada pela aplicação do software GraphPad Prism for Windows v_5.0. Todos os resultados obtidos ou estimados serão expressos sob a forma gráfica (boxplot ou dot) ou estudos de correlação pela aplicação do software GraphPad Prism for Windows v_5.0.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a eficácia da terapia anti-infecciosa em pediátricos pós-transplante hepático, em cuidados de terapia intensiva, com base na abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD) através do monitoramento sérico de antimicrobianos e anti-fúngicos, considerando-se ainda o impacto da alteração farmacocinética na cobertura contra os patógenos isolados destes pacientes. Objetivo Secundário: Instituir um protocolo de monitoramento sérico de fármacos anti-infecciosos na terapia do choque séptico com base na abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD); Realizar o monitoramento sérico dos antimicrobianos (vancomicina, meropenem e piperacilina-tazobactam) e dos antifúngicos (fluconazol e micafungina) utilizado em pacientes pediátricos críticos pós-transplante hepático, e recomendação do ajuste posológico baseado na abordagem PK/PD; Estimar o índice de eficácia dos agentes anti-infecciosos no início da terapia empírica e, se necessário, após a terapia dose ajustada nos pacientes pediátricos para avaliação da cobertura desse antimicrobiano contra os patógenos sensíveis; Investigar as alterações da farmacocinética destes agentes nos pacientes pela comparação dos resultados obtidos frente aos valores de referência reportados em voluntários sadios; Complementarmente, serão monitorados os níveis sanguíneos do tacrolimo conforme rotina estabelecida pós-transplante nestes pacientes, levando-se em consideração o aumento da concentração sanguínea do tacrolimo pela co-administração com o derivado triazólico, fluconazol.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os principais riscos do estudo estão associados a manipulação do cateter para coleta de sangue: infecção da corrente sanguínea e obstrução do cateter, porém o risco a que o paciente será submetido é mínimo, pois o procedimento de coleta de sangue é feito de forma rotineira por profissionais altamente treinados, de forma estéril, com todo o material descartável. Benefícios: Após os resultados de cada avaliação, caso seja necessário, serão realizados ajustes nas doses e intervalos de doses de antibióticos utilizados no tratamento ou prevenções de infecções na UTI,

Endereço: Rua Barata Ribeiro nº 269

Bairro: Bela Vista

CEP: 01.308-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3394-5701

E-mail: cepesq@hsl.org.br

HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS /
SOCIEDADE BENEFICENTE DE
SENHORAS



Continuação do Parecer: 4.151.892

visando melhorar os resultados do transplante. Também será investigado se há possibilidade de otimizar o esquema posológico empírico dos antimicrobianos e anti-fúngicos utilizados nos pacientes pediátricos pós-transplante, afim de beneficiar os pacientes no futuro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está claramente descrito e delineado.

Tamanho da Amostra no Brasil: 45

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentação apresentada conforme legislação vigente e normas da instituição

Recomendações:

Discutir necessidade de termo de assentimento caso o mesmo possa ser aplicado. TCLE adequado, direcionado ao responsável e não ao paciente (faixa etária de 28 dias a 18 anos).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

TCLE apresentados.

- Protocolo de Pesquisa;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1.0;

Lembramos que, conforme o item XI.2.d da Res. 466/2012 o pesquisador deverá manter o CEPesq informado sobre o andamento de sua pesquisa através do envio de relatórios parciais (semestrais) e final. De acordo com o cronograma apresentado, está previsto a entrega do relatório parcial em 06 meses após a data da aprovação. Caso haja alterações no cronograma do estudo, por favor, submeter atualização.

Considerações Finais a critério do CEP:

Trata-se de projeto prospectivo de braço único (45 pacientes) no qual serão avaliados ons níveis séricos de antibiótico e antifúngicos em pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático, considerando-se que essa é uma população especial em função das alterações de função hepática relacionadas ao transplante, potencialmente capazes de interferir na absorção e eficácia dos medicamentos. Estudo relevante, bem escrito, com documentação adequada. Discutir necessidade de termo de assentimento caso o mesmo possa ser aplicado (TCLE adequado, porém direcionado ao responsável e não ao paciente - faixa etária de 28 dias a 18 anos).

Endereço: Rua Barata Ribeiro nº 269
Bairro: Bela Vista **CEP:** 01.308-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3394-5701 **E-mail:** cepesq@hsl.org.br

**HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS /
SOCIEDADE BENEFICENTE DE
SENHORAS**



Continuação do Parecer: 4.151.892

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1558286.pdf	18/06/2020 20:11:06		Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	18/06/2020 20:10:28	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_RMJ.doc	18/06/2020 19:55:15	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Pesquisador.doc	18/06/2020 19:54:04	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Justif_estrutura.doc	18/06/2020 19:53:29	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
Outros	Declaracao_Folha_de_Rosto_CEP_HSL.pdf	18/06/2020 19:52:16	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
Outros	Declaracao_Ausencia_Assinatura_Diretor_IEP_HSL.PDF	18/06/2020 19:52:00	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
Outros	Autorizacao_area.pdf	18/06/2020 19:51:37	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V1.docx	18/06/2020 19:49:11	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 13 de Julho de 2020

**Assinado por:
Benedito Mauro Rossi
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Barata Ribeiro nº 269

Bairro: Bela Vista

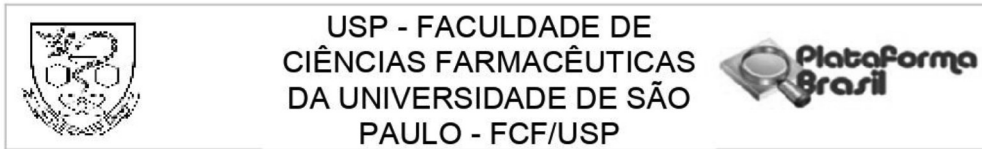
CEP: 01.308-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3394-5701

E-mail: cepesq@hsl.org.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Abordagem Farmacocinética e Farmacodinâmica no Monitoramento Terapêutico de Antimicrobianos e Antifúngicos em pacientes pediátricos pós-transplante hepático

Pesquisador: RONALDO MORALES JUNIOR

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 34083020.8.3001.0067

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio-Libanês

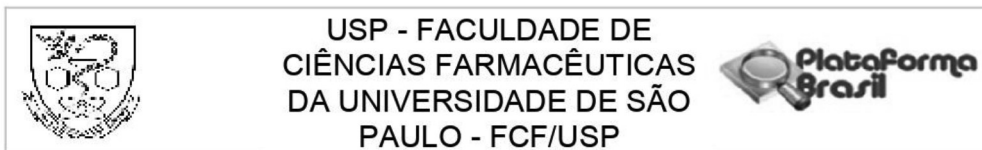
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.403.984

Apresentação do Projeto:

Pacientes pediátricos pós-transplante hepático apresentam risco elevado de infecção e frequentemente recebem medicamentos antimicrobianos e antifúngicos de amplo espectro, no mesmo esquema posológico utilizado em outras condições críticas. Entretanto, além da alta variabilidade de parâmetros farmacocinéticos fisiologicamente esperada em pacientes pediátricos, as condições fisiopatológicas do transplante hepático potencialmente influenciam nos processos de absorção, distribuição e eliminação de fármacos. Até o momento não foram reportados estudos com investigação das possíveis alterações na farmacocinética dos agentes anti-infecciosos neste grupo de pacientes, visto que a maioria dos estudos está relacionada aos fármacos imunossupressores. Desta forma, pretende-se realizar a avaliação da eficácia da terapia antimicrobiana e anti-fúngica em pacientes pediátricos pós-transplante hepático em cuidados de terapia intensiva através do monitoramento terapêutico do nível sérico de vancomicina, meropenem, piperacilina-tazobactam, fluconazol e micafungina e abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD). Após implantação do protocolo institucional para monitoramento terapêutico de fármacos, será realizado um estudo de coorte prospectivo, aberto, braço único e longitudinal a partir da inclusão de 30 a 45 pacientes de ambos os sexos, com idade entre 28 dias e 18 anos, com função renal preservada, internados em UTI após transplante hepático, em uso dos antimicrobianos e antifúngicos citados, após a assinatura do TCLE pelo responsável legal. O

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112			
Bairro: Butantã		CEP: 05.508-000	
UF: SP	Município: SAO PAULO		
Telefone: (11)3091-3622	Fax: (11)3031-8986	E-mail: cepfcf@usp.br	



Continuação do Parecer: 4.403.984

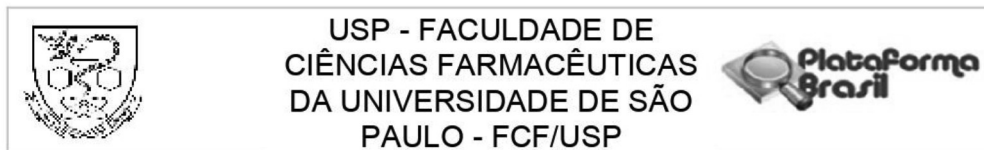
estudo será realizado com parceria entre o Hospital Sírio-Libanês (HSL) e a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF USP) e o projeto será avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HSL. Duas amostras de sangue serão coletadas (3a hora após o início da infusão e imediatamente anterior a administração da dose subsequente do regime prescrito) para dosagem sérica dos medicamentos por imunoenensaio, para vancomicina, e por cromatografia líquida para os demais. Para avaliação da eficácia, será utilizado o modelo farmacocinético aberto de um compartimento e aplicação dos índices PK/PD (%fT>CIM, C_{max}/CIM e ASC₀₋₂₄/CIM). Os dados obtidos em cada seguimento individual serão analisados através de estatística descritiva e expressos também através dos valores populacionais da estatística paramétrica e não paramétrica aplicada a esse estudo. Espera-se que seja avaliada a eficácia e cobertura antimicrobiana e anti-fúngica após administração da dose e empírica em pacientes pediátricos pós-transplante hepático, bem como que sejam investigadas possíveis alterações na farmacocinética nesses pacientes pela comparação dos resultados frente aos valores de referência reportados em voluntários sadios.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a eficácia da terapia anti-infecciosa em pediátricos pós-transplante hepático, em cuidados de terapia intensiva, com base na abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD) através do monitoramento sérico de antimicrobianos e anti-fúngicos, considerando-se ainda o impacto da alteração farmacocinética na cobertura contra os patógenos isolados destes pacientes.

Objetivo Secundário: Instituir um protocolo de monitoramento sérico de fármacos anti-infecciosos na terapia do choque séptico com base na abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD); Realizar o monitoramento sérico dos antimicrobianos (vancomicina, meropenem e piperacilina-tazobactam) e dos antifúngicos (fluconazol e micafungina) utilizado em pacientes pediátricos críticos pós-transplante hepático, e recomendação do ajuste posológico baseado na abordagem PK/PD; Estimar o índice de eficácia dos agentes anti-infecciosos no início da terapia empírica e, se necessário, após a terapia dose ajustada nos pacientes pediátricos para avaliação da cobertura desse antimicrobiano contra os patógenos sensíveis; Investigar as alterações da farmacocinética destes agentes nos pacientes pela comparação dos resultados obtidos frente aos valores de referência reportados em voluntários sadios; Complementarmente, serão monitorados os níveis sanguíneos do tacrolimo conforme rotina estabelecida pós-transplante nestes pacientes, levando-se em consideração o aumento da concentração sanguínea do tacrolimo pela co-administração com o derivado triazolico, fluconazol.

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112
Bairro: Butantã **CEP:** 05.508-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-3622 **Fax:** (11)3031-8986 **E-mail:** cepfcf@usp.br



Continuação do Parecer: 4.403.984

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os principais riscos do estudo estão associados a manipulação do cateter para coleta de sangue: infecção da corrente sanguínea e obstrução do cateter, porém o risco a que o paciente será submetido é mínimo, pois o procedimento de coleta de sangue é feito de forma rotineira por profissionais altamente treinados, de forma estéril, com todo o material descartável.

Benefícios: Após os resultados de cada avaliação, caso seja necessário, serão realizados ajustes nas doses e intervalos de doses de antibióticos utilizados no tratamento ou prevenções de infecções na UTI, visando melhorar os resultados do transplante. Também será investigado se há possibilidade de otimizar o esquema posológico empírico dos antimicrobianos e anti-fúngicos utilizados nos pacientes pediátricos pós-transplante, afim de beneficiar os pacientes no futuro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é importante, pois deverá fornecer resultados farmacocinéticos de uma população específica que possibilitará a criação de protocolos terapêuticos individualizados, com o objetivo de otimizar o tratamento, com maiores benefícios aos pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Trata-se de projeto cuja instituição proponente é o Hospital Sírio-Libanês e a FCF/USP é a instituição co-participante. O TCLE está na forma de convite e os termos estão adequados. Também foram apresentados os Termos de assentimento, sendo um para aplicação em participantes menores de 12 anos e um para aplicação em participantes com idade entre 12 e 18 anos.

Recomendações:

Recomenda-se a aprovação do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

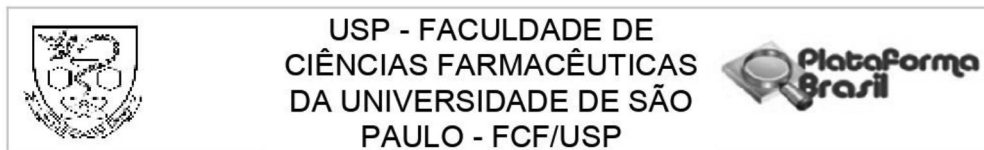
Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1594388.pdf	12/11/2020 20:07:26		Aceito

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112
Bairro: Butantã **CEP:** 05.508-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-3622 **Fax:** (11)3031-8986 **E-mail:** cepfcf@usp.br



Continuação do Parecer: 4.403.984

Outros	Carta_resposta_novembro.pdf	12/11/2020 20:06:36	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_assentimento_12a18_.pdf	12/11/2020 19:57:19	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_assentimento_menor12_.pdf	12/11/2020 19:57:08	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Participacao_Silvia.PDF	09/08/2020 12:59:21	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Participacao_Ronaldo.pdf	09/08/2020 12:59:14	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
Declaração de Pesquisadores	participacao_Daniela.pdf	09/08/2020 12:58:53	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_RMJ.doc	18/06/2020 19:55:15	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
Outros	Declaracao_Folha_de_Rosto_CEP_HSL.pdf	18/06/2020 19:52:16	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
Outros	Declaracao_Ausencia_Assinatura_Diretor IEP_HSL.PDF	18/06/2020 19:52:00	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
Outros	Autorizacao_area.pdf	18/06/2020 19:51:37	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V1.docx	18/06/2020 19:49:11	RONALDO MORALES JUNIOR	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 17 de Novembro de 2020

Assinado por:
Mauricio Yonamine
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112
Bairro: Butantã **CEP:** 05.508-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-3622 **Fax:** (11)3031-8986 **E-mail:** cepfcf@usp.br