

Artigo Original

Open Access

Otimização farmacocinética de antimicrobianos: uma estratégia de *stewardship* em pacientes pediátricos com pneumonia e hypoalbuminemia

Bianca SESTREN¹ , Beatriz Dias ANDRADE¹ , Stella Schenidt SILVA² , Dandara BINDEMANN³ ,
Fernanda Licker CABRAL³ , Thiago Lima SECHTA³ , Mariana Mascarenhas CAMARGO¹ ,
Fábio Araújo MOTTA¹ , Marinei Campos RICIERI¹ 

¹Gerenciamento de Antimicrobianos, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná; ²Escritório de Gerenciamento de Valor, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná; ³Programa de Residência Multiprofissional em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Paraná.

Autor correspondente: Sestren B, bianca.sestren@hpp.org.br

Data de submissão: 08-03-2025 Data de reapresentação: 13-05-2025 Data de aceite: 15-05-2025

Revisão por pares duplo cego

Resumo

Objetivo: Avaliar se a otimização farmacocinética de antibióticos beta-lactâmicos altamente ligados a proteínas plasmáticas evitou o escalonamento para antibióticos de maior espectro de ação em pacientes pediátricos com PAC (pneumonia adquirida na comunidade) complicada. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo em hospital pediátrico terciário, envolvendo pacientes com PAC complicada tratados com doses otimizadas de ceftriaxona e/ou oxacilina, acompanhados pelo programa de *stewardship* de antimicrobianos entre 2023 e 2024. Foram incluídos pacientes internados em enfermarias, excluindo-se aqueles em UTIs, hematologia ou com tempo de tratamento menor que 48 horas. Os dados foram coletados a partir de registros clínicos e analisados no SPSS v2.0, incluindo análises descritivas (médias, desvio-padrão, frequências) e testes inferenciais (*Mann-Whitney*, *T-Student*, *Qui-Quadrado/Fisher*, $p < 0,05$). Os desfechos avaliados foram cura clínica/microbiológica, falha terapêutica e *hyperclearance* renal. O estudo seguiu as diretrizes STROBE e foi aprovado pelo Comitê de Ética (CAAE: 77560624.9.0000.0097). **Resultados:** A amostra incluiu 53 pacientes, dos quais 96,2% apresentaram PAC complicada, alta prevalência de hypoalbuminemia (92,5%) e *hyperclearance* renal (91,3%). Houve redução significativa no escalonamento em 2024 (de 48,3% para 8,3%; $p = 0,001$), diminuição do tempo de intervenção para otimização da terapia (5º vs 3º dia, $p = 0,004$) e redução na duração total do tratamento (12,2 vs 9,5 dias, $p = 0,011$) após a implementação do protocolo de otimização. Não ocorreram reações adversas, e a cura clínica sem escalonamento foi observada em 69,8% dos pacientes. **Conclusão:** A otimização farmacocinética de antibióticos beta-lactâmicos foi eficaz na redução do escalonamento em pacientes com PAC complicada. A atuação do farmacêutico no *Stewardship*, contribuiu para melhores desfechos clínicos e segurança, com impactos positivos na prática clínica e adesão ao protocolo.

Palavras-chave: pneumonia bacteriana, farmacocinética, gestão de antimicrobianos, pediatria.

Pharmacokinetics optimization of antimicrobials: a stewardship approach for pediatric patients with pneumonia and hypoalbuminemia

Abstract

Objective: To evaluate whether pharmacokinetic optimization of beta-lactam antibiotics highly bound to plasma proteins prevent escalation to broader-spectrum antibiotics in pediatric patients with complicated CAP. **Methods:** Retrospective cohort study in a pediatric tertiary hospital, involving patients with complicated CAP treated with optimized doses of ceftriaxone and/or oxacillin, monitored by the antimicrobial stewardship program between 2023 and 2024. Patients admitted to the wards were included, excluding those in ICUs, hemato-oncology or with treatment time less than 48 hours. Data were collected from clinical records and analyzed using SPSS v2.0, including descriptive analyses (means, standard deviation, frequencies) and inferential tests (*Mann-Whitney*, Student's *t*-test, Chi-Square/Fisher, $p < 0.05$). The outcomes evaluated were clinical/microbiological cure, treatment failure, and renal hyperclearance. The study followed the STROBE guidelines and was approved by the Ethics Committee (CAAE: 77560624.9.0000.0097). **Results:** The sample included 53 patients, of which 96.2% had complicated CAP, high prevalence of hypoalbuminemia (92.5%) and renal hyperclearance (91.3%). There was a significant reduction in escalation in 2024 (from 48.3% to 8.3%; $p = 0.001$), decreased in the time to intervention for therapy optimization (5th vs. 3rd day, $p = 0.004$), and reduction in total

treatment duration (12.2 vs. 9.5 days, $p=0.011$) after protocol implementation. No adverse reactions occurred, and clinical cure without escalation was observed in 69.8% of patients. **Conclusion:** Pharmacokinetic optimization of beta-lactam antibiotics was effective in reducing escalation in patients with complicated CAP. The pharmacist's role in stewardship, contributed to better clinical outcomes and safety, with positive impacts on clinical practice and adherence to the protocol.

Keywords: pneumonia, pharmacokinetics, antimicrobial stewardship, pediatrics.

Introdução

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma infecção respiratória comum na população pediátrica e, globalmente, é a principal causa infecciosa de mortalidade infantil, responsável por mais de 700.000 óbitos anuais em crianças menores de cinco anos, incluindo cerca de 190.000 recém-nascidos. A maioria dessas mortes é considerada evitável¹. Um estudo conduzido pela rede CHAMPS analisou 1.120 óbitos infantis ocorridos entre 2016 e 2022 em sete países de baixa e média renda, identificando pneumonia em até 40,6% das mortes, com base em dados clínicos e autópsias minimamente invasivas (MITS)².

A PAC complicada é caracterizada pela presença de derrame pleural (DP) e outros sinais e sintomas associados, demanda hospitalização e administração de antimicrobianos intravenosos³. Quanto ao tratamento hospitalar, de acordo com as recomendações da *Pediatric Infectious Diseases Society* (PIDS), a ampicilina ou penicilina G devem ser utilizadas como esquemas de primeira linha em lactentes ou crianças em idade escolar imunizadas, se a epidemiologia local não indicar altos níveis de resistência à penicilina por cepas do *Streptococcus pneumoniae*, considerado principal agente etiológico dos casos de PAC na infância⁴.

No Brasil, dados do boletim epidemiológico publicado em 2024 pelo sistema regional de vacinas (SIREVA) demonstraram que cerca de 33% das cepas de *Streptococcus pneumoniae* (quadros de não meningite) são resistentes às penicilinas em pacientes menores de cinco anos⁵. Esse cenário reforça a necessidade de avaliar a epidemiologia local para orientar a terapia empírica no tratamento de doenças pneumocócicas.

Nos casos de resistência às penicilinas, indica-se o uso de uma cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona ou cefotaxima), associada à oxacilina, primeira linha de tratamento para *Staphylococcus aureus*, outro importante agente etiológico causador de PAC complicada em crianças. Ambos antimicrobianos apresentam uma característica farmacocinética que é a alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (entre 85 a 95%), como a albumina sérica, a qual pode estar diminuída em casos de pneumonia complicada⁶. A gravidade da doença e o tempo de resposta para os antimicrobianos de primeira linha podem levar à decisão de associação de vancomicina⁷.

A hipoalbuminemia tem sido vinculada a diversas condições inflamatórias, incluindo pneumonia, artrite reumatoide, infecções bacterianas severas e sepse. Quando presente, essa condição demonstra uma correlação direta com a gravidade da doença, assim como com o aumento da morbidade e mortalidade. Acredita-se que a causa da hipoalbuminemia aguda resulta de uma combinação de duas reações fisiopatológicas: perda de albumina no derrame pleural devido à perda intravascular e aumento da proteína C-reativa (PCR) às custas de albumina⁸.

No trabalho de Porat *et al.* (2002), amostras de derrame pleural dos pacientes revelaram uma quantidade substancial de proteínas, em decorrência do extravasamento intravascular. Além disso, para os autores, os altos níveis de PCR podem sugerir uma alteração na biossíntese hepática, favorecendo a produção de PCR em detrimento da albumina. Em uma criança doente que está adequadamente nutrida e sem indícios de má absorção de proteínas ou perda de albumina, a hipoalbuminemia aguda pode ser considerada um sinal de doença grave⁸.

Após a pandemia de COVID-19, observou-se um aumento de casos de PAC complicada em pediatria, devido à baixa circulação do *Streptococcus pneumoniae* durante o período de restrição social, deixando o público pediátrico imunologicamente "ingênuo" a sorotipos pneumocócicos não cobertos pelas vacinas, mas com alto potencial patogênico⁹. Com o desafio do aumento de casos de PAC complicada e diante de possíveis falhas terapêuticas em regimes de ceftriaxona e oxacilina, os programas de *stewardship* de antimicrobianos têm papel fundamental ao apoiar a equipe clínica na tomada de decisões para melhorar a qualidade do atendimento e alcançar resultados positivos para o paciente, além de promover o uso racional de antimicrobianos¹⁰.

Dentro da equipe multiprofissional do *stewardship*, o farmacêutico tem papel essencial, pois conhece a farmacologia clínica, incluindo a farmacocinética dos antimicrobianos, além de ser facilitador comunicação entre os médicos assistentes, infectologistas, microbiologistas e equipe de enfermagem¹⁰. Uma das funções do farmacêutico clínico é facilitar a aplicação clínica do perfil farmacocinético e farmacodinâmico (PK/PD) dos beta-lactâmicos, o qual baseia-se no percentual de tempo cujas concentrações livres do fármaco permanecem acima da concentração inibitória mínima (%fT>MIC) da bactéria¹¹.

Devido ao caráter hidrofílico da oxacilina e ceftriaxona, o perfil farmacocinético-farmacodinâmico (PK/PD) deve ser considerado na prática clínica para otimizar a farmacoterapia. A ação terapêutica desses antibióticos depende da fração livre, e condições como hipoalbuminemia e hiperclearance renal aumentam o risco de falha terapêutica, especialmente com beta-lactâmicos altamente ligados às proteínas plasmáticas¹¹.

Dados de mundo real revelaram que a hipoalbuminemia foi frequente (acima de 80%) em pacientes pediátricos com PAC com e sem derrame pleural (DP), sugerindo que a dosagem de albumina seja realizada em todos os pacientes com esse diagnóstico, para realização oportuna de otimização farmacocinética e menor risco de falha terapêutica¹².

Nesse contexto, em caso de hipoalbuminemia, a otimização farmacocinética dos beta-lactâmicos hidrofílicos altamente ligados às proteínas plasmáticas, por meio do aumento das doses ou da frequência de administração, é uma oportunidade de intervenção do farmacêutico no *Stewardship* de antimicrobianos.

Essa ação evita insucesso terapêutico durante o tratamento da PAC e posterior escalonamento da antibioticoterapia, o que contribui para a diminuição da pressão seletiva bacteriana e uso racional desta classe de medicamentos¹³.

O modelo de *stewardship* de antimicrobianos conduzido pela farmácia clínica fundamenta-se nos protocolos institucionais, visando à disseminação do raciocínio clínico direcionado ao uso criterioso desses fármacos¹⁰. Dessa maneira, a principal medida implementada na instituição em estudo consistiu na atualização e divulgação do protocolo para o manejo da PAC, incluindo diretrizes para a otimização farmacocinética.

Para verificar os benefícios dessa intervenção no acompanhamento farmacoterapêutico, este trabalho teve como objetivo avaliar se a otimização farmacocinética de antibióticos beta-lactâmicos evitou a necessidade de escalonamento para antibióticos de amplo espectro em pacientes pediátricos com PAC complicada. Além disso, secundariamente buscou-se definir a taxa de hypoalbuminemia em pacientes pediátricos com PAC complicada; analisar o desfecho da cura infecciosa nos pacientes que otimizaram farmacocineticamente os antimicrobianos; avaliar se a implantação do protocolo de PAC melhorou a adesão às sugestões farmacocinéticas propostas pelos farmacêuticos, demonstrando com dados de vida real, como estas podem cada vez mais influenciar em mudanças de condutas das equipes médicas, principalmente quando trata-se do público em questão, devido escassez de trabalhos no público pediátrico.

Métodos

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo descritivo de pacientes pediátricos diagnosticados com PAC complicada e que utilizaram antibióticos hidrofílicos (oxacilina e/ou ceftriaxona) em doses otimizadas. Os pacientes foram acompanhados pelo farmacêutico clínico do programa de *stewardship* de antimicrobianos por um período de 2 anos (janeiro de 2023 a dezembro de 2024). A pesquisa foi realizada em um hospital pediátrico terciário e filantrópico no sul do Brasil, com 369 leitos (sendo 283 leitos de enfermaria, 76 leitos de unidade de terapia intensiva e 10 leitos de transplante de medula óssea), 32 subespecialidades pediátricas e 26 programas de residência. Nessa instituição, são atendidos pacientes do sistema único de saúde, convênios e consultas particulares, com serviços de pronto-atendimento e ambulatorios.

Os critérios de inclusão foram: pacientes menores de 18 anos; pacientes internados e com diagnóstico de PAC; pacientes acompanhados pelo *stewardship* nas enfermarias; pacientes que utilizaram oxacilina e/ou ceftriaxona com doses ou frequência otimizadas pelo perfil PK/PD dos fármacos. Os pacientes foram incluídos a partir da lista de acompanhamento diário do serviço de *stewardship* e do censo de pacientes internados nas enfermarias. Aqueles que foram diagnosticados com PAC e receberam tratamento otimizado com ceftriaxona e/ou oxacilina foram considerados elegíveis para o estudo. Excluíram-se aqueles pacientes cujo tratamento com oxacilina ou ceftriaxona duraram menos de 48 horas; e pacientes internados em unidades de terapia intensiva ou hemato-oncologia.

As variáveis analisadas foram: número de pacientes com diagnóstico de PAC que usaram doses otimizadas de ceftriaxona e/ou oxacilina. Sexo e idade dos pacientes; esquemas terapêuticos

de monoterapia ou associações; diagnósticos de PAC complicada; necessidade de intervenção cirúrgica; culturas positivas; níveis de albumina; clearance de creatinina; necessidade de escalonamento; dias de tratamento e falha terapêutica; dias de tratamento até otimização, duração total do tratamento; e desfecho (cura clínica).

O diagnóstico de pneumonia adquirida na comunidade complicada foi realizado pelo médico assistente, com base em sinais clínicos e exames de imagem. Hypoalbuminemia foi caracterizada como níveis de albumina sérica $\leq 3,9$ g/dL. Doses otimizadas de oxacilina foram consideradas aquelas maiores de 200 mg/kg/dia; de ceftriaxona, doses maiores que 100 mg/kg/dia e/ou frequência de administração ajustada para três vezes ao dia. Cura clínica foi definida como resolução dos sinais e sintomas infecciosos na vigência do tratamento em monoterapia com ceftriaxona e oxacilina em doses otimizadas. Cura microbiológica foi definida com a presença de cultura de controle negativa após isolamento de microrganismo em primeiro momento¹⁴. Falha terapêutica foi considerada no aparecimento ou persistência de febre, em associação com piora laboratorial e posterior escalonamento da farmacoterapia inicial. Escalonamento foi definido como substituição de ceftriaxona ou oxacilina por um antimicrobiano com maior espectro de cobertura bacteriana¹⁵. *Hiperclarence* foi analisado com base no débito urinário de 24 horas, considerado na constatação de valores > 3 ml/kg/h¹⁶. O ano de 2023 correspondeu ao período de implementação do protocolo de PAC na instituição, enquanto 2024 correspondeu ao período após um ano de implementação do protocolo.

Os dados foram armazenados em planilha de *Microsoft Excel*® com anonimização dos pacientes e a análise de dados foi realizada com o *IBM® Software SPSS Statistics* versão 2.0. Para efeitos de definição, a análise descritiva dos dados desse estudo compreendeu o uso de frequências absolutas (n), médias, medianas, desvios padrões (DP), intervalos interquartílicos (IQR) e por frequências relativas (%) (variáveis qualitativas). A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. O teste de *Mann-Whitney U* foi utilizado para variáveis numéricas com distribuição anormal e o Teste T de *Student* para dados com distribuição normal. Ainda, o teste Qui-Quadrado foi utilizado para análise de independência entre variáveis categóricas, em associação com Teste Exato de *Fisher* na ocorrência de dados com frequência menor que 5 em mais de 20% das células. Além disso, nos testes de inferência, foi considerado como significância estatística o corte de $p < 0,05$.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob número CAAE: 77560624.9.0000.0097. O presente estudo foi organizado de acordo com as diretrizes STROBE para pesquisas observacionais (do inglês *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

Resultados

Durante o período do estudo foram incluídos 53 pacientes com diagnóstico de PAC, tratados com doses otimizadas de ceftriaxona e/ou oxacilina, conforme o protocolo institucional (Figura 1). Os resultados detalhados encontram-se na Tabela 1. A população do estudo foi composta majoritariamente por pacientes do sexo feminino (n = 27; 50,9%), com idade mediana de 4 anos (IQR 3,2-4,8) no momento do tratamento.

A distribuição dos esquemas terapêuticos adotados incluiu 9 pacientes recebendo ceftriaxona em monoterapia (17,0%), 20 recebendo a

associação de ceftriaxona e clindamicina ou antivirais (37,7%), 20 recebendo a combinação de ceftriaxona e oxacilina (37,7%), enquanto 4 foram tratados com oxacilina associada à clindamicina ou antivirais (7,6%), totalizando 53 tratamentos analisados (Figura 2).

Dos 53 pacientes, 51 (96,2%) receberam o diagnóstico de pneumonia complicada, dos quais 29 (54,7%) necessitaram de procedimentos para controle do foco infeccioso, incluindo drenagem pleural e toracotomia. Em 44 pacientes (83,0%), não houve isolamento bacteriano em hemoculturas ou culturas do líquido de drenagem pleural. Hipoalbuminemia foi identificada em 49 pacientes (92,5%), com um nível sérico médio de albumina de 2,5 g/dL. Além disso, *hiperclearance* foi detectado em 21 desses pacientes (91,3%).

A maioria dos pacientes (n=44; 83,0%) recebeu tratamento antibiótico combinado com clindamicina ou antivirais, principalmente devido à baixa taxa de isolamento bacteriano. No total, foram realizadas 49 otimizações de dose de ceftriaxona, resultando em uma dose final média de 150 mg/kg/dia, e 24 otimizações de dose de oxacilina, com uma média final de 291 mg/kg/dia.

No primeiro e segundo ano do estudo foram incluídos, respectivamente, 29 e 24 pacientes. Observou-se uma maior necessidade de escalonamento do espectro antimicrobiano nos pacientes tratados no ano de 2023, quando comparados com 2024 (48,3% vs. 8,3%, p=0,001). O escalonamento consistiu, principalmente, na substituição do esquema inicial por vancomicina ou cefepime, em razão de falha terapêutica associada à persistência de febre ou piora laboratorial durante o tratamento. A falha terapêutica foi identificada, em média, no 9º dia de tratamento.

Com a implementação do protocolo institucional de tratamento da PAC em 2023, que incluiu a recomendação da coleta de albumina sérica e a otimização das doses ou frequências de administração dos antibióticos, a otimização foi realizada no 5º dia de tratamento (mediana). Em 2024, observou-se uma redução significativa no tempo para otimização da terapia, que ocorreu no 3º dia de tratamento (IQR 2,4-3,7; p=0,004), refletindo uma maior efetividade da aplicação e adesão ao protocolo, fundamentando as discussões clínicas e recomendações da equipe *stewardship* na instituição.

Esta revisão da terapia antimicrobiana, ou *time-out*, realizada no D3 de uso do antibiótico, incentiva o ajuste ou manutenção da terapia de acordo com os sinais clínicos do paciente e dados laboratoriais e microbiológicos de forma antecipada, colaborando para definição do tratamento ideal no início do quadro¹⁷.

Nesse sentido, observou-se que no segundo ano houve um aumento considerável (2023 e 2024, respectivamente: 35,7% vs. 64,5%, p=0,015) nas otimizações das doses ou frequências antes do primeiro *time-out*, no 3º dia de tratamento, demonstrando maior adesão clínica ao protocolo.

Além disso, verificou-se uma redução na duração total do tratamento da PAC entre os dois anos analisados (12,2 vs. 9,5, p=0,011, IC 95% 0,64-4,73), no qual houve uma diminuição de 2,7 dias de tratamento, considerado um tempo de tratamento adequado para casos de PAC complicada.

A cura clínica foi atribuída a 37 pacientes (69,8%) que não necessitaram de escalonamento terapêutico com ceftriaxona ou oxacilina. Considerando-se que a maioria dos pacientes não teve o tratamento guiado por isolamento bacteriano em cultura e que os esquemas terapêuticos empregados contemplavam cobertura para os principais agentes etiológicos da PAC, incluindo a associação com oseltamivir, não é possível atribuir a cura clínica exclusivamente à otimização farmacocinética proposta no presente estudo.

Discussão

A contribuição da otimização farmacocinética de ceftriaxona e/ou oxacilina implementada pelo protocolo institucional foi observada ao verificar que a maioria dos tratamentos não necessitou de escalonamento antimicrobiano, evitando assim o surgimento de possíveis bactérias resistentes aos tratamentos de maior espectro. A hipoalbuminemia foi confirmada na maioria dos casos colaborando para a necessidade de atenção às questões de otimização envolvendo antimicrobianos com alta ligação às proteínas plasmáticas. Ao comparar os anos de 2023 com 2024, houve diminuição nos escalonamentos da terapia utilizada devido a propagação deste raciocínio clínico associado aos ajustes farmacocinéticos realizados precocemente.

Ao definirmos a terapia antimicrobiana, é importante considerar o impacto da hipoalbuminemia em condições inflamatórias como a PAC. Observamos que a maioria dos pacientes do estudo apresentaram essa condição clínica, o que pode influenciar nos desfechos dos tratamentos.

Na população de pacientes adultos, há evidências da correlação entre hipoalbuminemia e desfechos negativos, e o presente trabalho confirma a prevalência da hipoalbuminemia também na população pediátrica, podendo este ser um fator contribuinte para falha terapêutica de beta-lactâmicos nestes casos¹⁸.

Dentre os dados obtidos, é possível observar o baixo rendimento de hemoculturas e culturas do líquido de drenagem pleural em casos de PAC, com ausência de isolamento bacteriano em cerca de 83% dos pacientes, constituindo um importante desafio para conduta médica, realização de intervenções e escolha do melhor tratamento.

Nesse sentido, a otimização farmacocinética dos antibióticos beta-lactâmicos (ceftriaxona e/ou oxacilina), baseada em evidências, e fundamentada na confirmação de hipoalbuminemia associada ao *hiperclearance*, contribui para evitar falhas terapêuticas por subdose durante o tratamento da PAC, sendo uma opção ao escalonamento do espectro antibiótico, rotineiramente realizado nesses casos.

Referente à população do estudo, a ausência de indicação para pacientes pediátricos em muitos medicamentos, constituindo uma elevada taxa de uso *off-label*, é outro obstáculo na prática clínica. Ainda, é possível notar que a otimização das doses, além de promover a efetividade do tratamento, evitando escalonamentos pela persistência de febre ou piora laboratorial, manteve um uso seguro e racional dos medicamentos, visto que nenhum paciente em questão apresentou quaisquer reações adversas, ou alterações na função hepática ou renal, respeitando a janela terapêutica dos antimicrobianos beta-lactâmicos.

A adesão ao protocolo de PAC pode ser evidenciada pela diminuição significativa dos escalonamentos na comparação do início da implementação do protocolo, em 2023, com o ano seguinte. Os dados de momento e dia de otimização também evidenciam a progressão de adesão do protocolo, além da mudança de abordagem dos prescritores, com a busca ativa e intervenção direta com cada profissional.

Ademais, para além de restringir o uso de antimicrobianos de amplo espectro, deve-se priorizar a cura do paciente. No estudo, mais da metade dos pacientes apresentaram cura clínica sem necessidade de escalonamento terapêutico; também verificou-se uma redução na duração total do tratamento da PAC entre os dois anos analisados, destacando a otimização farmacocinética como uma estratégia para evitar quadros arrastados, com aumento da aceitabilidade médica e mudança de abordagens.

Os resultados desta pesquisa evidenciam que a atuação do farmacêutico clínico no programa de *stewardship*, voltada para a otimização, foi eficaz na prevenção de escalonamentos desnecessários. O principal escalonamento observado nos tratamentos de PAC foi para vancomicina, um antimicrobiano caracterizado por seu estreito índice terapêutico, o que pode resultar em reações adversas severas, como a nefrotoxicidade, caso seu monitoramento não seja realizado de maneira adequada. A atuação do farmacêutico clínico na propagação do protocolo de PAC, evitando o uso desnecessário de vancomicina, além de uma ação de *stewardship*, caracteriza-se como uma ação que agrega valor em saúde para esses pacientes.

Pesquisas com dados de vida real, como esta, têm se tornado cada vez mais relevantes na área da saúde, especialmente quando se trata de informar e transformar a prática clínica. Ao contrário de estudos clínicos tradicionais, que muitas vezes são conduzidos em ambientes controlados e com populações selecionadas, a pesquisa com dados de vida real utiliza informações coletadas em cenários do dia a dia, como nos internamentos de PAC, refletindo a complexidade e a diversidade dos pacientes acompanhados pelo *stewardship* de antimicrobianos.

Com uma base sólida de evidências de mundo real, a equipe assistencial pode tomar decisões na prática clínica, personalizar abordagens para atender às necessidades individuais dos pacientes e melhorar os resultados clínicos.

As principais limitações do estudo incluem o caráter retrospectivo da coleta de dados, o que pode implicar no comprometimento da integridade das informações, como, por exemplo, a impossibilidade de calcular de clearance de creatinina para todos os pacientes. Além disso, a abordagem unicêntrica limita a generalização dos resultados para outras instituições.

Conclusão

A otimização farmacocinética evitou o escalonamento nos tratamentos de PACs, demonstrando a importância da atuação do farmacêutico do *stewardship* na gestão de protocolos. Após um ano da implementação do protocolo institucional, foram obtidos resultados que evidenciam adesão e disseminação das condutas descritas.

Essa medida foi impactante, pois a grande maioria dos pacientes com coleta de albumina sérica apresentaram hipoalbuminemia confirmada, sendo a otimização farmacocinética uma estratégia efetiva e segura, visto que o desfecho clínico majoritário observado foi a cura, sem relatos de reações adversas às doses utilizadas.

Por fim, enfatizar a importância da pesquisa com dados de vida real é crucial, pois eles não só enriquecem o conhecimento existente, mas também catalisam mudanças práticas e melhorias na qualidade do cuidado ao paciente, com o cuidado em saúde baseado em evidências. Com essa abordagem, a medicina se torna mais adaptativa, centrada no paciente e mais efetiva.

Fontes de financiamento

A pesquisa não foi financiada para a sua elaboração.

Colaboradores

BDA, FLC, TLS, MMC, DB coletaram os dados e compilaram os resultados. BDA, DB, SSS, BS analisaram os resultados e escreveram o manuscrito. BDA foi responsável pela análise estatística. FAM e MCR analisaram os resultados e supervisionaram a elaboração do trabalho.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Tabela 1. Resultados obtidos do tratamento com doses otimizadas de ceftriaxona e oxacilina

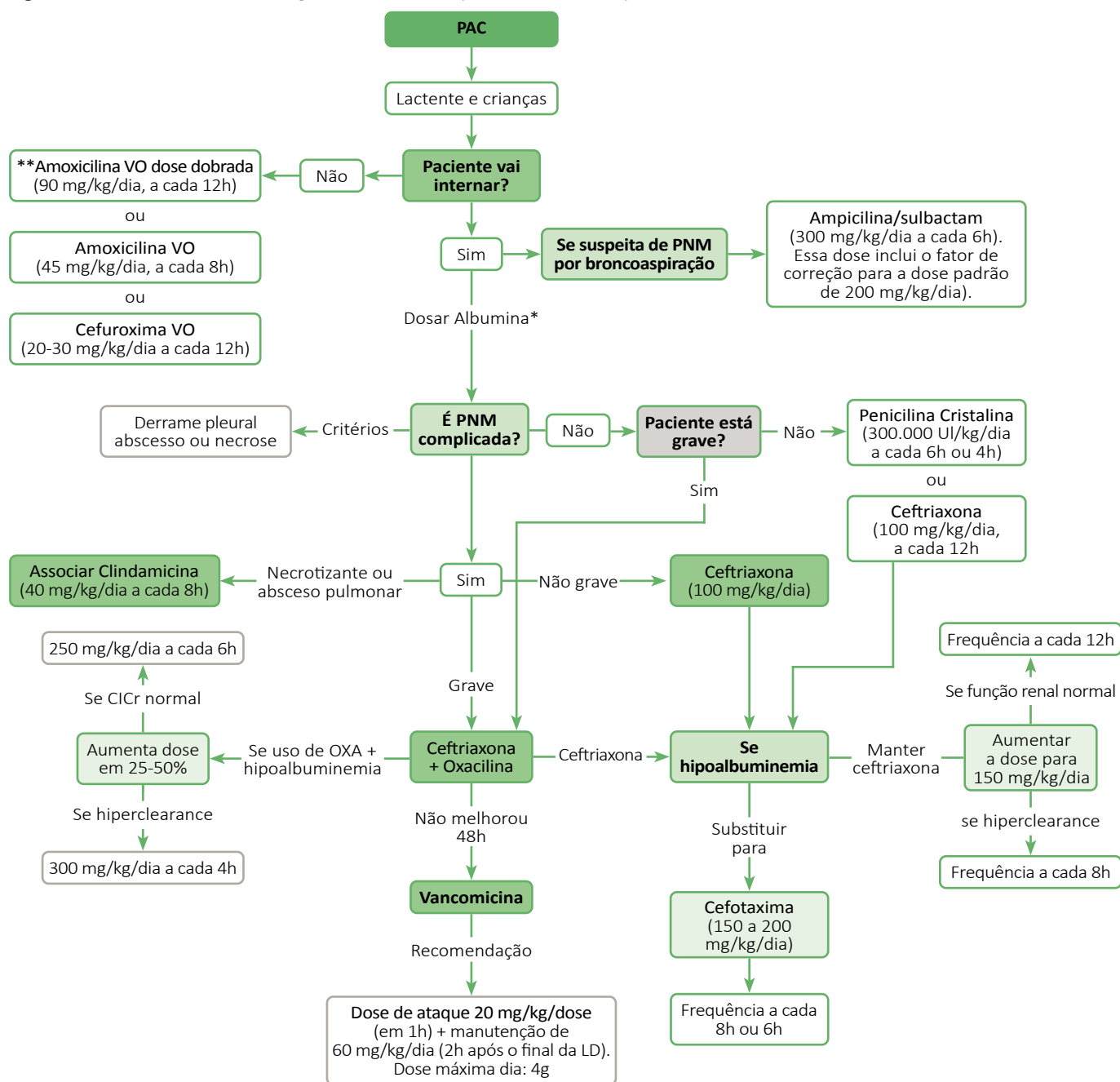
Variáveis (n=53)	N (%)	p
Sexo feminino	27 (50,9)	
2023 (n=29)	16 (55,2)	
2024 (n=24)	11 (45,8)	
Idade, mediana (IQR)	4,0 (3,2-4,8)	
2023	4,0 (2,0-5,0)	0,41
2024	3,0 (1,25-5,75)	
Controle de foco (procedimento cirúrgico)	29 (54,7)	
2023	17 (58,6)	0,53
2024	12 (50,0)	
Hipoalbuminemia (nível sérico de albumina < 3,9 mg/dL)	49 (92,5)	
2023	29 (100)	
2024	20 (100) ¹	
Hiperclarence em pacientes com hipoalbuminemia	21 (91,3) ²	
2023	10 (83,3)	
2024	11 (100)	
Cura clínica dentre os pacientes que não escalonaram o tratamento	37 (69,8)	
2023	18 (62,1)	0,18
2024	19 (79,2)	
Cura clínica dos pacientes tratados com monoterapia com ceftriaxona ou oxacilina ou com associação de ambos	15 (28,3)	
2023	3 (10,3)	0,006
2024	12 (50)	
Pacientes com tratamentos escalonados	16 (30,2)	
2023	14 (48,3)	0,001
2024	2 (8,3)	
Dias de tratamento, média (DP)	11 (4,5)	
2023	12,2 (4,8)	0,011
2024	9,5 (3,6)	
Otimização <72 h do início do tratamento (n=73)³	35 (47,9)	
2023(n=42)	15 (35,7)	0,015
2024 (n=31)	20 (64,5)	
Otimização >72 h do início do tratamento (n=73)³	38 (52,1)	
2023(n=42)	27 (64,3)	0,015
2024 (n=31)	11 (35,5)	
Dia da otimização de dose ou frequência, mediana (IQR)	4,0 (3,4-4,6)	
2023	5,0 (3,9-5,6)	0,004
2024	3,0 (2,4-3,7)	

¹Foram excluídos da análise 4 pacientes com ausência da coleta da albumina sérica.

²O n para esta variável seria 49, correspondente aos pacientes com hipoalbuminemia, porém 28 pacientes foram excluídos por falta de dados registrados para cálculo de *clearance*, restando 12 pacientes elegíveis em 2023 e 11 em 2024. Desses, 2 pacientes em 2023 não apresentaram hipoalbuminemia.

³n de tratamentos.

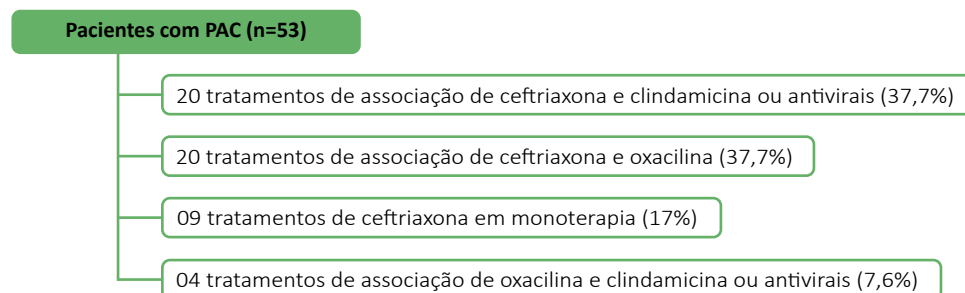
Figura 1. Protocolo institucional: algoritmo de decisão para antibioticoterapia na PAC



* O resultado da dosagem de albumina é estritamente para fins de otimização de dose do antimicrobiano altamente ligado a proteína plasmática. Isso não indica que deve ser feita reposição de albumina.

* Caso a intenção de tratar seja para cobertura essencialmente do *S. pneumoniae*, o uso de amoxicilina/clavulanato não adiciona benefício clínico.

Figura 2. Distribuição dos esquemas terapêuticos



Referências

1. Unicef. Pneumonia, 2024. Available in: <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/#status>. Accessed on: May 12, 2025.
2. Mahtab S, Blau DM, Madewell ZJ, et al. Post-mortem investigation of deaths due to pneumonia in children aged 1-59 months in sub-Saharan Africa and South Asia from 2016 to 2022: an observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2024;8(3):201-213. doi:10.1016/S2352-4642(23)00328-0
3. de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet.* 2020;396(10253):786-798. doi:10.1016/S0140-6736(20)31550-64.
4. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;53(7):e25-e76. doi:10.1093/cid/cir531
5. São Paulo, Secretaria de Estado de Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Instituto Adolfo Lutz. Boletim: Informação da vigilância das pneumonias e meningites bacterianas: Sireva. 2024. Available in: https://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/utf-8crudos-ial_2024_portal.pdf. Accessed on: May 12, 2024.
6. Prais D, Kuzmenko E, Amir J, Harel L. Association of hypoalbuminemia with the presence and size of pleural effusion in children with pneumonia. *Pediatrics.* 2008;121(3):e533-e538. doi:10.1542/peds.2007-0317
7. Ackerman A, Zook NR, Siegrist JF, Brummitt CF, Cook MM, Dilworth TJ. Comparison of Clinical Outcomes among Intensive Care Unit Patients Receiving One or Two Grams of Ceftriaxone Daily. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(6):e00066-20. doi:10.1128/AAC.00066-20
8. Porat S, Bhatia N, Barnett DW. A child with severe pneumonia, pleuraleffusionandacute hypoalbuminemia. *Clin Pediatr (Phila).* 2002;41(3):199-200. doi:10.1177/000992280204100318.
9. Cohen R, Ashman M, Taha MK, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap?. *Infect Dis Now.* 2021;51(5):418-423. doi:10.1016/j.idnow.2021.05.004
10. Schenidt Bispo da Silva SC, Fachi MM, Ricieri MC, de Araújo Motta F. Pharmacist-led antimicrobial stewardship program in the treatment of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in paediatric patients: a multivariate analysis. *Infect Prev Pract.* 2024;6(4):100419. doi:10.1016/j.infpip.2024.100419
11. Schleibinger M, Steinbach CL, Töpper C, et al. Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):525-533. doi:10.1111/bcp.12636
12. Cabral FL, Sestren B, Silva SCSB, *et al.* Análise da hipoalbuminemia em pacientes pediátricos com pneumonia adquirida na comunidade como oportunidade de otimização farmacocinética. *Rev Min Epidemiologia e Controle de Infecção.* Belo Horizonte: AMECI & SMI;2025; doi:10.29327/5477619.
13. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):99-110. doi:10.2165/11539220-000000000-00000
14. Arensman Hannan K, Draper E, Cole KC, Mc Hugh J, Rivera CG, Abu Saleh O. Impact of hypoalbuminemia on clinical outcomes among patients with obesity treated with ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024;68(4):e0166323. doi:10.1128/aac.01663-23
14. Ackerman A, Zook NR, Siegrist JF, Brummitt CF, Cook MM, Dilworth TJ. Comparison of Clinical Outcomes among Intensive Care Unit Patients Receiving One or Two Grams of Ceftriaxone Daily. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(6):e00066-20. doi:10.1128/AAC.00066-20
16. Kopač M. Acute Kidney Injury in Children: Classification, Recognition and Treatment Principles. *Children (Basel).* 2024;11(11):1308. doi:10.3390/children11111308.
17. Adams SM, Ngo L, Morphey T, Babbitt CJ. Does an Antimicrobial Time-Out Impact the Duration of Therapy of Antimicrobials in the PICU?. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(6):560-567. doi:10.1097/PCC.0000000000001925
18. Viasus D, Garcia-Vidal C, Simonetti A, et al. Prognostic value of serum albumin levels in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2013;66(5):415-423. doi:10.1016/j.jinf.2012.12.007