

Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD) na avaliação da efetividade do Meropenem em pacientes sépticos queimados adolescentes versus adultos jovens

PK/PD approach to evaluate Meropenem effectiveness in critically ill burn adolescents versus young adults undergoing therapy of septic shock

DOI:10.34119/bjhrv4n1-107

Recebimento dos originais: 05/12/2020

Aceitação para publicação: 13/01/2021

Thaís Vieira de Camargo

Farmacêutica, Mestranda do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Programa Fármacos Medicamentos
Instituição de atuação atual: Centro de Farmacocinética Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade São Paulo, campus de São Paulo.
Endereço: Avenida Professor Lineu Prestes, 580. CEP: 05508 – 000 São Paulo - SP
E-mail: thaiscamargo104a@usp.br

João Manoel da Silva Junior

Médico Intensivista, Doutor em Anestesiologia pela FMUSP
Instituição de atuação atual: Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Cirurgia, Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras
Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255 CEP: 05403-900 - Sao Paulo, SP - Brasil
E-mail: joao.s@usp.br

Élson Mendes Silva Junior

Médico, Especialização – Residência Médica HIAE
Instituição de atuação atual: Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Cirurgia, Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras
Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255 CEP: 05403-900 - Sao Paulo, SP - Brasil
E-mail: elsonmsjr@hotmail.com

Verônica Jorge Santos

Farmacêutica, Doutora pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Programa Fármacos Medicamentos.
Instituição de atuação atual: Centro de Farmacocinética Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade São Paulo, campus de São Paulo.
Endereço: Avenida Professor Lineu Prestes, 580. CEP: 05508 – 000 São Paulo - SP
E-mail: verônica.jorge@gmail.com

Adriana Rocha

Farmacêutica, Doutora pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Programa Toxicologia.

Instituição de atuação atual: Laboratório de Farmacocinética Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade São Paulo, campus de Ribeirão Preto
Endereço: Avenida do Café, s/n CEP: 14040-403 Ribeirão Preto - SP
E-mail: drirocha@fcrp.usp.br

Vera Lúcia Lanchote

Farmacêutica, Doutora pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Programa Toxicologia.

Instituição de atuação atual: Professora Titular, Laboratório de Farmacocinética Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade São Paulo, campus de Ribeirão Preto

Endereço: Avenida do Café, s/n CEP: 14040-403 Ribeirão Preto - SP
E-mail: lanchote@fcrp.usp.br

Silvia Regina Cavani Jorge Santos

Farmacêutica, Doutora pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Programa Fármacos Medicamentos.

Instituição de atuação atual: Professora Titular, Centro de Farmacocinética Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade São Paulo, campus de São Paulo.

Endereço: Avenida Professor Lineu Prestes, 580. CEP: 05508 – 000 São Paulo - SP
E-mail: pharther@usp.br

David de Souza Gomez

Médico, Doutor em Cirurgia Plástica

Instituição de atuação atual: Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Cirurgia, Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255 CEP: 05403-900 - Sao Paulo, SP - Brasil

E-mail: david.gomez@hc.fm.usp.br

RESUMO

Introdução: O meropenem é um carbapenêmico largamente prescrito aos pacientes sépticos em terapia intensiva com infecções graves causadas por patógenos hospitalares Gram-negativos Enterobacteriaceae (EB) e Non Enterobacteriaceae (NEB) CIM>2 mg/L. As alterações fisiopatológicas que ocorrem nestes pacientes pela síndrome da resposta inflamatória sistêmica decorrente do choque séptico podem causar profundas modificações na farmacocinética impactando o desfecho clínico desejado. Racional do estudo: O objetivo deste estudo foi investigar se o alvo terapêutico foi atingido na fase precoce do choque séptico nos pacientes grandes queimados pela comparação de adolescentes aos adultos jovens em terapia intensiva recebendo o meropenem no regime empírico recomendado. Casuística e Métodos: A aprovação ética foi obtida sob registro CAAE 07525118.3.0000.0068. Incluíram-se 14 pacientes grandes queimados 11M/3F com função renal preservada, após acidente com fogo ou alta voltagem (11/3). Os pacientes incluídos foram distribuídos em dois grupos: G1-Adolescentes, G2-Jovens adultos, sendo que as características dos pacientes, G1/G2 foram 16/24 anos, 60/70 kg, 42/35 % superfície corpórea total queimada, medianas. A lesão inalatória ocorreu em 9/14; a ventilação mecânica e o uso de vasopressor foram requeridos em 13/14 pacientes em choque séptico recebendo meropenem 1g q8h através de infusão estendida de 3 horas.

As culturas foram coletadas imediatamente antes do início da terapia antimicrobiana. Apenas duas amostras de sangue (2 mL/cada) foram coletadas em momentos estratégicos para a dosagem sérica do meropenem no steady state, realizada por cromatografia líquida. Os resultados da farmacocinética obtidos para os pacientes foram comparados aos dados reportados para voluntários saudáveis. O alvo PK/PD de $100\%f_{T>MIC}$ foi considerado para a avaliação da efetividade do meropenem. Resultados: Os resultados obtidos no presente estudo evidenciaram níveis de vale semelhantes nos dois grupos de pacientes investigados, que receberam a mesma dose de 3g diários. Ressalta-se que a farmacocinética do meropenem evidenciou alteração nos dois grupos de pacientes pela comparação dos dados obtidos aos reportados em voluntários saudáveis. Por outro lado, evidenciou-se diferença significativa entre grupos relacionada ao aumento da meia vida biológica e do volume aparente de distribuição. Evidenciou-se redução da depuração total corporal, apesar da função renal preservada ocorrer em todos os pacientes sépticos investigados. A cura clínica ocorreu para os pacientes, a partir dos isolados de Gram-negativos susceptíveis (CIM até 2mg/L) Enterobacteriaceae (EB) e Non-Enterobacteriaceae (NEB), sendo garantida para os pacientes com isolados de susceptibilidade intermediária até CIM 4mg/L, apesar da cobertura ter sido atingida pelo meropenem para todos os pacientes dos dois grupos. Conclusão: Não se registrou diferença entre grupos com relação à cobertura do meropenem, apesar das alterações registradas entre grupos na farmacocinética do carbapenêmico. Finalmente, a abordagem PK/PD baseada na dosagem sérica realizada em tempo real se mostrou importante ferramenta para acessar a efetividade do antimicrobiano nos pacientes sépticos, permitindo ainda a alteração precoce de conduta médica, de forma a se atingir o desfecho clínico desejado.

Palavras-chave: Efetividade do meropenem, Terapia do choque séptico, Abordagem PK/PD, Farmacocinética, grandes queimados Adolescentes versus jovens adultos.

ABSTRACT

Background: Meropenem is a carbapenem agent largely prescribed to ICU septic patients with severe infections caused by Enterocateriaceae and Non Enterocateriaceae MIC>2 mg/L. Physiopathological changes that occur after the systemic inflammatory response syndrome may cause profound change in pharmacokinetics (PK) impacting the desired clinical outcome. Subject: The aim of the study was to investigate if the target is attained at the earlier period of septic shock in pediatric burns, by comparison of adolescents with young adult burn patients undergoing meropenem therapy. Methods: Ethical approval register CAAE 07525118.3.0000.0068 was obtained and 14 burn patients with preserved renal function, 11M/3F were included after the accident with fire or electricity (11/3). Burn patients were distributed in two groups of seven patients each: G1- Adolescents, G2-Young adults. Characteristics of patients, G1/G2 were 16/24 yrs, 60/70 kg, 42/35% total burn surface area, medians. Inhalation injury occurred in 9/14, mechanical ventilation and vasopressors were required in 13/14 patients undergoing therapy of septic shock, which received meropenem 1g q8h by extended 3hr infusion. Cultures were collected prior to the antimicrobial therapy starts. Only two blood samples were collected (2 mL/each) at the steady state for pharmacokinetic study based on drug serum levels done by liquid chromatography. PK data obtained were compared with the results reported in healthy volunteers. PK/PD target of $100\%f_{T>MIC}$ to evaluate meropenem effectiveness was considered. Results: It was demonstrated that at the earlier period of septic shock, similar trough levels were obtained in both groups of patients receiving the similar daily dose 40-50mg/kg by 3hrs extended infusion. On the other hand, it was shown

significant changes between groups related to the prolongation of half life and volume of distribution increased by comparison of these data from healthy volunteers. Clinical cure was reached for all patients undergoing meropenem therapy against Gram-negative Enterobacteriaceae (EB) and Non-Enterobacteriaceae (NEB) up to MIC 4mg/L strains isolated. Conclusion: No difference was obtained on percentage of target attainment (PTA) in spite of different PK changes registered between groups. Finally, PK/PD approach based on drug serum monitoring done in real time can be an important tool to assess drug effectiveness in septic burn patients to reach the desired outcome.

Keywords: Meropenem effectiveness, Adolescents versus young adult burn patients, Septic shock, PK/PD approach, Pharmacokinetic changes septic patients versus healthy volunteers.

1 INTRODUÇÃO

Os grandes queimados pertencem à população de pacientes críticos em terapia intensiva com alto índice de óbito, seja após queimadura por fogo ou por eletricidade. Estes pacientes geralmente dão entrada na emergência de hospitais terciários com queimaduras de terceiro grau, e de até quarto grau. A gravidade e a profundidade da queimadura aumenta a incidência de infecções causadas por patógenos hospitalares (BLANCHET et al., 2008; YANG et al., 2009; NORBURY et al., 2016).

Considerando a destruição da integridade da barreira da pele, o processo de cicatrização da queimadura, a hospitalização prolongada e a existência de imunossupressão fazem com que os pacientes com extensa queimadura se tornem facilmente alvos de colonização microbiana e fúngica. Em comparação com as feridas cirúrgicas de pós-operatório, a incidência de infecções é maior nos grandes queimados. Esse fato indica que a infecção é uma das maiores complicações nas queimaduras graves, e a principal causa de morbidade e óbito destes pacientes. A mortalidade associada à lesão por queimaduras extensas superiores a 40% até 75%, está relacionada à presença de infecção grave nestes pacientes críticos (OWLIA et al., 2012; LACHIEWICZ et al., 2015; BHARWANA et al., 2016).

As infecções de maior gravidade são causadas por patógenos Gram-negativos, e justificam a alta mortalidade destes pacientes grandes queimados. É importante destacar que a gravidade da infecção aumenta nos isolados de *Klebsiella pneumoniae* (Enterobacteriaceae), e da *Pseudomonas aeruginosa* (Non Enterobacteriaceae) com alta frequência de desenvolvimento de cepas mutantes, nestes pacientes de UTI. Então, quando estes pacientes em terapia intensiva recebem à médio e longo prazos agentes beta-lactâmicos de amplo espectro como a piperacilina e o meropenem, pode ocorrer erradicação apenas das cepas susceptíveis, fator facilitador no desenvolvimento e seleção

de mutantes, o que viria justificar o óbito na UTI pela emergência bacteriana (BAHEMIA et al., 2015; VAN DUIN et al., 2016).

Neste contexto, destaca-se ainda que a incidência de infecções nosocomiais por Gram-negativos tem aumentado nas Unidades de Terapia Intensiva pelo aumento da prevalência de cepas MR de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemalase (KPC) em pacientes pós-cirúrgicos e admitidos após acidentes graves com politrauma devido à colonização recorrente na microbiota oral, contribuindo para o maior índice de isolamento de cepas deste sítio. Além disso, o quadro de supressão imunológica de pacientes após procedimentos invasivos e pós-cirúrgicos associados ao uso de antimicrobiano de amplo espectro, a médio e longo prazo, contribui para o desenvolvimento de resistência deste patógeno nestes pacientes. Considera-se então que a educação permanente de equipes de saúde, incluindo visitantes, relativas às medidas preventivas, como a higienização correta das mãos, paramentação adequada, precauções de contato e a atuação das comissões de controle das infecções nos hospitais tem melhorado este cenário (DE SOUSA et AL., 2020).

Entretanto, o uso racional de beta-lactâmicos pela equipe médica através da infusão estendida da dose empírica recomendada, associada à abordagem PK/PD baseada na dosagem sérica destes agentes serão fundamentais e efetivos no combate ao desenvolvimento de cepas multirresistentes de patógenos Gram-negativos, principalmente nas infecções causadas pela *K. pneumoniae*, e pela *Pseudomonas aeruginosa*, pertencentes às famílias de Enterobacteriaceae e de Non-Enterobacteriaceae atualmente responsáveis pelos óbitos de pacientes nas UTIs. Por outro lado, enfatiza-se que até o momento os níveis séricos destes antimicrobianos não tem sido monitorados nos pacientes sépticos nas Unidades de Terapia Intensiva, fato extremamente preocupante devido às consequências sombrias para estes pacientes de alto risco durante o curso clínico do choque séptico (CARLIER et al., 2015).

Então, se o nível sérico reduzido do antimicrobiano circulante não é suficiente para atingir o alvo desejado, a falha terapêutica inevitavelmente ocorrerá, uma vez que a terapia empírica recomendada irá promover apenas a erradicação das cepas suscetíveis, a seleção de mutantes contribuindo para o aumento de óbitos na UTIs (ABDULL-AZIZ et al., 2015).

Até o momento, não se registrou estudo de efetividade de agentes beta-lactâmicos em pacientes grandes queimados com o meropenem, agente carbapenêmico largamente prescrito nas UTIs na terapia das infecções causadas por patógenos Gram-negativos. O

regime de dose recomendado é administrado por infusão estendida, 3 horas, e o alvo PK/PD ($100\%f\Delta T > CIM$) é o mais recentemente recomendado. Propõe-se então a investigação de grandes queimados para estudo da efetividade do meropenem realizado através da dosagem sérica seguida pela abordagem PK/PD.

2 OBJETIVO

O objetivo deste protocolo de estudo foi investigar se o alvo PK/PD de $100\%f\Delta T > CIM$ promove a cura de infecções causadas por patógenos Gram-negativos de forma a se atingir o desfecho clínico desejado nos pacientes sépticos grandes queimados Adolescentes *versus* Jovens adultos internados na mesma Unidade de Terapia Intensiva de Queimados.

2.1 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Considerações éticas: O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do hospital sob registro CAAE 07525118.3.0000.0068. O termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) foi obtido do representante legal de cada paciente incluído no estudo, após ser informado em detalhes pelo coordenador médico do projeto sob investigação relativamente ao objetivo do estudo e os procedimentos necessários a serem realizados para a consecução do protocolo.

Casuística: Realizou-se estudo aberto de dois braços pela inclusão de pacientes sépticos grandes queimados em terapia intensiva com meropenem no regime de dose de 1g q8h, infusão estendida de 3 horas. Os 14 pacientes foram distribuídos em dois grupos sendo, sete adolescentes (pediátricos) no Grupo 1 (Estudo), e sete adultos jovens no Grupo 2 (Controle). A alocação dos pacientes foi realizada em ordem cronológica sequencial de admissão na UTI. Incluíram-se pacientes de ambos os gêneros, com função renal preservada ($CL_{Cr} > 50$ mL/min) para fins comparativos no estudo de efetividade do meropenem em grandes queimados. Os critérios de inclusão foram baseados fundamentalmente na presença de choque séptico para o paciente, indicação de antimicrobiano sistêmico para tratamento de infecção após pelo menos 48 horas da admissão na UTI, apresentando os sinais e sintomas clínicos sugestivos de infecção sistêmica caracterizados laboratorialmente por leucocitose, proteína C reativa aumentada, hipertermia $>39^{\circ}C$, instabilidade hemodinâmica com necessidade de vasopressores. Excluíram-se os pacientes com disfunção renal, gravemente neutropênicos (contagem

absoluta de neutrófilos $<500 \text{ cel./mm}^3$), quimioterapia prévia, paciente HIV com contagem de CD4 < 200 nos últimos 6 meses.

A função renal do paciente foi considerada com base na idade e no gênero, frente aos valores de referência descritos.

Quadro 1 - Creatinina sérica valores de referência com base na faixa etária	
Faixa etária - Adolescentes	Valores de referência Scr (mg/dl)
>12anos (M)	0,70-1,30
>12anos (F)	0,60-1,10
Faixa etária - Adultos	Valores de referência Scr (mg/dl)
>18 anos (M)	0,70- 1,20
>18 anos (F)	0,50-0,90

Abreviaturas: M: masculino; F: feminino; Scr: creatinina sérica.
Fonte: <https://www.fleury.com.br/medico/exame>

Coleta de amostras sanguíneas para monitoramento sérico de meropenem:

Efetuuou-se a coleta de sangue após terapia com o meropenem, de pelo menos 48 horas para garantir níveis séricos no *steady state*. Realizou-se então a coleta sequencial de duas amostras sanguíneas (2 mL cada/tubo gel) do cateter venoso central pela enfermeira ou pelo médico da equipe de plantão. A primeira coleta foi realizada ao término da infusão, na 3ª hora, e a segunda na 5ª hora. As amostras sanguíneas coletadas dos pacientes foram mantidas sob refrigeração em geladeira até a realização da segunda coleta, e encaminhadas para o laboratório. O soro foi obtido através de centrifugação em 2800 g, 15 minutos, e as amostras devidamente identificadas foram armazenadas em geladeira até a realização das análises.

Dosagem sérica de meropenem: A quantificação foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência após desenvolvimento e validação do método bioanalítico de acordo com a RDC 205/2017-ANVISA (SANTOS *et al.*, 2011).

Cálculos para expressão dos resultados para a Farmacocinética e Abordagem

PK/PD: A partir do monitoramento sérico do meropenem, estimou-se a taxa de eliminação, meia vida biológica, depuração total corporal e volume aparente de distribuição, DIPIRO (2010). É importante destacar que os resultados da farmacocinética obtidos para o meropenem nos grandes queimados foram comparados aos valores de referência reportados em estudo conduzido em voluntários sadios recebendo a mesma dose, e tipo de infusão (JARURATANASIRIKUL & SRIWIRIYAJAN, 2003).

Por outro lado, a aplicação da abordagem PK/PD permitiu estimar a cobertura do antimicrobiano correlacionando-se o perfil farmacocinético do meropenem (medida *in vivo*) com o perfil farmacodinâmico relacionado à susceptibilidade do patógeno ao

antimicrobiano. A farmacodinâmica foi investigada pela determinação da concentração inibitória mínima (CIM), obtida pelo ensaio em bancada a partir das bactérias Gram-negativas isoladas de fluidos e secreções coletados do paciente; considera-se a CIM, uma medida *in vitro* contida no **Laudo de Exame** de culturas, encaminhada pelo laboratório de Microbiologia do hospital à equipe médica da UTI. Neste estudo, a CIM é estimada a partir do *Clinical & Laboratory Standard Institute (CLSI) database*.

Uma vez que a efetividade de beta-lactâmicos é tempo dependente, a estimativa do índice de predição da efetividade para o meropenem foi baseada na farmacocinética, a partir dos parâmetros vale sérico e taxa de eliminação, e na farmacodinâmica á relacionada à concentração inibitória mínima bactericida (CIM₉₀) capaz de erradicar 90% das colônias do isolado da cultura. Desta forma, o índice para predição da efetividade do meropenem foi estimado para os pacientes para avaliação da cobertura deste antimicrobiano contra os patógenos isolados nas duas populações de pacientes críticos.

O cálculo do índice de predição de efetividade do meropenem está relacionado à porcentagem do intervalo de dose, em que o vale sérico equivalente à fração livre do analito permanece acima da concentração inibitória mínima bactericida do meropenem contra o patógeno isolado ($\%f\Delta T > CIM$): f (*free drug level*): é a fração livre do meropenem circulante; ΔT : intervalo entre doses; CIM: concentração inibitória mínima bactericida para 90% das colônias da cultura; *Clinical & Laboratory Standard Institute (CLSI) database* é utilizado na Microbiologia do Laboratório Central do hospital. Ressalta-se que o alvo PK/PD de $100\%f\Delta T > CIM$ já descrito anteriormente foi considerado neste estudo se referindo ao *target* a ser atingido (ABDUL-AZIZ et al., 2015).

3 RESULTADOS

As características demográficas dos pacientes queimados são descritas na Tabela 1. Com relação ao gênero registraram-se 11 pacientes do gênero masculino e 3 do gênero feminino sem diferença estatística (teste de Fisher) com relação ao gênero.

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes sépticos queimados

Pacientes	Gênero	Idade	Peso ideal	IMC
Grupo 1 n=7	M:1 F:0	anos	kg	kg/m²
Mediana	NAP	16	60	23
(interquartis)	NAP	(14-17)	(57-63)	(21-24)
Proporção	6/1	NAP	NAP	NAP
Grupo 2 n=7				
Mediana	NAP	24	70	24
(interquartis)	NAP	(22-25)	(65-75)	(23-24)
Proporção	5/2	NAP	NAP	NAP
Man Whitney	NAP	0,0020	0,0534	0,2186
Fisher	1,0000	NAP	NAP	NAP

Abreviaturas – IMC: índice de massa corpórea; M: masculino; F: feminino; NAP: não aplicável
Estatística: Teste de Mann Whitney, Teste de continência de Fisher, significância P<0,05.

Não se registrou também diferença entre grupos pelo teste de Mann Whitney relativamente ao peso ideal utilizado no cálculo da dose normalizada (mg/kg), e o índice de massa corpórea estimado com base no peso real dos pacientes. Evidenciou-se diferença significativa entre grupos relativamente à idade.

O perfil laboratorial de admissão dos pacientes queimados é descrito na Tabela 2. Nesta tabela é descrita o tipo de queimadura após trauma térmico/elétrico (11/3), e a superfície corpórea total queimada com estratificação: inferior a 20% (2/14) pacientes, 21-40% (6/14), e superior a 40% (6/14) pacientes. A lesão inalatória requerendo a ventilação mecânica ocorreu para 9/14 pacientes. Não se registrou diferença entre os grupos estudados.

Tabela 2 – Perfil de admissão dos pacientes sépticos na UTI

Pacientes	SCTQ (%)			LI	T	E
Grupo 1 n=7	<20%	21-40	>40%	(+)	(+)	(+)
Proporção	1/6	2/5	4/3	3/7	5/7	2/7
Grupo 2 n=7						
Proporção	1/6	4/3	2/5	6/7	6/7	1/7
Fisher	1,0000	0,9964	0,9964	0,9547	0,9997	0,9997

Abreviaturas - SCTQ: superfície corpórea total queimada; LI: lesão inalatória; T: térmico; E: elétrico; (+): presença. **Estatística:** Teste de Fisher, significância P<0,05.

Os resultados da dosagem sérica dos biomarcadores inflamatórios evidenciaram aumento da proteína C-reativa, e da contagem absoluta de leucócitos, neutrófilos, bem como do *clearance* da creatinina, biomarcador da filtração glomerular são descritos na Tabela 3. Não se registrou diferença entre grupos relativamente aos biomarcadores na admissão.

Tabela 3 – Biomarcadores - Perfil laboratorial dos pacientes sépticos

(3) Valores normais	Renal		PCR < 5 mg/L	Inflamatório	
	CLcr 90 mL/min	CLcr 90 mL/min		Leucócitos 4 a 11 mil cel/mm ³	Neutrófilos 1,6 a 7,0 mil cel/mm ³
Grupo 1 n=7					
Mediana	153	170	252	17,56	13,71
(interquartis)	(113-206)	(133-219)	(165-278)	(15,03-2,35)	(11,39-19,37)
Grupo 2 n=7					
Mediana	138	183	179	10,98	8,37
(interquartis)	(134-187)	(143-206)	(146-255)	(9,45-14,93)	(7,62-12,73)
Man Whitney	0,7981	1,0000	0,6200	0,1282	0,1649

Abreviaturas: FRP: função renal preservada; Clcr: clearance da creatinina; PCR: proteína C reativa.

Estatística: Mann Whitney, significância P<0,05.

Fontes: (1) Cockroft & Gault (1976); (2) Schwartz (1976); (3) <https://www.fleury.com.br/medico/exame>

Na tabela 4 é descrita a farmacocinética do carbapenêmico nos pacientes queimados. Registrou-se alteração da farmacocinética do meropenem, frente aos valores de referência reportados para voluntários sadios, relativa à redução da taxa de eliminação e da depuração total corporal. Por outro lado, evidenciou-se o prolongamento da meia vida biológica decorrente do aumento do volume aparente de distribuição, em função da síndrome da resposta inflamatória sistêmica que ocorreu durante a fase precoce do choque séptico (JARURATANASIRIKUL & SRIWIRIJAJAN, 2003).

Tabela 4 - Farmacocinética do meropenem na terapia empírica do choque séptico em pacientes grandes queimados, medianas (interquartil)

Parâmetro	Referência (1)	Adolescente n=7	Adulto jovem n=7	Estatística P<0,05
kel (h⁻¹)	1,05-1,11	0,276 (0,227 - 0,288)	0,198 (0,174 - 0,216)	0,0175
t_{(1/2)β} (h)	0,6-0,7	2,5 (2,4 - 3,1)	3,5 (3,2 - 4,0)	0,0177
CL_T (L/h)	12-13	6,3 (5,9 - 8,3)	8,9 (8,8 - 9,0)	0,0346
Vd^{ss} (L)	9-10	22,5 (21,2 -33,6)	43,0 (41,2 - 51,8)	0,0175

Abreviaturas - t_{(1/2)β}: meia vida biológica; CL_T: depuração plasmática; Vd^{ss}: volume aparente de distribuição. **Estatística:** Mann Whitney medianas (quartiles), significância P<0.05.

Fonte: (1) Jaruratanasirikul & Sriwiriyan (2003); valores de referência em voluntários sadios.

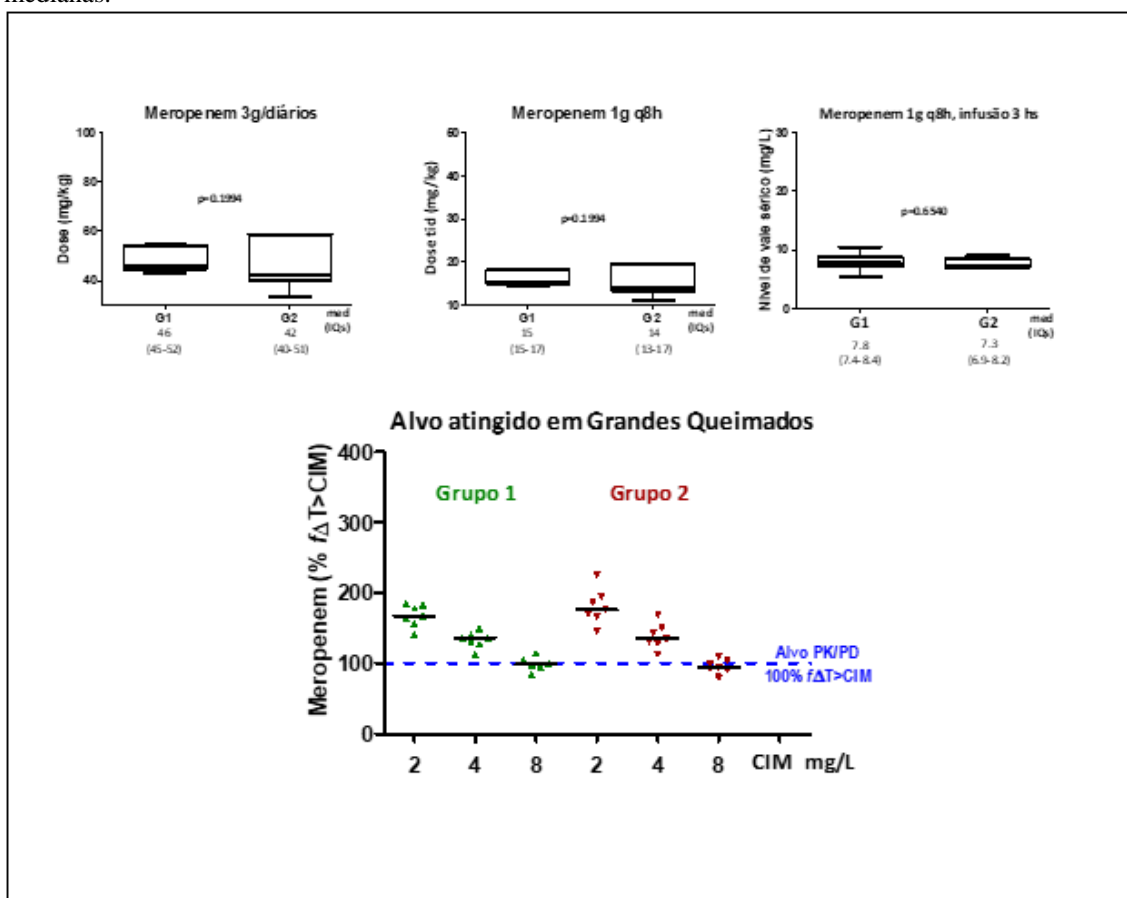
A dose diária do meropenem de 3 g, no regime empírico de 1g q8h, infusão de 3 horas resultou no vale sérico e cobertura do antimicrobiano com isolados de 2, 4 e 8mg/L, Figura 1.

A dose diária do meropenem de 3 g, no regime empírico de 1g q8h, infusão de 3 horas resultou no vale sérico e cobertura do antimicrobiano com isolados de 2, 4 e 8mg/L, Figura 1.

Nesta figura ressalta-se que a mesma dose administrada de meropenem aos pacientes dos dois grupos resultou em vale sérico semelhante após a infusão estendida; garantiu-se cobertura comparável entre grupos contra os patógenos isolados susceptíveis

até CIM 2 mg/L, uma vez que as curas clínica e microbiológica ocorreram para todos os pacientes em função da erradicação de isolados de *Enterobacteriaceae*, CIM 0,25 mg/L e para as *Non-Enterobacteriaceae* com quatro isolados de *Pseudomonas aeruginosa* de CIM 0,25 mg/L no G1, e 3 isolados da cepa de susceptibilidade intermediária (CIM 4mg/L) no G2. Assim, a cobertura foi estendida contra patógenos de susceptibilidade intermediária até CIM 4mg/L (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) para os isolados dos pacientes.

Figura 1. Regime de dose 1g q8h após infusão estendida. Grupo 1: adolescentes; Grupo 2: adultos jovens (A). Dose diária (B). Dose tau (C). Vale sérico do meropenem (D). Cobertura pela abordagem PK/PD, medianas.



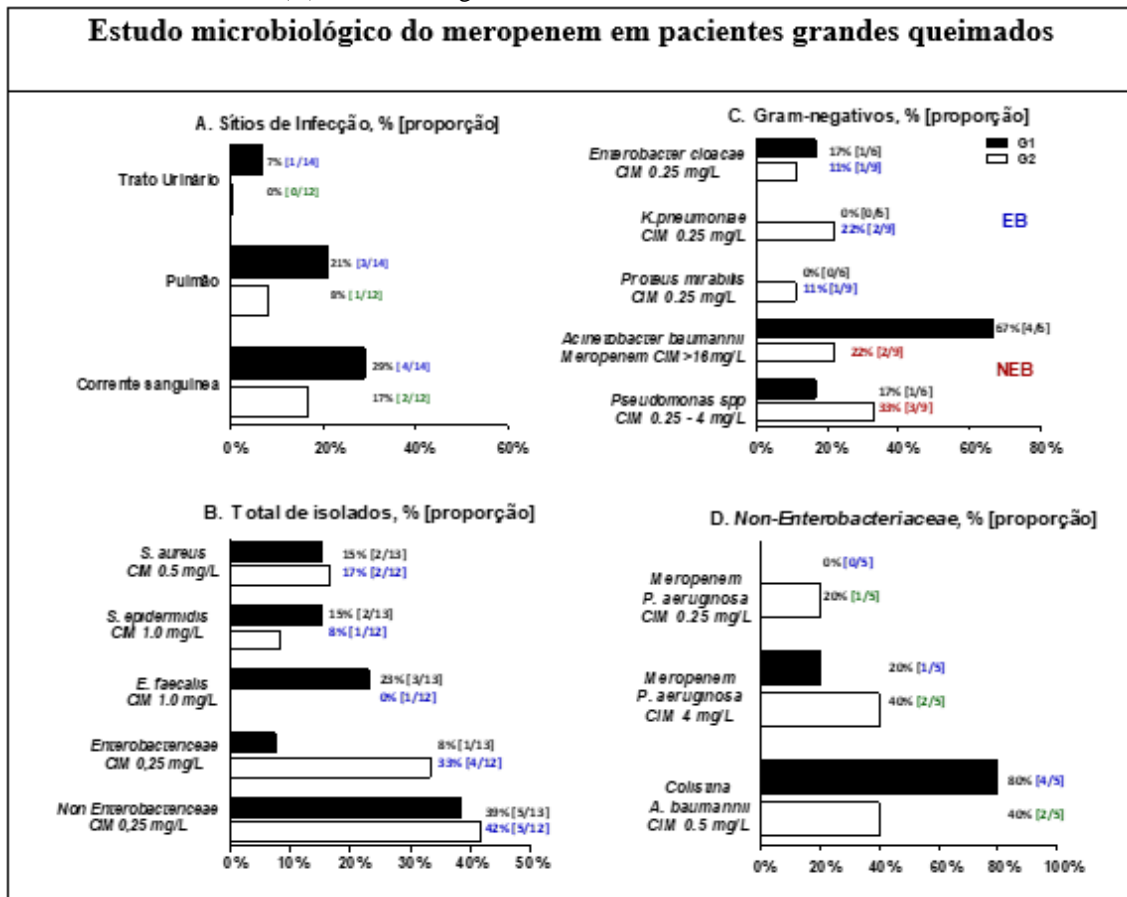
Estatística: Mann Whitney medianas (interquartil), significância P<0,05

Fonte: (1) Clinical & Laboratory Standard Institute database <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/lis-18681>.

Os sítios de infecção registrados nos pacientes investigados ocorreram pelo isolamento de patógenos da corrente sanguínea (29/17%) G1/G2, seguido por isolados do pulmão 21/8.3% e da urina 7.1/0%. O total de 25 patógenos isolados foi distribuído entre G1/G2 pelo isolamento de cocos Gram-positivos, vancomicina susceptível: *S aureus* (CIM 0,5 mg/L), *Staphylococcus epidermidis* e *Enterococcus faecalis* (CIM 1mg/L) Figura 2.

Os isolados de Gram-negativos para as *Enterobacteriaceae* (EB) foram *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* (CIM 0,25 mg/L). Dentre as *Non-Enterobacteriaceae* (NEB) registrou-se um isolado de *P. aeruginosa* (CIM 0,25 mg/L) no G1, e outros 3 isolados de susceptibilidade intermediária CIM 4 mg/L no G2.

Figura 3 – Estudo microbiológico do meropenem em pacientes grandes queimados. (A) Sítios de Infecção. (B) Total de Isolados das culturas. (C) Patógenos Gram-negativos: Enterobacteriaceae/EB e Non Enterobacteriaceae/NEB. (D) NEB: *P. aeruginosa* e *A. baumannii*.



É importante salientar que dentre os patógenos NEB, a *P. aeruginosa* até CIM 4 mg/L, foi erradicada pelo meropenem; enquanto que a colistina foi associada ao carbapenêmico para seis pacientes (4/G1 – 2/G2) pelo isolamento do *Acinetobacter baumannii*, CIM 0,5 mg/L susceptível às polimixinas; uma vez que o patógeno é resistente ao meropenem.

4 DISCUSSÃO

No presente estudo investigou-se a alteração da farmacocinética, a partir dos níveis séricos, e o seu impacto na cobertura do meropenem para os pacientes críticos grandes queimados com função renal preservada, após infusão estendida no regime de dose, 1 g q8h.

A literatura é escassa relativamente ao monitoramento sérico de beta-lactâmicos, uma vez que esses agentes não são quantificados no soro rotineiramente pelo laboratório central dos hospitais. Então, tomando-se por base a evolução clínica do paciente, verifica-se que o desfecho desejado não é atingido. Conseqüentemente, a alteração de conduta médica relativa à individualização da terapia fica prejudicada na avaliação do paciente à beira do leito pela equipe médica. É bem conhecido que os pacientes críticos com função renal preservada mostram alterações na farmacocinética durante o choque séptico. O uso de vasopressores promove ainda aumento do *clearance* da creatinina e da depuração total corporal destes beta-lactâmicos, resultando em níveis séricos inferiores aos requeridos para a erradicação dos patógenos hospitalares. Então, a seleção de mutantes poderá ocorrer contribuindo para a emergência bacteriana (ABDULL-AZIZ *et al.*, 2016).

Numa série de estudos prospectivos reportados na literatura, verificamos que a farmacocinética de antimicrobianos hidrofílicos está alterada nos pacientes críticos politraumatizados queimados e não queimados durante o curso clínico do choque séptico. Então, independentemente do tipo de infusão e da dose empírica prescrita, o nível sérico inferior ao requerido na corrente circulatória, tecidos moles e no osso contribuem para o desenvolvimento de resistência bacteriana nesses pacientes (GONÇALVES-PEREIRA *et al.*, 2015; GOMEZ *et al.*, 2015; ABDULL-AZIZ *et al.*, 2016).

Com relação à efetividade de carbapenêmicos, Ikawa (2008) propôs alvo de 40% $f\Delta T > CIM$ na oportunidade de lançamento dos produtos imipenem e meropenem, pelas empresas farmacêuticas para o regime de dose 0,5g q6h, infusão intermitente de 0,5h (IKAWA *et al.*, 2008).

Num estudo reportado por Santos (2015) se descreveu a efetividade do meropenem em pacientes pediátricos grandes queimados após a infusão intermitente da dose empírica 20 mg/kg q6h recomendada e após a terapia dose ajustada, 40mg/kg q6h. O protocolo de estudo foi conduzido em pacientes pediátricos grandes queimados com idade entre 6 a 9 anos recebendo a terapia empírica e a dose ajustada. Registraram-se nessas pacientes alterações na farmacocinética do meropenem durante a fase precoce do choque séptico, com triplicação do volume aparente de distribuição que resultou no

prolongamento da meia vida biológica. Estas alterações impactaram a farmacodinâmica relativamente à cobertura do meropenem após o aumento da dose (40 mg/kg) nos pediátricos queimados contra as *Enterobacteriaceae* e *Non-Enterobacteriaceae* até CIM 4 mg/L pela erradicação dos patógenos gram-negativos isolados até CIM 4 mg/L, no alvo de 40% $f\Delta T > CIM$ considerado (IKAWA *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2015).

De Waele (2014) reportou que o alvo de 50% $f\Delta T > CIM$ foi atingido para cinco pacientes sépticos adultos não queimados, tratados com 1g q8h de meropenem, contra patógenos hospitalares até o *clinical breakpoint*, CIM 2 mg/L (DE WAELE *et al.*, 2014).

Posteriormente, Silva Junior (2017) investigou através de estudo prospectivo controlado 20 pacientes sépticos grandes queimados. Estes autores testaram um novo índice de efetividade de 60% $f\Delta T > CIM$ para o meropenem, comparando-se a infusão intermitente, 0,5h *versus* infusão estendida, estendida, 3hs, pela administração de dose 1g q8h. Evidenciou-se neste estudo superioridade, a melhoria no desfecho clínico pela utilização da infusão estendida. Entretanto, esse novo alvo testado não evidenciou a robustez esperada na erradicação de cepas da *Klebsiella pneumoniae* com sensibilidade intermediária CIM 4 mg/L, com base no *Clinical & Laboratory Standards Institute* (SILVA JUNIOR *et al.*, 2017).

É importante destacar que diferentes alvos PK/PD para o meropenem foram considerados de 40% $f\Delta T > CIM$ por Ikawa (2008), 50% $f\Delta T > CIM$ por Mattioli (2016), e de 60% $f\Delta T > CIM$ por Silva Jr nos estudos anteriormente realizados. Nestes estudos, a alteração na farmacocinética foi registrada pela comparação dos resultados aqueles reportados por Jaruratanasirikul (2003) em voluntários sadios (JARURATANASIRUKUL *et al.*, 2003). Estes dados obtidos para pacientes sépticos com função renal preservada refletiram-se no prolongamento da meia-vida biológica decorrente do aumento do volume de distribuição (DE WAELE *et al.*, 2014; MATTIOLLI *et al.*, 2016; SILVA JR *et al.*, 2017).

Abdull-Aziz (2015) anteriormente ressaltou a importância da manutenção dos níveis séricos mais elevados para o vale sérico do meropenem, de forma a se prevenir o desenvolvimento de cepas mutantes, combatendo assim a emergência bacteriana. A concentração circulante do antimicrobiano igual à concentração inibitória mínima (CIM) erradica apenas as cepas susceptíveis destes beta-lactâmicos, CIM 0,25 até 2 mg/L. Segundo os autores, existe uma faixa de concentração para o meropenem denominada de janela de seleção de mutantes (*Mutant Selection Window: MSW*) relacionada ao desenvolvimento, crescimento e seleção de cepas mutantes. Portanto, os níveis séricos do

meropenem devem sempre exceder o limite superior desta faixa de concentração na corrente sanguínea, de forma a permitir que os níveis séricos circulantes sejam capazes de prevenir o desenvolvimento de mutantes, promovendo a erradicação completa das mesmas. Esta concentração, equivalente ao limite superior da janela (MSW) foi denominada pelos autores de concentração de prevenção de mutantes *Mutant Prevention Concentration*, MPC (ABDULL-AZIZ *et al.*, 2015).

Os mesmos autores testaram posteriormente esse novo alvo para a cobertura de beta-lactâmicos em pacientes sépticos recebendo o regime empírico de dose recomendada para o meropenem e para a piperacilina - tazobactana, ambos após a infusão estendida de 3 horas (ABDULL-AZIZ *et al.*, 2016).

Este novo alvo foi utilizado no presente estudo após infusão estendida do meropenem para avaliação da cobertura obtida nos pacientes grandes queimados. Evidenciou-se que o alvo terapêutico de 100% $f\Delta T > MIC$ foi atingido contra os Gram-negativos isolados até CIM 4 mg/L, cepas de susceptibilidade intermediária para 1 paciente do Grupo 1 (estudo) e 2 pacientes do grupo 2 (controle). Ressalta-se que não foram registrados na microbiologia dos isolados cepas com CIM 8 mg/L. Entretanto se evidenciou o aumento da cobertura do meropenem até CIM 8 mg/L para 3 pacientes/grupo 1, e outros 2 pacientes do grupo 2.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos neste estudo permitem afirmar que as alterações na farmacocinética do meropenem ocorreram para a taxa de eliminação, meia vida biológica, depuração total corporal e volume aparente de distribuição frente aos dados reportados para voluntários saudáveis.

Apesar da alteração da farmacocinética entre os grupos nos pacientes investigados, não se registrou impacto na cobertura do antimicrobiano nos grandes queimados, uma vez que ocorreu a cura clínica e a microbiológica para todos os pacientes contra os patógenos hospitalares Gram-negativos susceptíveis, CIM 0,25 até 2 mg/L.

Por outro lado, a infusão estendida proporcionou aumento da cobertura do meropenem para os patógenos de susceptibilidade intermediária, sendo garantida para os pacientes investigados até CIM 4 mg/L, e para 5/14 pacientes contra patógenos até CIM 8 mg/L. Entretanto, nenhum patógeno CIM 8 mg/L foi isolado dos pacientes investigados.

AGRADECIMENTOS

A Fundação de Amparo à Pesquisa pelo apoio Processo N. 2018/05616-3.

Ao Senhor Mauro Jorge Santos, da Tecnologia da Informação agradecemos pelo incansável trabalhos de busca na literatura desta especialidade PUBMED, e às atualizações de bibliografia relacionada a este trabalho científico.

REFERÊNCIAS

ABDUL-AZIZ, M. H.; LIPMAN, J.; AKOVA, M.; BASSETTI, M.; DE WAELE, J.J.; DIMOPOULOS, G. et al. Is prolonged infusion of piperacillin/ tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/ pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the defining antibiotic levels in intensive care unit patients (DALI) cohort. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 71, n. 1, p. 196-207, Jan. 2016. Disponível em: <[https:// doi: 10.1093/jac/dkv288](https://doi.org/10.1093/jac/dkv288)>. Epub 2015 Oct 3. PMID: 26433783.

ABDUL-AZIZ, M. H.; LIPMAN, J.; MOUTON, J. W.; HOPE, W. W.; ROBERTS, J. A. Applying pharmacokinetics/pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 36, p. 136-53, Feb. 2015. Disponível em: <[https://doi: 10.1055/s-0034-1398490](https://doi.org/10.1055/s-0034-1398490)>. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25643277.

BAHEMIA, I. A; MUGANZA, A.; MOORE, R.; SAHID, F.; MENEZES, C. N. Microbiology and antibiotic resistance in severe burns patients: A 5 year review in an adult burns unit. *Burns*, v. 41, n. 7, p. 1536-42. Nov. 2015. Disponível em: <[https:// doi: 10.1016/j.burns.2015.05.007](https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.05.007)>. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26051799. Acesso em 12.11.2020

BHARWANA, S.; FARID, M.; ALI, S.; RIZWAN, M.; NADEEM, M.; HAIDER, M.; TAUQEER, H.; SALLAH-UD-DIN, R.; AHMAD, R. Mortality rate associated with hospital acquired infections among burn patients. *Biomedical Research and Therapy*, v. 3, n. 9, p. 3(9):790-799, 29 Set. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.7603/s40730-016-0040-6>>. Acesso em 12.11.2020

BLANCHET, B.; JULLIEN, V.; VINSONNEAU, C.; TOD, M. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 47, n. 10, p. 635-54, Feb. 2008. Disponível em: <[https://doi.org/ 10.2165/00003088-200847100-00002](https://doi.org/10.2165/00003088-200847100-00002)>. Acesso em 12.11.2020

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_205_2017_.pdf/996fc46e-216b-44ab-b8c8-2778151b786e>. Acesso em: 17 abr. 2019.

CARLIER, M.; STOVE, V.; WALLIS, S.; WAELE, J. J.; VERSTRAETE, A. G.; LIPMAN, J.; ROBERTS, J. A. Assays for Therapeutic Drug Monitoring of β -Lactam Antibiotics: A Structured Review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 46, n. 4, p. 367-375, Out. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.06.016>>. Acesso em 12.11.2020

Clinical & Laboratory Standard Institute database
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lis-18681>

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

DE SOUZA, A.B.A, RAMALHO, F.L., CAMARGO, B. Prevalência de Infecções nosocomiais ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em indivíduos hospitalizados. *Braz. J. Hea. Rev.*, Curitiba, v. 3, n. 2, p.1915-1932 mar./apr. 2020. ISSN 2595-6825. Disponível em: <HTTP:// DOI:10.34119/bjhrv3n2-051. Acesso em 04/01/2021.

DE WAELE, J.; CARLIER, M.; HOSTE, E.; DEPUYDT, P.; DECRUYENAERE, J.; WALLIS, S. C.; LIPMAN, J.; ROBERTS, J. A. Extended versus bolus infusion of meropenem and piperacillin: a pharmacokinetic analysis. *Minerva Anestesiologica*, v. 80, n. 12, p. 1302-1309, Apr. 2014.
Disponível em: PMID: 24762706. Acesso em 12.11.2020

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

GOMEZ, D. S.; SANCHES-GIRAUD, C.; SILVA JÚNIOR, C. V.; OLIVEIRA, A. M. R. R.; DA SILVA JÚNIOR, J. M.; GEMPERLI, R.; SANTOS, S. R. C. J. Imipenen in burn patients: Pharmacokinetic profile and PK/PD target attainment. *The Journal of Antibiotics (Tokyo)*, v. 68, n. 3, p. 143-147, Mar. 2015.
Disponível em: < [https:// doi: 10.1038/ja.2014.121](https://doi.org/10.1038/ja.2014.121)>. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25227503. Acesso em 11.11.2020.

GONÇALVES-PEREIRA, J.; SILVA, N. E.; MATEUS, A.; PINHO, C.; POVOA, P. Assessment of pharmacokinetic changes of meropenem during therapy in septic critically ill patients. *BMC Pharmacology & Toxicology*, v. 15, n. 21, p. 1-7, Apr. 2014. Disponível em: < [https://doi: 10.1186/2050-6511-15-21](https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-21)>. PMID: 24731745; PMCID: PMC4006523. Acesso em 13.11.2020

IKAWA, K.; MORIKAWA, N.; SAKAMOTO, K.; IKEDA, K.; OHGE, H.; TAKESUE, Y.; SUEDA, T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics assessment of imipenem in the intraperitoneal fluid of abdominal surgery patients. *Chemotherapy*, v. 54, n. 2, p. 131-139, Feb. 2008.
Disponível em: < <https://doi.org/10.1159/000118665> >. Acesso em 13.11.2020

JARURATANASIRIKUL S, SRIWIRIYAJAN S. Comparison of the Pharmacodynamics of Meropenem in Healthy Volunteers Following Administration by Intermittent Infusion or Bolus Injection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 52, n. 3, p. 518–521, 13 ago. 2003. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg378>>.

LABORATÓRIO FLEURY. Manual de exames Laboratoriais [S.I.]: Laboratório Fleury, 2018.
Disponível em: < <https://www.fleury.com.br/medico/manuais-diagnosticos>>. Acesso em 15.11.2020

LACHIEWICZ, A. M.; HAUCK, C. G.; WEBER, D. J.; CAIRNS, B. A.; DUIN, D. V.; Bacterial infections after burn injuries: impact of multidrug resistance. *Clinical Infectious*

Diseases, v. 65, n. 12, 15, p. 2130-2136, Dec. 2017. Disponível em: < <https://doi.org/10.1093/cid/cix682>>. Acesso em 13.11.2020

MATTIOLI, F.; FUCILE, C.; DEL BONO, V.; MARINI, V.; PARISINI, A.; MOLIN, A.; ZUCCOLI, M. L.; MILANO, G.; DANESI, R.; MARCHESE, A.; POLILLO, M.; VISCOLI, C.; PELOSI, P.; MARTELLI, A.; DI PAOLO, A. Population pharmacokinetics and probability of target attainment of meropenem in critically ill patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 72, n. 7, p. 839-48, Jul. 2016. Disponível em: < <https://doi:10.1007/s00228-016-2053-x>. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27048201>. Acesso em 15.11.2020

NORBURY, C. F.; GOOCH, D.; WRAY, C.; BAIRD, G.; CHARMAN, T.; SIMONOFF, E.; VAMVAKAS, G.; PICKLES, A. The impact of nonverbal ability on prevalence and clinical presentation of language disorder: evidence from a population study. *J Child Psychol Psychiatry*, v. 57, n. 11, p. 1247-1257. Nov. 2016. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/jcpp.12573>>. Acesso em 13.11.2020

OWLIA, P.; AZIMI, L.; GHOLAMI, A.; ASGHARI, B.; LARI, A. R. ESBL – and MBL– mediated resistance in *Acinetobacter baumannii*: a global threat to burn patients. *Infez Med.*, v. 20, n. 3, p. 182-7. Sep. 2012. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. PMID: 22992558 >. Acesso em 13.11.2020

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

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

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

SILVA JÚNIOR, J. M.; KUPA, L. D. K.; OLIVEIRA, A. M. R. R.; SILVA JR., C. V.; SANTOS, S. R. C. J.; GOMEZ, D. S. Meropenem effectiveness in septic burn patients by comparison of extended infusion versus fast infusion against susceptible strains based on drug plasma measurements done in a real time. *Critical Care*, v. 21(supl. 2), p. 32, 2017a. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1706-1>>. Acesso em 12.11.2020

VAN DUIN, D.; STRASSLE, P. D.; DIBIASE, L. M.; LACHIEWICZ, A. M.; RUTALA, W. A.; EITAS, T.; MAILE, R.; KANAMORI, H.; WEBER, D. J.; CAIRNS, B. A.; NAPRAVNIK, S.; JONES, S. W. Timeline of health care-associated infections and

pathogens after burn injuries. *Am J Infect Control*. 1; v. 44, n. 12, p. 1511-1516. Dec. 2016 Disponível em: < <https://doi: 10.1016/j.ajic.2016.07.027>. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27742146; PMCID: PMC5388443>. Acesso em 12.11.2020

YANG, R. H.; RONG, X. Z.; HUA, R.; ZHANG, T. Pharmacokinetics of vancomycin and amikacin in the sub eschar tissue fluid in patients with severe burn. *Burns*, v. 35, n. 1, p. 75-79, Feb. 2009. Disponível em: < <https://doi.org/ 10.1016/j.burns.2008.05.016>>. Acesso em 11.11.2020