

# FARMACOCINÉTICA DE MEROPENEM EM CRIANÇAS: UMA SÉRIE DE CASOS

Geisa Cristina da Silva Alves<sup>1,2</sup>  
Farah Maria Drumond Chequer<sup>1</sup>  
Cristina Sanches<sup>1</sup>

## RESUMO

As doses diárias de antibióticos recomendadas para crianças baseiam-se em estudos realizados em voluntários adultos saudáveis, portanto, este estudo teve como objetivo descrever as características farmacocinéticas / farmacodinâmicas de meropenem em crianças e verificar se as concentrações plasmáticas se encontravam dentro da faixa terapêutica. Trata-se de uma série de casos, onde foram incluídas 4 crianças, com idades de 02-12 anos em utilização de meropenem dose empírica, de 8/8h em 75% das crianças. O estudo foi realizado em um hospital pediátrico, no período de março 2016 a março de 2017. Apenas uma criança tinha registrado em prontuário no momento da coleta o resultado da cultura de material biológico. Observamos alta variabilidade inter-paciente dos parâmetros farmacocinéticos, no entanto as concentrações plasmáticas de meropenem foram efetivas em 100% da população estudada considerando o parâmetro  $40\%fT > CIM$  para CIM de 0,25µg/mL.

**Palavras-Chave:** Antibacterianos. Meropenem. Crianças. Farmacocinética.

1 - Laboratório de Análises Toxicológicas da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ) - Campus Centro-Oeste Dona Lindu (CCO), Divinópolis-MG Brasil.  
2 - Universidade de Itaúna (UIT), Itaúna-MG, Brasil.

## INTRODUÇÃO

Em crianças com infecções bacterianas, a seleção do antibiótico e da dose adequada possibilita o gerenciamento da eficácia do tratamento. As doses diárias de antibióticos recomendadas para crianças baseiam-se em estudos realizados em voluntários adultos saudáveis, e, sabe-se que as concentrações plasmáticas dos antibióticos em crianças críticas podem facilmente se alterar, devido às mudanças rápidas na fisiologia, tamanho corporal e quadro clínico<sup>1,4</sup>.

Meropenem é um antibiótico carbapenêmico de amplo espectro e, atualmente, uma das principais opções de tratamento em infecções graves<sup>1,3</sup>. Exibe atividade tempo dependente, e o parâmetro farmacodinâmico que prediz os resultados clínicos é o tempo que a concentração plasmática permanece acima da concentração inibitória mínima, e fração livre de 98%<sup>3,4</sup>. Em populações pediátricas seu uso é difundido, embora ainda sejam escassos os estudos acerca de sua farmacocinética e farmacodinâmica nesta população<sup>1,4</sup>.

Em pacientes críticos as concentrações plasmáticas de meropenem demonstram alta variabilidade farmacocinética, sendo a avaliação da eficácia do tratamento com meropenem um desafio, uma vez que não existem métodos disponíveis para avaliar rapidamente o sucesso ou o fracasso das dosagens utilizadas<sup>1,4</sup>.

No Brasil, o monitoramento e ajuste de dose de antibióticos em crianças não é realizado rotineiramente, e a falta deste serviço compromete não somente a assistência, como também informações relacionadas ao padrão de resistência antimicrobiana em crianças, pois ainda não está bem definida, a resistência aos carbapenêmicos e, se está relacionada a concentrações, dose, farmacocinética, dentre outros fatores<sup>4,5</sup>. Portanto, este estudo teve como objetivo descrever as características farmacocinéticas / farmacodinâmicas de meropenem em crianças de um hospital pediátrico e, verificar se as concentrações plasmáticas encontradas de meropenem estavam dentro da faixa terapêutica.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, CAE 44803815.700005545 da Universidade Federal de São João del-Rei - Campus Centro-Oeste. Trata-se de uma série de casos a partir de prontuários e coleta de amostras sanguíneas. O estudo foi realizado no em um Hospital pediátrico de grande porte, localizado em Belo Horizonte, Minas Gerais. As amostras foram todos os pacientes que consentiram em participar do estudo no período de março de 2016 a março de 2017. As informações dos dados dos pacientes foram coletadas somente após aprovação em Comitê de ética, e todas os dados dos participantes envolvidos foram identificados apenas com números, garantindo o anonimato dos dados de cada paciente. Tanto os responsáveis legais quanto as crianças, quando possível, foram convidadas a participar da pesquisa, assinando Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o Termo de Assentimento. Foram incluídas neste estudo 4 crianças, ambos os sexos com idade entre 2 e 12 anos, em uso de meropenem há pelo menos cinco meios vidas biológicas. Foram excluídas crianças queimadas e crianças submetidas à terapia renal substitutiva.

A partir dos prontuários das crianças incluídas neste estudo, foram obtidas as variáveis e transcritas para um banco de dados no *excel*: idade, sexo, data de nascimento, peso, estatura e índice de massa corporal (IMC), data da internação, unidade de internação, início do tratamento, terapia farmacológica, tempo de infusão do antimicrobiano, cirurgias, cateteres venoso central e periférico, punção intra-arterial, ventilação mecânica e exames laboratoriais: creatinina sérica, resultados de culturas de material biológico: sangue, urina, secreções e, resultados de concentrações inibitórias mínimas (CIM) para meropenem.

A altura das crianças, assim como o IMC, quando não disponível em prontuário foi estimado a partir dos dados antropométricos disponível no Centro Nacional de Estatística de Saúde a partir do Centro de controle e prevenção de doenças (CDC, 2017)<sup>6</sup>.

Submetido em: 20/02/18  
Reapresentado em: 06/06/18  
Aceito em: 07/07/18

Como citar este artigo:  
Alves GCS, Chequer FMD, Sanches C. Meropenem pharmacokinetics in children: series of cases. Rev Bras Farm Hosp Serv Saude, 9(3): 1-5, 2019. Doi: 10.30968/rbfhss.2018.093.002

Autor correspondente:  
Geisa Cristina da Silva Alves:  
geisa.cristina@gmail.com  
Geisa Cristina da Silva Alves:  
geisa.cristina@gmail.com  
Laboratório de Análises Toxicológicas da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ) - Campus Centro-Oeste Dona Lindu (CCO), Divinópolis-MG Brasil. R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400 - Chanadour, Divinópolis - MG, 35501-296

As demais variáveis de interesse foram obtidas através de equações: clearance renal (Cl), perfil farmacocinético: volume de distribuição (Vd), constante de eliminação (Kel), tempo de meia vida do antimicrobiano ( $T_{1/2}$ ), clearance do antimicrobiano e vale.

O clearance renal foi estimado por meio da fórmula de Schwartz *et al.* (1976)<sup>7</sup>, conforme equação (eq.1):

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

[1]

H: Altura (cm);

Scr: Creatinina sérica (mg/dL);

K: constante relacionado à faixa etária e sexo:

|         |  |
|---------|--|
| k: 0,45 | Crianças <1 ano                                      |
| k: 0,55 | Crianças (1-12 anos) e adolescentes do sexo feminino |
| k: 0,70 | Adolescentes do sexo masculino                       |

O parâmetro de predição de eficácia para meropenem considerado para este estudo foi a porcentagem do tempo em que a fração livre do fármaco permanece acima da CIM, sendo considerados as variações 40%  $fT > CIM$ <sup>8</sup> e 100%  $fT > CIM$ <sup>9</sup>.

A concentração na %  $fT > CIM$  do meropenem foi determinada a partir da equação (eq.) abaixo: (eq.2)10

$$Kel = (\ln C_1 - \ln C_2) / (T_1 - T_2)$$

$$\%T > CIM = 100 \times [ -(\ln CIM - \ln C_{min} - \tau / Kel) ] \quad [2]$$

onde:

Kel = constante de eliminação;

$\ln C_1$  = logaritmo natural da concentração plasmática da primeira coleta;

$\ln C_2$  = logaritmo natural da concentração plasmática da segunda coleta;

$T_1$  = hora da primeira coleta;

$T_2$  = hora da segunda coleta em relação ao vale;

$C_{min}$  = concentração mínima (vale)

$T_{min}$  = tempo necessário para alcançar a concentração inibitória mínima, de acordo com a frequência de dose administrada (8/8h).

$\tau$  = intervalo de dose

CIM = concentração inibitória mínima

Determinação da meia vida do antimicrobiano  $T_{1/2}$  (eq.3):

$$T_{1/2} = 0,693 / Kel \quad [3]$$

Volume de distribuição (eq.4).

$$Vd = dose * (e^{-KT}) / vale * (1 - e^{-KT}) \quad [4]$$

Clarence do antimicrobiano (eq.5)

$$CL = Vd * Kel \quad [5]$$

A estimativa de ajuste de dose para meropenem foi realizada utilizando a equação sugerida por Winter (2004)10 eq.6, mantendo intervalo de 8 horas entre doses, considerando CIM de 1  $\mu g/mL$  e 4  $\mu g/mL$ , em 40 e 100%  $fT > CIM$ .

Estimativa de dose segundo Winter (2004)10 eq.6

$$C_{ss} \text{ desejada} = (Dose \text{ desejada} \times C_{ss} \text{ atual}) / Dose \text{ atual} \quad [6]$$

onde:

$C_{ss}$ : Concentração no estado de equilíbrio.

As variações da CIM foram obtidas através de resultados de culturas de material biológico (sangue, urina, secreções), fornecidas pelo serviço de controle de infecção hospitalar (SCIH). Os resultados de CIM para meropenem fornecidos pelo laboratório do hospital variaram de 0,25 e 1  $\mu g/mL$ .

Os resultados das culturas de material biológico de cada criança (bactéria isolada) foram obtidos através de registro em prontuário.

A administração de meropenem, dose empírica, foi realizada conforme recomendações do SCIH local. Respeitando o intervalo de cinco meias vidas biológicas, efetuou-se a coleta de duas amostras sanguíneas, no terceiro dia de tratamento com meropenem em tempos diferentes, com intervalo mínimo de duas horas entre as coletas, por meio de cateter venoso e/ou cateter arterial já existentes nas crianças (2mL/coleta em frasco Vacutainer/EDTA sódico) e devidamente identificado. As amostras foram centrifugadas (Centrifuga Excelsa Baby\* I 206), durante 15 minutos a 3500 rpm, retirado 500  $\mu L$  de plasma e, armazenados em tubo cônico tipo eppendorf com 500  $\mu L$  de solução a 10% de MOPS (3-[N-morpholino]-propanesulfonic acid, J.T. Baker\*) para preservar a estabilidade do meropenem.

As amostras foram congeladas a -80°C até o momento da análise. A quantificação do fármaco em matriz biológica foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) através da utilização de cromatógrafo modelo LC 10A da SHIMADZU (Kyoto, Japão). Para a quantificação sérica de meropenem em plasma utilizou-se metodologia desenvolvida e validada previamente por Santos *et al.* (2011)5, considerando-se a fração livre de 98% a concentração final foi calculada para o fármaco livre a partir desta relação.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídos durante o período do estudo março de 2016 a março de 2017, quatro pacientes pediátricos, com idades de 12; 2; 11,8 e 5,6 anos respectivamente. Peso 27,5 (mediana) 21,1-35,6 (IQ) Kg, altura 127 (mediana) 103-131 (IQ) cm, utilizando meropenem. 50% (2) dos participantes encontravam-se internados na unidade de terapia intensiva (UTI), em ventilação mecânica e em uso de droga vasoativa, e outros 50% (2) em enfermaria. As características individuais destas crianças foram expressas através da mediana, interquartil, valor mínimo e máximo, tabela 1.

**Tabela 1**-Dados antropométricos e características individuais das crianças incluídas no estudo (n=04).

| Crianças             | CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS |              |           |             |                          |             |                |
|----------------------|-----------------------------|--------------|-----------|-------------|--------------------------|-------------|----------------|
|                      | SEXO (F/M)                  | IDADE (anos) | PESO (Kg) | ALTURA (cm) | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | SCr (mg/dL) | Clcr (mL/min.) |
| (n=04)               |                             |              |           |             |                          |             |                |
| #1                   | F                           | 12           | 31        | 149         | 13,96                    | 0,67        | 122,31         |
| #2                   | F                           | 2            | 12,600    | 85          | 16,63                    | 0,42        | 111,3          |
| #3                   | M                           | 11,8         | 60        | 144         | 28,63                    | 0,45        | 176            |
| #4                   | M                           | 5,6          | 24        | 110         | 19,88                    | 0,19        | 378,1          |
| Mediana              | -                           | 8,7          | 27,5      | 127         | 18,23                    | 0,43        | 149,10         |
| Interquartil 25%-75% | -                           | 4,7-9,4      | 21,1-35,6 | 103-131     | 15,9-28,9                | 0,35-0,43   | 119,5-226,5    |
| Vmin./Vmax.          | -                           | 2/12         | 31/90     | 85/149      | 13,9/28,9                | 0,16/0,67   | 111,3/378      |

Abreviaturas:Scr: creatinina. Cl: clearance. F: feminino. M: masculino. Vmin: Valor mínimo. Vmax: valor máximo

As concentrações séricas de meropenem obtidos das amostras sanguíneas, através do método desenvolvido por Santos *et al.* (2011)5, assim como os resultados obtidos da análise farmacocinética (PK) de meropenem foram descritos na tabela 2.

**Tabela 2**–Parâmetros farmacocinéticos (PK) de meropenem.

| Crianças<br>(n=04)   | Parâmetros farmacocinéticos |                 |                         |              |           |           |
|----------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------------|--------------|-----------|-----------|
|                      | Cmax<br>(µg/ml)             | Cmin<br>(µg/ml) | t <sub>(1/2)β</sub> (h) | CLT (mL/min) | Kel (h-1) | Vd(L/kg)  |
| #1                   | 1,7                         | 1,4             | 9,91                    | 4,92         | 0,09      | 3,04      |
| #2                   | 16,1                        | 11,3            | 5,44                    | 1,29         | 0,17      | 0,43      |
| #3                   | 40,8                        | 21,2            | 2,94                    | 0,60         | 0,32      | 0,11      |
| #4                   | 1,5                         | 1,3             | 3,39                    | 6,95         | 0,28      | 1,47      |
| Mediana              | 8,9                         | 6,3             | 4,41                    | 3,10         | 0,23      | 0,95      |
| Interquartil 25%-75% | -                           | -               | 3,27-4,67               | 1,20-4,07    | 0,15-0,29 | 0,35-1,08 |
| Vmin./Vmax.          | 1.3/40.8                    | 1.3/21.2        | 2,94/9,91               | 0,60/6,95    | 0,09/0,32 | 0,11/3,04 |

Abreviaturas: Cmax/Cmin(µg/ml) concentração máxima e mínima observada. T<sub>(1/2)</sub> meia vida biológica. CLT: clearance total. Vd: volume de distribuição. Kel: Constante de eliminação. PK: parâmetro farmacocinético. Vmin: valor mínimo. Vmax: valor máximo.

Em relação ao perfil farmacodinâmico (PD) verificou que para meropenem, considerando CIM 0,25 e 1µg/mL, obtidos de resultados de culturas de material biológico do laboratório local, com 100% fT>CIM, 75% das crianças mantinham concentrações plasmáticas dentro do alvo terapêutico PK/PD. Para CIM 4µg/mL, com 100 % fT>CIM, 50% das crianças encontravam com concentrações plasmáticas dentro do alvo. Por outro lado, para o parâmetro 40%fT>CIM, a cobertura foi de 100% para a CIM de 0,25µg/mL e de 75% para as CIMs de 1 e 4µg/mL, conforme tabela 3.

**Tabela 3**- Perfil farmacodinâmico (PD) da população estudada para meropenem(n=4).

| Crianças<br>(n=4) | Resultados de culturas | %fT>CIM       |            |            |
|-------------------|------------------------|---------------|------------|------------|
|                   |                        | 0,25<br>µg/mL | 1<br>µg/mL | 4<br>µg/mL |
| #1                | Não isolado            | 50%           | 30%        | 10%        |
| #2                | Pseudomonas sp.        | 100%          | 100%       | 100%       |
| #3                | BGN.                   | 100%          | 100%       | 100%       |
| #4                | Não isolado            | 100%          | 100%       | 75%        |
| Mediana           |                        | 100           | 100        | 87,5       |
| Interquartil      |                        | 87,5-100      | 82,5-100   | 58,7-100   |
| V.min/V.max       |                        | 50/100        | 30/100     | 10/100     |

Abreviações: BGN: bacilo Gram-negativo.

Três crianças utilizaram meropenem, com infusão de 60 minutos, e foram diagnosticadas com infecções grave, requerendo terapia empírica. Apenas uma criança #4 (25%), se encontrava em protocolo de descolonização bacteriana utilizando meropenem infusão durante 180 minutos. As características individuais de cada criança foram utilizadas para calcular a dose ajustada. A dose empírica utilizada e estimativa de dose ajustada encontram-se descritas na tabela 4.

**Tabela 4**- Regime de dose diária empírica de meropenem versus estimativa de dose ajustada de pelo por Winter (2004) (n=4).

| Casos<br>(n=4)          | Dose Empírica Prescrita |                                 |                               | Sugestão de Ajuste de Dose |   |  |   |  |
|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---|--|---|--|
|                         | Dose<br>(mg/kg)         | Intervalo<br>entre doses<br>(h) | Tempo de<br>Infusão<br>(min.) | Dose<br>(mg)               | CIM<br>1µg/mL<br>40 % fT>CIM<br>(µg/mL) | CIM<br>1µg/mL<br>100 % fT>CIM<br>(µg/mL) | CIM<br>4µg/mL<br>40 % fT>CIM<br>(µg/mL) | CIM<br>4µg/mL<br>100 % fT>CIM<br>(µg/mL) |
| #1                      | 20mg/kg                 | 8/8                             | 60                            | 620mg                      | 291                                     | 464,88                                   | 1166                                    | 1859                                     |
| #2                      | 20mg/kg                 | 8/8                             | 60                            | 252mg                      | 14,8                                    | 34,7                                     | 59                                      | 138                                      |
| #3                      | 16,7mg/kg               | 8/8                             | 60                            | 1000mg                     | 22,2                                    | 106,9                                    | 88                                      | 427                                      |
| #4                      | 40mg/kg                 | 8/8                             | 180                           | 960mg                      | 107                                     | 418,0                                    | 428                                     | 1672                                     |
| Mediana                 | 20                      | -                               | 60                            | 790                        | 64,6                                    | 262,5                                    | 258                                     | 1050                                     |
| Interquartil<br>25%-75% | 19,1-25                 | -                               | 60-90                         | 528-970                    | 20,3-75,2                               | 88,8-301                                 | 81-300                                  | 355-1205                                 |
| Vmin./Vmax              | 16,7/40                 | -                               | 60/180                        | 252/1000                   | 14,8/291                                | 34,7/464                                 | 59/1166                                 | 138/1859                                 |

Abreviaturas: %fT>CIM: porcentagem do tempo acima da concentração inibitória mínima. \*Considerando intervalo entre doses de 8 horas, CIM de 1 e 4µg/mL e 40 e 100% fT>CIM.

Este é um dos poucos estudos realizados no Brasil, avaliando concentrações de meropenem em crianças. As evidências atuais sobre a eficácia PK/PD de meropenem em crianças são escassas 1,4-5, gerando apreensão quanto ao ajuste de dose nesta população. Considerando o parâmetro de eficácia sugerido por Pai, Cojutti e Pea (2015)<sup>9</sup>, 100%*fT*>CIM em 75% das crianças foram encontradas concentrações efetivas, este resultado foi similar ao estudo de Kongthavonsakul *et al.* (2016)<sup>4</sup>, o autor avalia concentrações e parâmetros PK/PD em 14 crianças com infecções grave.

Observou-se grande variabilidade interindivíduos com relação aos parâmetros farmacocinéticos estudados. Estas variabilidades farmacocinéticas podem estar associadas às diferenças em relação à idade, características fisiológicas como volume de distribuição, meia vida biológica, clearance renal e quadro clínico<sup>1,4,5</sup>. Para Santos *et al.* (2011)<sup>5</sup>, em seu estudo avaliando apenas uma criança queimada, observou diferenças nos parâmetros farmacocinéticos em dois momentos diferentes de avaliação, indicando que estas alterações nos parâmetros estão relacionadas ao quadro clínico, alterações no grau de hidratação, nas concentrações séricas de proteínas, depuração de creatinina, presença de lesões, ventilação mecânica e o uso de fármacos vasoativos. Assim como no estudo de Kongthavonsakul *et al.* (2016)<sup>4</sup>, a variabilidade interindivíduos em relação aos parâmetros farmacocinéticos não ocorreu em virtude da idade, e sim, devido às alterações fisiológicas do quadro clínico grave, pois, muitas destas crianças tinham alguma disfunção orgânica, indicando a necessidade de monitorização terapêutica e individualização de doses em populações pediátricas.

Não há registros no momento da coleta de alterações renais ou outras disfunções orgânicas que poderiam afetar os parâmetros farmacocinéticos encontrados, no entanto, a criança #1, é portadora de anemia falciforme, hemotransfundida múltiplas vezes, o que poderia explicar  $T_{(1/2)\beta}$  e Vd aumentado, e o não alcance do alvo terapêutico nos demais parâmetros avaliados. Para Kongthavonsakul *et al.* (2016)<sup>4</sup>, a maioria das crianças infectadas em enfermarias pediátricas tem algum tipo de disfunção orgânica.

Em relação a infusão de meropenem neste estudo quando comparado a estudos similares realizado em crianças como no estudo de Kongthavonsakul *et al.* (2016)<sup>4</sup> autores relataram melhor efetividade de meropenem e alcance de alvo terapêutico em infusões contínuas. Em nosso estudo apenas em uma criança foi indicado infusão contínua, com dosagem superior, em aplicação de protocolo de descolonização.

É importante ressaltar que apenas uma criança tinha registrado em prontuário a espécie da bactéria isolada, para as demais, no momento da coleta da amostra sanguínea era desconhecido a bactéria causadora da infecção, este é um dado relevante para análise PK/PD, pois, a avaliação de alvo terapêutico foi realizada com base no perfil epidemiológico local considerando as variações do CIM de 0,25, 1 e 4 µg/mL.

Em relação à dose ideal de meropenem, a estimativa de dose foi sugerida de acordo com Winter (2004)<sup>10</sup>, uma vez que não existe disponível no Brasil um modelo populacional para ajuste de dose. De acordo com os resultados obtidos através da estimativa de dose ajustada, sugere-se que as doses de meropenem sejam reduzidas em 100% dos casos considerando CIM de 1 µg/mL e o parâmetro 100%*fT*>CIM, e reduzida em 50% dos casos considerando CIM de 4 µg/mL e o parâmetro 100%*fT*>CIM. No entanto, esta informação deve ser interpretada com cautela, uma vez que não foram disponibilizados resultados de CIM para 75% dos casos, e o autor utiliza-se de uma equação para cálculo de dose inespecífica e a redução poderia diminuir a efetividade encontrada, assim como a predisposição a resistência bacteriana por concentrações inferiores as requeridas. Como exemplo pode-se citar a criança #4, tratava-se de uma criança obesa, utilizando dose sugerida para adulto, uma vez que são raros os estudos farmacocinéticos em crianças obesas e, segundo Hites *et al.*, (2013)<sup>1</sup> estudos farmacocinéticos em obesos são essenciais para evitar risco de subdosagem ou sobredosagem, portanto, neste caso a dose sugerida por Winter (2004)<sup>10</sup> não poderia ser tida como referência ideal para aplicação de ajuste de dose para meropenem.

Este estudo foi limitado pelo número de crianças incluídas e, alguns dados não disponíveis em prontuário no momento da avaliação, como registro de resultados de culturas de material biológico e CIM, que poderiam

implicar outras conclusões nos resultados apresentados. No entanto, estes resultados são importantes para avaliação e incentivo a implementação de serviços de monitorização terapêutica, e instiga a necessidade de estudos adicionais explorarem a farmacocinética do meropenem em criança afim de fornecer um regime de dose ideal.

## CONCLUSÃO

Dada a escassez de dados farmacocinéticos de meropenem em crianças para fins de comparação, observamos que apesar da alta variabilidade interindivíduos dos parâmetros farmacocinéticos, as concentrações plasmáticas de meropenem encontravam-se dentro da faixa terapêutica, garantindo a efetividade terapêutica do fármaco considerando o parâmetro 40%*fT*>CIM para CIM de 0,25 µg/mL.

## Fontes de financiamento:

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## Colaboradores:

GSCA coletou, interpretou os dados do estudo e realizou a redação do artigo. FMDC realizou a revisão crítica do artigo. CS coordenou o projeto de estudo, contribuiu na análise e interpretação dos dados e realizou a revisão crítica do artigo. Todos os autores são responsáveis pelas informações do artigo e aprovaram a versão final para publicação.

## Agradecimentos

Ao Laboratório de Farmacologia Terapêutica, Unidade de Pesquisas Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP-SP) pela análise das amostras sanguíneas. Ao hospital infantil João Paulo II pela disponibilidade na participação do estudo, e à Universidade de Itaúna (UIT) pela parceria e apoio na viabilização desta pesquisa.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses

## REFERÊNCIAS

1. Hites M, Taccone FS, Wolff F, Maillart E, Beumier M, Surin R, Cotton F, Jacobs F. Broad-spectrum  $\beta$ -lactams in obese non-critically ill patients. *Nutr Diabetes*, 2014, 23(4): e119.
2. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*, 1998, 26:1-12.
3. Wittau M, Scheele J, Kurbaum M, Brockschmidt, Wolf AM, Hemper E, Henne-Bruns D, Bulitta JB. Population Pharmacokinetics and Target Attainment of Meropenem in Plasma and Tissue of Morbidly Obese Patients after Laparoscopic Intraperitoneal Surgery. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(10): 6241-6247.
4. Kongthavonsakul K, Lucksiri A, Eakanunkul S, RoongjangSomjing, Issarangoon A, Oberdorfer P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in children with severe infection. *Int J Antimicrob A*, 2016, 48:151-157.
5. Santos SRCJ, Giraud CS, Junior CV, Souza FF. *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation for meropenem applied to a burn child using a bioanalytical liquid chromatographic method. *RevPortFarmacoter*, 2011, 3: 224-232.

6. CDC- Sobre a Resistencia antimicrobiana. Centers for disease control and prevention. Atlanta, 2017. Disponível em: <http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>. Acesso em: 05/05/2017.
7. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*, 1976, 58(2):259-63
8. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA. Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Ann Intensive Care*, 2012, 2: 35.
9. Pai MP, Cojutti P, Pea F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous infusion meropenem in overweight, obese, and morbidly obese patients with stable and unstable kidney function: a step toward dose optimization for the treatment of severe gram-negative bacterial infection. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54: 933-41.
10. Winter ME, Ambrose PJ. Vancomycin. In Winter ME. *Basic clinical Pharmacokinetics*. Philadelphia. Lippincott, 2004, 45-76.