

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE

Yeo Jim Kinoshita Moon

A cinética da farmacoterapia em pacientes queimados: Uma revisão de escopo.

Florianópolis

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA INTEGRADA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE

Yeo Jim Kinoshita Moon

A cinética da farmacoterapia em pacientes queimados: Uma revisão de escopo.

**Trabalho de Conclusão de
Residência da Universidade Federal
de Santa Catarina
Orientadora: Prof^a Dr^a Claudia Regina
dos Santos**

Florianópolis

2021

Dedico este trabalho a uma paciente por me inspirar a melhorar os cuidados aos queimados. Brilhe muito aí no céu! Pois aqui você deixou uma herança que trará benefício para milhares de outras pessoas.

AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial minha mãe Caren, meu pai Afonso e minha irmã Nicole, pela oportunidade de eu estar onde estou hoje e por todo o amor e carinho que me deram ao longo desses anos, mesmo a centenas de quilômetros de distância.

Às minhas amigas residentes de farmácia, Alessandra, Cristiele e Mônica, por estarem comigo desde o primeiro dia da residência, essa trajetória seria mais difícil e triste sem vocês ao meu lado.

À minha amiga psicóloga residente, Helena, por estar junto comigo em todas as lutas em defesa do SUS e ser uma das pessoas mais amada que passou pela minha vida.

À minha amiga enfermeira residente, Alexsandra, por ser minha dupla dentro da Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e por toda parceria no dia a dia, nossa amizade mostrou como a Farmácia e a Enfermagem trabalhando em equipe potencializam na qualidade da assistência.

À equipe multiprofissional da UTI, por me acolherem da melhor forma possível e ensinarem a trabalhar em conjunto em prol das pessoas que mais importam, as que cuidamos.

Ao Alexandre e ao André, por serem exemplos de profissionais e pessoas, vocês me ensinaram não apenas a ser um bom farmacêutico, mas a ser uma pessoa melhor para mim e para a sociedade.

Aos meus tutores, Filipe, Flávia, Jussara e Maria Cláudia, por serem nossos pilares da residência, o apoio de vocês me fortaleceu para estar atingindo mais uma conquista.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Claudia Regina dos Santos, por acreditar no meu potencial e por dar suporte nas minhas dificuldades, este trabalho não se realizaria sem você.

Aos pacientes que passaram por toda minha trajetória da residência, vocês me ensinaram a ser um profissional melhor para os próximos que virão.

E à todos os profissionais, professores e amigos que estiveram comigo nesta trajetória, o final não seria o mesmo sem o apoio de vocês.

Muito obrigado a todas e todos.

APRESENTAÇÃO

A síntese de conteúdo é importante na ciência, em especial na área da saúde, em que muitas publicações são feitas a todo momento, portanto sumarizar os achados e compará-los a fim de trazer uma informação mais robusta é fundamental para a prática baseada em evidência, e dessa forma tornar mais seguro e eficaz as condutas clínicas e terapêuticas.

As revisões trazem a ideia de síntese, mas que dependendo da finalidade o tipo de revisão distingue. A revisão abordada neste trabalho é a revisão de escopo ou *scoping review*, nesta abordagem, diferentemente da revisão sistemática, que visa comprovar a eficácia de uma determinada ação, o objetivo é mapear os conceitos chaves que envolvem determinado tema de forma a levantar informações mais amplas e lacunas na área. Esse mapeamento prévio das evidências de um determinado tema pode ser um precursor importante para direcionar uma revisão sistemática.

Esta revisão é um Trabalho de Conclusão de Residência (TCR) do Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina (RIMS/UFSC), que consiste em uma pós-graduação *latu* senso com foco no ensino a partir da prática.

O trabalho teve como a finalidade o levantamento das recomendações práticas das alterações cinéticas da farmacoterapia em pacientes queimados, em especial a antibioticoterapia e a sedoanalgesia, no período de 10 anos. Pretende-se submeter este TCR para apreciação de Editores da Revista Brasileira de Queimaduras, e, portanto, será apresentado em formato de artigo científico seguindo as instruções de formatação dela.

A CINÉTICA DA FARMACOTERAPIA EM PACIENTES QUEIMADOS: UMA REVISÃO DE ESCOPO.

La cinética de la farmacoterapia en pacientes quemados: una revisión del alcance.

The kinetics of pharmacotherapy in burn patients: A scope review.

Yeo Jim Kinoshita Moon¹; Claudia Regina dos Santos²

Resumo

Introdução: A fisiopatologia do paciente grande queimado é caracterizada por mudanças orgânicas que alteram diretamente a cinética dos medicamentos. Essas alterações fisiológicas podem ser divididas em duas, a fase de ressuscitação e a fase hipermetabólica. **Objetivos:** Levantar as recomendações dos ajustes do regime terapêutico de antibióticos e sedoanalgésicos frente as alterações da farmacocinética do queimado, e propor um protocolo. **Método:** Foi realizada uma revisão de escopo sobre as alterações cinéticas da farmacoterapia em queimados no período de 10 anos em periódicos indexados segundo a metodologia adaptada do Manual de Revisões do *Joanna Briggs Institute*, com foco nos antimicrobianos e sedoanalgésicos. O protocolo foi confeccionado a partir desta revisão, de *guidelines* de sociedades científicas e da prática clínica baseada em evidências. **Resultados:** Foram encontrados 51 documentos, sendo 45 sobre antimicrobianos, quatro sobre sedoanalgésicos e um sobre ambas classes. Os artigos abordaram a possibilidade de falhas terapêuticas decorrente das alterações cinéticas na segunda fase, recomendando para os sedoanalgésicos a titulação das doses a partir da resposta clínica e para os antimicrobianos a possibilidade de ajuste de dose, posologia e tempo de infusão. **Conclusão:** Foram poucos os estudos encontrados, e os identificados traziam uma amostragem pequena, precisando de análises mais robustas. De forma complementar, foi notado que o farmacêutico ocupa pouco os espaços de discussão dos cuidados deste perfil de paciente, e sua participação pode somar nos avanços de temas importantes como o que trata este trabalho.

Palavras Chaves: Queimaduras, Tratamento Farmacológico, Farmacocinética

Resumen

Introducción: La fisiopatología de los pacientes con grandes quemaduras se caracteriza por cambios orgánicos que alteran directamente la cinética de los medicamentos. Estos cambios fisiológicos se pueden dividir en dos, la fase de reanimación y la fase hipermetabólica. **Objetivos:** Elevar las recomendaciones de los ajustes del régimen terapéutico de antimicrobianos y sedoanalgésicos ante las alteraciones de la farmacocinética del paciente quemado y proponer un protocolo institucional. **Método:** Se realizó una revisión del alcance de los cambios cinéticos de la farmacoterapia en quemaduras durante un período de 10 años en revistas indexadas según la metodología adaptada del Manual de Revisiones del *Joanna Briggs Institute*, con foco en antimicrobianos y sedoanalgésicos. El protocolo fue elaborado con base en esta revisión, guías de sociedades científicas y práctica clínica basadas en evidencia. **Resultados:** Se encontraron 51 documentos, de los cuales 45 eran sobre antimicrobianos, 4 sobre sedoanalgésicos y 1 era una mezcla de las dos clases. Los artículos abordaron la posibilidad de fracasos terapéuticos por cambios cinéticos en la segunda fase, recomendando la titulación de dosis desde la respuesta clínica a sedoanalgésicos y antimicrobianos hasta la posibilidad de ajuste de dosis, posología y tiempo de infusión. **Conclusión:** Se encontraron pocos estudios, y los que habían traído una muestra pequeña, necesitaban un análisis más sólido. De manera complementaria, se observó que el farmacéutico ocupa poco espacio en la discusión del cuidado de este perfil de paciente, y su participación puede sumarse a los avances de temas importantes como este trabajo.

Palabras claves: Quemaduras, tratamiento farmacológico, farmacocinética

Abstract

Introduction: The pathophysiology of major burn patients is characterized by organic changes that directly alter the drugs kinetics. These physiological changes can be divided into two, the resuscitation phase and the hypermetabolic phase. **Objectives:** To raise the recommendations for the therapeutic regime adjustments of antimicrobials and sedoanalgesics in face of the changes within pharmacokinetics of the the burned patient, and to propose an institutional pharmacotherapeutic

follow-up protocol. **Method:** A scope review was carried out on pharmacotherapy kinetic changes in burned persons over a 10-year period at indexed journals according to the methodology adapted from the Joanna Briggs Institute's Manual of Reviews, focusing on antimicrobials and sedoanalgesics. The protocol was created based on this review, scientific societies guidelines and clinical practice evidence based. **Results:** 51 documents were found, between which 45 were on antimicrobials, 4 on sedoanalgesics and 1 was about both classes. The articles addressed the possibility of therapeutic failures due to kinetic changes in the second phase, recommending the titration of doses from the clinical response to sedoanalgesics, and the possibility of adjusting the dose, posology and infusion time to antimicrobials. **Conclusion:** The studies found were few and the found ones were based on a small sample, lacking a more robust analysis. In a complementary way, it was noted that the pharmacist occupies a small space among the discussion about the care of these patients' profile and this professional participation can add up to the advances of important topics such as the one elaborated in this study.

Keywords: Burns, Drug Therapy, Pharmacokinetics

1. INTRODUÇÃO

A lesão por queimadura é um trauma causado na pele originado por uma energia térmica, produtos químicos ou eletricidade, podendo acometer várias camadas teciduais e assim classificando-a segundo o grau de comprometimento. Outra diferenciação das queimaduras é a quantidade de área afetada, denominada de Superfície Corporal Queimada (SCQ), que é mensurada por técnicas que avaliam a porcentagem lesionada do total da superfície corporal, uma das mais utilizadas é a “Regra dos Nove” (1). Portanto, o paciente queimado é único e requer avaliações constantes e individualizadas de acordo com as características da lesão, bem como da fonte e das especificidades de cada pessoa, logo o trabalho multiprofissional é essencial para o sucesso da terapia, da recuperação e da reabilitação (1,2). Quando se aborda esse perfil de pacientes o foco do cuidado é no tratamento das feridas através da avaliação de uma equipe especializada, materiais específicos para cobertura e procedimentos cirúrgicos, contudo a fisiopatologia do grande queimado é complexa e requer uma atuação ampla. Além

disso, deve considerar a recuperação tecidual, o controle da dor, a demanda nutricional e o manejo de possíveis focos infecciosos, tanto a nível local como sistêmico (1,3).

No Brasil, no período de novembro de 2019 a novembro de 2020 foram registradas 3.420 autorizações para internação hospitalar (AIH) para atendimentos de médio e grande queimado nos atendimentos de urgência. Enquanto que, em Santa Catarina, no mesmo período, este número foi de 179 AIH para atendimentos de urgência desses pacientes, sendo 101 (56%) deles em Florianópolis (4).

O grande queimado pode ser classificado com o acometimento igual ou superior a 20-30% da SCQ ou quando compromete as vias aéreas. Sua fisiopatologia pode ser dividida em duas principais etapas conforme descrito na Figura 1.

Figura 1:

Na primeira etapa, que acontece nas primeiras 48 horas após a queimadura, ocorre a resposta inicial frente a lesão tecidual com a liberação de mediadores inflamatórios podendo levar a disfunção orgânica, a partir das alterações hemodinâmicas, como a vasodilatação periférica, aumento da permeabilidade capilar, destruição da matriz extracelular, hipoalbuminemia e diminuição da contratilidade miocárdica. Assim, pode ser observada a diminuição do débito cardíaco e o extravasamento de líquidos para o espaço intersticial, originando o edema, com conseqüente hipotensão sistêmica e hipoperfusão dos órgãos. Portanto, nessa etapa é necessário a realização da ressuscitação com grandes volumes de fluídos para recuperar o volume perdido nesse processo a fim de evitar disfunção orgânica (5,6). Após a ressuscitação apropriada com fluídos ocorre a segunda etapa, ela é caracterizada pela elevada concentração de hormônios do estresse pró inflamatório, como o cortisol e as catecolaminas, gerando um aumento do catabolismo, essa etapa também é denominada de hipermetabólica. Nesta, é característico o aumento da perfusão tecidual e do débito cardíaco, assim, é essencial a otimização da terapia nutricional para suprir as demandas necessárias, que podem permanecer de 1 a 3 anos após a lesão da queimadura (5–7).

O processo decorrente do uso de medicamentos pode ser dividido em duas principais etapas: a Farmacocinética, que abrange como o corpo age sobre os fármacos, isto é, define o caminho que o medicamento terá dentro do organismo, desde a sua entrada até sua saída. Envolve os processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação. E o outro processo denominado Farmacodinâmica que engloba as interações do medicamento desencadeando o efeito do medicamento no organismo, por exemplo, o efeito terapêutico e/ou as reações adversas. Apesar de separadas didaticamente, não há como isolar uma etapa da outra, uma vez que as alterações cinéticas vão influenciar nos efeitos do medicamento, podendo levar a falhas terapêuticas ou efeitos tóxicos (8).

Na primeira etapa da fisiopatologia do queimado, a diminuição do débito cardíaco frente ao aumento da permeabilidade vascular e todo o processo descrito anteriormente gera uma distribuição mais lenta e uma diminuição da depuração renal. Conseqüentemente o pico do efeito desejado pode demorar mais e há uma diminuição da eliminação dos medicamentos pela via renal (7). Em contrapartida, na segunda etapa há um aumento do fluxo sanguíneo nos órgãos, como fígado e rins, decorrente do aumento do débito cardíaco. Portanto é esperado um aumento da depuração renal dos medicamentos pelo aumento da filtração glomerular (9).

Em detrimento ao estado do queimado o fígado direciona a síntese proteica para proteínas de fase aguda, como a alfa1-glicoproteína ácida para a recuperação tecidual na cicatrização, manutenção do sistema imunológico ativo e processos da coagulação, enquanto as proteínas constitutivas, por exemplo a albumina, diminuem. Assim, pode ocorrer mudança nos percentuais de ligação dos fármacos com as proteínas podendo ter mais ou menos ligação dependendo da natureza da molécula (ácida ou básica) (5,6). Outra alteração cinética, que acontece pela diminuição da albumina e formação de edema, é o volume de distribuição aparente, que tende a aumentar com essas alterações. Esta alteração influencia principalmente medicamentos hidrofílicos por terem uma maior afinidade a água e conseqüentemente uma maior distribuição nos líquidos intersticiais do edema (5,7).

Somada as alterações cinéticas, o paciente grande queimado tem uma alta probabilidade de ter infecção e desenvolver sepse, seja pela perda da integridade

da pele, barreira essencial contra microrganismos, ou pelas características fisiopatológicas que ocasionam um aumento do tempo de internação hospitalar. Desta forma, há maior necessidade de cuidados intensivos que requerem dispositivos invasivos para dar suporte a vida, como a ventilação mecânica, o cateter venoso central e a sonda vesical de demora (5,6,10,11). Outra demanda importante é o controle da dor e da ansiedade, que influenciam diretamente no prognóstico, uma vez que uma dor não controlada pode desestabilizar o quadro clínico do paciente, como no desenvolvimento de delirium, além da questão do conforto e bem estar deles (8,12).

Conseqüentemente, os antimicrobianos, sedativos e analgésicos estão entre as classes de medicamentos mais prescritos para pacientes queimados, e portanto são o foco deste trabalho (8). A sedoanalgesia é utilizada na farmacoterapia do queimado para o controle da dor, ansiedade e agitação, em decorrência do seu estado fisiopatológico, dos procedimentos cirúrgicos e dos curativos. Logo, o conhecimento das alterações cinéticas é fundamental para otimizar os efeitos desses medicamentos a partir da titulação das doses com a resposta do paciente (8,13).

Já para os antimicrobianos, há três principais usos nesse perfil de enfermo: o uso tópico, para diminuir a colonização de possíveis germes causadores de infecção frente a fragilidade da pele danificada, o uso para profilaxias cirúrgicas e o uso sistêmico para tratamento de infecções. Este último, no ponto de vista das alterações da farmacocinética, é o mais afetado e prejudicial quando acontece um efeito do tratamento fora do esperado, pois as infecções são as principais causas de morbimortalidade dos pacientes queimados (8,14). Apesar de existir duas fases fisiopatológicas do queimado, é mais comum o desenvolvimento de infecções após 48 horas de internação, e assim, é mais crítico para esses pacientes evoluírem para uma falha da terapia devido as alterações cinéticas descritas nessa etapa, levando a não resolução e o conseqüente agravamento do quadro infeccioso (5).

Desta forma, este trabalho visou ampliar a discussão de um tema altamente relevante para o prognóstico do grande queimado. Assim ao avaliar, as atuais recomendações da farmacoterapia em relação as alterações cinéticas, da terapia

antimicrobiana e da sedoanalgesia nestes pacientes, o objetivo foi apresentar um protocolo para este grupo com vistas a aplicação em um hospital universitário de referência do Sul do Brasi considerando as atuais realidades da instituição.

2. METODOLOGIA

2. 1. Revisão de Escopo

Utilizou-se a metodologia adaptada do Manual de Revisões do *Joanna Briggs Institute* (JBI) (15). As etapas foram as seguintes: 1) Identificar e esclarecer o objetivo e a questão de pesquisa; 2) Identificar os estudos relevantes de forma a viabilizar a amplitude e abrangência dos objetivos da revisão de escopo; 3) Selecionar estudos conforme critérios pré estabelecidos; 4) Mapear os dados incorporando um resumo numérico e uma análise temática qualitativa; 5) Coletar e resumir os resultados; 6) Apresentação dos resultados identificando as implicações dele para a política, a prática e a pesquisa. Inicialmente foi elaborada a questão de pesquisa: “Quais são as alterações cinéticas na farmacoterapia em pacientes grande queimados?” e a partir dela foram definidos e utilizados os seguintes descritores conforme o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e o MeSH (Medical Subject Headings): “Queimaduras” ou “Burns”, “Tratamento Farmacológico” ou “Drug Therapy” e “Farmacocinética” ou “Pharmacokinetics”, e seus sinônimos. As bases de dados utilizadas nesta pesquisa foram o *United States National Library of Medicine* (PubMed), *Embase Indexing and Emtree* (EMBASE), COCHRANE Library, Elsevier’s Scopus (SCOPUS), *Web of Science*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Para captura de documentos foram definidos os seguintes limites de busca: artigos publicados entre os anos de 2010 e 2020 em inglês ou português sem restrições de área geográfica.

Na análise dos resultados das buscas foram considerados os seguintes critérios de inclusão: acesso ao artigo na íntegra, estudos com medicamentos das classes dos antimicrobianos (antibióticos e antifúngicos) e dos sedoanalgésicos. Já os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, estudos com animais, estudos que não envolviam a farmacocinética, estudos com plantas, estudos que não abordavam antimicrobianos e/ou sedoanalgésicos, estudos pediátricos, uma vez

que esses pacientes possuem um perfil cinético completamente diferente dos adultos. Foram excluídos também estudos com formulações tópicas, pois os trabalhos envolvendo essa apresentação já levavam em consideração as alterações cinéticas na sua preparação, além de que o foco do estudo foi nas alterações cinéticas que afetavam tratamentos a nível sistêmico e não local.

2. 2. Protocolo de Acompanhamento Farmacoterapêutico (AFT) em pacientes adultos

A partir da proposta da revisão, o protocolo, foi elaborado a partir das recomendações dos *Guidelines da American Burn Association* (1) e da *European Burns Association* (3), dos medicamentos padronizados na instituição do estudo, dos resultados desta revisão e da prática clínica baseada em evidências. Assim, buscou-se apresentar a melhor alternativa de terapia medicamentosa possível de ser disponibilizada pela instituição e recomendada pelos consensos nacionais e internacionais.

Devido a importância de uma resposta rápida nas primeiras horas e em virtude dos antimicrobianos, sedativos e analgésicos serem as classes mais prescritas para esse perfil de paciente, o protocolo focou nesses três pontos: Primeiras 48 horas, Sedoanalgésicos e Antimicrobianos (Figura 2).

Figura 2

3. RESULTADOS

3. 1. Caracterização da revisão

Após a realização da busca foram identificados 1.017 documentos. Dentre eles, dois eram duplicados, e após a leitura do título, resumo e palavras chaves foram excluídos 838 documentos por não abordarem pacientes queimados. Ainda, foram excluídos 73 estudos pré-clínicos (em células e animais), 11 estudos pediátricos, 17 por não estarem relacionados com alterações cinéticas, 12 por tratarem de apresentações tópicas e nove por não abordarem antimicrobianos e/ou sedoanalgésicos. Desta forma, foram avaliados na íntegra os 55 artigos restantes

e ainda excluídos dois por não envolverem as alterações cinéticas e um estudo com planta (Figura 3).

Figura 3:

Dentre os 52 artigos de interesse, 46 tratavam do uso de antimicrobianos, cinco relacionados a sedoanalgesia e um era misto das duas classes. Os documentos foram divididos em dois tipos, artigos primários e revisões, sendo 36 e 16 artigos, respectivamente, demonstrando um maior número de artigos primários (69%), isto é, de documentos com resultados inéditos.

A distribuição geográfica foi diversificada e contou com 17 países demonstrando a difusão ampla do tema, entretanto quase metade das publicações estão concentradas em dois países: os EUA e a Austrália, com 19 (36,5%) e cinco (9,6%) artigos respectivamente. Por tanto há uma discussão diversificada, mas ela é limitada e pouco abordada, no Brasil foram encontrados apenas dois artigos.

Em relação as recomendações dos artigos, nos 46 documentos sobre antimicrobianos 22 deles recomendaram alterações das doses e/ou esquemas posológicos (5–7,9,14,16–32). Enquanto 24 não definiram uma recomendação, mas abordaram a possibilidade de ajustes decorrentes das mudanças cinéticas dos medicamentos pela fisiopatologia do queimado (8,33–55). Já os documentos que tratavam sobre os sedoanalgésicos, apenas um do Ibuprofeno intravenoso recomendou dose (56). Os outros quatro ressaltaram a importância da titulação desses medicamentos, a fim de garantir a melhor terapia individualizada, uma vez que a cinética desses fármacos pode estar alterada (13,57–59). Desta forma, pode haver a necessidade de mais ou menos medicamento para o controle da dor, seja pelo perfil do paciente queimado ou pelas características individuais genéticas e ambientais.

3. 2. Protocolo de Acompanhamento Farmacoterapêutico (AFT) em pacientes adultos

Os cuidados para o paciente grande queimado são complexos e requerem uma equipe multiprofissional e interdisciplinar, de acordo com a *European Practice*

Guidelines for Burn Care os profissionais que compõem a equipe são: médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos clínicos, nutricionistas, assistentes sociais, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos, entre outros (3). Entretanto o farmacêutico não é considerado nessa lista, demonstrando uma baixa participação deste profissional na equipe dos cuidados dos queimados. Apesar disso, a portaria do Ministério da Saúde n.º 1.273, de 21 de novembro de 2000, referente a criação, organização e implementação das Redes Estaduais de Assistência a Queimados, e a portaria de consolidação n.º 3 do Ministério da Saúde, de 28 de setembro de 2017, trazem o farmacêutico e a assistência farmacêutica como integrantes essenciais nos cuidados de pacientes queimados, entretanto não especifica suas atividades, dando liberdade para interpretações como na atividade de apoio restrita e não engloba a parte assistencial como a farmácia clínica (60,61).

Apesar disso, no presente protocolo o enfoque foi voltado para dar destaque para o papel do farmacêutico clínico no tratamento e recuperação dos pacientes que sofreram queimaduras.

3. 2. 1. Primeiras 48 horas

a-) Ressuscitação com fluídos

Entender sobre a ressuscitação com fluídos é fundamental para qualquer profissional da saúde. A prescrição da hidratação hídrica intravenosa, é prática restritiva do médico. No entanto, é responsabilidade dos outros profissionais, como o farmacêutico, monitorá-la e intervir com a equipe quando necessário a fim de garantir a melhor segurança e eficácia da terapia (1,3).

É recomendado a utilização de Ringer Lactato (RL) para a ressuscitação a partir das fórmulas de Parkland (4 mL/kg/%SCQ/24h) ou Brooke modificada (2 mL/kg/%SCQ/24h), para qualquer uma delas a metade do volume de 24 horas deve ser fornecido nas primeiras oito horas após a lesão por queimadura. Caso demore para iniciar a ressuscitação esse volume deve ser dado no tempo restante para completar as primeiras 8 horas depois da queimadura, a outra metade deve ser administrada nas 16 horas restantes. O monitoramento da ressuscitação é feito por

diversos parâmetros, mas um dos mais recomendados é a débito urinário, que deve estar entre 30-50 mL/h ou 0,5 mL/kg/h (1).

b-) Conciliação medicamentosa

A conciliação medicamentosa é um dos primeiros contatos do farmacêutico com o paciente ou familiar. Nela é levantado a utilização dos medicamentos de uso ambulatorial, modo de uso, armazenamento, alergias e reações adversas, além de verificar o histórico clínico, uso de terapia alternativas, acesso aos medicamentos, entre outros, com a finalidade de prevenir divergências não intencionais nos pontos de transição de cuidado (62). Essa etapa é fundamental para entender o caso e individualizar as condutas para os pacientes hospitalizados, e da mesma forma é essencial para as vítimas de queimadura (1).

De acordo com *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos, a queimadura é considerada um trauma, e por tanto, um fator de risco para o tétano, uma vez que a lesão por queimadura é uma porta de entrada para bactérias oportunistas como a *Clostridium tetani*, logo o histórico vacinal deve ser levantado dentro da conciliação medicamentosa, e caso seja necessário deve ser feita a profilaxia (1).

3. 2. 2. Sedoanalgesia

O manejo da dor e sedação é fundamental na terapia de pacientes queimados, seja pela dor da lesão como dos procedimentos que eles são submetidos (13). Pela experiência prática, é importante que seja considerado os momentos de internação que se encontra o paciente, uma vez que as Unidades de Terapia Intensiva são equipadas com recursos humanos e materiais mais complexos para lidar com possíveis complicações na administração de sedoanalgésicos. Entretanto, a dor não é justificada pelo receio de medicar o paciente internado na clínica. É responsabilidade do farmacêutico orientar, discutir e sugerir terapias seguras e eficazes para controlar a dor de cada paciente, inclusive nos procedimentos como na troca de curativos e fisioterapia.

a-) Titulação, alterações cinéticas

Os sedativos e analgésicos são um dos principais medicamentos utilizados para pacientes queimados, uma vez que a ansiedade e a dor da lesão e dos procedimentos são elementos chaves no tratamento. Se elas não forem controladas podem piorar o quadro clínico e prejudicar na recuperação, por exemplo, no desenvolvimento de delirium (13,63). A dor é uma sensação individual e juntamente com as alterações cinéticas da fisiopatologia do queimado, como no aumento ou diminuição da eliminação de medicamentos pela depuração renal dependendo da fase em que o queimado se encontra. Assim, é necessário que esses medicamentos sejam titulados conforme a resposta do paciente, para isso é necessário que seja monitorado constantemente a partir da aplicação de escalas para avaliação da dor (13,63,64). No caso da instituição em questão, é utilizado a escala visual/verbal numérica para dor de dez pontos, sendo zero “ausência de dor” e dez “a maior dor imaginável” conforme descrito no Procedimento Operacional Padrão (POP) da Divisão de Enfermagem/2019 versão 1.0 (65).

b-) Dor neuropática

Os pacientes queimados apresentam um dano no nervo dependendo da profundidade e extensão da lesão, e isso pode gerar uma dor diferente daquela da fase aguda, os relatos dessa dor se assemelham ao da dor neuropática da diabetes e da neuralgia pós-herpética. Assim, medicamentos para a dor neuropática tem demonstrado importância para o tratamento dessas dores que não são aliviadas com os outros analgésicos como AINEs e opioides (13,63,66).

No Hospital Universitário em questão tem-se padronizado para essa indicação a gabapentina e amitriptilina. Como o efeito ideal desses medicamentos é atingido após algumas semanas do início é recomendado que se comece precocemente o tratamento (66).

3. 2. 3. Antimicrobianos

As infecções são um dos principais agravos de saúde que um paciente queimado pode ter, visto a alta mortalidade que ela representa, e por tanto o uso

de antimicrobianos de forma eficaz e segura é uma das maiores preocupações no manejo destas intercorrências (11,14). As alterações farmacocinéticas da fisiopatologia do queimado, em especial para *clearance* de creatinina ≥ 130 mL/min/1.73m², podem ocasionar tratamento potencialmente inefetivo, e por tanto algumas alterações na dose, posologia e administração podem ser adotadas para atingir a eficácia desejada (6,14). As Tabelas 1 e 2 trazem o resumo das recomendações dos antibióticos e antifúngicos padronizados no HU a partir dos resultados da revisão de escopo.

Tabela 1:

Tabela 2:

Para os antimicrobianos padronizados na instituição e que não estão nas tabelas é recomendado que se continue usando a dose padrão devido à falta de estudos e informações referentes às alterações cinéticas nesse perfil de paciente. O julgamento clínico referente ao quadro do paciente deve ser levado em consideração na escolha do regime antimicrobiano (67)

4. DISCUSSÃO

As alterações farmacocinéticas são amplamente estudadas para o ajuste de medicamentos, sendo mais frequente o ajuste de dose de acordo com a disfunção renal, colocando como foco os riscos de uma dose tóxica e conseqüentemente uma reação adversa (68). Em contra partida alguns perfis de pacientes são negligenciados, isto é, são pouco estudados e discutidos. Um deles é o paciente queimado no estado hipermetabólico em que há um aumento da depuração renal e conseqüentemente uma maior eliminação de medicamentos que são excretados por essa via (8). Os resultados da revisão de escopo corroboram com essa deficiência de estudos da área, por exemplo no Brasil, onde foram publicados apenas dois artigos em dez anos. Ainda, apesar dos Estados Unidos concentrarem a maior parte dos trabalhos a média de publicações foi de dois artigos por ano, o

que é pouco considerando ser um país com um alto desenvolvimento tecnológico e que atende cerca de 450.000 pessoas devido a queimaduras (1).

Os resultados também demonstraram um maior número de artigos primários em relação às revisões, o que talvez possam ser explicados devido à pouca publicação do tema. Entretanto esses artigos tem demonstrado uma amostra pequena, isto é, não há uma representação real de uma população necessitando de *software* validados que ampliem e extrapolem os dados (8). Um dos pilares que dificultam na análise das alterações cinéticas e dinâmicas do medicamento é a alta variabilidade inter e intra individual, por exemplo a idade, comorbidades, gênero e etnia. Além disso, há que se considerar as variáveis individuais decorrentes da queimadura como a profundidade e a extensão da lesão, diferenciando de pequeno, médio e grande queimado, além da ressuscitação com fluídos e tempo pós a queimadura. Portanto a escassez de estudos com grande número de indivíduos aumenta a dificuldade de ultrapassar as limitantes individuais e definir padrões da farmacocinética e farmacodinâmica, necessitando de estudos com amostras maiores (8,33).

Como descrito anteriormente a fisiopatologia dos queimados é dividida em duas etapas. Nas primeiras horas há um aumento do deslocamento de fluidos para o interstício ocasionando em um choque hipovolêmico e conseqüentemente diminuindo o débito cardíaco e a taxa de filtração glomerular. Essa fase é revertida rapidamente com uma ressuscitação de fluídos adequada no tempo correto, o que explica a falta de estudos das alterações cinéticas dos queimados na etapa de ressuscitação (9).

A absorção, processo em que os medicamentos passam para corrente sanguínea, pode ser alterada devido as mudanças da fisiopatologia dos queimados, tanto pela diminuição da absorção, decorrente da menor perfusão dos órgãos na fase inicial, quanto pelo aumento dela devido a maior perfusão no estado hipermetabólico. Contudo a farmacoterapia do paciente queimado é majoritariamente de uso intravenoso ou tópico, com a finalidade de tratamento local. Apesar da absorção não influenciar muito no tratamento é importante levar

em consideração essas alterações quando forem prescritos medicamentos por via oral ou por sonda enteral (6).

Ao entrar na corrente sanguínea uma parte dos medicamentos se liga a proteínas, essa quantidade de medicamento ligado ou não (“livre”) depende das propriedades físico-químicas deles. Para medicamentos com características ácidas ou neutras há uma maior ligação com a albumina, uma proteína plasmática constitutiva, por exemplo, a ceftriaxona e a vancomicina, já para medicamentos com características básicas há uma maior afinidade com a alfa1-glicoproteína ácida, proteína de fase aguda. No grande queimado a hipoalbuminemia está relacionada à perda dela através do extravasamento dos fluídos pela queimadura, pelo aumento do catabolismo e pela diminuição de sua síntese hepática. A diminuição da albumina ocasiona um aumento da fração livre do medicamento, que é a parte fundamental para o efeito terapêutico ou tóxico, entretanto, ela também é a fração disponível para sofrer metabolização e/ou eliminação, ou seja, pode ocorrer uma diminuição das suas concentrações (6). Além disso, o aumento da fração não ligada influencia diretamente no volume de distribuição aumentando-o, por tanto a diminuição da albumina influencia no aumento do volume de distribuição e da depuração levando ao risco de concentrações séricas abaixo do esperado (6).

A lipossolubilidade, o grau de ionização e o peso molecular, somados às alterações das ligações com proteínas, são propriedades que determinam o volume de distribuição, que é uma medida individual para cada medicamento que quantifica a sua distribuição no organismo. De acordo com os resultados encontrados o queimado geralmente tem um aumento desse volume de distribuição decorrente do aumento da fração livre, da formação do edema, do extravasamento capilar e da ressuscitação com fluídos intravenosos, e conseqüentemente haverá uma possibilidade de concentrações plasmáticas reduzidas ao utilizar as doses usuais, pois uma menor dose estará chegando no local desejado (6,8).

No estado hipermetabólico há o aumento da perfusão renal e conseqüentemente um aumento da taxa de filtração glomerular que reflete no aumento da depuração de medicamentos que são eliminados por essa via, por exemplo, glicopeptídeos, aminoglicosídeos e beta lactâmicos, que são

medicamentos hidrofílicos. Os riscos de concentrações séricas baixas, em especial para antimicrobianos, é a falha terapêutica e o desenvolvimento de mecanismos de resistências (6,10,48).

Para estimar a depuração renal algumas fórmulas são empregadas e amplamente utilizadas, entretanto elas falham em predizer um aumento da depuração, pois elas foram desenvolvidas para diferenciar a função renal normal daquela com insuficiência. Desta forma, há uma dificuldade em estimar uma taxa de filtração glomerular aumentada, além de que o uso da creatinina tem inúmeros vieses como a relação com a quantidade de massa muscular, o que pode atrapalhar na análise da depuração renal aumentada. Alguns estudos relatam que uma taxa de filtração glomerular maior de $130 \text{ mL/min/1,73m}^2$ foram associados com concentrações séricas baixas, portanto esses valores podem ser um gatilho para suspeitar de tratamento potencialmente inefetivo (6,48).

Outros mecanismos de eliminação que podem estar aumentados no paciente queimado são o metabolismo hepático, a excreção biliar, o exsudato das feridas, entre outros. Contudo eles são pouco discutidos e nos artigos encontrados desta revisão quase nenhum abordou esse tema. Isso porque o foco dos estudos foi a eliminação renal, e assim não há como prever o impacto real dessas perdas, mas elas devem ser levadas em consideração na escolha do regime terapêutico (6).

Desta forma, os resultados deste estudo demonstraram limitações como uma limitada quantidade de documentos abordando a temática das alterações farmacocinéticas em pacientes queimados. Além disso, os estudos que foram encontrados tratavam majoritariamente dos antimicrobianos e da sua excreção renal com uma amostra pequena, dificultando a determinação do perfil cinético dos medicamentos. O desenvolvimento de mais pesquisas e com número de participantes maior é necessário para melhorar e resolver as lacunas encontradas e que impactaria significativamente no curso do tratamento.

5. CONCLUSÃO

Em síntese, os documentos avaliados nesta revisão de escopo se preocuparam com a falha terapêutica decorrente da segunda etapa da fisiopatologia do queimado, seja pela hipoalbuminemia, pelo aumento do volume de distribuição e pelo aumento da depuração renal. Por tanto a escolha do regime terapêutico de antimicrobianos deve levar em consideração essa possível falha terapêutica, as variabilidades inter e intra individual, e o estado clínico como a disfunção renal e sepse. Já para os sedativos e analgésicos a recomendação leva em consideração a titulação da dose a partir da resposta clínica do paciente.

Outro resultado que os estudos trazem é sobre a necessidade do monitoramento terapêutico a partir da determinação sérica dos medicamentos. Sabe-se que, entretanto, em muitos locais, como o hospital universitário em questão, não há ainda essas determinações padronizadas na rotina, logo os achados desses estudos corroboram para importância da implementação ou da disponibilização destas análises, nos locais que realizam este tipo de atendimento.

A escassez de estudos sobre o assunto é a maior lacuna encontrada nesta revisão de escopo, que apesar de haver centros de referências em queimados espalhados pelo mundo, há pouco envolvimento dos farmacêuticos no cuidado direto desses pacientes. É de suma importância que esses profissionais se somem na discussão da equipe multiprofissional sobre o grande queimado a fim de trazer avanços na segurança, eficácia e qualidade do tratamento medicamentoso.

6. PRINCÍPAIS CONTRIBUIÇÕES

- As alterações cinéticas do paciente queimado são mais estudadas na fase hipermetabólica e podem estar relacionados a falhas terapêuticas.
- Importância no desenvolvimento de um protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico para inserir o farmacêutico nos cuidados desses pacientes, e assim, otimizar a terapia medicamentosa junto da equipe multiprofissional.
- Levantar a discussão relacionada ao tema a fim de fomentar mais estudos na área e melhorar a assistência prestada.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Burn Association. Advanced Burn Life Support Course Provider Manual. Am Burn Assoc J Burn Care Rehabil. 2018;20(312):90.
2. Young AW, Dewey WS, King BT. Rehabilitation of Burn Injuries: An Update. Phys Med Rehabil Clin N Am [Internet]. 2019;30(1):111–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2018.08.004>
3. European Burns Association. European Practice Guidelines for Burn Care. Eur Burn Assoc [Internet]. 2017;147. Available from: <http://euroburn.org/wp-content/uploads/2014/09/EBA-Guidelines-Version-4-2017-1.pdf>
4. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde (TABNET). Epidemiológicas e Morbidades. Autorização de Internação Hospitalar (AIH). [Internet]. Brasília; 2020. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qisc.def>
5. Cota JM, FakhriRavari A, Rowan MP, Chung KK, Murray CK, Akers KS. Intravenous Antibiotic and Antifungal Agent Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Dosing in Adults with Severe Burn Injury. Clin Ther. 2016 Sep;38(9):2016–31.
6. Udy AA, Roberts JA, Lipman J, Blot S. The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug use: An appraisal utilizing antibiotics. Adv Drug Deliv Rev. 2018 Jan;123:65–74.
7. Walraven CJ, Mercier R-C, Lee SA. Antifungal pharmacokinetics and dosing considerations in burn patients. Curr Fungal Infect Rep [Internet]. 2011;5(2):67–74. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L362121143&from=export>
8. Steele AN, Grimsrud KN, Sen S, Palmieri TL, Greenhalgh DG, Tran NK. Gap analysis of pharmacokinetics and pharmacodynamics in burn patients:

- a review. *J Burn Care Res.* 2015;36(3):e194-211.
9. Olbrisch K, Kisch T, Thern J, Kramme E, Rupp J, Graf T, et al. After standard dosage of piperacillin plasma concentrations of drug are subtherapeutic in burn patients. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2019 Feb;392(2):229–41.
 10. 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(12):2130–6.
 11. Greenhalgh DG. Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. *Burn Trauma.* 2017;5:1–10.
 12. Depetris N, Raineri S, Pantet O, Lavrentieva A. Management of pain, anxiety, agitation and delirium in burn patients: A survey of clinical practice and a review of the current literature. *Ann Burns Fire Disasters.* 2018;31(2):97–108.
 13. Anderson TA, Fuzaylov G. Perioperative anesthesia management of the burn patient. *Surg Clin North Am.* 2014 Aug;94(4):851–61.
 14. Corcione S, D'Avolio A, Loia RC, Pensa A, Segala FV, De Nicolò A, et al. Pharmacokinetics of meropenem in burn patients with infections caused by Gram-negative bacteria: Are we getting close to the right treatment? *J Glob Antimicrob Resist.* 2020 Mar;20:22–7.
 15. The Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews. Joanne Briggs Inst [Internet]. 2015;1–24. Available from: http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual_Mixed-Methods-Review-Methods-2014-ch1.pdf
 16. Vella D, Walker SAN, Walker SE, Daneman N, Simor A. Determination of tobramycin pharmacokinetics in burn patients to evaluate the potential utility of once-daily dosing in this population. *J Burn Care Res.* 2014;35(4):e240-9.

17. Ramon-Lopez A, Allen JM, Thomson AH, Dheansa BS, James SE, Hanlon GW, et al. Dosing regimen of meropenem for adults with severe burns: a population pharmacokinetic study with Monte Carlo simulations. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Mar;70(3):882–90.
18. Huang Y, Lv G, Hu L, Wu Y, Guo N, Zhu Y, et al. Efficacy and Safety of High Vs Standard Daptomycin Doses Examined in Chinese Patients With Severe Burn Injuries by Pharmacokinetic Evaluation. *J Burn Care Res.* 2020 May;41(3):705–13.
19. Jamal J-A, Economou CJP, Lipman J, Roberts JA. Improving antibiotic dosing in special situations in the ICU: burns, renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care.* 2012 Oct;18(5):460–71.
20. Hill DM, Velamuri SR, Lanfranco J, Romero Legro I, Sinclair SE, Hickerson WL. Optimization of an empiric vancomycin dosing algorithm for improved target concentration attainment in patients with thermal injury. *Burns.* 2019 Mar;45(2):423–32.
21. Elligsen M, Walker SAN, Walker SE, Simor A. Optimizing initial vancomycin dosing in burn patients. *Burns.* 2011 May;37(3):406–14.
22. Boucher BA, Hudson JQ, Hill DM, Swanson JM, Wood GC, Laizure SC, et al. Pharmacokinetics of Imipenem/Cilastatin Burn Intensive Care Unit Patients Undergoing High-Dose Continuous Venovenous Hemofiltration. *Pharmacotherapy.* 2016 Dec;36(12):1229–37.
23. Doh K, Woo H, Hur J, Yim H, Kim J, Chae H, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in burn patients. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Nov;65(11):2428–35.
24. Hallam M-J, Allen JM, James SE, Donaldson PMW, Davies JG, Hanlon GW, et al. Potential subtherapeutic linezolid and meropenem antibiotic concentrations in a patient with severe burns and sepsis. *J Burn Care Res.* 2010;31(1):207–9.

25. Aoki Y, Urakami T, Magarifuchi H, Nagasawa Z, Nagata M, Fukuoka M. The importance of pharmacokinetic consultation of cefepime treatment for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a case report of severe thermal burn injury. *J Infect Chemother*. 2011 Jun;17(3):407–11.
26. Faris J, Mynatt RP, Hall Snyder AD, Rybak MJ. Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Pneumonia with Ceftaroline Fosamil in a Patient with Inhalational Thermal Injury. *Infect Dis Ther*. 2015 Dec;4(4):519–28.
27. Han S, Kim J, Yim H, Hur J, Song W, Lee J, et al. Population pharmacokinetic analysis of fluconazole to predict therapeutic outcome in burn patients with *Candida* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Feb;57(2):1006–11.
28. Lee C, Walker SAN, Walker SE, Seto W, Simor A, Jeschke M. A prospective study evaluating tobramycin pharmacokinetics and optimal once daily dosing in burn patients. *Burns*. 2017 Dec;43(8):1766–74.
29. Carter BL, Damer KM, Walroth TA, Buening NR, Foster DR, Sood R. A Systematic Review of Vancomycin Dosing and Monitoring in Burn Patients. *J Burn Care Res*. 2015;36(6):641–50.
30. Borra LCP, Bosch TM, van Baar ME, Dokter J, Oen IM, Ruijgrok EJ. Adequacy of a hospital-wide standard dose of 7mg/kg bodyweight gentamicin sufficient to achieve an adequate prophylactic maximum serum concentration (C(max)) in burn patients undergoing surgical burn wound treatment. *Burns*. 2016 Dec;42(8):1819–24.
31. Conil J-M, Georges B, Ravat F, Ruiz S, Seguin T, Metsu D, et al. Ceftazidime dosage recommendations in burn patients: from a population pharmacokinetic approach to clinical practice via Monte Carlo simulations. *Clin Ther*. 2013 Oct;35(10):1603–12.
32. Healy DP, Sombun AD, Gardner JC, Good K, Durkee PJ, Toner L, et al. Pharmacokinetics of colistin in an adolescent boy with extensive burn injury.

- J Burn Care Res. 2011;32(1):e7-11.
33. Machado AS, Oliveira MS, Sanches C, Silva Junior CV da, Gomez DS, Gemperli R, et al. Clinical Outcome and Antimicrobial Therapeutic Drug Monitoring for the Treatment of Infections in Acute Burn Patients. *Clin Ther.* 2017 Aug;39(8):1649-1657.e3.
 34. Bode-Böger SM, Schopp B, Tröger U, Martens-Lobenhoffer J, Kalousis K, Mailänder P. Intravenous colistin in a patient with serious burns and borderline syndrome: the benefits of therapeutic drug monitoring. *Int J Antimicrob Agents.* 2013 Oct;42(4):357–60.
 35. Akers KS, Cota JM, Frei CR, Chung KK, Mende K, Murray CK. Once-daily amikacin dosing in burn patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Oct;55(10):4639–42.
 36. Sime FB, Roberts MS, Roberts JA. Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Oct;21(10):886–93.
 37. Ortwine JK, Pogue JM, Faris J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial and antifungal agents in adult patients with thermal injury: a review of current literature. *J Burn Care Res.* 2015;36(2):e72-84.
 38. Lee J, Han S, Jeon S, Hong T, Song W, Woo H, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin in burn patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 May;57(5):2141–6.
 39. Hill DM, Sinclair SE, Hickerson WL. Rational Selection and Use of Antimicrobials in Patients with Burn Injuries. *Clin Plast Surg.* 2017 Jul;44(3):521–34.
 40. Porter SA. Supratherapeutic Vancomycin Concentrations Associated With Hypothermia in a Burn Patient. *J Burn Care Res.* 2018 Oct;39(6):1058–63.
 41. Patel BM, Paratz J, See NC, Muller MJ, Rudd M, Paterson D, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients--a one-year prospective study. *Ther Drug Monit.* 2012 Apr;34(2):160–4.

42. Dolton M, Xu H, Cheong E, Maitz P, Kennedy P, Gottlieb T, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. *Burns*. 2010 Jun;36(4):469–76.
43. Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect*. 2018 Jul;6(4):e00420.
44. Shahbazi F, Dashti-Khavidaki S. Colistin: efficacy and safety in different populations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(4):423–48.
45. García-de-Lorenzo A, Luque S, Grau S, Agrifoglio A, Cachafeiro L, Herrero E, et al. Comparative Population Plasma and Tissue Pharmacokinetics of Micafungin in Critically Ill Patients with Severe Burn Injuries and Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Oct;60(10):5914–21.
46. Sasaki J, Yamanouchi S, Kudo D, Endo T, Nomura R, Takuma K, et al. Micafungin concentrations in the plasma and burn eschar of severely burned patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Feb;56(2):1113–5.
47. Sasaki J, Matsumoto K, Fujishima S, Morita K, Hori S. Pharmacokinetics of a polyene antifungal agent, liposomal amphotericin B (L-AMB), in a severely burned patient. *J Chemother*. 2014 Oct;26(5):312–4.
48. Cook AM, Hatton-Kolpek J. Augmented Renal Clearance. *Pharmacotherapy*. 2019 Mar;39(3):346–54.
49. Azzopardi EA, Boyce DE, Thomas DW, Dickson WA. Colistin in burn intensive care: back to the future? *Burns*. 2013 Feb;39(1):7–15.
50. Akers KS, Rowan MP, Niece KL, Stewart IJ, Mende K, Cota JM, et al. Colistin pharmacokinetics in burn patients during continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Jan;59(1):46–52.
51. Ackerman BH, Guilday RE, Reigart CL, Patton ML, Haith LR. Evaluation of the relationship between elevated vancomycin trough concentrations and

- increased efficacy and/or toxicity. *J Burn Care Res.* 2013;34(1):e1-9.
52. Gomez DS, Sanches-Giraud C, Silva CVJ, Oliveira AMRR, da Silva JMJ, Gemperli R, et al. Imipenem in burn patients: pharmacokinetic profile and PK/PD target attainment. *J Antibiot (Tokyo).* 2015 Mar;68(3):143–7.
 53. Fournier A, Eggimann P, Pantet O, Pagani JL, Dupuis-Lozeron E, Pannatier A, et al. Impact of Real-Time Therapeutic Drug Monitoring on the Prescription of Antibiotics in Burn Patients Requiring Admission to the Intensive Care Unit. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Mar;62(3).
 54. Fournier A, Eggimann P, Pagani J-L, Revely J-P, Decosterd LA, Marchetti O, et al. Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients. *Burns.* 2015 Aug;41(5):956–68.
 55. Hidalgo F, Mas D, Rubio M, Garcia-Hierro P. Infections in critically ill burn patients. *Med intensiva.* 2016 Apr;40(3):179–85.
 56. Promes JT, Safcsak K, Pavliv L, Voss B, Rock A. A prospective, multicenter, randomized, double-blind trial of IV ibuprofen for treatment of fever and pain in burn patients. *J Burn Care Res.* 2011;32(1):79–90.
 57. Grimsrud KN, Ivanova X, Sherwin CM, Palmieri TL, Tran NK. Identification of Cytochrome P450 Polymorphisms in Burn Patients and Impact on Fentanyl Pharmacokinetics: A Pilot Study. *J Burn Care Res.* 2019 Jan;40(1):91–6.
 58. Yamashita S, Kaneda K, Han T-H. Population pharmacokinetics of a propofol bolus administered in patients with major burns. *Burns.* 2010 Dec;36(8):1215–21.
 59. Perbet S, Bourdeaux D, Lenoire A, Biboulet C, Pereira B, Sadoune M, et al. Sevoflurane for procedural sedation in critically ill patients: A pharmacokinetic comparative study between burn and non-burn patients. *Anaesthesia, Crit care pain Med.* 2018 Dec;37(6):551–6.
 60. Brasil. Portaria nº 1.273/GM/MS, de 21 de novembro de 2000. 2000;

Available from:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2000/prt1273_21_11_2000.html

61. Brasil. Portaria de Consolidação nº 3/GM/MS, de 28 de setembro de 2017. 2017; Available from:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0003_03_10_2017.html
62. Patel E, Pevnick JM, Kennelty KA. <p>Pharmacists and medication reconciliation: a review of recent literature</p>. Integr Pharm Res Pract. 2019;Volume 8:39–45.
63. Romanowski KS, Carson J, Pape K, Bernal E, Sharar S, Wiechman S, et al. American Burn Association Guidelines on the Management of Acute Pain in the Adult Burn Patient: A Review of the Literature, a Compilation of Expert Opinion, and Next Steps. J Burn Care Res. 2020;41(6):1129–51.
64. Azevedo-Santos IF, Alves IGN, Cerqueira Neto ML de, Badauê-Passos D, Santana-Filho VJ, Santana JM de. Validation of the Brazilian version of Behavioral Pain Scale in adult sedated and mechanically ventilated patients. Brazilian J Anesthesiol [Internet]. 2017;67(3):271–7. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2015.11.006>
65. (EBSERH) EB de SH. Procedimento Operacional Padrão – Divisão de Enfermagem HU UFSC. 2019;1.0. Available from:
<http://www2.ebserh.gov.br/documents/10197/5252423/Versão+Final+E-BOOK%281%29.pdf/ce16a183-7969-4219-855a-bc0bbb0a56f4>
66. Cáceres-Jerez LE, Gomezese-Ribero OF, Reyes-Cárdenas LI, Vera-Campos JA, Guzmán-Rueda VA, Azar-Villalobos JP, et al. Management of acute pain in extensive burn injury: Nonsystematic review of the literature. Rev colomb anestesiología [Internet]. 2018;46(1):49–54. Available from:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472018000100049

67. Martínez ML, Plata-Menchaca EP, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. An approach to antibiotic treatment in patients with sepsis. *J Thorac Dis.* 2020;12(3):1007–21.
68. Lea-Henry TN, Carland JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM. Clinical pharmacokinetics in kidney disease: Fundamental principles. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(7):1085–95.
69. Spencer S, Ipema H, Hartke P, Krueger C, Rodriguez R, Gross AE, et al. Intravenous Push Administration of Antibiotics: Literature and Considerations. *Hosp Pharm.* 2018;53(3):157–69.

Figura 1. Fluxograma da fisiopatologia dos pacientes queimados e as possíveis alterações cinéticas

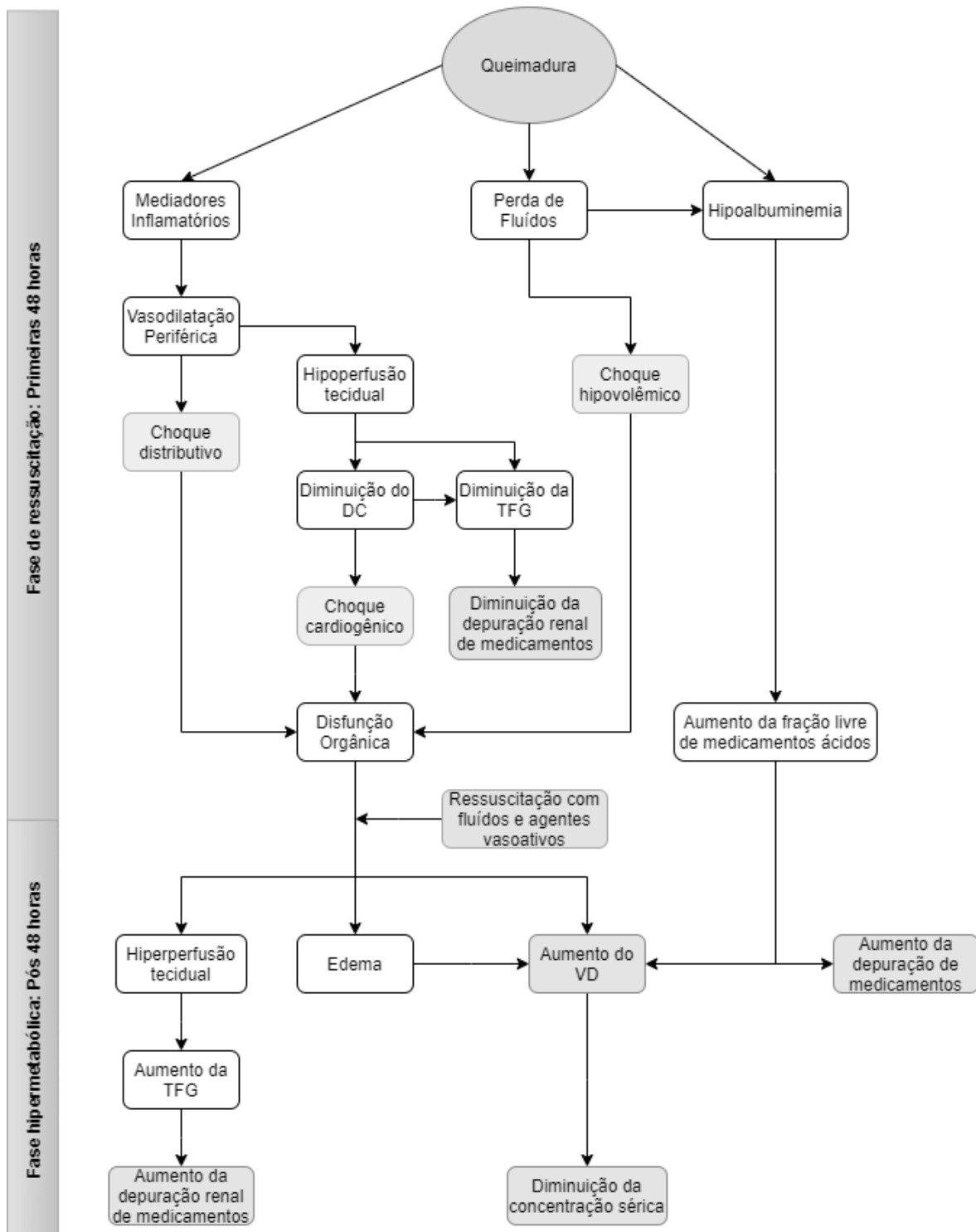
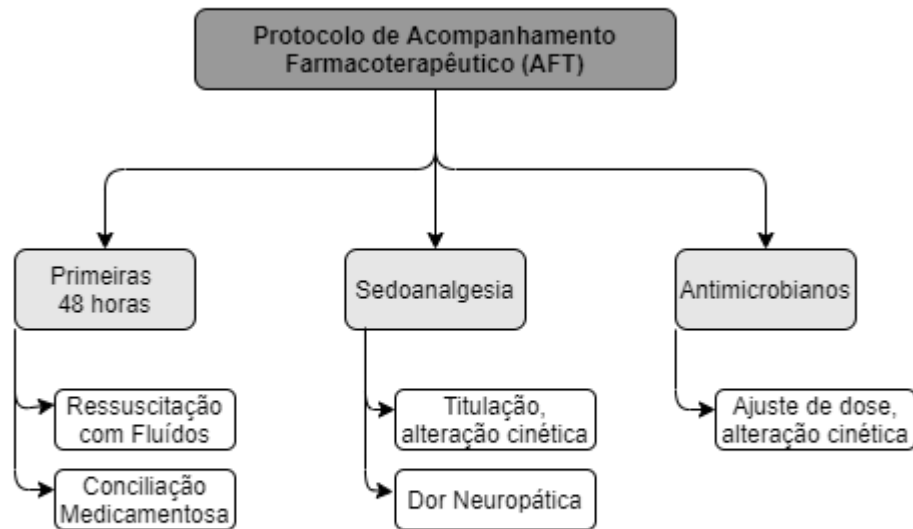
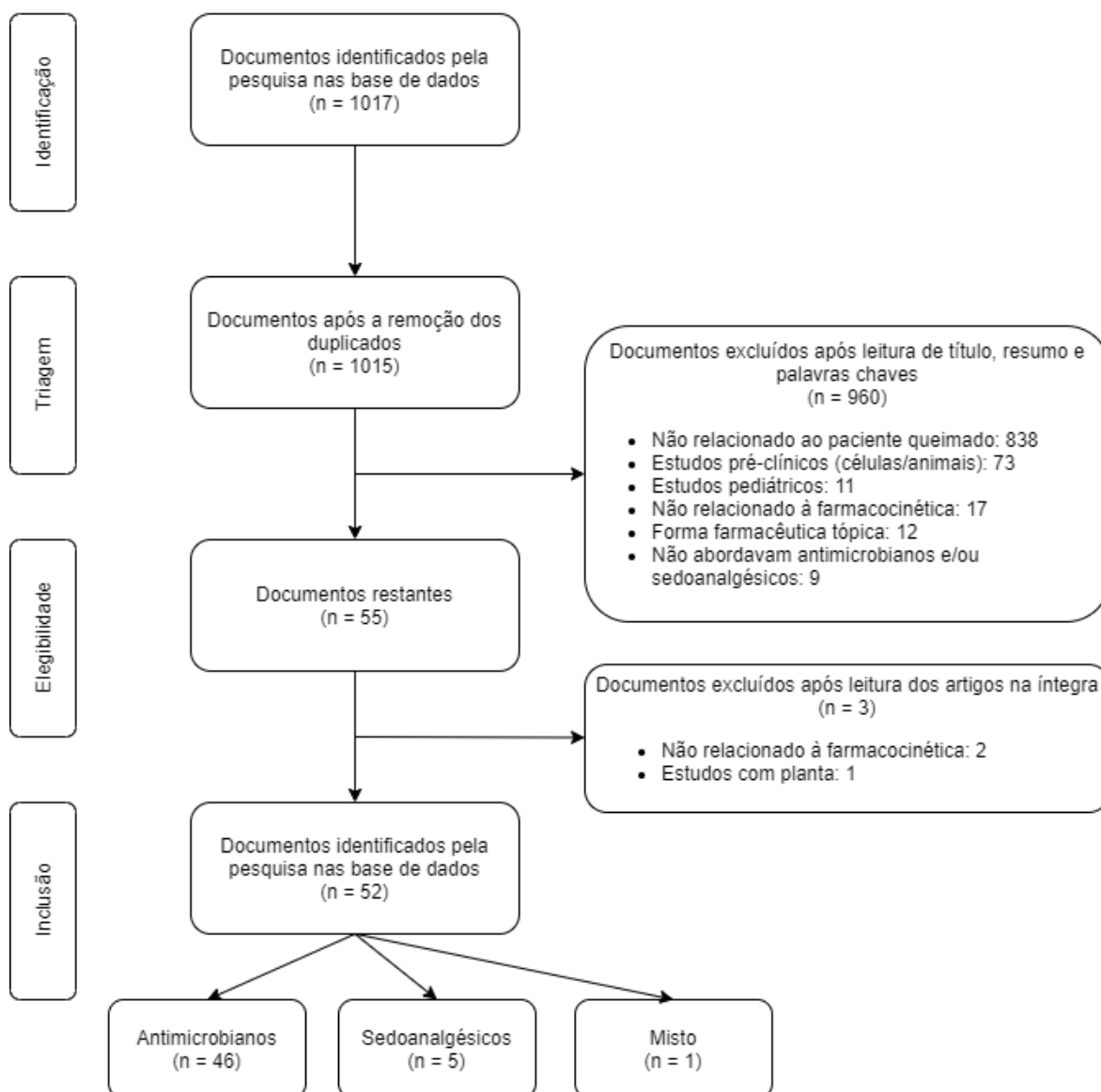


Figura 2. Fluxograma do Protocolo de Acompanhamento Farmacoterapêutico (AFT)



Fonte: Elaboração própria

Figura 3. Diagrama de fluxo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de estudos



Fonte: Elaboração própria

Tabela 1. Recomendações relacionadas a administração dos antibióticos para pacientes queimados

Medicamento	DOSE		Posologia (horas)	Tempo de Infusão (horas)	Observação	Referência
	Ataque	Manutenção				
Amicacina	N	20-30 mg/kg	24/24	1	Fazer MT	(5,6,19)
Aztreonam	DM em Bolus lento (3-5 minutos)	2 g	8/8	4		(5,69)
Cefepima	DM em Bolus lento (3-5 minutos)	2 g	8/8	4		(5,69)
Ceftazidima	DM em Bolus lento (3-5 minutos)	2 g	8/8	3		(5,69)
Ciprofloxacino	N	400 mg	8/8	1		(5,6)
Gentamicina	DM em Bolus lento (3-5 minutos)	7 - 10 mg/kg	24/24	1	Fazer MT	(6,19,69)
Levofloxacino	N	750 mg	24/24	1,5		(5)
Linezolida	N	600 mg	12/12*	2	*Alguns estudos trazem a possibilidade de 8/8 horas	(5,6,24)
Meropenem	DM em Bolus lento (3-5 minutos)	1 - 2 g	8/8	3	Segunda dose 4 horas depois da primeira, depois 8/8 horas.	(5,6,14,69)
Piperacilina + Tazobactam	N	4,5 g	6/6	3	Segunda dose 3 horas depois da primeira, depois 6/6 horas	(5,6,9)
Tigeciclina	100 - 200 mg	50 - 100 mg	12/12	1	Dose dobrada pode ser considerada: 200 mg de ataque e 100 mg 12/12 horas de manutenção	(6)
Vancomicina	30 mg/kg	1,5 g (48 horas pós lesão até 14 dias) ou 1g (maior que 14 dias após a lesão)	8/8	2	Fazer MT	(5,6,21)

MT, Monitoramento Terapêutico sérico; DM, Dose de Manutenção

Tabela 2. Recomendações relacionadas a administração dos antifúngicos para pacientes queimados.

Medicamento	DOSE		Posologia (horas)	Tempo de Infusão (horas)	Observação	Referência
	Ataque	Manutenção				
Anfotericina B desoxicolato	N	1 mg/kg	24	2-6	Equipo fotoprotetor. Primeira infusão de 6 horas e demais 4 horas	(7)
Anfotericina B lipossomal	N	5-6 mg/kg	24	2		(7)
Fluconazol	800 mg	400 mg	24	2		(5,7,27)
Micafungina	N	100-150 mg	24	1		(5,7)

1. Farmacêutico. Graduado pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Residente em Saúde ênfase Alta Complexidade pelo Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina (RIMS/UFSC).
2. Farmacêutica. Doutora em Toxicologia e Análises Toxicológicas pela Universidade de São Paulo (USP). Professora do Departamento de Patologia da UFSC e do Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina (RIMS/UFSC).

Correspondência:

Yeo Jim Kinoshita Moon

Rodovia Admar Gonzaga, 1547 – Itacorubi

Florianópolis, SC – CEP: 88034-000

E-mail: yeojimoon@gmail.com

Trabalho de Conclusão de Residência