# UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e Análises Toxicológicas

.

Modelagem PK/PD na terapia antimicrobiana com carbapenêmico em pacientes sépticos críticos grandes queimados

"Estudo da efetividade do meropenem administrado através de infusão intermitente *versus* estendida"

Léonard De Vinci Kanda Kupa

Tese para obtenção do Título de DOUTOR

Orientador: Prof. Dr. Silvia Regina Cavani Jorge Santos

São Paulo

2019

# UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e Análises Toxicológicas

.

Modelagem PK/PD na terapia antimicrobiana com carbapenêmico em pacientes sépticos críticos grandes queimados

"Estudo da efetividade do meropenem administrado através de infusão intermitente *versus* estendida"

Léonard De Vinci Kanda Kupa

Versão corrigida

Tese para obtenção do Título de DOUTOR

Orientador: Prof. Dr. Silvia Regina Cavani Jorge Santos

São Paulo

2019

# Léonard De Vinci Kanda Kupa

Modelagem PK/PD na terapia antimicrobiana com carbapenêmico em pacientes sépticos críticos grandes queimados "Estudo da efetividade do meropenem administrado através de infusão intermitente *versus* estendida"

Comissão Julgadora da Tese para obtenção do Título de DOUTOR

Prof. Dr. Silvia Regina Cavani Jorge Santos Orientador/presidente

1	° examinador
2	examinador
3	° examinador
4	° examinador

São Paulo\_\_\_\_\_de 2019.

# 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

Kupa, Léonard De Vinci Kanda Kupa

Km Modelagem PK/PD na terapia antimicrobiana com
carbapenêmico em pacientes sépticos críticos grandes
queimados ?Estudo da efetividade do meropenem
administrado através de infusão intermitente versus
estendida? / Léonard De Vinci Kanda Kupa Kupa. São Paulo, 2019.
70 p.

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

1. Farmacocinética. I. T. II. Santos, Sílvia Regina Cavani Jorge Santos, orientador.





#### **AGRADECIMENTOS**

Tenho certeza que eu não seria nada, nem sequer chegaria aqui sem a participação de tantas pessoas especiais na minha história. O que sinto ao olhar para mim mesmo é muita gratidão que eu gostaria de expressar em algumas linhas, embora seja impossível citar todos aos que sou muito agradecido. Portanto, minha gratidão

Primeiramente a Deus, minha força, luz e graça, fonte da minha eterna alegria.

Porque Dele, por meio Dele e para Ele são todas as coisas!

À Profa Sílvia Santos, mais do que uma orientadora, uma pessoa que é para mim um exemplo marcante de superação, dedicação, convicção e persistência.

Ao Prof. David de Souza Gomez, pelas portas abertas e inúmeros conselhos, além de sua gentileza e generosidade ímpar.

À equipe da UTI dos Queimados ICHCFMUSP pela dedicação e cuidados aos pacientes e pela parceria. Sem vocês este estudo não seria possível

À minha amada, linda e preciosa esposa Marjorie Welsch Kanda por todo apoio, compreensão, amor e dedicação. Porque tu me completas perfeitamente!

Aos nossos tão amados filhos Benjamin Kazadi e Antônia Kabashi, preciosidades da nossa vida e motivos de muita alegria.

Aos meus tão amados pais Joséphine Kabashi Kalala e Léonard Kupa Kazadi (*in memoriam*), meus modelos que me inspiram tanto e que carrego em todo lugar no meu coração.

À minha grande, e amada família pelos conselhos, carinhos e todos os momentos especiais mesmo de muito longe. Amo muito vocês!

Ao meu sogro Otmar Welsch e minha *belle-mère* Liege Welsch, verdadeiros pai e mãe pelo amor e apoio inestimável junto com toda família Welsch.

À tão linda igreja de Jesus em São Paulo, uma verdadeira família à qual nem tenho palavras para expressar minha gratidão pelo amor e pela vida que flui entre nós.

À Adriana, Laila, e a todos os colegas do Laboratório de Farmacocinética Clínica pelo suporte laboratorial e por tantos momentos bons de convivência.

À banca examinadora pela prontidão e disposição em participar e contribuir com suas experiências na avaliação e crítica do nosso trabalho.

À CAPES pela concessão da Bolsa de doutorado.

A Todos que contribuíram de longe ou de perto neste trabalho e à minha pessoa até o momento, todos encontrem aqui a expressão da minha profunda gratidão.

#### **RESUMO**

KUPA, L.D.V.K. Modelagem PK/PD na terapia antimicrobiana com carbapenêmico em pacientes sépticos críticos grandes queimados. "Estudo da efetividade do meropenem administrado através de infusão intermitente versus estendida". 2019. 70f. Tese (Doutorado) — Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

O meropenem é um carbapenêmico de amplo espectro e alta potência, largamente prescrito para tratamento de infecções graves causadas por bactérias sensíveis gramnegativas em pacientes críticos internados em Unidades de Terapia Intensiva. O objetivo do presente estudo foi avaliar a efetividade do antimicrobiano em pacientes grandes queimados, recebendo a dose recomendada 1 g q8h através da infusão intermitente de 0,5 hora que ocorreu até 2014 (grupo 1) comparada a infusão estendida de 3 horas que ocorreu após esse período (grupo 2). Investigaram-se 25 pacientes sépticos de ambos os sexos (6F/19M), 26 (21-34) anos, medianas (interquartil), 70 (60-75) kg, superfície corporal total queimada (SCTQ) 35 (16-42)%, SAPS 3: 55 (45-59) e Clcr 129 (95-152) ml/min que foram distribuídos em dois grupos. Registrou-se trauma térmico pelo fogo em 19/25 e trauma elétrico no restante dos pacientes (6/25), lesão inalatória (17/25), intubação orotraqueal e a necessidade de vasopressores em 18/25 pacientes. Duas amostras de sangue foram coletadas (3ª e 5ª horas) para dosagem sérica do meropenem por cromatografia líquida no período precoce do choque séptico. A farmacocinética foi investigada pela aplicação do modelo aberto de um compartimento e a abordagem PK/PD foi realizada com base no novo índice recomendado 100% fΔT>CIM. Evidenciou-se aumento do PCR 224 (179-286) versus 300 (264-339) mg/L, p=0,0411 e neutrofilia: 12 (8-17) versus 8 (2-15) células/mm<sup>3</sup>, p=0,1404, respectivamente nos grupos de infusão estendida versus infusão intermitente. Os níveis séricos obtidos mostraram diferença significativa entre grupos (p<0,0001) tanto para o pico 21 (21-22) mg/L versus 44 (42-45) mg/L, como para o vale 7.8 (7.3-9.5) mg/L versus 3.0 (2.6-3.7) mg/L. A farmacocinética mostrouse alterada nos dois grupos frente aos dados de referência reportados em voluntários sadios. Significativa alteração ocorreu em diferentes proporções pela comparação entre os grupos relativamente à constante de eliminação 0,190 (0,157-0,211) versus 0,349 (0,334-0,382) h<sup>-1</sup>; meia-vida biológica 3,6 (3,3-4,4) versus 2,0 (1,8-2,1) h; depuração total corporal 8,6 (8,2-8,9) versus 5,3 (5,2-5,4) L/h; volume de distribuição 41,8 (39,9-44,5) versus 15,4 (14,1-16,2) L (p<0,0001). A infecção de ferida foi a mais prevalente nos dois grupos com 47% versus 38% dos isolados, sendo a Klebsiella pneumoniae, a principal enterobactéria. A abordagem PK/PD para patógenos CIM 1 a 4 mg/L mostrou cobertura até CIM 4 mg/L para a infusão estendida e até CIM 2 mg/L para infusão intermitente. Em conclusão, demonstrou-se a superioridade da infusão estendida decorrente de alterações na farmacocinética do meropenem em pacientes grandes queimados. O aumento do volume de distribuição contribuiu para o prolongamento da meia-vida e dos altos níveis de vale registrados, o justifica o impacto na cobertura antimicrobiana após infusão estendida e controle das infecções com cura desses pacientes. Palavras-chave: Meropenem, infusão estendida, choque séptico, grandes queimados, Abordagem farmacocinética-farmacodinâmica.

#### **ABSTRACT**

KUPA, L.D.V.K. **PK/PD** modelling in antimicrobial therapy with carbapenem in critically burn septic patients."Study of the effectiveness of meropenem administered by intermittent *versus* extended infusion". 2019. 70f. Thesis (Doctorate) - Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2019.

Meropenem is a broad-spectrum agent widely prescribed for the treatment of septic shock caused by gram-negative susceptible strains in critically ill patients from the Intensive Care Units. Subject of the present study was to evaluate the drug effectiveness in critically ill septic burn patients in SIRS at the early period of septic shock receiving the recommended dose of Meropenem 1 g q8h by intermittent 0.5 hour infusion or the extended 3 hour infusion. Twenty-five septic patients were: (6F/19M), 26 (21-34) years, medians (quartiles), 70 (60-75) kg, total burn body surface (SCTQ) 35 (16-42) %, SAPS 3: 55 (45-59) and Clcr 129 (95-152) ml/min. Thermal trauma was registered in 19/25 and electrical trauma in the remaining patients (6/25), inhalation injury (17/25), orotracheal intubation and vasopressor requirement in 18/25 patients. Patients were distributed in two groups on the basis of the duration of drug infusion that occurred for the patients of group 1 (1g q8h 0.5 hr) until 2014, December in the hospital. In addition, the extended 3 hours infusion occurred after that period for patients enrolled afterwards (group 2). Pharmacokinetics was investigated after blood sampling at the third (3<sup>rd</sup>) hour and the fifth (5<sup>th</sup>) hour of starting the meropenem infusion. Serum drug measurement was done by liquid chromatography. A one compartment open model was applied and kinetic parameters were estimated. PK/PD approach based on the new recommended index of drug effectiveness 100%  $f\Delta T$ >MIC was performed, on the basis on PK parameters and the minimum inhibitory concentration, PD parameter. It was demonstrated a significant difference between groups (p < 0.0001) related to the trough levels 7.8 (7.3-9.5) mg/L versus 3.0 (2.6-3.7) mg/L, respectively after extended infusion or intermittent infusion. Concerning the pharmacokinetics, it was shown profound changes on meropenem kinetic parameters in both groups of burn patients by comparison with the reference data reported in healthy volunteers. In addition, it is important to highlight that significant changes occurred also by comparison of PK data between groups of patients related to the parameters: elimination constant 0.190 (0.157-0.211) versus 0.349 (0.334-0.382) h<sup>-1</sup>; biological half-life 3.6 (3.3-4.4) *versus* 2.0 (1.8-2.1) hr; total body clearance 8.6 (8.2-8.9) *versus* 5.3 (5.2-5.4) L/hr; volume of distribution 41.8 (39.9-44.5) versus 15.4 (14.1-16.2) L. Concerning the inflammatory biomarker an increase of C-reactive protein was registered in both groups of septic patients in SIRS: 224 versus 300 mg/L, p = 0.0411, after the extended infusion versus intermittent infusion, respectively. Wound and bone were the most prevalent sites of infection in those patients of both groups. It was shown in the isolates the prevalence of Gram-negative strains 54/83 (65%) that were distributed in Enterobacteriaceae, K. pneumoniae 7/30 (23%), and Non-Enterobacteriaceae, P. aeruginosa 13/54 (24%) followed by Acinetobacter baumannii 11/54 (20%). Drug effectiveness against susceptible strains was demonstrated by PK/PD approach up to 4 mg/L over 2 mg/L, after the extended infusion or after intermittent infusion, respectively. In conclusion, the superiority of the extended infusion in septic burn patients at the earlier period of septic shock was demonstrated, once considerable increases on volume of distribution impacted the drug effectiveness of these patients. Cure was obtained by meropenem monotherapy in 22/25 patients; only three patients (3/25) received meropenem - colistine combined therapy due to Acinetobacter baumannii isolated.

**Key words:** Meropenem, infusion comparison, septic burn patients, PK/PD approach.

# LISTAGEM DE FIGURAS

Figura 1A.	Biomarcadores inflamatórios dados, individuais e populacionais	44
Figura 1B.	Biomarcadores de avaliação da função renal, dados individuais e populacionais	45
Figura 2.	Regime de dose 1g q8h após infusão intermitente e infusão estendida	47
Figura 3.	Farmacocinética do meropenem após infusão intermitente versus estendida	50
Figura 4.	Estudo microbiológico do meropenem em pacientes queimados – Total de isolados em fluídos e secreções	51
Figura 5.	Estudo microbiológico do meropenem em pacientes queimados – Estratificação das enterobactereaceas e cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52
Figura 6.	Cobertura de Meropenem 1 g q8h em pacientes queimados	53
Figura 7.	%fΔT>CIM da infusão intermitente <i>versus</i> infusão estendida após a dose 1g q8h.	54

# LISTAGEM DE TABELAS

Tabela 1.	Características demográficas de pacientes sépticos queimados	41
Tabela 2.	Perfil clínico de admissão dos pacientes queimados	42
Tabela 3.	Dose recomendada para o meropenem na terapia de pacientes sépticos após infusão estendida <i>versus</i> intermitente	46
Tabela 4.	Comparação da farmacocinética do meropenem após infusão estendida com a infusão intermitente na terapia do choque séptico	49
Tabela 5.	Análise crítica de resultados da farmacocinética e da abordagem PK/PD em pacientes sépticos recebendo meropenem através da infusão estendida	58
Tabela 6.	Análise crítica de resultados da farmacocinética e da abordagem PK/PD em pacientes sépticos recebendo meropenem através da infusão intermitente	60

# LISTAGEM DE QUADROS

Quadro 1.	Características demográficas dos pacientes sépticos	32
Quadro 2.	Características clínicas dos pacientes na admissão	34
Quadro 3.	Prescrição de meropenem aos pacientes críticos de UTI com função renal preservada	36
Quadro 4.	Análise Farmacocinética após infusões múltiplas no platô	38

#### LISTAGEM DE ABREVIATURAS E SIGLAS

 $%f\Delta T>CIM$  Porcentagem de tempo em que a fração livre do antimicrobiano

permanece no intervalo de dose acima da CIM do patógeno

τ "tau" (Intervalo de dose na terapia de doses múltiplas)

μg Micrograma
 μl Microlitro
 μM Micromolar
 μm Micrômetro

 $ASC^{ss}\tau$  Área sob a curva no estado de equilíbrio, intervalo de dose

CAPPESQ Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa

CIM Concentração inibitória mínima

CLAE Cromatografia líquida de alta eficiência

Clcr Clearance da creatinina

CL<sub>T</sub> Depuração plasmática total

F Feminino

g Grama

G Força-G (Unidade de força centrífuga relativa)

h Hora

HIV Vírus de imunodeficiência humana

IMC Índice de massa corpórea

IQ Interquartil

IRA Insuficiência renal aguda

kel Taxa de eliminação

kg kilograma

ko Taxa de infusão

L Litro

LID Limite de detecção

LIQ Limite inferior de quantificação

LN Logaritmo neperiano

M Masculino mg Miligrama min Minutos mL Mililitros mm Milímetro

mm<sup>3</sup> Milímetro cúbico

NAP Não aplicável

ND Não determinado

O<sub>2</sub> Oxigênio

°C Grau Celsius

PCR Proteína C-reativa pH Potencial hidrogênio

PK/PD Farmacocinética-Farmacodinâmica

PTA Probabilidade de atingir o alvo terapêutico

rpm Rotações por minuto

SCQT Superfície corpórea total queimada

Scr Creatinina sérica SFB Soro fetal bovino

SNC Sistema nervoso central
SUS Sistema único de saúde

 $t_{(1/2)\beta}$  Meia-vida biológica de eliminação

TBSA Total Burn Surface Area – Superficie total corpórea queimada

TCLE Termo de consentimento livre e esclarecido

tid *Time inter dose* (Intervalo de dose)

T<sub>inf</sub>. Tempo de infusão

UTI Unidade de Terapia Intensiva

UTI-Q Unidade de Terapia Intensiva - Queimados

Vd Volume aparente de distribuição

Vd<sup>ss</sup> Volume aparente de distribuição no estado de equilíbrio

WHO World Health Organization – Organização Mundial da Saúde

# SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	MEROPENEM	16
1.2	QUEIMADURAS	20
1.3	MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DO MEROPENEM	22
1.4	FARMACOCINÉTICA E ALTERAÇÕES NO CHOQUE SÉPTICO	23
1.5	MODELAGEM PK/PD	26
2	OBJETIVO DO ESTUDO	28
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
3.1	ETAPA CLÍNICA	29
3.3	ETAPA ESTATÍSTICA	38
3.4	GERENCIAMENTO DOS DADOS E ARQUIVOS	39
3.5	CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS COLETADOS	40
4	RESULTADOS	41
4.1	CASUISTICA	41
4.2	DOSE DIÁRIA, REGIME DE DOSE E NÍVEIS SÉRICOS DO MEROPENEM	43
4.3	MODELAGEM FARMACOCINÉTICA	48
4.4	ESTUDO DA FARMACODINÂMICA	51
4.5	ABORDAGEM FARMACOCINÉTICA - FARMACODINÂMICA	53
5	DISCUSSÃO	55
6	CONCLUSÃO	63
7	REFERÊNCIAS	64
8	APENDICE	i-ii

# 1 INTRODUÇÃO

#### **1.1** MEROPENEM

Meropenem é um carbapenêmico de amplo espectro lançado em 1995, derivado de tienamina, e utilizado como agente de primeira linha recomendado para terapia empírica das infecções graves nos pacientes de UTIs. Diferente de outros carbapenêmicos, a molécula do meropenem é resistente à hidrólise que ocorre a nível renal pelas dihidroxipeptidases (DHP-1), e, portanto, não requer associação com inibidores dessas enzimas tais como a cilastatin ou betamipron (FUKASWA *et al.*, 1992; SHAH & NARANG, 2004). A baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas da ordem de 2%, somada às demais propriedades físico-químicas da molécula contribuem para a distribuição ampla nos fluídos corporais e penetração mais rápida nos tecidos. A meia-vida biológica desse agente é de aproximadamente 1 hora em voluntários sadios, sendo excretado sob forma inalterada através da urina através da filtração glomerular e pela secreção tubular (ASTRAZENECA MERREM MONOGRAPH, 1996).

O mecanismo de ação consiste na ligação permanente do meropenem às proteínas ligantes de penicilina (PBPs) presentes na região periplasmática da bactéria. proteínas de natureza enzimática, transglicosilases, transpeptidases e Essas carboxipeptidases, catalisam a formação de peptídeoglicanos da parede celular. Uma vez que a formação da parede celular é um processo dinâmico simultâneo de formação e autólise; a inibição das PBPs resultará em redução no processo de formação da parede e manutenção do processo de autólise. Esta condição levará à perda da estrutura da parede celular de peptídeoglicanos com rompimento da bactéria por pressão osmótica (PAPP-WALLACE et al., 2011). Cumpre complementar a informação relativa a eventos adversos relacionados à terapia com os agentes carbapenêmicos de administração sistêmica. Apesar da maior penetração da molécula no sistema nervoso central (SNC), o meropenem está associado ao risco reduzido de neurotoxicidade comparado à combinação do imipenem-cilastatin nos pacientes com predisposição ou naqueles que entram em insuficiência renal aguda, ou ainda nos pacientes com histórico prévio de doença neurológica (PATERSON, 2000; SHAH & NARANG, 2004).

O espectro de ação antimicrobiana de meropenem estende-se aos gram-positivos, gram-negativos, aeróbios e anaeróbios. Sua indicação se refere às espécies de gram-positivos como *Staphylococcus aureus, Streptococcus spp* e *Enterococcus spp*, bem como de patógenos gram-negativos como *Enterobacteriaceae (K pneumoniae)*, e as *Não-Enterobacteriaceae como a Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter4 spp Burkholderia cepacia*, (CHANG et al., 1998; WATANABE et al., 2001).

Entretanto, a literatura já dispõe de grande número de trabalhos publicados relatando aumento da incidência de cepas resistentes ao meropenem para diversos desses patógenos nos últimos dez anos. Os principais mecanismos de resistência discutidos atualmente incluem a produção de beta-lactamases, presença de bombas de efluxo, bem como mutações que alteram a expressão e/ou a função de porinas e de PBPs; considera-se ainda a possibilidade de qualquer combinação desses mecanismos. A principal resistência de importância ao meropenem tem sido extensamente documentada atualmente na literatura relativamente a cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Acinetobacter baumannii* (PAPP-WALLACE *et al.*, 2011).

Existe atualmente uma série de controvérsias e extensa discussão relativamente à dose diária, regime de dose, bem como a melhor estratégia de infusão para o meropenem. Entretanto, deve-se considerar ainda que esse carbapenêmico é um dos agentes de escolha na terapia do choque séptico, de forma geral causado por gramnegativos, quer pós-operatório de grandes cirurgias como a de tórax e abdome, quer nos pacientes politraumatizados e nos grandes queimados de UTIs. Desta forma, deve-se ponderar quanto à prescrição do antimicrobiano relativamente à diversidade dessas populações de pacientes em estado crítico que se encontram internadas, UTIs; com destaque ainda para a consideração de diferentes perfis relativos ao quadro infeccioso, sítio de infecção e agente isolado, presença de co-morbidades, bem como as diferentes alterações fisiopatológicas que ocorrem nos pacientes em SIRS, fase precoce e fase tardia do choque séptico que impactam a farmacocinética e a farmacodinâmica. O consenso internacional recomenda hoje que todos os fatores acima enumerados são relevantes, mas a terapia adequada a cada paciente deverá ser individualizada (WILBY et al., 2017, RHODES et al., 2017). Além disso, novas estratégias têm sido estudadas para melhorar o desfecho clínico e microbiológico de pacientes sépticos em terapia com o meropenem nas UTIs. Recentemente reportou-se que a infusão estendida ou a infusão contínua poderia ser a alternativa viável na obtenção de melhores os desfechos na terapia de pacientes sépticos com infecções graves (YU et al., 2018).

Entretanto, nos países em desenvolvimento, a infusão contínua é a alternativa utilizada por não exigir bomba de infusão que aumentaria os custos da terapia. Por outro lado, grande número de trabalhos recentes reporta a superioridade da infusão estendida de agentes beta-lactâmicos hidrofílicos comparada a sua administração em *bolus* ou através da infusão rápida de 0,5 hora. Assim sendo, a infusão estendida do meropenem tem sido recomendada cada vez mais para o tratamento de infecções graves em pacientes sépticos de UTI (LAGAN *et al.*, 2014; WAELE *et al.*; 2014; DA SILVA JUNIOR *et al.*, 2017b).

Os estudos relativos à abordagem PK/PD do meropenem apontam para alterações importantes nos parâmetros farmacocinéticos, em comparação a resultados obtidos de voluntários sadios, com destaque para o aumento do volume de distribuição e da depuração total corporal, e consequência na meia-vida (GONÇALVES & PÓVOA, 2011). Semelhantemente aos demais agentes  $\beta$ -lactâmicos de menor relevância no tratamento do choque séptico, a atividade antimicrobiana do meropenem apresenta um perfil farmacocinético-farmacodinâmico tempo dependente. O índice de predição da efetividade da última recomendação e relacionado ao desfecho clínico desejado é a manutenção da concentração sérica acima da concentração inibitória, CIM do patógeno, representado por  $\%f\Delta T>MIC$ . No caso do meropenem, o desfecho favorável nos pacientes com infecções graves está relacionado ao índice  $100\%f\Delta T>MIC$  (ABDUL-AZIZ *et al.*, 2016).

A estrutura química do meropenem é ilustrada abaixo com referência às propriedades relativas à molécula.

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE MEROPENEM				
Nome IUPAC	(4R,5S,6S)-3-[(3S,5S)-5-(dimethylcarbamoyl) pyrrolidin-3-yl]sulfanyl-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid			
Fórmula molecular	$C_{17}H_{25}N_3O_5S$			
Peso molecular	383.46 g/mol			
LogP	-0.6			
Solubilidade	5.63e+00 g/L			
Conformação 2D	HO H N CH <sub>3</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> H H H CH <sub>3</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 3H <sub>2</sub> O			
Conformação 3D				

Fonte: <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Meropenem#section=3D-Conformer">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Meropenem#section=3D-Conformer</a>

#### 1.2 QUEIMADURAS

#### 1.2.1 Epidemiologia

As queimaduras representam a forma mais comum e devastadora de trauma com lesões na pele. A maior incidência é do trauma térmico, mas as queimaduras podem ser causadas também pela radiação, radioatividade, eletricidade, contato com superfície superaquecida ou ainda pelo contato com produtos químicos. As queimaduras constituem um problema de saúde pública por ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade em adultos e principalmente em crianças. A incidência anual de óbito é estimada em 180 mil casos, sendo que a grande maioria ocorre em países com população de baixa ou média renda. Com relação às lesões térmicas não fatais, as principais causas de morbidade e mortalidade se devem à hospitalização prolongada, desfiguração, desabilidade e sequelas do trauma. Os dados disponíveis nos Estados Unidos da América registram atendimento a cerca de 450 mil queimados ao ano, dos quais cerca de 40 mil pacientes necessitaram de hospitalização resultando em 3400 óbitos (WHO, 2018).

No Brasil, estima-se que ocorra em torno de um milhão de acidentes ao ano decorrentes de queimaduras, sendo que há necessidade de atendimento hospitalar em cerca de 10% destes pacientes, levando a óbito 2,5% dos casos relacionados diretamente ou indiretamente à lesão (OTHMAN *et al.*, 2010; PADUA *et al.*, 2017).

A magnitude da queimadura e o seu manejo dependem da extensão, da profundidade da área queimada e da presença de lesão nas vias respiratórias. A profundidade da queimadura determina o grau de destruição da pele, e pode ser caracterizada como de primeiro, segundo e terceiro graus com base na destruição da pele superficial, de espessura parcial ou de espessura completa.

O termo lesão de quarto grau é utilizado para descrever queimaduras que danificam estruturas mais profundas como fáscias, músculos e ossos. A lesão inalatória é causada pela inalação de fumaça tóxica ou fuligem que podem levar a um conjunto de respostas fisiológicas prejudiciais à respiração. Dentre os danos possíveis, pode-se destacar a redução de transporte mucilar que prejudica a limpeza das vias aéreas

facilitando a infecção. Além disso, a redução de produção dos surfactantes pode ocasionar colapso alveolar e atelectasia, obstrução das vias aéreas e necessidade de ventilação mecânica. A presença da lesão inalatória contribui significativamente para o aumento da morbidade e mortalidade associadas à queimadura (BITTNER *et al.*, 2015).

As alterações fisiológicas causadas por queimaduras extensas relacionadas à superfície corpórea total queimada (SCTQ) superior a 25%, somada à resposta inflamatória sistêmica terá como consequência, a instabilidade hemodinâmica, alterações na farmacocinética e na farmacodinâmica de antimicrobianos hidrofílicos. Essas alterações podem ser ainda mais agravadas pelo choque séptico e o estado crítico do paciente na UTI. A extensão, bem como a profundidade da área queimada aumenta a incidência de infecção causada por patógeno hospitalar no paciente crítico (BLANCHET et al., 2008; RONG-HUA et al., 2009; NORBORY et al., 2016).

O rompimento da integridade da barreira, a presença de escara do queimado, a hospitalização prolongada, a presença de imunossupressão, tornam o paciente grande queimado alvo fácil à colonização de bactérias e fungos. A lesão térmica constitui alvo de colonização e de proliferação bacteriana, com maior incidência de infecções causadas por patógenos hospitalares em comparação à lesão cirúrgica no pós-operatório, por exemplo. A infecção é uma das maiores complicações em grandes queimados, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes. Estima-se que 75 % da mortalidade associada à lesão térmica estejam relacionadas à presença de infecção no grande queimado em estado crítico (OWLIA *et al.*, 2012; LACHIEWICZ *et al.*, 2015; BHARWANA *et al.*, 2016).

As infecções de maior gravidade e alta mortalidade nos pacientes queimados são causadas de forma geral por patógenos Gram-negativos incluindo-se as enterobactérias. Dentre esses, destacam-se a *Pseudomonas aeruginosa* e a *Klebsiella pneumoniae* (*KPC*), principais responsáveis por óbitos decorrentes da resistência bacteriana (BAHEMIA *et al.*, 2015; VAN DUI *et al.*, 2016). Gaieske e colaboradores (2010) investigando fatores associados à mortalidade em pacientes críticos em sepse verificaram que a seleção adequada do antimicrobiano e o início precoce da terapia são associados à redução significativa da mortalidade (GAIESKE *et al.*, 2010; RHODES *et al.*, 2017).

#### 1.3 MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DO MEROPENEM

A lesão térmica altera a farmacocinética de antimicrobianos hidrofílicos de pacientes críticos de UTI em SIRS. Além disso, a alta variabilidade registrada nos processos de distribuição e eliminação desses agentes torna difícil o estabelecimento de regime de dose ajustada uma vez que a falha terapêutica ocorre a partir da administração sistêmica da dose empírica recomendada, em função dos níveis séricos inferiores aos requeridos para atingir o alvo terapêutico. O monitoramento do paciente crítico em choque séptico exige da equipe médica na UTI alterações de conduta relativas à manutenção da estabilidade do paciente através da vigilância hemodinâmica, respiratória, renal, além da vigilância infecciosa a partir do resultado das culturas. Essa alteração de conduta em tempo real estará dificultada na falta do suporte laboratorial adequado baseado nos níveis séricos do antimicrobiano e da avaliação de cobertura contra o patógeno isolado através da abordagem PK/PD (GIULIANO et al., 2010). Num programa de monitoramento de tratamento de diversos tipos de infecções com base nos níveis séricos de β-lactâmicos de pacientes internados na UTI, Roberts e colaboradores (2010) reportaram que 73% dos pacientes não atingiram o alvo terapêutico nem o desfecho clínico almejado (ROBERTS et al., 2010). Isso é um alerta de que o suporte laboratorial com base na monitorização de níveis séricos, estudo da farmacocinética, e abordagem PK/PD devem servir de guia na alteração de conduta da equipe clínica com base na sensibilidade do patógeno isolado de forma a se garantir a cura pela erradicação dos patógenos (ELLIGSEN et al., 2011). Se os níveis séricos reduzidos para o antimicrobiano circulante não são suficientes para atingir o alvo, a falha terapêutica inevitavelmente ocorrerá, e tal fato contribuirá para a erradicação de cepas susceptíveis, seleção de cepas mutantes de resistência intermediária ou ainda de cepas resistentes e multirresistentes. Assim, a medida efetiva para se evitar o aparecimento da emergência bacteriana é o acompanhamento semanal de níveis séricos do antimicrobiano e abordagem PK/PD, com a finalidade de se alcançar o desfecho clínico desejado. Ressalta-se, entretanto, que os níveis séricos desses agentes até o momento não são monitorados rotineiramente nos pacientes críticos internados nas UTIs (CARLIER et al., 2015; ABDULL-AZIZ et al., 2016).

### 1.4 FARMACOCINÉTICA E ALTERAÇÕES NO CHOQUE SÉPTICO

A farmacocinética consiste no estudo dos processos de absorção, distribuição, biotransformação, e excreção de fármacos após administração da dose extravascular ou intravascular *bolus*, infusão intermitente, estendida e contínua. Após administração sistêmica de um antimicrobiano, prevê-se que o processo cinético eliminação é de primeira ordem. Os parâmetros farmacocinéticos serão mensurados através de parâmetros modelo-dependentes como as constantes relacionadas à taxa de transferência e a respectiva meia-vida biológica; por outro lado, a depuração total corporal refere-se ao processo de eliminação, enquanto que o volume aparente de distribuição se refere à extensão da distribuição, sendo que ambas são considerados constantes cinéticas modelo-independentes. As constantes farmacocinéticas são determinadas a partir de pares de dados de concentração sanguínea do analito e os respectivos tempos de coleta de sangue em eixos cartesianos (BUIL-BRUNA *et al.* 2016).

Apesar dos parâmetros farmacocinéticos permanecerem constantes no indivíduo sadio, a alteração na farmacocinética ocorre em maior ou menor proporção nos pacientes críticos em choque séptico na UTI, em função do quadro clínico e da gravidade da infecção. A farmacocinética de agentes hidrofílicos no paciente séptico se encontra alterada em maior proporção do que para os agentes lipofílicos. Isso diz respeito à distribuição desses agentes para os tecidos que é geralmente restrita ao espaço extracelular. Desta forma, a concentração sérica do antimicrobiano se reduzirá sempre que aumentar o extravasamento do fluído do compartimento circulatório para o fluido extracelular. Adicionalmente, ressalta-se que os agentes hidrofílicos β-lactâmicos são eliminados fundamentalmente através da via renal pela filtração glomerular e secreção tubular ativa. Então, flutuações na função renal, como as registradas para os pacientes em choque séptico em SIRS pós-trauma ou ainda no pós-operatório de grandes cirurgias, podem alterar a depuração renal desses agentes com consequência nos níveis séricos impactando a cobertura do antimicrobiano (ROBERTS &LIPMAN, 2009; BLOT et al., 2014).

#### 1.4.1 Aumento do volume de distribuição

O choque séptico é caracterizado por vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e edema (HOSEIN et al., 2011). Adicionalmente, as endotoxinas liberadas por bactérias ou fungos durante o processo infeccioso estimulam a liberação de biomarcadores que interagem com o endotélio vascular resultando na vasoconstrição ou na vasodilatação, podendo levar ao aumento da permeabilidade capilar ou à lesão endotelial (ROCK et al., 2010; CHEN et al., 2018). Em consequência disso ocorre o extravasamento de fluido do compartimento intravascular para o espaço intersticial com formação de edema. A somatória do edema e administração intravascular de fluidos contendo cristalóides resulta no aumento no volume total de água corporal contribuindo no acréscimo do volume aparente de distribuição (Vdss) com consequente redução nos níveis séricos de antimicrobianos hidrofílicos. O aumento desse parâmetro é particularmente importante para os β-lactâmicos que, em condições de normalidade fisiológica descritas em voluntários sadios, apresentam valores muito mais inferiores do que os resultados obtidos de pacientes críticos em choque séptico. Todas essas alterações na farmacocinética de antimicrobianos são esperadas nesses pacientes decorrentes do estresse fisiológico durante o choque séptico (GONÇALVES-PEREIRA et al., 2014; SANTOS et al., 2015).

#### 1.4.2 Depuração total corporal de antimicrobianos hidrofílicos

A hipotensão é muito comum e de alta incidência em pacientes críticos, sendo que a administração intravascular de fluídos contendo cristalóides, terapia de primeira escolha é associada ao uso de vasopressores nos casos de hipotensão refratária à reposição de fluídos. Como consequência, ocorre o aumento do índice cardíaco, aumento da perfusão renal e da taxa de filtração glomerular, ocasionando aumento da depuração total corporal e da eliminação de antimicrobianos hidrofílicos (HOBBS *et al.*, 2015; CARRIÉ *et al.*, 2018; JACOBS *et al.*, 2018).

Em casos de hospitalização prolongada e piora do quadro clínico do paciente, pode ocorrer disfunção cardíaca, hepática e renal com a instalação da

perda progressiva das funções levando à falência múltipla de órgãos. Ressalta-se em particular, a disfunção renal com grande impacto na farmacocinética de antimicrobianos hidrofílicos que está relacionada à redução da capacidade de depuração total corporal. Na disfunção renal incluem-se a insuficiência renal aguda (IRA) e a insuficiência renal crônica (IRC), que pode evoluir com perda da função e a necessidade de terapia de reposição renal (TRR). A insuficiência renal aguda (IRA) é uma complicação frequente nos pacientes em choque hipovolêmico na UTI, e mais particularmente em quadros de choque séptico (ZARBOCK *et al.*, 2014; ALOBAIDI *et al.*, 2015; POSTON *et al.*, 2019).

#### 1.4.3 Ligação às proteínas plasmáticas

Outro fator que pode alterar a farmacocinética e influenciar tanto o volume aparente como a depuração total corporal de antimicrobianos é a capacidade de se ligar às proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas é uma importante propriedade dos fármacos já, que apenas a forma livre desses agentes é responsável pela efetividade. Por isso, qualquer alteração quer na concentração das proteínas no plasma ou no número de sítios disponíveis para esta ligação, terá repercussão na extensão da distribuição e, portanto, diretamente na efetividade do antimicrobiano. No paciente crítico de UTI em choque séptico, frequentemente se registram episódios de hipo- ou hiper-albuminemia uma vez que foi reportado anteriormente que mais de 40% dos pacientes admitidos na UTI apresentam concentrações de albumina sérica inferiores a 25g/L (YIN *et al.*, 2018; BARRES *et al.*, 2019). Convém ressaltar que a albumina constitui a principal proteína sérica ligante de fármacos.

Uma vez que a meia-vida é diretamente proporcional ao volume de distribuição e variando na razão inversa à depuração total corporal; então, acréscimos no volume de distribuição estão associados ao prolongamento da meia vida, assim como a decréscimos na depuração plasmática. Por outro lado, o aumento da depuração total corporal causará encurtamento da meia-vida. Portanto, pode-se afirmar que a meia-vida dos antimicrobianos hidrofílicos é afetada pelo quadro clínico dos pacientes críticos, com possível consequência nas concentrações séricas

desses agentes, exigindo ajuste da posologia nesses casos.

#### 1.5 MODELAGEM PK/PD

A abordagem PK/PD permite a descrição quantitativa da relação dose-exposição-resposta pela associação do perfil farmacocinético, baseado na curva de decaimento sérico da concentração no decurso do tempo após administração da dose, com a intensidade da resposta observada, mensurada através da farmacodinâmica. Sendo assim, o resultado da definição do modelo PK/PD leva à descrição completa dos efeitos desejados e não desejados em relação ao tempo, decorrente de determinado regime de dose numa população de estudo. Os modelos PK/PD podem ser preditivos e/ou descritivos dos efeitos da farmacodinâmica no decurso do tempo. Os modelos preditivos, quando desenvolvidos adequadamente, podem ser usados para orientar os regimes de doses iniciais bem como ajustes de dose em populações especiais. Podem igualmente adicionar evidência na certeza de uma decisão, o que promove uma compreensão melhor do desfecho relacionado aos benefícios clínicos (MILLER *et al.*, 2015; ONUFRAK *et al.*, 2016).

A predição da eficácia para os antimicrobianos em termos de cobertura do agente contra os patógenos susceptíveis considera o perfil farmacocinético relacionado ao paciente e o perfil farmacodinâmico relacionado ao patógeno numa abordagem farmacocinética-farmacodinâmica. Essa abordagem varia de acordo com a classe do antimicrobiano, e neste caso, a aplicação da modelagem PK/PD permitirá correlacionar o perfil farmacocinético do antimicrobiano (medida *in vivo*) com a sensibilidade do microrganismo a esse antimicrobiano, representada pela concentração inibitória mínima – CIM (medida *in vitro*), para obtenção do índice de predição da efetividade antimicrobiana ao patógeno. Existem basicamente cálculos que devem ser considerados para os três índices de predição de efetividade para antimicrobianos e antifúngicos, sendo a efetividade dependente do tempo (1), dependente da concentração máxima (2) ou ainda dependente da concentração e do tempo (3) conforme descrito por Rybak (2006).

(1) Dependente do tempo em que o nível sérico permanece acima da concentração inibitória mínima do patógeno (%T>CIM);

- (2) Dependente da razão do pico sérico no platô e a CIM do patógeno (Css max/CIM);
- (3) Dependente dos níveis séricos no decurso do tempo, expresso através da razão da área sob a curva e a CIM do patógeno  $ASC_{\tau}^{ss}/CIM$ .

# 2 OBJETIVO DO ESTUDO

Avaliar a efetividade de meropenem em pacientes sépticos grandes queimados, UTI-Q, recebendo a dose diária recomendada, através da comparação entre a infusão intermitente (0,5 hora) e a infusão estendida (3 horas) com base no monitoramento sérico, estudo das alterações da farmacocinética na fase precoce do choque séptico, seguido da estimativa do índice de predição de efetividade baseado na abordagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD).

# 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 ETAPA CLÍNICA

#### 3.1.1 Aspectos éticos

O presente protocolo foi inserido na Plataforma Brasil sob registro FR-334822R e aprovado pelos comitês de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas – FMUSP, Protocolo 2009-069/emenda 2015-069 CAPPESQ-HCFMUSP (Anexo I) e da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Protocolo 554 (Anexo II). O termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) foi obtido do representante legal de cada paciente incluído no estudo (Anexo III). O representante legal de cada paciente foi 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. Colheu-se a assinatura do termo pelo representante legal de cada paciente e do pesquisador, sendo cada TCLE arquivado na documentação do projeto de estudo no Arquivo de Documentação Médica.

#### 3.1.2 Casuística

#### **3.1.2.1** Desenho do estudo

Trata-se de um ensaio clínico (estudo aberto) que se desenvolveu em três etapas, sendo a Etapa 1- Clínica, Etapa 2 - Analítica e Etapa 3 - Estatística. A etapa clínica consistiu na obtenção do TCLE seguida da alocação de cada paciente em choque séptico causado por patógeno hospitalar com indicação de terapia sistêmica com o meropenem. Esses pacientes grandes queimados após admissão no hospital se encontravam internados na Unidade de Terapia Intensiva de Queimados da Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras localizada no 8º andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A medicação antimicrobiana foi prescrita pela equipe médica, administrada através de bomba de infusão, e a coleta seriada de sangue foi realizada no intervalo de dose após atingir o estado de equilíbrio ou no platô.

O sangue foi mantido em geladeira durante a realização das coletas e transportado com a cópia da documentação exigida de cada paciente incluído no

protocolo de estudo (prescrição e evolução médicas relativas ao dia da coleta de sangue) para o Centro de Farmacocinética Clínica - Laboratório Bioanalítico para quantificação do meropenem sérico através da cromatografia líquida de alta eficiência seguido do estudo farmacocinético e da abordagem farmacocinética-farmacodinâmica no Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, campus da capital.

#### 3.1.2.2 Pacientes

O presente protocolo foi desenhado para avaliação da efetividade da terapia antimicrobiana com o meropenem no regime de dose de 1g q8h no período precoce do choque séptico, pela comparação de infusão estendida de 3 horas com a infusão intermitente de 0,5 hora. O período precoce do choque séptico refere-se às primeiras 48 horas da confirmação da sepse com base nas informações descritos no item 3.13. O tamanho amostral de 20 pacientes foi determinado através do software Power & Sample Size Calculation (versão 3.0.43 38-42), utilizando como parâmetros para o cálculo: alfa de 0,05; poder do teste de 80%, a partir da média da área sob a curva e o desvio padrão da média obtidos de resultados farmacocinéticos publicados anteriormente para agentes carbapenêmicos em grandes queimados (GOMEZ *et al.*, 2015).

Incluíram-se no protocolo de estudo 25 pacientes sépticos grandes queimados adultos, de ambos os sexos e de função renal preservada, na vigência de SIRS, no período entre janeiro de 2014 e dezembro de 2018. Os pacientes incluídos no protocolo tiveram indicação de meropenem sistêmico na dose atualmente recomendada no hospital de 3 g diários, no regime de dose de 1 g q8h, infundida por bomba. Os pacientes foram alocados em dois grupos de acordo com o tempo de infusão sendo que no grupo 1, os pacientes receberam o meropenem pela infusão estendida de 3 horas (n=13) e no grupo 2, pela infusão intermitente de 0,5 hora (n=12). A alocação dos pacientes em cada grupo se deu pela estratégia de infusão em vigor na UTI-Q no momento da inclusão do paciente no estudo. Desta forma, os pacientes internados até dezembro de 2014 receberam a infusão intermitente de 0,5h, e os pacientes internados posteriormente a esse período receberam a infusão estendida de 3 horas. Adicionalmente, ressalta-se que todos os pacientes incluídos no protocolo foram avaliados semanalmente durante a

terapia antimicrobiana/internação na UTI-Q relativamente aos níveis séricos e abordagem PK/PD, até o desfecho clínico quanto à necessidade ou não de ajuste do regime de dose ou então pela indicação do de-escalonamento do meropenem. Todos os pacientes incluídos finalizaram o estudo.

#### 3.1.3 Critérios de inclusão

- Pacientes críticos queimados, de ambos os sexos, adultos internados na UTI-Q
- Terapia antimicrobiana na suspeita de sepse após 48 horas sem melhora do quadro
- Sepse confirmada e infecção documentada por patógeno hospitalar
- Sinais e sintomas clínicos compatíveis com infecção, com necessidade de introdução de pelo menos um antimicrobiano sistêmico após 72 horas da admissão
- Indicação de terapia sistêmica para um agente carbapenêmico
- Pacientes apresentando no mínimo dois dos seguintes sinais e sintomas indicação para
  o uso empírico de antimicrobianos em terapia sistêmica conforme a recomendação
  do Guia de Utilização de Antimicrobianos e Recomendações para a Prevenção de
  Infecções Hospitalares, HCFMUSP, edições 2016-2018 e 2018-2020:
  - 1. Leucopenia ou leucocitose
  - 2. Aumento de Proteína C reativa (PCR)
  - 3. Aprofundamento do grau da queimadura da lesão térmica
  - 4. Hipertermia (>38,5° C) ou hipotermia (<36°C)
  - Instabilidade hemodinâmica, necessidade de droga vasoativa após correção hidroeletrolítica
  - 6. Celulite

# CASUÍSTICA E MÉTODOS

Infusão 3hs n=13	Gênero M:1 F:0	Idade anos	Peso kg	IMC kg/m <sup>2</sup>
#1	1	24	70	23,9
#2	1	35	63	21,8
#3	1	19	70	23,9
#4	0	24	51	19,9
#5	0	44	51	18,7
#6	1	26	80	22,2
#7	1	24	75	24,5
#8	0	18	60	23,4
#9	1	34	67	21,9
#10	1	54	70	22,9
#11	1	28	85	27,8
#12	1	42	54	20,1
#13	1	39	80	27,7
nfusão 0,5 hs	Gênero	Idade	Peso	IMC
n=12	M:1 F:0	anos	kg	kg/m <sup>2</sup>
#1	1	24	50	17,3
#2	0	20	67	21,7
#3	1	34	75	26,0
#4	0	21	62	22,8
#5	1	33	73	23,8
#6	1	19	59	20,9
#7	1	31	90	29,7
#8	1	30	70	22,9
#9	1	25	86	26,5
#10	1	20	69	23,3
#11	0	30	60	23,4
#12	1	21	73	23,8

#### 3.1.4 Critérios de exclusão

- •Paciente gravemente neutropênico (contagem absoluta de neutrófilos inferior à 500 células/mm³) no período de estudo devido à quimioterapia prévia ou planejada ou ainda no paciente com HIV apresentando contagem de CD4 inferior a 200 nos últimos seis meses.
- Mulheres grávidas ou nutrizes
- Hipersensibilidade conhecida ou intolerância aos medicamentos do estudo ou aos excipientes da formulação.
- Pacientes com disfunção renal (Cl<sub>Cr</sub><50 mL/min) ou terapia de reposição renal.

As características dos pacientes individuais incluídos no protocolo de estudo se encontram reunidas nos quadros (1-2), incluindo-se dados demográficos (Quadro 1), o perfil clínico de cada paciente na admissão (Quadro 2).

#### 3.1.5 Local do Estudo - Unidade de Terapia Intensiva de Queimados

A etapa clínica foi desenvolvida na Unidade de Terapia Intensiva de Grandes Queimados, Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras HCFMUSP, 8º andar do Instituto Central, *situ* à Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 225. A etapa analítica e a etapa estatística foram realizadas no Centro de Farmacocinética Clínica, Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo no Bloco 13B 1º piso, Avenida Professor Lineu Prestes 580.

Qua	dro 2 – (	Caracter	ísticas clín	nicas dos p	pacientes	na admis	ssão	
Infusão 3 hs	SAI	PS 3	S	SCTQ (%	)	LI	T	- E
Pacientes n=13	<57	>57	Até 20	21-40	>40	1	1	1
#1		61,0			54,0	1	1	0
#2		62,0	7,0			0	0	1
#3		58,0		34,8		0	0	1
#4		61,0		38,5		1	1	0
#5		59,0	15,5			1	1	0
#6	42,0			30,0		1	1	0
#7	30,0		10,5			1	1	0
#8	24,0			33,0		0	1	0
#9		58,0	12,8			1	0	1
#10	56,0			39,0		1	0	1
#11	49,0				47,0	1	1	0
#12		62,0		38,0		0	1	0
#13	55,0		12,0			0	0	1
Infusão 0,5 h	SAI	PS 3	S	SCTQ (%	)	LI	T	- E
Pacientes n=12	<57	>57	Até 20	21-40	>40	1	1	1
#1		61		35		1	1	0
#2	53				42	1	1	0
#3	55				65	1	1	0
#4	55			27		1	1	0
#5	24		3			0	0	1
#6	54		16			1	1	0
#7		63			55	1	1	0
#8	53			30		0	1	0
#9	45				43	1	1	0
#10	48			30		0	1	0
#11	45				42	1	1	0
#12	39			37		0	1	0

**Abreviaturas** – SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score*; SCTQ: superfície corpórea total queimada; LI: lesão inalatória; T: trauma térmico; E: trauma elétrico

# 3.1.6 Coleta de dados demográficos, clínicos na admissão e a captura de dados do perfil laboratorial

Os dados demográficos considerados para cada paciente incluído no estudo foram: idade, gênero, peso real e peso ideal, altura, índice de massa corpórea e superfície corporal. Registraram-se os dados clínicos do paciente na admissão da UTI-Q, informações relativas ao paciente pós-queimadura, descrição da ocorrência e a causa do trauma, história prévia social e familiar incluindo a história médica anterior e co-morbidades. Registraram-se ainda os dados relativos à queimadura como a superfície corpórea total queimada (SCTQ%), tipo de queimadura (térmica ou elétrica), presença de lesão inalatória (LI), bem como o escore de gravidade na admissão (SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score). Complementarmente, avaliou-se ainda se houve a necessidade ou não de intubação orotraqueal, uso de vasopressores como a noradrenalina isolada ou em associada à vasopressina.

Realizou-se a captura de dados laboratoriais da rotina diária realizada na Divisão de Laboratório Central (DLC), Instituto Central do HCFMUSP no dia da coleta de sangue para dosagem sérica de analito, estudo das alterações da farmacocinética e avaliação da cobertura do antimicrobiano contra os patógenos hospitalares isolados de sangue, fluidos e secreções dos pacientes incluídos.

Ressalta-se que a dosagem sérica do meropenem e a cobertura do antimicrobiano foram realizadas na fase precoce do choque séptico, e semanalmente até o desfecho clínico, isto é, a cura da infecção com registro de alta ou óbito do paciente internado na UTI-Q; assim, as dosagens séricas foram realizadas e os resultados emitidos em tempo real para a Equipe Médica da UTI-Q durante a terapia antimicrobiana nas fases precoce e na tardia do choque séptico. Registrou-se a evolução clínica de cada paciente durante a terapia do choque séptico, bem como todas as alterações de conduta da equipe médica (clínico-cirúrgica) que ocorreram no período. Ressalta-se que durante o período do paciente na UTI-Q, a creatinina sérica foi diariamente monitorada e o *clearance* da creatinina estimado pelo método de Cockroft-Gault através da equação abaixo referida.

#### Equação de Cockroft-Gault para estimativa do clearance da creatinina

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

Onde,

Scr: creatinina sérica mg/dl

F: fator de multiplicação relacionado ao gênero (M:1 F:0,85)

#### 3.1.7 Medicação, regime de dose e administração de antimicrobiano

A prescrição, bem como a administração sistêmica do meropenem aos pacientes incluídos no protocolo obedeceu ao protocolo anteriormente instituído pelo Grupo de Controle de Infecções Hospitalares (GCIH) 2013, que foi alterado na versão 2015-2017 conforme descrito no "Guia de Utilização de Antimicrobianos e Recomendações para a Prevenção de Infecções Hospitalares do HCFMUSP", Quadro 3.

Quadro 3 - Prescrição de Meropenem aos pacientes críticos de UTI com função renal preservada					
Dose diária	Regime de dose	Infusão em bomba			
3 g	1 g 3x dia	Intermitente (0,5 h) Estendida (3 h)			

#### 3.1.8 Coleta seriada de sangue e encaminhamento ao Laboratório Bioanalítico

Efetuou-se a coleta de duas amostras sanguíneas (2 mL cada/tubo gel) de cateter venoso central pela enfermeira ou pelos médicos intensivistas, sendo a primeira coleta realizada ao término da infusão, na 3ª hora e a segunda na 5ª hora. Os tempos de coleta foram estrategicamente programados considerando, por um lado, a rotina da equipe da enfermagem, e por outro lado, prevenindo coletas durante a infusão ou coletas muito perto do fim do intervalo de dose, tendo em vista o risco de perder a coleta por eventuais intercorrências no paciente ou na rotina da UTI-Q. As amostras foram devidamente identificadas com etiquetas geradas com código de barras. Cada etiqueta

continha informação relacionada ao paciente (nome, idade, sexo, data de nascimento, nº atendimento, clínica, andar/nº leito, convênio/SUS, número de registro/RGHC) internado na Unidade. Além da informação impressa na Etiqueta, a equipe de enfermagem da UTI-Q registrou o horário exato da coleta de sangue realizada para cada paciente incluído no protocolo no seguimento laboratorial.

O número de alocação do paciente na Unidade Analítica e a numeração em ordem seqüencial das matrizes por ordem de coleta de sangue foram acrescentados no Laboratório Bioanalítico, por ocasião do transporte do sangue do hospital e a entrada no laboratório. As amostras foram mantidas sob refrigeração (5-8°C) até o transporte das matrizes do hospital HCFMUSP para a FCF USP. A documentação que acompanhou o transporte das matrizes foi constituída por impressos de cada paciente da UTI-Q relativos à prescrição médica e à evolução clínica do dia da coleta de sangue para a realização da dosagem sérica de meropenem, bem como o resultado impresso dos exames laboratoriais realizados de rotina no DLC que foram capturados da network Intranet - HCMED.

No laboratório foi dada a entrada das amostras de sangue para dosagem sérica de meropenem no Livro de Registro de Dosagem Sérica de Antimicrobianos - Antifúngicos. O soro foi obtido através de centrifugação em 2800 g, 15 minutos e as matrizes de soro devidamente identificadas foram armazenadas em congelador (-20° C) nó dia que precedeu a realização das dosagens no Laboratório Bioanatítico. As matrizes foram descongeladas no momento da realização do ensaio de quantificação do analito empregando a cromatografia líquida de alta eficiência com detecção ultravioleta detalhada no APENDICE – Item 3.2 ETAPA ANALÍTICA.

A partir do monitoramento sérico do meropenem de periodicidade semanal, realizou-se a modelagem farmacocinética seguida da avaliação da cobertura do antimicrobiano pela abordagem farmacocinética-farmacodinâmica para os pacientes em terapia do choque séptico de forma a se justificar a alteração de conduta da equipe clínica com base no suporte laboratorial.

### 3.3 ETAPA ESTATÍSTICA

## 3.3.1 Modelagem farmacocinética

Após a quantificação dos níveis séricos de meropenem, aplicou-se o modelo aberto de um compartimento para a realização da modelagem farmacocinética. Determinaram-se os parâmetros relativos à eliminação que foram caracterizados pela taxa de eliminação, meia vida biológica, depuração total corporal. A medida da extensão da distribuição foi estimada através do volume aparente de distribuição. Complementarmente, determinou-se a área sob a curva, uma variável dose-dependente, obtida pela integração ponto a ponto no intervalo de dose pelo método dos trapezoides. No quadro 4 são descritos os parâmetros e unidades, bem como as equações para cálculo de cada parâmetro estimado.

Quadro 4 - Análise Farmacocinética após infusões múltiplas						
Parâmetro	Unidade	Equação				
Taxa de infusão	ko (mg/h)	Dose/T <sub>infusão</sub>				
Taxa de eliminação	kel (h <sup>-1</sup> )	$(LnC_1-LnC_2)/(T_1-T_2)$				
Meia vida biológica	$t_{(1/2)\beta}$ (h)	0,693/kel				
Área sob a curva	$ASC_{\tau}^{ss}$ (mg.h/L)	Trapezóides (integração ponto-ponto)				
Depuração total corporal	CL <sub>T</sub> (L/h)	Dose tid/ $ASC_{\tau}^{ss}$				
Volume aparente de distribuição	Vd <sup>ss</sup> (L)	$Dose/(kel \ .ASC_{\tau}^{ss})$				
<b>Abreviaturas:</b> t <sub>(1/2)β</sub> : meia vida biológica; CL <sub>T</sub> : depuração total corporal; Vd <sup>ss</sup> : volume aparente de distribuição. <b>Fonte:</b> PK <i>Solutions v. 2.0 Noncompartmental Data Analysis</i> (Summit, USA)						

#### 3.3.2 Abordagem farmacocinética- farmacodinâmica (PK/PD)

A abordagem farmacocinética-farmacodinâmica ou análise PK/PD permite estimar o índice para predição da efetividade a partir da correlação entre um ou mais parâmetros farmacocinéticos (medida *in vivo*) com um parâmetro farmacodinâmico (medida *in vitro*). O índice de predição de efetividade para o meropenem está baseado em 100% fΔT>CIM, percentual do intervalo de dose em que a concentração da fração livre permanece acima da concentração inibitória mínima do patógeno. Considerou-se as cepas sensíveis ao meropenem na faixa de CIM: 0,25-4 mg/L constante no *Clinical Laboratory Standards Institute - CLSI database*.

O valor recomendado deste índice para os agentes carbapenêmicos, visando a garantia da erradicação dos patógenos sensíveis e cura da infecção nos pacientes foi inicialmente estabelecida na década de 90 como sendo  $40\%f\Delta T$ >CIM, porém foi substituído pelo valor de 60%  $f\Delta T$ >CIM em 2017, e mais recentemente fixado em  $100\%f\Delta T$ >CIM.

### 3.3.3 Estudo populacional e análise estatística

Os programas *Excel*\_2007 (Microsoft Corporation, USA) e *GraphPad Prisma* v.5.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) foram utilizados nos cálculos, organização dos dados individuais obtidos e populacionais, bem como na representação gráfica e tratamento estatístico, para efeito de comparação entre grupos. Aplicou-se estatística não paramétrica e p<0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os dados relacionados às características demográficas da população de pacientes, os dados da farmacocinética e os que dizem respeito à abordagem PK/PD foram expressos como medianas, interquartis.

#### **3.4** GERENCIAMENTO DOS DADOS E ARQUIVOS

Os prontuários médicos dos pacientes, resultados de exames de qualquer natureza, e TCLE foram considerados "documentos-fonte", de onde foram retirados os dados para o estudo. Todos os documentos-fonte são de posse do paciente e ficaram disponíveis no prontuário médico na UTIQ durante a permanência do paciente. Após

alta ou óbito, os prontuários ficaram retidos e arquivados no arquivo médico do HCFMUSP, sob responsabilidade do mesmo de acordo com a legislação médica vigente. O documento-fonte serve para comprovar a existência dos sujeitos da pesquisa. O banco de dados gerado no estudo incluiu documentos, relatórios, e qualquer outro documento criado para o protocolo ou alimentado com dados do estudo como tabelas, figuras e arquivos gráficos foram arquivados (via original ou cópia, conforme aplicável), em local seguro no Centro de Farmacocinética Clínica, Depto Farmácia, FCF-USP, por tempo indeterminado, de forma a garantir a rastreabilidade dos dados.

#### 3.5 CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS COLETADOS

Através da assinatura do TCLE, o paciente, ou responsável legal, atesta que tem ciência de que os dados coletados a partir de sua participação poderão ser tornados públicos. Porém, como preconiza a legislação inicial de pesquisa clínica no país (Resolução CNS 196/96) alinhada à última harmonização "ICH E7- Good Clinical Pratice Integrated Addendum to ICH E6 (R1) n.1, março 2018" os pacientes envolvidos no protocolo de estudo, foram identificados através de suas iniciais e por seu código numérico de alocação no protocolo. A identidade de cada paciente envolvido no estudo foi mantida sob sigilo.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CASUÍSTICA

Incluíram-se vinte e cinco pacientes grandes queimados da UTI-Q no estudo. Essa população de pacientes foi estratificada em dois grupos, sendo que 12 pacientes receberam infusão intermitente (0,5 hora) e os outros 13 pacientes receberam infusão estendida (3 horas). As características demográficas dos pacientes críticos incluídos no protocolo de estudo se encontram descritas na Tabela 1; enquanto que o perfil de admissão é descrito na Tabela 2.

Tabela 1 – Características demográficas de pacientes sépticos queimados

Parâmetro	n=25	Infusão 3 hs	Infusão 0,5 h	Estatística	
		n=13	n=12	P<0,05	
Gênero	19M/6F	10/3	9/3	1.000*	
Idade	anos	28	24	0.1817	
		(24-39)	(20-30)		
Peso	kg	70	70	0.8273	
		(60-75)	(62-74)		
Índice de massa	kg/m <sup>2</sup>	23	23	0.7647	
corpórea		(22-24)	(23-24)		

**Estatística** - Prism v. 5.0 GraphPad software, Mann Whitney, medianas (interquartil); Teste Exato de Fischer \*. significância p<0.05

Tabela 2 – Perfil clínico de admissão dos pacientes queimados

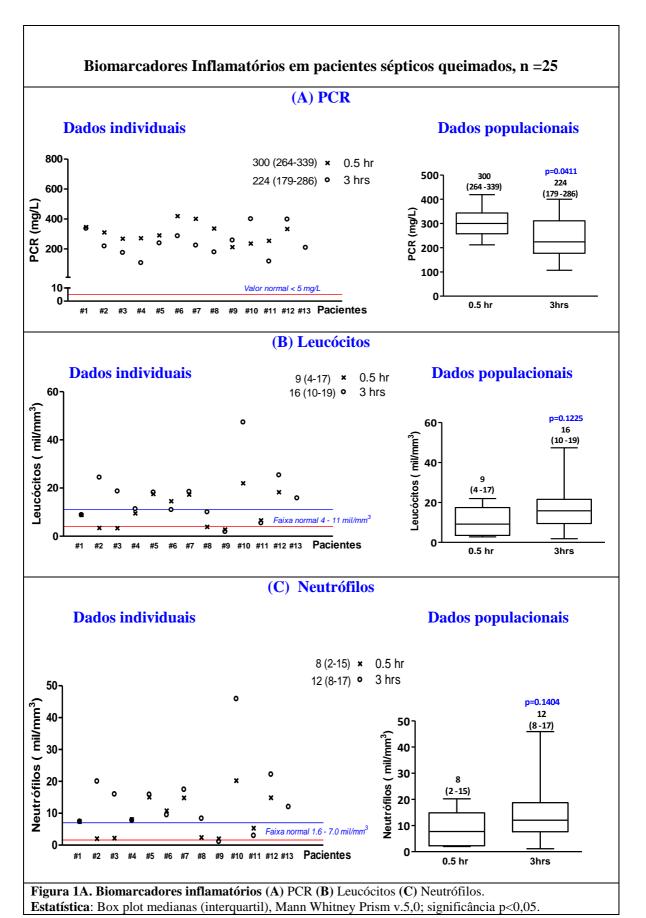
Parâmetro	âmetro n=25 Infusão 3 hs Infusão 0,5 h		Estatística	
		n=13	n=12	P<0,05
SAPS 3<57	16/25	6/13	10/12	0.0968*
		46 (33-54)	51 (45-54)	0.8274
SAPS 3>57	9/25	7/13	2/12	0.0968*
		61 (59-62)	62 (62-63)	0.2931
SCTQ %	25/25	33 (13-39)	36 (29-42)	0.3407
SCTQ	7/25	5/13	2/12	0.3783*
Até 20%		12 (11-13)	10 (6-13)	1.0000
SCTQ	11/25	6/13	5/12	0.1055*
21-40%		36 (33-38)	30 (30-35)	1.0000
SCTQ	7/25	2/13	5/12	0.2016*
> 40%		51 (49-52)	43 (42-55)	0.8454
Lesão Inalatória	16/25	8/13	8/12	0.6728*
Térmico	19/25	8/13	11/12	0.1602*
Elétrico	5/25	5/13	1/12	0.1602*

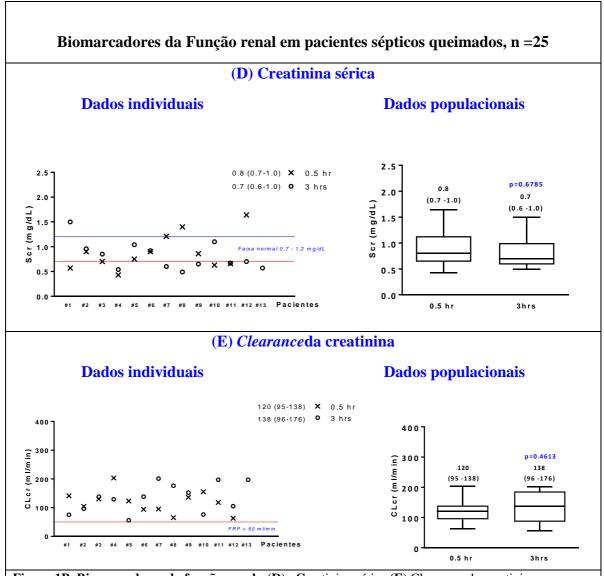
**Estatística** - Prism v. 5.0 GraphPad software, Mann Whitney, medianas (interquartil); Teste exato de Fischer\*. significancia p<0.05

O perfil laboratorial relativo aos biomarcadores inflamatórios e da função renal são realizados na rotina diária estabelecida para os pacientes das UTIs do hospital. Os resultados laboratoriais realizados na Divisão de Laboratório Central (DLC) do hospital foram capturados da network Intranet HCMED na mesma data da coleta de sangue relativa à dosagem sérica do meropenem de cada paciente investigado, no período precoce do choque séptico. Os resultados individuais e populacionais obtidos são ilustrados para os biomarcadores inflamatórios na Figura 1A, e para os marcadores da filtração glomerular renal na Figura 1B.

### 4.2 DOSE DIÁRIA, REGIME DE DOSE E NÍVEIS SÉRICOS DO MEROPENEM

A dose diária e o regime de dose recomendados foram de 3 g ao dia, 1g q8h infundida em dois grupos de pacientes, sendo a infusão estendida de três horas realizada no grupo 1 e a infusão intermitente de meia hora no grupo 2. A estatística não paramétrica não evidenciou diferença entre grupos com relação à dose diária e ao regime de dose recomendados; entretanto, evidenciou-se diferença entre grupos para o pico do meropenem sérico, uma vez que na infusão estendida registrou-se 21mg/L *versus* 44 mg/L obtido após a infusão intermitente. Em contrapartida, o vale sérico do meropenem registrou acréscimo significativo após a infusão estendida em comparação à infusão intermitente (7,8 mg/L *versus* 3,0 mg/L, respectivamente) Tabela 3, figura 2.



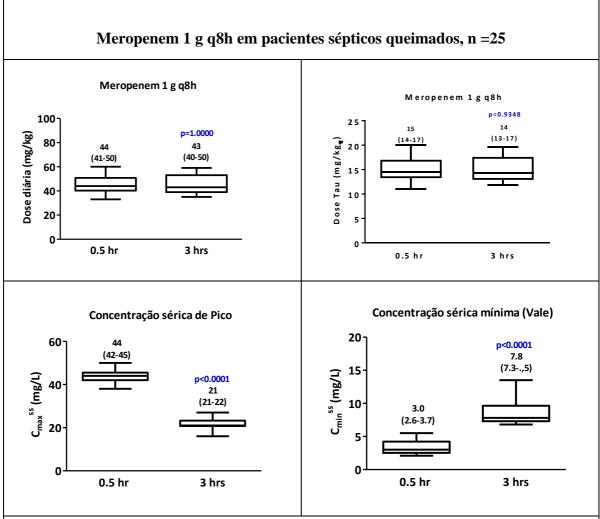


**Figura 1B. Biomarcadores da função renal - (D)** Creatinina sérica **(E)** Clearance da creatinina. **Estatística:** Box plot medianas (interquartil), Mann Whitney Prism v.5,0; significância p<0,05.

Tabela 3 – Dose recomendada para o meropenem na terapia de pacientes sépticos após infusão estendida *versus* intermitente

Parâmetro	n=25	Infusão 3hs n=13	Infusão 0,5h n=12	Estatística p<0,05
Dose	mg/kg dia	43 (40-50)	44 (41-50)	0,8916
Dose tau	mg/kg dose	14 (13-17)	15 (14-17)	0,9348
Pico	mg/L	21,0 (21,0-22,0)	44,0 (42,0-44,5)	0,0001
Vale	mg/L	7,8 (7,3-9,5)	3,0 (2,6-3,7)	0,0001

**Estatística:** medianas (interquartil), Mann Whitney Prism v.5,0; significância p<0,05.



**Figura 2.** Regime de dose 1g q8h após infusão intermitente (0,5 hr) e infusão estendida (3,0 hrs): **(A)** Dose diária **(B)** Dose tau **(C)** Pico sérico **(D)** Vale sérico. **Estatística:** medianas (interquartil), Mann Whitney Prism v.5,0; significância p<0,05.

### 4.3 MODELAGEM FARMACOCINÉTICA

Os valores de referência para os parâmetros farmacocinéticos do meropenem após infusão estendida de 1g se referem aos dados reportados anteriormente por em protocolo controlado conduzido em voluntários sadios (JARURATANASIRIKUL, 2003). Por outro lado, os valores de referência considerados para o meropenem após infusão intermitente de 1g relativos aos parâmetros farmacocinéticos referem-se aos dados reportados em protocolo controlado conduzido em voluntários sadios (NILSSON-EHLE *et al.*, 1991).

Desta forma, registrou-se a alteração da farmacocinética do meropenem após a infusão intermitente ou a infusão estendida nos pacientes grandes queimados frente às respectivas faixas de referência descritas para os voluntários sadios após infusão intermitente reportado por Nilsson-Ehle (1991) ou após infusão estendida descrito por Jaruratanasirikul (2003). Os resultados são detalhados para as duas populações frente os valores descritos para voluntários sadios na Tabela 4. Por outro lado, registraram-se alterações em diferentes proporções pela comparação dos parâmetros farmacocinéticos entre os grupos, como descrito na Tabela 4, e ilustrado na Figura 3.

Tabela 4 – Comparação da farmacocinética do meropenem após infusão estendida com a infusão intermitente na terapia do choque séptico

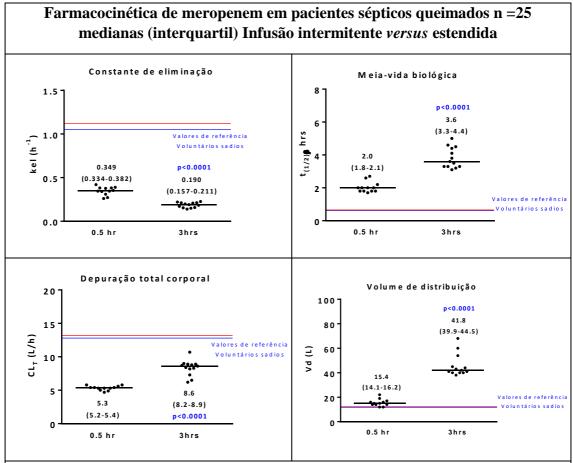
Parâmetro n=25		Referencia <sup>b,c</sup>	Infusão 3hs	Infusão 0,5h *	Estatística	
		voluntários sadios	n=13	n=12	p<0,05	
Pico	mg/L	a18,0-30,0	21,0	44,0 *	0,0001	
		<sup>b</sup> 55,0-69,0*	(21,0-22,0)	(42,0-44,5)		
Vale	mg/L	<sup>a</sup> 5,5-7,9	7,8	3,0*	0,0001	
		<sup>b</sup> 2,3-2,9*	(7,3-9,5)	(2,6-3,7)		
kel	hr <sup>-1</sup>	°1,05-1,11	0,190	0,349*	0,0001	
		<sup>b</sup> 0,61-0,81*	(0,157-0,211)	(0,334-0,382)		
$t_{(1/2)\beta}$	hr	° 0,62-0,66	3,6	2,0*	0,0001	
		<sup>b</sup> 0,9-1,1*	(3,3-4,4)	(1,8-2,1)		
$\mathbf{CL}_{\mathbf{T}}$	L/h	° 12,8-13,2	8,6	5,3*	0,0001	
		<sup>b</sup> 9,4-13,1*	(8,2-8,9)	(5,2-5,4)		
$Vd^{ss}$	L	<sup>c</sup> 11,6-12,2	41,8	15,4*	0,0001	
		b11,0-14,0*	(39,9-44,5)	(14,1-16,2)		

**Abreviaturas:** kel: taxa de eliminação; t<sub>(1/2)β</sub>: meia vida biológica; CL<sub>T</sub>: depuração total corporal; Vd<sup>ss</sup>: volume de distribuição. **Estatística:** medianas (interquartil), Mann Whitney, Prism v.5,0; p<0,05. **Fontes:** (a) Da Silva Junior *et al* (2017) pacientes queimados sépticos após infusão estendida de 3 horas

<sup>(</sup>b) Nilsson-Ehle $\operatorname{\it et}$ al (1991) Voluntários sadios infusão 0,5 h

<sup>(</sup>c) Jaruratanasirikul (2003) Voluntários sadios infusão 3 hs

A estatística não paramétrica evidenciou diferença entre grupos com relação à duplicação da meia vida biológica e triplicação do volume aparente de distribuição para os pacientes sépticos que receberam a infusão estendida comparada aos pacientes que receberam a infusão intermitente, Figura 3. Tal resultado pode ser ainda justificado pela triplicação do vale sérico e redução da taxa de eliminação no grupo de pacientes com infusão estendida, Figura 3.

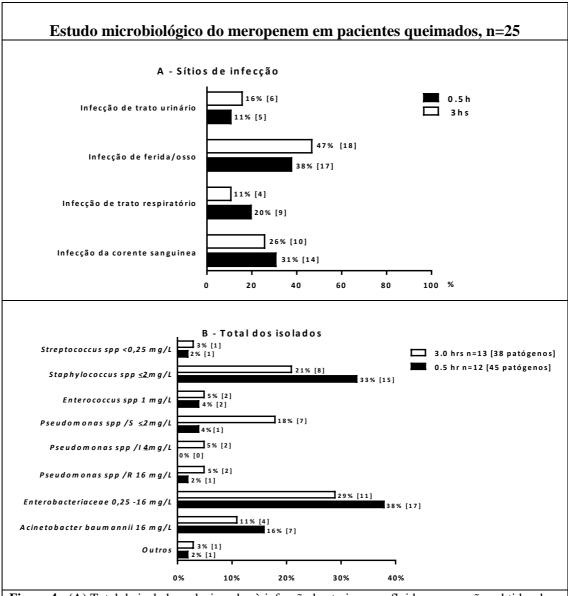


**Figura 3.** Farmacocinética do meropenem após infusão intermitente *versus* estendida **Abreviaturas:** t <sub>(1/2)β</sub> meia vida biológica; CL<sub>T</sub> depuração plasmática; Vd<sup>ss</sup> volume de distribuição. **Estatística:** Mann Whitney Prism v.5.0. medianas (interquartil), significância estatística p<0,05. **Fontes:** Nilsson-Ehle *et al* (1991); Jaruratanasirikul, (2003)

O prolongamento da meia vida biológica, aumento do volume de distribuição e redução da depuração total corporal frente à faixa de referência, descrita para voluntários sadios, foram registrados para todos os pacientes sépticos das duas populações investigadas.

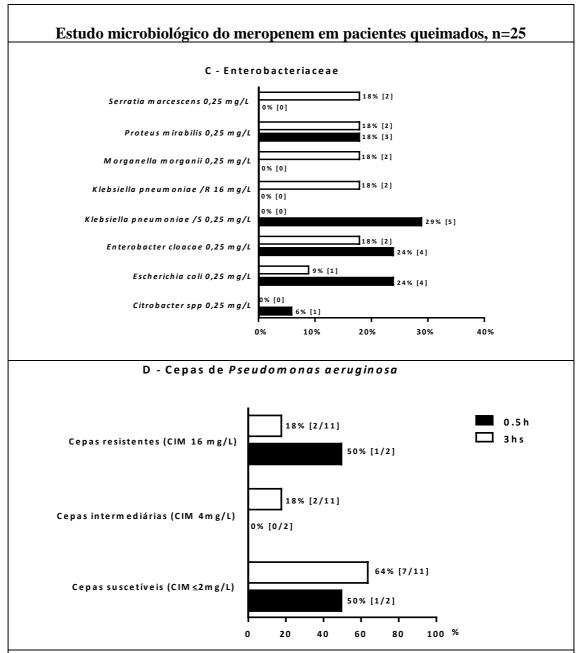
#### 4.4 ESTUDO DA FARMACODINÂMICA

A farmacodinâmica do meropenem foi investigada pelo isolamento de patógenos de fluidos e secreções coletadas dos pacientes sépticos queimados considerando-se o total de isolados a partir do sítio de infecção, como ilustrado na Figura 4. Convém mencionar que nesta avaliação o mesmo paciente pode contribuir para contagem de infecção em mais de um sítio de infecção conforme o resultado microbiológico de colonização.



**Figure 4 - (A)** Total de isolados relacionados à infecção bacteriana em fluidos e secreções obtidas dos pacientes queimados durante o período precoce do choque séptico. **(B)** Patógenos Gram-positivos e Gram-negativos foram estratificados em porcentagem do total de isolados das culturas.

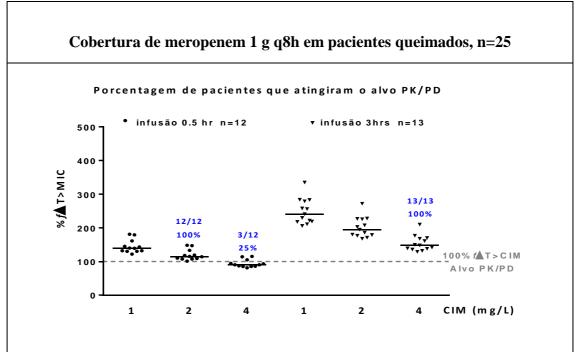
Adicionalmente, o total de isolados de Gram-negativos obtidos foi estratificado em *Enterobacteriaceae* e *Não-Enterobacteriaceae* como a *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, Figura 5.



**Figure 5** – (**C**) Estratificação das Enterobacteriaceae relacionados à infecção bacteriana em fluidos e secreções obtidas dos pacientes queimados durante o período precoce do choque séptico. (**D**) Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* foram estratificadas em porcentagem do total de isolados das culturas em cepas susceptíveis (CIM<2mg/L), cepas de susceptibilidade intermediária (CIM 4mg/L) e cepas resistentes (CIM 16mg/L)

## 4.5 ABORDAGEM FARMACOCINÉTICA- FARMACODINÂMICA

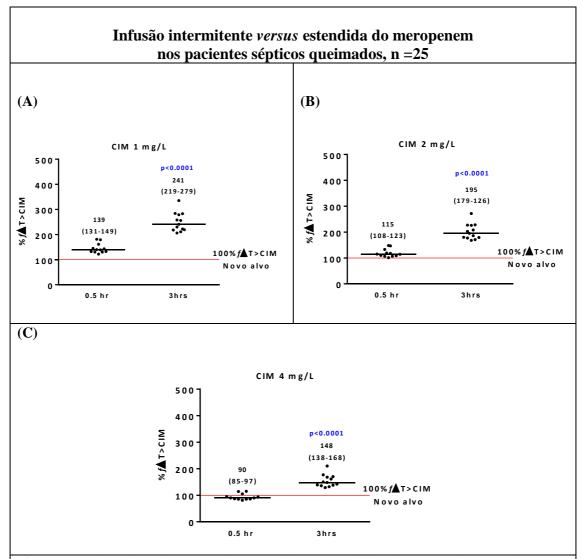
A abordagem PK/PD realizada para o meropenem evidenciou a cobertura do antimicrobiano contra os patógenos isolados nos dois grupos de pacientes investigados com base no índice de predição de efetividade a partir do novo alvo considerado  $100\% f\Delta T$ >CIM, Figura 6. A análise estatística evidenciou diferença significativa entre os grupos, Figura 7 considerando-se a CIM 1 a 4mg/L dos patógenos isolados.



**Figura 6.** Infusão intermitente (0.5h) *versus* infusão estendida (3hs) após a dose 1g q8h. **PTA** atingido pelos pacientes das duas populações de estudo.

**Estatística:** medianas (interquartil), Mann Whitney Prism v.5,0 dot; significância p<0,05.

A análise estatística evidenciou diferença significativa entre os grupos, Figura 7 considerando-se a CIM 1 a 4mg/L dos patógenos isolados.



**Figura 7 -** Infusão intermitente (0.5 h) *versus* infusão estendida (3hs) após a dose 1g q8h. % *f*ΔT >CIM para (**A**) CIM 1mg/L (**B**) CIM 2mg/L (**C**) CIM 4mg/L **Estatística:** medianas (interquartil), Mann Whitney Prism v.5,0 dot; significância p<0,05.

# 5 DISCUSSÃO

Com base no último consenso de Terapia Intensiva e Medicina de Emergência realizado em Bruxelas, considera-se que pacientes críticos de UTI são de alto risco para o desenvolvimento de infecções graves com a instalação de choque séptico e falência múltipla de órgãos. Destacou-se ainda nesse consenso que a terapia antimicrobiana adequada é fundamental na maximização das chances de sobrevivência evitando-se ainda o desenvolvimento de resistência bacteriana pelas cepas multirresistentes (RHODES et al., 2017). Assim, no presente estudo investigou-se a alteração da farmacocinética e seu impacto na cobertura do antimicrobiano em pacientes críticos grandes queimados com função renal preservada no período precoce do choque séptico, após infusão intermitente ou estendida do meropenem no regime de dose recomendado de 1 g q8h. Até o momento, o monitoramento sérico de beta-lactâmicos é escasso, uma vez que esses antimicrobianos não são quantificados rotineiramente no soro pelo laboratório central dos hospitais terciários. Então, tomando-se por alvo a melhora clínica do paciente, o desfecho desejado não é atingido, e a alteração de conduta médica relativa ao ajuste de dose não poderá ser realizada em tempo real. É bem conhecida que a efetividade antimicrobiana é tempo-dependente para os beta-lactâmicos de administração sistêmica como para as cefalosporinas de 1ª a 4ª gerações e a piperacilina-tazobactana; o valor numérico para o índice de efetividade de  $70\% f\Delta T$ >CIM para esses agentes é recomendado contra patógenos Gram-negativos, Enterobacteriaceae e P. aeruginosa (KAYS et al., 1999). É importante destacar que no caso do meropenem, o alvo inicialmente recomendado foi de 40% fΔT>CIM (IKAWA et al., 2008). Por outro lado, sabe-se que pacientes críticos com função renal preservada mostram alterações na farmacocinética durante o choque séptico em consequência da síndrome da resposta inflamatória sistêmica e lesão microvascular (ROBERTS & LIPMAN, 2009; BLOT et al., 2014), com a necessidade de uso de vasopressores, como a noradrenalina e a vasopressina, resultando em níveis séricos circulantes inferiores aos requeridos na erradicação dos patógenos hospitalares. Então, a seleção de mutantes inevitavelmente ocorrerá contribuindo para a emergência bacteriana e aumento do óbito na UTI. Mais recentemente, investigou-se a infusão estendida do meropenem através de estudo prospectivo com base no novo índice de efetividade de 60%  $f\Delta T$ >CIM nos pacientes sépticos grandes queimados com função renal preservada; demonstrou-se através desse estudo a superioridade na cobertura dos pacientes críticos grandes queimados com melhoria

no desfecho clínico pela utilização da infusão estendida relativamente à intermitente. Em contrapartida, esses autores reportaram que a efetividade foi reduzida contra patógenos Gram-negativos CIM 8mg/L para os pacientes que receberam a mesma dose pela infusão intermitente de 0,5 hora (DA SILVA JUNIOR *et al.*, 2017). Entretanto, esse novo alvo proposto não se mostrou suficiente para a erradicação completa das cepas da *Klebsiella pneumoniae* CIM 4 mg/L, de sensibilidade intermediária de acordo com o *Clinical Laboratory Standards Institute data base* (CLSI), uma vez que alguns casos isolados de KPC CIM>16 mg/L foram registrados nos pacientes da UTI-Q do hospital no período compreendido entre julho e dezembro/2017 mesmo após a infusão estendida de 3 horas.

Desta forma, através do presente protocolo delineou-se estudo de efetividade do meropenem com base no alvo de 100%  $f\Delta T>MIC$ , recentemente recomendado (ABDULL-AZIZ *et al.*, 2016) para se investigar a cobertura do carbapenêmico e garantia da efetividade da infusão pela comparação entre estendida *versus* intermitente. Já é demonstrado por uma série de estudos prospectivos que a farmacocinética de antimicrobianos hidrofílicos está alterada nos pacientes críticos politraumatizados queimados e não queimados durante o curso clínico do choque séptico decorrente da SIRS. Então, independentemente do tipo de infusão da dose de 1 g q8h, o nível sérico abaixo do requerido presente na corrente circulatória, nos 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.*, 2015).

Chama a atenção nos resultados aqui reportados a diferença entre os dois grupos investigados quanto ao valor da proteina C-reativa, sendo levemente maior nos pacientes alocados no grupo de infusão intermitente. Entretanto, convém esclarescer que essa diferênça é desprezível apesar de estatística significativa (p=0,0411), uma vez que os valores de PCR registrados nos dois grupos encontram-se muito acima do valor de referência (< 5mg/L), revelando que independemente do grupo, os pacientes apresentavam um importante processo inflamatório sistêmico.

Uma revisão relativa à farmacocinética e à cobertura do meropenem após infusão estendida de 3 horas descreve os resultados obtidos a partir da realização dos estudos que foram conduzidos em pacientes críticos queimados e não queimados. A Tabela 5 descrita a seguir reúne os dados reportados anteriormente incluindo-se os resultados obtidos no nosso estudo para fins comparativos (MATTIOLI *et al.*, 2016; DA SILVA JR *et al.*, 2017; DE

WAELE *et al.*, 2014). Ressalta-se que os resultados da farmacocinética foram incluídos a partir de estudo conduzido em voluntários sadios recebendo o mesmo regime de dose e tipo de infusão (JARURATANASIRUKUL *et al.*, 2003) para se investigar as alterações que ocorrem nos pacientes críticos durante o choque séptico. A alteração na farmacocinética que ocorreu nesses pacientes queimados e não queimados foi registrada pela comparação aos resultados reportados por Jaruratanasirikul (2003) em voluntários sadios, refletindo-se fundamentalmente no prolongamento da meia-vida biológica em decorrência do grande aumento do volume de distribuição nos pacientes críticos (JARURATANASIRUKUL *et al.*, 2003; MATTIOLI *et al.*, 2016; DA SILVA JR *et al.*, 2017; DE WAELE *et al.*, 2014).

Relativamente à cobertura do antimicrobiano, nosso estudo conduzido em pacientes grandes queimados recebendo a infusão estendida com o meropenem na dose de 1g q8h evidenciou que o alvo terapêutico de 100%  $f\Delta T$ >MIC foi atingido para todos os pacientes (13/13) contra patógenos hospitalares até CIM 4 mg/L. Nossos dados constantes na tabela estão de acordo com os resultados reportados por Da Silva Junior (2017) em grandes queimados recebendo 1g q8h, infusão estendida; concordando entretanto em parte com aqueles reportados por Matiolli (2016) para pacientes sépticos não queimados que foram tratados com a mesma dose e tipo de infusão. No referido estudo, o alvo PK/PD foi atingido para todos os pacientes contra patógenos com CIM 2 mg/L, baseado no clinical breakpoint. Deve-se mencionar ainda que a efetividade do meropenem expressa por esses autores se deu através da fração de resposta cumulativa (cumulative fraction of response: CFR) estimada pela faixa média de concentração inibitória mínima (CIM 0,008-64 mg/L) contra a Klebsiella pneumoniae (MATTIOLLI et al., 2016). Adicionalmente, De Waele (2014) investigando pacientes sépticos reportou que o alvo de 50% fΔT>MIC foi atingido para todos os pacientes (5/5) contra patógenos hospitalares até o clinical breakpoint CIM 2 mg/L (DE WAELE et al., 2014). Outra revisão reunindo resultados de protocolos de estudo prospectivos se refere às alterações da farmacocinética em pacientes sépticos críticos queimados e não queimados com função renal preservada frente ao estudo reportado por Nilsson-Ehle (1991) em voluntários sadios após administração de dose de 1g q8h, infusão intermitente de 0,5 hora (NILSSON-EHLE et al., 1991). As alterações da farmacocinética durante o choque séptico e seu impacto na cobertura do meropenem nesses pacientes sépticos críticos se encontram sumarizadas na Tabela 6.

*DISCUSSÃO* 

Tabela 5 – Estudos prospectivos PK/PD em pacientes sépticos de UTI, queimados e não queimados tratados com meropenem através da infusão estendida								
	Infusão estendida 3hrs 1g q8h Softwa			Software	I	TA – %fΔT>CIM		
Pacientes sépticos de UTI com função renal preservada	t (1/2) β (h)	CL <sub>T</sub> (L/h)	Vdss (L)	NC data analysis	CIM 1 mg/L	CIM 2 mg/L	CIM 4 mg/L	
Jaruratanasirikul <i>et al.</i> , 2003 média +/- DP n=12 Estudo farmacocinético conduzido em voluntários sadios	0,64/0,02 0,62-066	13,0/0,2 12,8-13,2	11,9/0,4 11,5-12,3	WinNonLin 1C, 13 coletas	ND	ND	ND	
Presente estudo mediana (interquartil) n=13 Queimados, Período precoce do choque séptico SCQT 33 % (13-38) %,	3,6 (3,3-4,4)	8,4 (8,2-8,9)	41,8 (39,9-44,5)	PK Solutions 1C, 5 coletas	13/13 100% 100% fΔT>CIM	13/13 100% 100% <i>f</i> ΔT>CIM	13/13 100% 100%fΔT>CIM	
Sítio de infecção: Sangue, Pulmão, ferida, ITU					10070/217 02171	100709=17 011/1	100709=17 011.1	
Mattioli <i>et al.</i> , 2016 n= 8/27 Mediana_ média/DP Sepse. 1g q8h, PTA média CFR: <i>Cumulative fraction of response</i> CIM 0,008=64 mg/L <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,6 2,2/1,5	8,3 9,4/4,5	20,4 26,2/14,6	NONMEM v 7,2 6 coletas	ND	ND	ND	
Silva Junior <i>et al.</i> , 2017 mediana (interquartil) n= 10/20. Queimados SCQT 30 (23-37)%, média (95%CI). 1g q8h, Sítio de infecção: sangue, pulmão	3,2 (3,0-3,6)	5,2 (4,8-5,3)	24,3 (23,9-25,7)	PK Solutions 1C, 5 coletas	10/10 100% 60%fΔT>CIM	10/10 100% 60% <i>f</i> ΔT>CIM	7/10 70% 60% <i>f</i> ∆T>CIM	
De Waele <i>et al.</i> , 2014 n= 5 não-queimados mediana (interquartil) Sepse. 1g q8h,	1,2 1,0-1,5	15,9 12,8-23,8	35,1 27,9-36,9	1C, 9 coletas	5/5 100% 50% <i>f</i> ΔT>CIM	5/5 100% 50% <i>f</i> ΔT>CIM	ND	

Abreviaturas – UTI: Unidade de terapia intensiva; ITU: infecção do trato urinário  $t_{(1/2)\beta}$ : meia-vida biológica,  $CL_T$ : depuração total corporal;  $Vd^{ss}$ : volume de distribuição no estado de equilibrio; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; ND: Não determinado; C: compartimento; NC: noncompartmental.

O estudo incluindo 10/20 pacientes sépticos grandes queimados tratados com o meropenem, infusão intermitente de 0,5 hora foi conduzido num hospital terciário. Nesse estudo, o alvo proposto de 60%  $f\Delta T>MIC$  foi considerado e todos os pacientes evidenciaram cobertura contra patógenos até CIM 4 mg/L, incluindo-se a Pseudomonas aeruginosa de susceptibilidade intermediária. Em contrapartida nesse estudo, o alvo foi atingido em 7/10 pacientes que receberam a infusão de 0,5hora contra patógenos CIM 8 mg/L. O estudo microbiológico revelou culturas positivas para diversos isolados de Grampositivos, com alta prevalência de Staphylococcus spp meticilina resistente, enquanto que a Pseudomonas aeruginosa CIM 2 mg/L foi o patógeno Gram-negativo mais prevalente. A cura ocorreu em todos os pacientes investigados para esse regime de dose administrado através de infusão intermitente de 0,5 hora (DA SILVA JUNIOR et al., 2017). Outro estudo foi conduzido em 15 pacientes sépticos não queimados com função renal preservada internados na UTI de um hospital de Lisboa, Portugal. Todos os pacientes receberam o regime de dose de 1g q8h e infusão intermitente de 0,5 hora com o meropenem no tratamento de infecções da corrente sanguínea, pulmão, sistema nervoso central, pele e tecidos moles, e intra-abdominal. A abordagem PK/PD evidenciou que o alvo de 40%  $f\Delta T$ >MIC, tomado por base pelos autores foi atingido para todos os pacientes até CIM 4mg/L, reduzindo para 93% (14/15) pacientes contra patógenos CIM 8mg/L (GONÇALVES PEREIRA et al., 2014). Em contrapartida os resultados obtidos no nosso estudo conduzido em pacientes grandes queimados no mesmo regime e tempo de infusão no período precoce do choque séptico indicaram que o alvo de 100%  $f\Delta T>MIC$  foi atingido para todos os pacientes (12/12) contra patógenos isolados apenas até CIM 2 mg/L. Entretanto, é importante destacar que alvos diferentes foram utilizados nos dois estudos para a medida da efetividade do meropenem.

Mais anteriormente, Novelli (2005) conduziu um estudo prospectivo em pacientes sépticos críticos não queimados com infecção abdominal, pancreatite, peritonite e politrauma em tratamento com o meropenem no mesmo regime de dose e infusão. Neste estudo, o alvo considerado também foi de 40%  $f\Delta T>MIC$  sendo atingido por todos os pacientes até CIM 2 mg/L, *clinical breakpoint*, incluindo-se a cobertura de *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa* (NOVELLI *et al.*, 2005).

*DISCUSSÃO* 

Tabela 6 – Estudos prospectivos PK/PD em pacientes sépticos de UTI, queimados e não queimados tratados com meropenem através da infusão intermitente							
	2-3 g /diária - infusão intermitente 0,5hr				PTA – %fΔT>CIM		
Pacientes sépticos de UTI com função renal preservada	t <sub>(1/2)β</sub> (h)	CL <sub>T</sub> (L/h)	Vd <sup>ss</sup> (L)	Software NC data analysis	CIM 1 mg/L	CIM 2 mg/L	CIM 4 mg/L
Nilsson-Elhe <i>et al</i> , 1991 média +/- DP (LI-LS) n=8 Estudo farmacocinético em voluntários sadios	1,0+/0,1 (0,9-1,1)	11,3+/- 1,9 (9,4-13,1)	12,5+/- 1,5 (11,0-14,0)	SIPHAR 2C, 15 coletas	ND	ND	ND
Presente estudo mediana (interquartil) n=12 Queimados. Período precoce do choque séptico SCQT 36 %. 1g q8h, sítio de infecção: sangue, pulmão, ferida, ITU	2,0 (1,8-2,1)	5,3 (5,2-5,4)	15,4 (14,1-16,2)	PK Solutions 1 C, 5 coletas	12/12 100% 100% fΔT>CIM	12/12 100% 100%fΔT>CIM	3/12 25% 100% fΔT>CIM
Adnam <i>et al.</i> , 2013 mediana (interquartil) n=5. Não-queimados. 1g q8h Sítio: Infecção de ferida, cirúrgico, ITU	3,2 (3,1-4,7)	5,7 (5,1-10,5)	29,9 (25,5-40,9)	2C, 7 coletas	ND	ND	ND
Cheatham <i>et al.</i> , 2008 média +/- DP (LI-LS) n= 8 Não-queimados. 0,5g q6h, Infecção: sangue, pulmão, osso, pâncreas, abdomen	2,5±0,9 (1,6-3,4)	10,7±2,6 (8,1-13,3)	29,3 <u>+</u> 8,7 (20,6-38,0)	WinNonLin 1 C, 10 coletas	ND	ND	7/8 90% 40% fΔT>CIM
Silva Junior <i>et al.</i> , 2017 mediana (interquartil) n= 10/20. Queimados SCQT 30 %. 1g q8h Sítio de infecção: sangue, pulmão, ferida, ITU	1,9 (1,8-2,3)	3,4 (3,3-3,5)	9,1 (8,5-10,4)	PK Solutions 1 C, 5 coletas	10/10 100% 60% fΔT>CIM	10/10 100% 60% fΔT>CIM	4/10 40% 60% fΔT>CIM
Gonçalves-Pereira <i>et al.</i> , 2014. Média geométrica (CI95%) n= 15. Não-queimados. 1g q8h Infecção de sangue, pulmão, partes moles, SNC, abdomen	2,3 (1,8-3,1)	4,4 (2,7-7,2)	15,7 (12,7-19,4)	WinNonLin 2C, 10 coletas	ND	14/15 93% 100%fΔT>CIM	9/15 60% 100% fΔT>CIM
Novelli <i>et al.</i> , 2005. Mediana, média/DP (LI-LS) n= 10. Não-queimados, politrauma. 1g q8h sítio de infecção: sangue, pulmão, abdomen	1,9 1,7+/- 0,5 (1,2-2,2)	12,5 13,0+/-2,0 (11,0-15,0)	27,0 25,4+/-4,9 (20,5-30,3)	SIPHAR 2C, 10 coletas	10/10 100% 40% fΔT>CIM	10/10 100% 40% fΔT>CIM	10/10 100% 40% fΔT>CIM

Abreviaturas – UTI: Unidade de terapia Intensiva; ITU: infecção do trato urinário; t<sub>(1/2)β</sub>: meia-vida biológica, CL<sub>T</sub>: depuração total corporal; Vd<sup>ss</sup>: volume de distribuição no estado de equilíbrio; DP: desvio padrão; LI-LS: Limite inferior-Limite superior; ND: Não determinado; C: compartimento; NC: *noncompartmental*.

Cheatham (2008), em outro estudo investigou 20 pacientes sépticos não queimados com pneumonia, osteomyelite, pancreatite necrotizante e peritonite. Oito pacientes (8/20) com função renal preservada foram considerados e receberam meropenem 0.5g q6h hours. Nesse estudo, o alvo considerado também foi de 40% fΔT> CIM. Evidenciou-se cobertura para todos pacientes (8/8) contra patógenos de até CIM 2 mg/L, caindo para 90% (7/8) pacientes CIM 4mg/L. Os autores destacam ainda que a dose e o tipo de infusão são aceitáveis para tratar as infecções causadas por *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter spp* até CIM 2 mg/L (CHEATHAM *et al.*, 2008).

Em resumo, é importante destacar que de forma geral há uma concordância dos nossos resultados frente aos dados reportados na literatura relativos à alteração da farmacocinética nos pacientes críticos queimados e não queimados com função renal preservada, após a infusão intermitente ou infusão estendida. Ressalta-se ainda que o aumento do volume de distribuição foi a principal alteração que ocorreu no presente estudo, sendo as outras alterações registradas apenas consequência do aumento desse parâmetro. O aumento no volume de distribuição pode ser atribuído à SIRS, à lesão microvascular e ao aumento da permeabilidade vascular decorrentes de ambos os processos (ROCK et al., 2010; HOSEIN et al., 2011; CHEN et al., 2018). Interessante notar que esse aumento do volume de distribuição foi significativamente mais expressivo no grupo da infusão estendida do que na infusão intermitente. Uma possível explicação para esse fato é a velocidade com que o antimicrobiano é infundido no paciente que apresenta importante alteração nos fluídos corporais e na permeabilidade das barreiras biológicas. Consequentemente, no grupo da infusão estendida, o antimicrobiano atravessaria a barreira mais lentamente, se disfundindo nos flúidos corporais. Por outro lado, esse fenômeno ocorreria mais rapidamente a partir da infusão intermitente, limitando assim sua distribuição. Então, os pacientes recebendo a infusão estendida se beneficiariam do acúmulo desse antimicrobiano mantendo níveis de vale superiores aos obtidos pela infusão intermitente, garantindo assim a superioridade na cobertura do meropenem. Com relação à cobertura do meropenem baseada no alvo de 100%  $f\Delta T$ > CIM contra os patógenos hospitalares isolados até CIM 4 mg/L, evidenciou-se a superioridade da infusão estendida pelo alvo atingido em todos os pacientes.

Por se tratar de estudo rigorosamente controlado relativo à farmacocinética do meropenem e abordagem PK/PD para avaliação da efetividade, cumpre destacar que a

avaliação de desfecho clínico relativo a mortalidade e tempo de permanência na UTI nesses pacientes não foi incluida no objetivo do presente trabalho. Como limitações desse estudo prospectivo rigorosamente controlado realizado em pacientes sépticos grandes queimados podem-se citar a condução do ensaio clínico num único centro, Unidade de Queimados da Divisão de Cirurgia Plástica e Queimaduras de um hospital público terciário de São Paulo, SP Brasil (UTI-Q quatro leitos), e a impossibilidade de subgrupos relativos ao trauma, térmico 19/25 pacientes ou elétrico 6/25. Cabe incluir também como limitação a alocação dos pacientes ter sido realizada de forma não randômica uma vez a mesma foi realizada em periodos consecutivos: até dezembro/2014 e após esse período. Finalmente, com base nos resultados obtidos é importante destacarmos alguns aspectos positivos da nossa proposta e desenho do estudo com relação a homogeneidade da população e ao tamanho amostral, bem como pela padronização de novo regime de dose para o meropenem, 1g q8h na Unidade de Terapia Intensiva de Queimados, hospital público terciário. No desenho desse estudo, previu-se ainda para fins comparativos de efetividade, a escolha de dois tempos de infusão. A infusão intermitente de 0,5 hora foi aquela recomendada pelo lançamento do produto na década de 90, para o tratamento das infecções causadas por patógenos hospitalares com destaque para os gram-negativos; esse tipo de administração sistêmica ocorreu até dezembro de 2014 na Unidade de Terapia Intensiva de Queimados, HC FMUSP. Em contrapartida, cumpre complementar que a proposta da infusão estendida foi incluida no desenho desse protocolo após extensa discussão da Equipe Clinica da Unidade para se tentar melhoria de cobertura do meropenem contra os patógenos gram-negativos hospitalares sensíveis CIM > 2mg/L, pela reduzida neurotoxicidade desse agente frente ao imipenem, largamente prescrito anteriormente no hospital a partir da década de 80. Considerou-se ainda como de fundamental importância no desenho do estudo, a inclusão do estudo farmacocinético do meropenem no período precoce do choque séptico, para avaliação da presença ou não de alterações relevantes que pudessem impactar a cobertura desse antimicrobiano no desfecho clínico desejado. Torna-se relevante destacar ainda que a abordagem PK/PD foi baseada no novo alvo recomendado, 100% fΔT> CIM. Desta forma, acreditamos que essas considerações relativas ao desenho do estudo permitiu a análise crítica dos resultados obtidos extensamente discutidos frente aos dados atuais da literatura, que poderão ser de relevância para os pacientes grandes queimados e para a Equipe Médica da Unidade de Terapia Intensiva do hospital.

### 6 CONCLUSÃO

Evidenciou-se a superioridade da infusão estendida de 3 horas comparada à infusão intermitente de 0,5 hora para o meropenem nos pacientes críticos grandes queimados investigados no período precoce do choque séptico, considerando-se o novo índice utilizado no presente estudo para a predição da efetividade de  $100\% f\Delta T$ >CIM, de forma a se evitar a seleção de mutantes e a emergência bacteriana.

Demonstrou-se ainda, com base no tempo de infusão intermitente ou estendida, que diferentes alterações ocorrem na farmacocinética do meropenem impactando a efetividade desse antimicrobiano.

Considera-se então que a dosagem sérica desse carbapenêmico e a abordagem PK/PD permitem à alteração precoce de conduta médica, pela intervenção clínica em tempo real, relativa à prescrição do antimicrobiano de forma a se garantir o desfecho clínico desejado pela cura clínica e microbiológica, erradicação de patógenos hospitalares sensíveis, evitando-se ainda a seleção de mutantes.

## 7 REFERÊNCIAS

- Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, 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. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71:197-207.
- 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. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36: 136-53.
- Adnan S, Li JX, Wallis SC, Rudd M, Jarrett P, Paterson DL *et al.* Pharmacokinetics of meropenem and piperacillin in critically ill patients with indwelling surgical drains. Int J Antimicrob Agents. 2013;42(1):90-3.
- 4 Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. 2015; 35(1): 2-11.
- 5 Arnau-Barrés I, Güerri-Fernández R, Luque S, Sorli L, Vázquez O, Miralles R.Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients. *Eur J Clin Microb Infect Dis*. 2019; 38:743-6.
- Bahemia IA, Muganza A, Moore R, Sahid F, Menezes CN. Microbiology and antibiotic resistance in severe burns patients: A 5 year review in an adult burns unit. *Burns*. 2015; 41:1536-42.
- Bharwana SA, Farid M, Ali S, Rizwan M, Nadeem M, Haider MW et al. Mortality rate associated with hospital acquired infections among burn patients. *Biomed. Res. Ther.* 2016; 3(9):790-9.
- 8 Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JAJ. Acute and perioperative care of the burninjured patient. *Anesthesiology*. 2015;122(2):448-64.
- 9 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*. 2008;47(10):635-54.
- Blot, S.I; Pea, F; Lipman, J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient: concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv. Drug Deliv. Rev.*77, 3-11 (2014).
- Buil-Bruna N, López-Picazo J, Martín-Algarra S, Trocóniz IF. Bringing Model-Based Prediction to Oncology Clinical Practice: A Review of Pharmacometrics Principles and Applications. *The Onclogist*. 2016; 21:220-232.

- Carlier M, Stove, V, Wallis SC, De Waele JJ, Verstraete AG, Lipman J *et al.* Assays for therapeutic drug monitoring of β-lactam antibiotics: A structured review. *Int. J. Antimicrob. Agent.* 2015; 46: 367-375.
- 12 Carrie C, Petit L, d'Houdain N, Sauvage N, Cottenceau V, Lafitte M *et al.* Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β-lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 51:443-449.
- 13 Chang SC, Fang CT, Chen YC, Hsueh PR, Luh KT, Hsieh WC. In vitro activity of meropenem against common pathogenic bacteria isolated in Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998; 32:273-279.
- 14 Cheatham SC, Kays MB, Smith DW, Wack MF, Sowinski KM. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):691-8.
- 15 Chen L, Deng, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J *et al.* Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018;9(6):7204-18.
- 16 Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(2): 403-434.
- 17 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16: 31–41.
- Elligsen M, Walker SAN, Walter SE, Simor A. Optimizing initial vancomycin dosing in burn patients. *Burns*. 2011; 37(3): 406-14.
- Epstein BJ, Gums JG, Drlica K. The changing face of antibiotic prescribing: the mutant selection window. *Ann Pharmacother*. 2004;38(10):1675–1682.
- Fukaswa M, Sumita Y, Harabe, Tanio T, Nouda H, Kohzuki T et al. Stability of meropenem and effect of 1bmethylsubstitution on its stability in the presence of renal dehydropeptidase I. *Antimicob Agents Chemother*. 1992; 36: 1577-1579.
- Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, *et al.* Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med.* 2010;38(4):1045–53.
- Giuliano C, Haase K, Hall R. Use of vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections. *Expert Rev Anti Infec Ther*. 2010;8(1):95-106.

- Gomez DS, Sanches-Giraud C, Silva Jr CV, Oliveira AM, Da Silva Jr JM, Gemperli R, Santos. Imipenen in burn patients: Pharmacokinetic profile and PK/PD target attainment. J Antibiotics (Tokyo). 2015; 68 (3):143-7.
- Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of b-lactams. *Crit Care*. 2011; 15:R206.
- Gonçalves-Pereira P, Silva NE, Mateus A, Pinho C, Povoa P. Assessment of pharmakokinetic changes of meropenem during therapy in septic critically ill patients. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15(21):1-7.
- Hobbs ALV, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy*. 2015; 35(11):1063-1075.
- Hosein S, Udy AA, Lipman J. Physiological changes in the critically ill patient with sepsis, *Curr. Pharm. Biotechnol.* 201;12:1991–5.
- 28 Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Ohge H, Sueda T. Development of breakpoints of carbapenems for intra-abdominal infections based on pharmacokinetics and pharmacodynamics in peritoneal fluid. *J Infect Chemother*. 2008;14:330-332.
- Jacobs A, Taccone FS, Roberts JA, Jacobs F, Cotton F, Wolff F et al.Lactam Dosage Regimens in Septic Patients with Augmented Renal Clearance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(9): e02534-17.
- Jaruratanasirikul S, Sriwinyajan S. Stability of meropenem in normal saline solution after storage at room temperature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003;34:627–9.
- Jaruratanasirikul S, Sriwiriyajan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(4):1337–9.
- 32 Kays MB, Wood KK, Miles DO. In vitro activity and pharmacodynamics of oral Betalactam antibiotics against streptococcus pneumoniae from southeast Missouri. *Pharmacotherapy*. 1999; 19(11):1308-1314.
- 33 Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Landersdorfer C, Holzgrabe U, Naber KG, *et al.* Evaluation by Monte Carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(5):1881–9.
- Lachiewicz AM, Hauck CG, Weber DJ, Cairns BA, Van Duin D. Bacterial Infections After Burn Injuries: Impact of Multidrug Resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2017;65:2130-6.
- Langan KM, Jacob J, Li J, Nation RL, Bellomo R, Howden B, et al. Pharmacokinetics of

- short *versus* extended infusion meropenem dosing in critically ill patients: A pilot study. *Crit Care Resusc.* 2014;16(3):190–6.
- Maglio, Teng R, Thyrum PT, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacokinetic Profile of Meropenem, Administered at 500 Milligrams Every 8 Hours, in Plasma and Cantharidin-Induced Skin Blister Fluid. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47(5):1771-3.
- 37 Mattioli F, Fucile C, Bono VD, Marini V, Parisini A, Molin A, *et al.* Population pharmacokinetics and probability of target attainment of meropenem in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(7):839-48.
- 38 McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUIC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 31:345-351.
- Mohr, JF. Update on the efficacy and tolerability of Meropenem in the treatment of serious bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2008;47(suppl 1): S41-51.
- Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Use of old antibiotics now and in the future from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21:881-5.
- 41 Nilsson-Ehle, I; Hutchison, M; Haworth, S.J; Norrby, S.R. Pharmacokinetics of meropenem compared to imipenem-cilastatin in young healthy males. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*1991;10:85-88.
- Norbury W, Herndon DN, Tanksley J, Jeschke MG, Finnerty CC. Infection in Burns. *Cir. Infect.* 2016; 17(2):250-5
- Novelli A, Adembri C, Levi P, Fallani S, Mazzei T, Gaudio AR. Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patients with sepsis. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(5):539-49.
- Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-Infective Dosing. *Clin Ther*. 2016;38(9):1930-47.
- Othman N, Kendrick D. Epidemiology of burn injuries in the East Mediterranean Region: a systematic review. *BMC Public Health*. 2010; 10(83) doi: 10.1186/1471-2458-10-83.
- Owlia P, Azimi L, Gholami A, Asghari B, Lari AR. ESBL- and MBL-mediated resistance in Acinetobacter baumannii: a global threat to burn patients. *Le Infezioni in Medicina*. 2012;3:182-7.
- Padua GAC, Nascimento JM, Quadrado ALD, Perrone RP, Silva Junior SC. Epidemiology of burn cases hospitalized at the Plastic Surgery and Burns Service of Santa

- Casa de Misericórdia de Santos, Brazil. Rev. Bras. Cir. Plast. 2017; 32(4):550-5.
- Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antmicrob Agents Chemother*. 2011; 55:4943-4960.
- 49 Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum b-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect*. 2000; 6: 460-463.
- Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019;364: doi: <a href="https://doi.org/10.1136/bmj.k4891">https://doi.org/10.1136/bmj.k4891</a>.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43:304-77.
- Roberts JA, Hope WW, Lipman J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams for critically ill patients: unwarranted or essential? *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35: 419–20.
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840–859.
- Rock KL, Latz E, Ontiveros F, Kono H. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol*. 2010; 28:321-42.
- Rong-Hua Y, Xin-Zhou R, Rong H, Tao Z. Pharmacokinetics of vancomycin and amikacin in the sub eschar tissue fluid in patients with severe burn. *Burns*. 2009; 35:75-9.
- Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Med.* 2006;119(6A): S37-S44.
- Santos SRCJ, Sanches-Giraud C, Silva CV, Guimaraes WV, Gomez DS. The Battle Against Nosocomial Pathogens for Sepsis Control in Paediatric Burn Patients: Vancomycin and Carbapenems Serum Monitoring for Target Attainment by PK/PD Analysis. In: The battle against microbial pathogens: Basic science, Technological Advances and Educational Programs. 1 ed. Badajoz: *Formatex Research Center*, 2015;2. 808-821.
- 58 Santos SRCJ, Sanches-Giraud, Silva Jr CV, Sousa FF, Gomez DS, Campos EV *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation for meropenem applied to a burn child using a bioanalytical liquid chromatographic method. *Rev Port Farmacoterapia*. 2011; 3: 224-232.
- 59 Shah D, Narang M. Meropenem. *Indian paediatrics*. 2004; 42:443-450.
- 60 Silva Jr, J.M; Kupa, L.V.K; Oliveira, A.M.R.R; Silva, 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. *BMC Critical Care*. 2017; 21 (S2): 32-32.
- 61 Silva Jr, J.M; Oliveira, A.M.R.R; Silva, C.V; Santos, S.R.C.J; Gomez, D.S. Piperacillin effectiveness in septic burn patients by comparison of two empiric daily dose 12 versus 16 g against susceptible strains based on drug plasma measurements done in a real time. *BMC Critical Care*. 2017; 21(S2): 31-31.
- Slama TG. Clinical review: Balancing the therapeutic, safety, and economic issues underlying effective antipseudomonal carbapenem use. *Crit Care*. 2008; 12(5):233.
- Van Duin D, Strassle PD, DiBiase LM, Lachiewicz AM, Rutala WA, Eitas T *et al.* Timeline of health care-associated infections and pathogens after burn injuries. *Am J Infect Control.* 2016; 44(12):1511-6.
- Waele JD, Carlier M, Hoste E, Depuydt P, Decruyenaere J, Wallis SC, *et al.*, J, Roberts JA. Extended versus bolus infusion of meropenem and piperacillin: a pharmacokinetic analysis. *Minerva Anestesiol*. 2014;80(12):1302-9.
- Watanabe A, Tokue Y, Takahashi H, Kikuchi T, Kobayashi T, Gomi K, et al. Comparative in vitro activity of carbapenem antibiotics against respiratory pathogens isolated between 1999 and 2000. *J Infect Chemother*. 2001; 7: 267-271.
- Wilby KJ, Nasr ZG, Ellazzazy S, Lau TTY, Hamad A. A Review of Clinical Outcomes Associated with Two Meropenem Dosing Strategies. *Drugs R D*. 2017; 17:73-78.
- 67 Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H *et al.* Predictive Value of Serum Albumin Level for the Prognosis of Severe Sepsis Without Exogenous Human Albumin Administration: A Prospective Cohort Study. *J Intesive care Med.* 2018; 33(12):687-94.
- 68 Yu Z, Pang X, Wu X, Shan C, Jiang S. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. *PloS ONE*. 2018; 13(7): e0201667.
- Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced AKI revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care*. 2014; 20(6):588-95.
- 70 ANVISA. Resolução RE Nº899, de 29 de maio de 2003. Publica o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Disponível em <a href="http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RE\_899\_2003\_COMP.pdf/ff6fdc6b-3ad1-4d0f-9af2-3625422e6f4b">http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RE\_899\_2003\_COMP.pdf/ff6fdc6b-3ad1-4d0f-9af2-3625422e6f4b</a>. Acessado em 24.05.2019.
- 71 ANVISA. Resolução RDC N°27, de 17 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registros de medicamentos. Disponível em

- http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0027\_17\_05\_2012.html. Acessado em 24.05.2019.
- 72 *AstraZeneca* MERREM monograph 1996. Disponível em <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2016/050706s037lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2016/050706s037lbl.pdf</a>). Acessado em 20.05.2019.
- 73 International Conference on Harmonization. ICH E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6 (R1) 2018. Disponível em <a href="https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1">https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1</a> Acessado em 22.05.2019.
- 74 *WHO* 2018. Fact sheets. Available from: <a href="https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns.">https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns.</a> Acessado em 22.05.2019.

# 3.2 ETAPA ANALÍTICA

### 3.2.1 Quantificação de Meropenem no soro

### **3.2.1.1** Sistema analítico

A quantificação do antimicrobiano na matriz biológica (soro) foi realizada através da cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando-se método bioanalítico desenvolvido e validado anteriormente segundo as recomendações da Agência Regulatória (RDC 27/2012, ANVISA) para o meropenem no Laboratório Bioanalítico, Centro de Farmacocinética Clínica Bloco 13B 1º andar, Depto Farmácia (FCF-USP). Realizou-se para a consecução da Etapa Analítica do protocolo o estudo de validação parcial do método bioanalítico reportado anteriormente (SANTOS, 2011).

O sistema de cromatografia líquida de alta eficiência consistiu de cromatógrafo modelo LC-10A Shimadzu (Kyoto, Japão) microprocessado pelo software CLASS VP, equipado com bomba LC-10AVP; controladora SCL-10AVP, autoinjetor SIL-10ADVP e detector UV-VIS modelo SPD-10AVP operando no ultravioleta em 306 para quantificação do analito.

Empregou-se coluna analítica de fase reversa octadecil e fase móvel binária no sistema cromatográfico. Os picos foram eluídos de coluna em sistema isocrático de eluição (0,7 mL/min) à temperatura ambiente. O sistema cromatográfico constou de coluna Shimpak ODS (Shimadzu, Kyoto, Japão) 150x6mm, 5 μm e a fase móvel consistiu da mistura de tampão acetato 0,01M, pH 5,0 e acetonitrila (9:1, v/v). A fase móvel foi preparada diariamente; todas as soluções tampão foram diluídas com água ultrapura obtida do Sistema Milli-Q-Milli-DI, Millipore, São Paulo. O pH da fase móvel foi monitorado através de medidor de pH com eletrodo seletivo para mistura aquosa-solvente orgânico (Digimed®, São Paulo, Brasil), previamente à análise cromatográfica. A fase móvel foi degaseificada com hélio ultrapuro imediatamente antes da estabilização do sistema cromatográfico. Toda a vidraria, e demais materiais não descartáveis utilizados na análise foram lavados com Extran, MERCK (São Paulo, Brasil) enxaguados com água corrente, água purificada e secos à temperatura ambiente em sala climatizada 22° C.

Os extratos purificados de soro dos pacientes foram inseridos na bandeja do sistema de injeção automática juntamente com os calibradores e controles internos de

qualidade. A corrida analítica constou da injeção de extratos de calibradores C0, C1-C6 (C1 e C6, duplicatas), extratos purificados obtidos a partir das coletas de sangue dos pacientes intercalados com solução de lavagem e os controles internos de qualidade (CQA, CQM1, CQM2 e CQB).

A curva de calibração diária foi construída plotando-se a razão de área do analito e seu respectivo padrão interno *versus* a concentração do analito nos calibradores em soro fetal bovino (SFB). A curva do dia foi aceita através da estimativa do erro sistemático inferior à 15% recomendado pela Agência Regulatória para os controles internos de qualidade avaliados paralelamente na corrida analítica. O analito (meropenem) contido nos extratos de soro dos pacientes queimados foram quantificados com base no método do padrão interno a partir da curva de calibração diária.

# 3.2.2 Reagentes e soluções

Foram utilizados solventes, grau cromatográfico (metanol, acetonitrila e tetrahidrofurano), e grau analítico (ácido acético glacial e propileno glicol) Merck (Darmstadt, Alemanha). A acetonitrila foi empregada na purificação da matriz/soro, na preparação da fase móvel, e na regeneração dos sistemas analíticos de automação. O tetrahidrofurano e o metanol foram requeridos na limpeza do sistema de cromatografia e da coluna analítica. A água ultrapura (UP) foi obtida a partir da filtração em membrana HA 5 micra, Millipore (São Paulo, SP, Brasil) a partir da água procedente do sistema Milli-Di/cartucho de purificação conectado a água da rede préfiltrada, Millipore (São Paulo, SP, Brasil). A água UP foi utilizada na preparação da solução tampão da fase móvel de cromatografia, na limpeza diária da tubulação, da coluna analítica e na regeneração do sistema cromatográfico após a finalização da corrida analítica.

### 3.2.3 Padrões de referência

Utilizaram-se padrões primários (UNITED STATES PHARMACOPEIA – Padrão USP) dos analitos e dos padrões internos. Foi utilizado cefepime como padrão interno na análise de meropenem. Os padrões foram armazenados de acordo com a recomendação do fabricante, e mantidos nas embalagens de origem em dessecador mantido ao abrigo da luz em geladeira à 5°C, Metalfrio. O soro fetal bovino estéril, inativado e isento de mycoplasma Vitrocell (Campinas/SP, Brasil) foi

utilizado como matriz na preparação da curva de calibração e controles de qualidade.

# 3.2.4 Preparação da curva de calibração - Revalidação do método

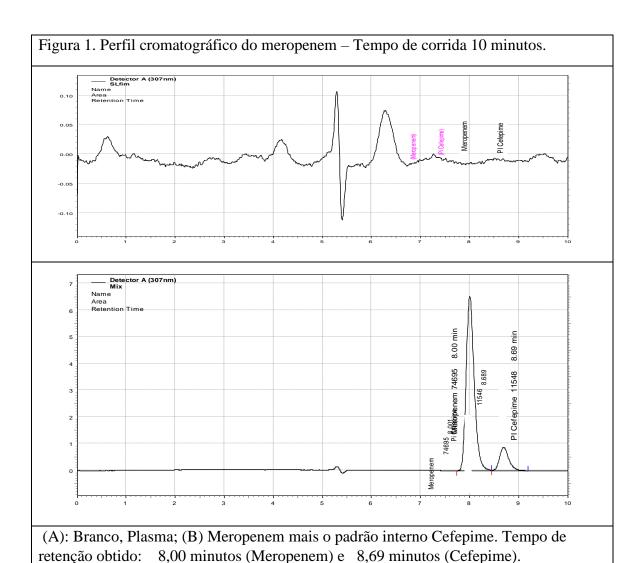
Foram preparadas soluções-padrão estoque (1mg/mL) a partir dos padrões rastreáveis (Padrão USP), as quais foram armazenadas nas mesmas condições dos padrões primários como mencionado anteriormente. A diluição adequada da solução estoque do meropenem foi utilizada na construção da curva de calibração para revalidação da linearidade, precisão e exatidão. Alíquotas de solução padrão do analito foram adicionadas a balões volumétricos (10mL) contendo soro fetal bovino (SFB) estéril, inativado isento de mycoplasma (VITROCELL, Campinas-SP, Brasil), e o volume foi completado com SFB. As diluições foram realizadas de forma a obter as concentrações de 100,0; 50,0; 25,0; 12,5; 6,25; 3,12; 1,56; 0,78; 0,50; 0,25 mg/L fornecendo dez calibradores (C1-C10) incluindo-se ainda o branco (C0) para possibilitar a quantificação do antimicrobiano na faixa de concentração requeridas para o analito. A seguir, foram preparados os controles internos de qualidade para estudo da precisão e exatidão para avaliação da variação intra- e inter-ensaios. Esses controles internos foram preparados em quatro diferentes concentrações: alta (CQA: 80-90% do limite superior de quantificação), média nível 1 e 2 (CQM1 50% CQA, CQM2 25% CQA) e baixa (CQB: 4 vezes o LIQ). A precisão e exatidão intra e interdias também foram realizadas, estando os resultados obtidos de acordo com o método bioanalítico reportando anteriormente (SANTOS et al., 2011).

A corrida analítica na revalidação constou dos extratos purificados dos calibradores (C0-C10) da curva de calibração, controles internos de qualidade (CQA, CQM1-2 e CQB, triplicata). A linearidade do método foi r²=0,999 (0,25 – 100 mg/L), com LID e LIQ de 0,1 mg/L e 0,2 mg/L, respectivamente. A exatidão do método foi de 98,9 % e a precisão inter-dia/intra-dia de 2,3/2,0%.

Conforme reportado anteriormente (KRUEGER *et al.* 2005; AstraZeneca 1996), considerou-se que a concentração do analito quantificado foi equivalente à concentração da fração livre do fármaco no soro uma vez que a extensão da ligação do meropenem às proteínas plasmáticas é muito reduzida no sangue circulante.

# 3.2.5 Preparação das matrizes

A purificação do analito da matriz biológica foi realizada pela precipitação de proteínas com acetonitrila, proporção de 1:3 (v/v). O soro em volumes de 200 µl foi adicionado de 25 µl da solução de padrão interno (Cefepime solução de adição eq. 50 100 de tampão (MOPS 10%  $\mu g/mL$ ) e μl n/v [3-(Nmorpholino) Propanesulfonicacid]). A precipitação das proteínas do soro ocorreu pela adição de 600 µl de acetonitrila sob agitação em vortex de plataforma. A mistura foi centrifugada a 8000 rpm, 5°C por 30 minutos. O volume de 800 µl do sobrenadante foi transferido para tubo de vidro cônico para concentração dos extratos até à secura sob corrente de nitrogênio purificado. O resíduo foi dissolvido em vortex pela adição de 600 µl de solução de lavagem (água UP e acetontrila, proporção de 9:1,v/v) e transferido para o vial no rack para injeção de 5 µl.



### Anexo I



# **APROVAÇÃO**

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

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

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

Pesquisadores Executantes: Silvia Regina Cavani Jorge Santos, Cristina Sanches

Giraud

CAPPesq, 16 de Abril de 2009

Commence and

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

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

#### Anexo II



### UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

#### PARECER CONSUBSTANCIADO

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

#### I - Identificação

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

#### II - Sumário Geral do Protocolo:

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

### Os objetivos do presente estudo são:

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



### UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Tipo de estudo: Ensaio clínico do tipo aberto.

#### Descrição da Casuística:

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

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

O pesquisador deverá:

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

São Paulo, 01 de setembro de 2010.

CEP/FCF/USP

Profa. Dra. Mariza Landgaf

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

# Anexo III



FOLHA DE ROSTO I	PARA PESQU	ISA ENVOLVENDO	) SE	RES HUMANOS			FR - 334822
Projeto de Pesquisa MONITORAMENTO TERAPÉ	UTICO E MODEL	AGEM FARMACOCINÉTI	CA D	E ANTIMICROBIANOS E	M PACI	ENTES QU	EIMADOS.
Area de Conhecimento 4.00 - Ciências de Seúde - 4.03 - Fermécia - Terap.				Grupo Grupo I		Nivel Terapéutico	
Área(s) Temática(s) Especial Biossegurança,	(s)						Fase IV
Unitermos monitoramento terapêutico, q	ueimados, antimicr	obianos, farmacocinética					
		Sujeitos na	Pes	quisa			
Nº de Sujeitos no Centro 250	Total Brasil 250	Nº de Sujeitos Total 250	Gru	pos Especiais			
Placebo NAC : -;	Medicamentos HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem	Tratamento Específico NÃO		Banco de	Materials Biológicos NÃO
		Pesquisador	Resp	onsável -			
Pesquisador Responsável DAVID DE SOUZA GOMEZ				CPF 007.364.828-06		Identidade 6.707.558	
Ánea de Especialização Cirurgia Ptástos			Major Titulacijo Nacio		Nacionalis BRASILE	onslidade SILEIRA	
Endereço Run MARQUÉS DE PARANÁ , 234			Bairro CITY LAPA		Cidade SÃO PAU	ede O PAULO - SP	
Código Postal Telefone 9285-15.99 / 3834.51.83			Fax Ema		Email davgomes	all vgomezi@usp.br	
Termo de Compromisso Dedaro que conheço e cump coletados exclusivamente per Aceito as responsabilidades : Deta: 0 1, 0 1, 2	ra os fins previstos seta condução cien	no protocolo e publicar os			neis gán		materials e dados
		Instituição Onde	Seri	Realizado			
Nome Faculdade de Ciências Farm	acêuticas da Unive			CNPJ 63.025.530/0015-00		Nac	cional/Internacional Nacional
		Participação Estrangeira NÃO		Pro	jeto Multicéntrico NAO		
Endereço		Bairro Crdade Universitária		Cid: São	ade Paulo - SP		
Código Postel 05508900	Telefone		Fax (11) 3031-8986			Email cepfol@usp.br	
Termo de Compromisso Declaro que canhego e cump desernolvimento deste projet Nome: Data:			s con	nplementares e como est		ção tem co	ndições para o
		Vincu	dada				
Nome HCPMUSP - Hospital das Cit de São Paulo	nicas da Faculdade			CNPJ 60.448.040/0001-22		Na	scional/Internacional Nacional
Unidada/Orgão Serviço de Queimaduras		Participação Estrangeira NÃO		Pn	ojeto Multicêntrico NÃO		
Endereço Rua Dr. Ouvidio Pires de Car	mpos N. 225			Bairro Corqueira Cesar			dade io Paulo - SP
Código Postal 05403010	Telefone (11) 3069	6442		Fax (11) 3069-6442			nail ppesq@hcnet.usp.br
Diretor Técris	rirgi os requisitos d de Sosza Gorse pade Serviço de Saúd ást. Queimedura	E e	a con	nplementarus.Dau	:g()	( £	3
CRM 3531	6 Matr. HC 1922	5			,		

# Anexo IV

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

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDE	NTIFICAÇÃO D	O SUJEITO DA	PESQUISA	OU RESPONSÁVEL LEGAL
1. NOME: .:				
BAIRRO:		CIDA	Nº	APTO:
2.RESPONSÁVEL LEGAL				
	J	CIDAD	Nº E:	
	DA	DOS SOBRE A	PESQUISA	
1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISADOR : Dr. David de S CARGO/FUNÇÃO: Diretor de Se	Souza Gomes erviço	INSCRIÇÃO CO	NSELHO REC	imicrobianos em Pacientes Que GIONAL DE MEDICINA Nº35316
UNIDADE DO HCFMUSP: Divisa	ao de Cirurgia Pia	istica e Querriadu	do	
		istica e Querriadu	dS	
UNIDADE DO HCFMUSP: Divis: 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PE RISCO MÍNIMO	ESQUISA:	RISCO MÉDIO		

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

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

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

- f. Justificativa e os objetivos da pesquisa: Se o(a) senhor(a) ou pessoa por quem o Sr.(a) é responsável apresentar sinais de infecção serão empregados antibióticos para o tratamento, isto é, medicações que visam tratar a infecção, conseqüente da lesão pola queimadura. Os antibióticos atualmente utilizados para esta finalidade são enfotencina B, caspofungina, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, fluconazol, imipenem ou meropenem, linezolida, oxacilina, piperacilina/tazobactam, polimixina B ou E e vancomicina. O objetivo do presente estudo é avaliar se um destes antibióticos, na dose e forma utilizadas, atinge quantidades patisfatórias no sanque.
- 2 Procedimentos que serão utilizados: o senhor ou pessoa por quem o Sr.(a) é responsável receberá o antibiótico nas doses e nos momentos normalmente utilizados pelos pacientes com infecção devido a queimaduras. Serão coletadas no máximo seis amostras de sangue (1,5-2,0 mL por coleta) conforme segue: término da infusão, 2ª, 3ª, 4ª, 6ª hora e imedistamente antes da dose subsequente. Será coletado através de cateter venoso (dispositivo que substitui a picada) volume total inferior a 15 mL de seu sangue para a dosagem do medicamento. No sangue será dosada a concentração do antibiótico utilizando método laboratorial específico.
- Desconforto e riscos esperados: o risco a que o senhor ou pessoa por quem o Sr.(a) é responsável será submetido é mínimo pois o procedimento é feito por profissionais altamente treinados, de forma estéril, com todo o meterial descartável.
- 4. Beneficios que poderão ser obtidos: após os resultados de cada avaliação, caso seja necessário, serão realizados ajustes nas doses o intervalos de doses de antibióticos utilizados no tratamento. Este estudo deverá também futuramente beneficiar muito outros pacientes queimados.
- 5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: neste caso, não há procedimentos olternativos, pois se trata de procedimento de escolha e o melhor para pacientes queimados com infecção, estes antibióticos, são os previstos no protocolo de tratamento de infecções com antimicrobianos em grandes queimados.

Além disto, garantimos que:

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

3 Em caso de intercorrências clínicas e reações adversas relacionadas ao estudo atual, entrar em contato com: Prof. Dr. David de Souza Gomez / Dr Edvaldo Vieira UTI Queimados CIRURGIA PLASTICA - HCFMUSP - Fone (11) 3069-6470 Cristina Sanches Giraud - Telefone (11) 3091-2189 ou (11) 7684-9233 Silvia Regina Cavani Jorge Santos Telefone (11) 3091-2189 ou (11) 7379-2804 Se você tivor alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Ovídio Pires de Campos, 225 - 5º andar - tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 - E-mail: cappesq@hcnet.usp.br Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo" Monitoramento Plasmático de Antimicrobianos em Pacientes Quelmados, Eu discuti com o Dr. David de Souza Gomez, sobre a minha decisão em participar nesse estudo e/ou em consentir que a pessoa sob minha tutela participe do estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer beneficio que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Assinatura do paciente/representante legal Data \_\_\_/\_\_/ Data \_\_\_/\_\_/ Assinatura da testemunha para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva (Somente para o responsável do projeto) Declaro que obtivo do forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data \_\_\_/\_/

Assinatura do responsável pelo estudo

### Anexo V



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

Nº Protocolo: 0069/09

Título: Monitoramento Plasmático de Antimicrobianos em Pacientes

Queimados

Pesquisador Responsável: Dr. David de Souza Gomez

Pesquisador Executante: Dra. Silvia Regina Cavani Jorge Santos

Disciplina: Cirurgia Plástica e Queimaduras

Departamento: CIRURGIA

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

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

CAPPesa, 02 de Dezembro de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Co ordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq