

Concentrações efetivas de vancomicina em crianças: estudo transversal

Effective vancomycin concentrations in children:
a cross-sectional study

Geisa Cristina da Silva Alves^{1,2}, Farah Maria Drumond Chequer¹, Cristina Sanches¹

¹ Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, MG, Brasil.

² Universidade de Itaúna, Itaúna, MG, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2019A04396

RESUMO

Objetivo: Analisar a efetividade microbiológica considerando a correlação farmacocinética/farmacodinâmica de vancomicina em crianças e propor uma estimativa de ajuste na dose. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, transversal, realizado em hospital pediátrico, no período de 1 ano (2016 a 2017). Foram incluídas crianças de 2 a 12 anos de ambos os sexos, tendo sido excluídas crianças queimadas ou submetidas à terapia renal substitutiva. Para análise farmacocinética, foram coletadas duas amostras de 2mL de sangue total, respeitando o intervalo de 2 horas entre cada coleta. **Resultados:** Foram incluídos dez pacientes pediátricos com idade de 5,5 anos (mediana) e intervalo interquartil (IQ) de 3,2-9,0 anos, peso de 21kg (mediana; IQ: 15,5-24,0kg) e altura de 112,5cm (mediana; IQ: 95-133cm). Apenas uma criança alcançou concentrações mínimas entre 10µg/mL e 15µg/mL. **Conclusão:** A utilização empírica de vancomicina na população de crianças não alcançou o alvo farmacocinético/farmacodinâmico terapêutico para concentração inibitória mínima de 1µg/mL.

Descritores: Testes de sensibilidade microbiana; Farmacocinética; Ações farmacológicas; Vancomicina; Criança

ABSTRACT

Objective: Analyze the microbiological effectiveness, based on the pharmacokinetics/pharmacodynamics correlation of vancomycin in pediatric patients, and to propose dose adjustment. **Methods:** This is an observational, cross-sectional study, conducted in a pediatric hospital, over a 1-year period (2016 to 2017). Children of both sexes, aged 2 to 12 years, were included in the study; burn children, and children in renal replacement therapy were excluded. For the pharmacokinetic analysis, two samples of 2mL of whole blood were collected, respecting the 2-hour interval between each withdrawal. **Results:** Ten pediatric patients with median age of 5.5 years and interquartile range (IQR) of 3.2-9.0 years, median weight of 21kg (IQR: 15.5-24.0kg) and median height of 112.5cm (IQR: 95-133cm), were included. Only one child achieved trough concentrations between 10µg/mL and 15µg/mL. **Conclusion:** The empirical use of vancomycin in the children studied did not achieve the therapeutic pharmacokinetic/pharmacodynamic target for minimum inhibitory concentration of 1µg/mL.

Keywords: Microbial sensitivity tests; Pharmacokinetics; Pharmacologic actions; Vancomycin; Child

INTRODUÇÃO

Em países em desenvolvimento, a determinação da dosagem dos antimicrobianos em crianças se apoia em protocolos empíricos, sendo baseados em co-

Como citar este artigo:

Alves GC, Chequer FM, Sanches C. Concentrações efetivas de vancomicina em crianças: estudo transversal. *einstein* (São Paulo). 2019;17(1):eAO4396. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019A04396

Autor correspondente:

Geisa Cristina da Silva Alves
Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400
bloco E – Chanadour
CEP: 35501-296 – Divinópolis, MG, Brasil
Tel.: (37) 3690-4450
E-mail: geisa.cristina@gmail.com

Data de submissão:

23/1/2018

Data de aceite:

12/6/2018

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2019



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

nhcimento da etiologia das infecções, consenso de especialistas, e na redução linear de doses indicadas para adultos.⁽¹⁾

Pacientes mais graves, incluindo os pediátricos, apresentam alterações fisiológicas relacionadas à idade, com consequente instabilidade farmacocinética (PK) em relação aos antimicrobianos, podendo ter alterações no volume aparente de distribuição (Vd), *clearance* plasmático e redução na meia-vida biológica.^(2,3)

Além disso, a monitorização terapêutica dos antimicrobianos é relevante e necessária para otimizar a farmacoterapia e a seleção de bactérias resistentes, e minimizar a ocorrência de concentrações subterapêuticas ou tóxicas.⁽²⁻⁶⁾ Desta forma, tanto a segurança quanto a eficácia dos antimicrobianos relacionadas às doses administradas em crianças são questionáveis, já que há poucos estudos realizados com crianças sobre estes aspectos terapêuticos.^(2,4,5,7)

OBJETIVO

Analisar a efetividade microbiológica por meio da correlação farmacocinética/farmacodinâmica da vancomicina em crianças e propor uma estimativa de ajuste de dose.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos, protocolos CAAE: 44803815.7.0000.5545, SIGED 3388/22712016, em 17 de março de 2016. O estudo foi realizado de acordo com a resolução 466/2012. Foi obtido consentimento informado de todos os participantes incluídos no estudo. Os tutores legais e as crianças incluídas foram convidados a participar do estudo e a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o Termo de Assentimento.

Estudo observacional, transversal, conduzido em um hospital pediátrico, na região centro-oeste do Estado de Minas Gerais. Dez crianças em uso de vancomicina, no período de março de 2016 a março de 2017, de ambos os sexos, com idades de 2 a 12 anos, foram incluídas no estudo. Foram excluídas crianças queimadas ou em terapia renal substitutiva.

A dose empírica de vancomicina usada na instituição é de 10 a 20mg/kg, conforme as diretrizes recomendam para manter concentrações plasmáticas adequadas.⁽⁶⁾

As variáveis de interesse foram obtidas dos prontuários das crianças, tendo sido incluídos: idade, sexo, peso, altura e índice de massa corporal (IMC), presença de feridas, data da hospitalização, unidade de internação, data de início do tratamento, tempo de infusão

do antimicrobiano, cirurgias, cateter venoso central, punção arterial, ventilação mecânica, creatinina sérica, resultados de culturas microbiológicas e concentração inibitória mínima (CIM). Os resultados das culturas foram obtidos de material biológico (sangue, urina, secreções de ponta de cateter, pulmão, pele, olho e ouvido). A altura da criança, assim como o IMC, quando não disponíveis no prontuário, foram estimados por dados antropométricos disponíveis no *National Center for Health Statistics* do *Centers for Disease Control and Prevention*.⁽⁸⁾

As outras variáveis de interesse foram obtidas por equações que incluíram *clearance* de creatinina (CLcr), concentração mínima (Cmin), perfil farmacocinético, Vd, constante de eliminação (Kel), meia-vida biológica do antimicrobiano ($T_{1/2}$) e *clearance* da vancomicina (CL).⁽⁹⁾

O *clearance* renal foi estimado usando a fórmula de Schwartz et al.,⁽¹⁰⁾ de acordo com a equação 1:

$$CLcr = (H \times K) / Scr \quad (\text{Equação 1})$$

Onde: H é altura (cm); Scr é creatinina sérica (mg/dL); K é a constante relacionada a faixa etária e sexo (K: 0,45 criança <1 ano; K: 0,55 criança (1-12 anos) e adolescentes do sexo feminino; K: 0,70 adolescentes masculinos).

A Cmin e a Kel da vancomicina foram determinadas a partir da equação 2:

$$Kel = (\ln C_1 - \ln C_2) / (T_1 - T_2) \quad (\text{Equação 2})$$

Onde: C_1 é o logaritmo natural da concentração plasmática da primeira coleta; C_2 logaritmo natural da concentração plasmática da segunda coleta; T_1 é o tempo da primeira coleta; T_2 é o tempo da segunda coleta em relação à Cmin.

A determinação da meia-vida do antimicrobiano $T_{1/2}$ foi dada pela equação 3:

$$T_{1/2} = 0,693 / Kel \quad (\text{Equação 3})$$

O Vd foi dado pela equação 4:

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

O *clearance* do antimicrobiano foi calculado pela equação 5:

$$CL = Vd * Kel \quad (\text{Equação 5})$$

A área sob a curva (ASC) da vancomicina foi obtida do programa BestDose™, uma ferramenta clínica que utiliza controle adaptativo bayesiano não paramétrico, com múltiplos modelos, para atingir objetivos desejados, como concentração sérica do fármaco.⁽¹¹⁾

O parâmetro preditor da eficácia de vancomicina considerado neste estudo foi a proporção da ASC em 24 horas e a CIM acima de 400 ($ASC_{0-4}^{SS}/CIM > 400$),⁽⁶⁾ e os valores mínimos entre 10 e 15 µg/mL.^(12,13)

Respeitando o intervalo de cinco meias-vidas biológicas de vancomicina, no terceiro dia de tratamento foram coletadas duas amostras de sangue em momentos diferentes, com intervalo mínimo de 2 horas entre as coletas (2mL/coleta tubo Vacutainer® com sódio e EDTA) e devidamente identificados. As amostras foram enviadas ao Laboratório de Toxicologia da Universidade Federal de São João del-Rei, onde foram centrifugadas por 15 minutos, a 3.500rpm. O total de 500 µL de plasma foi removido e mantido em tubos cônicos tipo Eppendorf. As amostras foram congeladas a -80°C em freezer (FORMA TM 88000 Series °C -80°C, freezer vertical de temperatura ultrabaixa), até a realização da análise, não ultrapassando 6 meses.

A quantificação de vancomicina em matriz biológica (plasma) foi realizada utilizando cromatografia líquida de alto desempenho (Agilent Technologies, modelo 1206), programa ChemStation para sistemas LC 3D (Agilent Technologies®, EUA), e coluna de fase reversa de 250mm por 4mm LiChroCART® Purospher® (MERCK® C18). A fase móvel foi preparada diariamente, a partir de uma mistura de água ultrapura (UP) e acetonitrila (9:1, v/v) acrescentada a 27g de fosfato monobásico de potássio USP KH_2PO_4 . O potencial de hidrogênio (pH) da solução foi ajustado para 3,0 com ácido clorídrico.

Para a fase analítica, o volume injetado foi de 40 µL, e o efluente foi monitorado por detector ultravioleta a 240nm. Foram necessários 7 minutos para detecção do analito e seu padrão interno (ceftriaxona), usando os seguintes gradientes de concentração: no momento 0, 100% fase móvel; de 2 a 5 minutos, 5% acetonitrila e 10% metanol foram acrescentados à fase móvel; e de 5 a 7 minutos, houve retorno a 100% da fase móvel para estabilização.

As análises foram conduzidas em temperatura ambiente (20±1°C). A curva de calibração diária foi composta por 8 pontos, variando de 2 a 100 µg/mL. Os controles internos foram preparados em concentrações de controle de qualidade alto (CQA; 80,0 µg/mL), médio (CQM; 25,0 µg/mL) e baixo (CQB; 3,0 µg/mL). Foi feita quantificação do analito no plasma dos pacientes com base na curva diária de calibração aceita por CQA, CQM e CQB.

Foi realizada precipitação proteica com acetonitrila para purificação da vancomicina em matriz biológica, acrescentando 200 µL de plasma e 600 µL de acetonitrila em um tubo Eppendorf de 1,5mL.

As amostras foram agitadas em um vórtex por 15 segundos, submetidas a centrifugação refrigerada a 4°C a 8.000rpm, por 30 minutos. Após a precipitação proteica, as amostras foram concentradas por evaporação em fluxo de nitrogênio em um concentrador de amostra a 40°C. O resíduo do extrato seco foi dissolvido em uma solução com 100 µL de água UP e acetonitrila em proporção de (9:1, v/v) e o volume foi transferido para microfascos. O método analítico apresentou boa linearidade ($r^2=0,99$), precisão de 0,10 a 3,90, acurácia de 90,69 a 120,53, limite inferior de quantificação de 2 µg/mL e limite de detecção de 1,0 µg/mL.

Para estimar a dose antimicrobiana ideal de vancomicina, utilizou-se o programa BestDose™ e a equação sugerida por Winter⁽⁹⁾ (equação 6):

$$C^{ss} \text{ desejado} = (\text{dose desejada} \times C^{ss} \text{ atual})/\text{dose atual} \quad (\text{Equação 6})$$

Onde: C^{ss} é a concentração no estado estável.

Para estimar o ajuste de dose da vancomicina usando o programa BestDose™, o intervalo entre as doses definido foi de 6 horas, com tempo de infusão de 60 minutos, terapia antimicrobiana com duração de 7 dias e CIM de 1 µg/mL. A concentração no pico na segunda hora foi 30 µg/mL e no vale na sexta hora, 10 µg/mL.

Foi feita análise estatística descritiva por meio das medianas, e da dispersão, pelo Excel.

RESULTADOS

Foram incluídos dez pacientes pediátricos em uso de 10 a 20mg/kg/dose de vancomicina, com mediana de idade de 5,5 anos e variação interquartil (IQ) de 3,2 a 9,0 anos; peso de 21kg (mediana), com IQ de 15,5kg a 24,0kg; altura de 112,5cm (mediana), com IQ de 95cm a 133cm. Seis (60%) participantes encontravam-se alocados na unidade de terapia intensiva e 4 (40%) em enfermarias. As morbidades associadas à hospitalização foram pneumonia adquirida na comunidade (30%), fibrose cística (20%), pneumonia bacteriana (10%), sepse pulmonar (10%), meningite bacteriana (10%), craniectomia (10%) e choque séptico (10%). A associação vancomicina e meropenem foi observada em quatro casos (40%). As características individuais das crianças são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Dados antropométricos e características individuais das crianças

Crianças (10)	Sexo (M/F)	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	Cr (mg/dL)	CrCl (mL/min)	Feridas (sim/não)
1	F	12	31	149	13,96	0,67	122,31	Não
2	F	2	12,6	85	16,63	0,42	111,3	Sim
3	M	11	60	144	28,93	0,45	176	Sim
4	M	12	25,1	149	11,3	0,48	170,72	Não
5	M	10	24,1	139	12,47	0,41	186,46	Não
6	M	5	18	110	14,87	0,22	275	Não
7	M	3	15	95	16,62	0,20	261,25	Sim
8	M	3	17	95	18,88	0,11	475	Sim
9	F	6	24	115	18,14	0,37	170,94	Não
10	M	3	17	95	15,51	0,22	237,50	Sim
Pacientes	3/7	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	6 (60%)/4 (40%)
Mediana	-	5,5	21	112,5	16,06	0,41	181,23	-
Interquartil 25%-75%	-	3,9-9,0	15,5-24,0	95-133	14,1-17,7	0,22-0,42	170,7-255,3	-
Vmin-Vmax	-	2-12,1	12,6/60	85/149	11,3/28,9	0,11/0,67	111,3/475	-

M: masculino; F: feminino; IMC: índice de massa corporal; Cr: creatinina; CrCl: clearance de creatinina; N/A: não se aplica; Vmin: valor mínimo; Vmax: valor máximo.

A meia-vida biológica da vancomicina da criança 3 encontrou-se consideravelmente aumentada ($T_{(1/2)\beta}$ 37,7 horas) quando comparada às demais, e *clearance*, *Kel* e *Vd* encontravam-se reduzidos. Era uma criança obesa, e a dose utilizada foi baseada nas recomendações de doses para adultos, de acordo com a tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos de vancomicina em crianças

Crianças (n=10)	Vale Cmin (µg/mL)	Parâmetros farmacocinéticos			
		$T_{(1/2)\beta}$ (h)	CL _T (mL/min)	Kel (h ⁻¹)	Vd (L/kg)
1	2,76	4,17	2,61	0,23	0,67
2	14,3	9,48	0,29	0,10	0,17
3	22,6	37,7	0,01	0,02	0,04
4	3,85	4,31	2,79	0,22	0,76
5	4,82	4,37	2,23	0,22	0,60
6	2,69	4,37	4,06	0,22	1,10
7	5	4,37	1,43	0,22	0,39
8	2,68	2,98	3,64	0,32	0,67
9	3,66	1,93	2,17	0,49	0,26
10	4,4	7,78	1,24	0,12	0,60
Mediana	4,12	4,37	2,20	0,22	0,60
Interquartil 25-75%	2,98-4,95	4,20-6,93	1,29-2,65	0,14-0,27	0,29-0,66
Vmin/Vmax	2,68/22,6	1,93/37,7	0,019/4,06	0,02/0,49	0,04/1,10

Cmin: concentração mínima; $T_{(1/2)\beta}$: meia-vida biológica; CL_T: clearance total; Kel: constante de eliminação; Vd: volume de distribuição.

Para a correlação da PK e da farmacodinâmica (PD) da vancomicina, os valores individuais são mostrados na tabela 3. A CIM para vancomicina encontrada nos resultados de culturas de materiais biológicos emitidos pelo laboratório do hospital pediátrico variou de 0,5 a 2µg/mL. Quando utilizada a CIM de 0,5µg/mL, 100% dos pacientes tiveram concentrações efetivas de vancomicina, ao passo que, para a CIM de 1µg/mL, somente

Tabela 3. Perfil farmacodinâmico da população do estudo para vancomicina

Crianças (n=10)	ASC ^{SS} ₀₋₂₄ /CIM > 400			
	ASC	0,5µg/mL	1µg/mL	2µg/mL
1	232	464	232	116
2	523	1046	523	261,5
3	308	616	308	154
4	322	644	322	161
5	385	770	385	192,5
6	362	724	362	181
7	250	500	250	125
8	200	400	200	100
9	382	764	382	191
10	295	590	295	147,5
Mediana	315	630	315	157,5
Interquartil 25-75%	261,2-377	522,5-754	261,2-377	130,6-188,5
Vmin/Vmax	200/523	400/1046	200/523	100/261,5

A variação de CIM encontrada nos resultados de culturas de material biológico foi considerada. ASC: área sob a curva; CIM: concentração mínima; Vmin: valor mínimo; Vmax: valor máximo.

uma criança alcançou o alvo terapêutico, e, para CIM de 2µg/mL, nenhuma criança (0%) em uso de vancomicina alcançou o alvo terapêutico. O tratamento empírico foi iniciado antes dos resultados das culturas, mas três (30%) crianças apresentaram bacilos *Gram*-negativo e estavam em uso concomitante de outro antimicrobiano para o tratamento da infecção por *Gram*-negativo. Os bacilos *Gram*-negativo isolados foram *Pseudomonas sp* na criança 2, bacilos *Gram*-negativo na criança 3 e *Acinetobacter sp* na criança 8. *Staphylococcus aureus* foi isolado em quatro crianças (40%), recuperado de hemoculturas e secreção pulmonar. Na criança 9, foi isolado *Staphylococcus xylosum*. Das dez crianças participantes do estudo, em duas (20%) não foram isoladas

bactérias em culturas. A CIM do *Staphylococcus aureus* variou de 0,5 a 2,0 μ g/mL.

Para cada esquema empírico da dose de vancomicina utilizado nas crianças incluídas neste estudo, o ajuste de dose foi proposto utilizando BestDose™ e as diretrizes sugeridas por Winter para o esquema de dose, como mostrado na tabela 4. Foram sugeridas doses de 600mg e 841mg (mediana) para alcançar o alvo terapêutico.

Tabela 4. Esquema empírico de dose diária de vancomicina *versus* dose ajustada sugerida por BestDose™ e Winter

Crianças (n=10)	Dose empírica	Frequência entre as doses (horas)	Tempo de infusão	Dose por hora (mg)	BestDose™* Dose por hora (mg)	Winter** Dose por hora (mg)
1	10mg/kg	6/6	1 hora	310	600	1.122
2	10mg/kg	6/6	1 hora	126	100	87,7
3	8,4mg/kg	6/6	1 hora	500	950	381
4	15mg/kg	6/6	1 hora	376	800	977
5	15mg/kg	6/6	1 hora	362	600	749
6	15,3mg/kg	6/6	1 hora	275	470	1.020
7	10mg/kg	6/6	1 hora	150	300	300
8	15mg/kg	6/6	1 hora	250	800	932
9	20mg/kg	6/6	1 hora	480	730	1.309
10	10mg/kg	6/6	1 hora	150	250	339
Mediana	12,5	-	1 hora	292,50	600	841
Interquartil 25-75%	10-15	-	1 hora	175-372,8	342-782,50	349-966
Vmin/Vmax	8,4/20	-	1/1	126/500	100/950	87/1.309

* Considerando BestDose™: frequência de 6 horas, concentração mínima de 2mg/L, tempo de tratamento 7 dias, pico de concentração de 30 μ g/mL na segunda hora, e vale de 10 μ g/mL, na sexta hora. ** Considerando a fórmula de Winter et al.:¹⁹ concentração desejada (10 μ g/mL) = (dose desejada) x (C³ atual)/dose atual.

DISCUSSÃO

A incerteza quanto à utilização de parâmetros de eficácia e níveis terapêuticos em crianças ainda é uma realidade. As crianças não participaram ou não receberam todos os benefícios do progresso clínico no tratamento e na compreensão da toxicidade dos medicamentos.^(14,15) As recomendações de utilização da vancomicina passaram por grandes mudanças ao longo dos anos e, ainda assim, são necessários estudos que corroborem evidência científica sobre a eficácia do monitoramento terapêutico de antimicrobianos em crianças.^(14,16) O presente estudo evidencia que as doses empíricas de vancomicina administradas em crianças foram incapazes de garantir a eficácia microbiológica tanto para o parâmetro Cmin (Vale) quanto para ASC/CIM para CIM de 1 e 2mg/L. Embora as doses empíricas utilizadas tenham seguido as recomendações de diretrizes, de acordo com Ye et al.,⁽¹⁷⁾ a monitorização terapêutica de vancomicina

está associada a taxas mais altas de eficácia clínica em pacientes com infecções por Gram-positivos. Recente revisão de Alves et al.,⁽¹⁸⁾ descreve que é necessária, além da individualização de doses, a utilização de doses iniciais de vancomicina >60mg/kg/dia, para se obterem concentrações efetivas de vancomicina.⁽²⁾

Esses achados reforçam a dificuldade de estabelecimento de uma dose empírica única para crianças, sendo necessário o desenvolvimento de modelos que levem em conta as diversas características desta população. Adicionalmente, estes achados também indicam a necessidade de monitorização terapêutica de vancomicina, devendo ser objeto de preocupação quanto ao uso de antimicrobianos em unidades pediátricas, pois as doses devem ser ajustadas conforme o perfil de cada criança, para se obter resposta terapêutica adequada.⁽²⁾

Em relação ao perfil de eficácia microbiológica, para a vancomicina, existem dois parâmetros disponíveis e utilizados: as faixas terapêuticas para vale e a correlação PK/PD. De acordo com Rybak et al.,⁽⁶⁾ concentrações de vale entre 10 e 20 μ g/mL são determinadas para refletir ASC/CIM >400 em adultos. Desta forma, é preferível, quando possível, medir o parâmetro PK/PD. No presente estudo, este conhecimento foi de extrema importância para a conduta clínica e apresenta implicação muito relevante, pois, para pacientes que apresentaram concentrações de vale dentro e acima da faixa terapêutica estabelecida, ao se utilizar a fórmula sugerida por Winter et al.,⁽⁹⁾ a qual leva em consideração a concentração desejada do vale, os dados individuais deles sugerem a necessidade de redução da dose. Por outro lado, quando analisamos a correlação PK/PD para os mesmos indivíduos, verifica-se que o alvo terapêutico não é alcançado a para CIM de 1 e 2 μ g/mL, sendo necessário aumento na dose administrada, conforme a estimativa de ajuste de dose fornecida pelo programa BestDose™.

Outro achado importante em nosso estudo, quando consideramos a concentração sérica de vancomicina no vale, foi que uma criança obesa (número 3) obteve níveis séricos de Vale acima de 20 μ g/mL, utilizando dose de 8,4mg/kg; por outro lado, não foram obtidos níveis séricos para manter $ASC_{0-24}^{SS}/CIM > 400$. Zhao et al.,⁽¹⁹⁾ afirmam que o peso e a função renal têm o impacto importante sobre a PK da vancomicina em crianças, pois a depuração da vancomicina e da creatinina encontra-se aumentada de forma diretamente proporcional ao peso corporal. Desta forma, modelos populacionais que levem em conta idade, peso e condições clínicas da população infantil devem ser desenvolvidos e disponibilizados para a prática clínica.

Embora o *software* BestDose™ tenha como referência a população pediátrica americana, ele foi desenvol-

vido especificamente para população pediátrica, e a estimativa de dose é sugerida conforme o perfil individual, assim como a fórmula sugerida por Winter et al.⁽⁹⁾ Por meio do *software* BestDose™, ainda se consegue adaptar a melhor dose para que as concentrações de vancomicina mantenham-se dentro dos parâmetros vale e ASC. Portanto, em razão da falta de um instrumento de ajuste de dose para a população brasileira, ou mesmo por conta da falta de serviços de monitorização terapêutica de fármacos nas instituições de saúde no Brasil, o BestDose™ apresenta-se como ferramenta confiável para ajuste de dose em crianças. Ainda não existem modelos populacionais de vancomicina em população pediátrica no Brasil.^(2,20,21)

Muito se tem questionado em relação à toxicidade, principalmente com a utilização de vancomicina. No presente estudo, não foram avaliados desfechos como a nefrotoxicidade. Em estudo realizado por Cole et al.,⁽¹⁶⁾ verificou-se que a evidência científica sobre a nefrotoxicidade de vancomicina está associada ao uso concomitante de outros fármacos nefrotóxicos, principalmente em crianças críticas, nas quais a polifarmácia está presente. Para Ye et al.,⁽¹⁷⁾ a monitorização terapêutica de vancomicina está associada a menor incidência de nefrotoxicidade.

Este estudo tem a limitação do pequeno número de crianças que preencheram o critério de inclusão no período avaliado. Além disso, não foram registrados dados de eventos adversos relacionados ao uso de vancomicina no período.

CONCLUSÃO

O uso empírico de vancomicina na população estudada não alcançou o alvo terapêutico da farmacocinética/farmacodinâmica para concentração inibitória mínima na maioria dos casos, sendo necessário o ajuste de dose. Estes achados enfatizam a importância de implementar monitorização terapêutica de vancomicina nas crianças com quadro clínico muito grave, com potenciais alterações na farmacocinética, para alcançar o alvo terapêutico e melhorar a resposta clínica. Este estudo evidencia a necessidade urgente de elaborar um instrumento de ajuste de dose para o perfil da população pediátrica no Brasil.

AGRADECIMENTOS

À Universidade de Itaúna, pela disponibilidade de laboratórios para realização deste estudo. Ao Laboratório de Toxicologia da Universidade de São Paulo, em nome da Dra. Silvia Regina Santos, pelas análises iniciais das

amostras. À Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais pela parceria neste trabalho.

Este trabalho está vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de São João del-Rei.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Alves GC: <http://orcid.org/0000-0002-2023-8011>

Chequer FM: <http://orcid.org/0000-0002-0764-6918>

Sanches C: <http://orcid.org/0000-0002-8562-1337>

REFERÊNCIAS

1. Scott JA, Wonodi C, Moisi JC, Deloria-Knoll M, DeLuca AN, Karron RA, Bhat N, Murdoch DR, Crawley J, Levine OS, O'Brien KL, Feikin DR; Pneumonia Methods Working Group. The definition of pneumonia, the assessment of severity, and clinical standardization in the Pneumonia Etiology Research for Child Health study. *Clin Infect Dis*. 2012;54(Suppl 2):109-16. Review.
2. Gomez DS, Campos EV, de Azevedo RP, Silva JM Jr, Ferreira MC, Sanches-Giraud C, et al. Individualised vancomycin doses for paediatric burn patients to achieve PK/PD targets. *Burns*. 2013;39(3):445-50.
3. Santos SR, Sanches-Giraud C, Vieira Jr C, Souza FF, Gómez DS, Campos EV, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation for meropenem applied to a burn child using a bioanalytical liquid chromatographic method. *Rev Port Farmacoter*. 2011;3:224-32.
4. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(3):223-30. Review.
5. Barker CI, Standing JF, Turner MA, McElnay JC, Sharland M. Antibiotic dosing in children in Europe: can we grade the evidence from pharmacokinetic/pharmacodynamic studies – and when is enough data enough? *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(3):235-42. Review.
6. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC Jr, Craig WA, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult's summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2009;29(11):1275-9. Review.
7. Silva P. *Farmacologia*. 8a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 27.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About antimicrobial resistance [Internet]. Atlanta: CDC; 2017 [cited 2018 Feb 16]. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
9. Winter ME, Ambrose PJ. Vancomycin. In: Winter ME. *Basic clinical Pharmacokinetics*. Philadelphia: Lippincott; 2004. p. 45-76.
10. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman 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.
11. Laboratory of Applied Pharmacokinetics and Bioinformatics (LAPKB). Optimizing drug therapy for populations and individuals [Internet]. Los Angeles: LAPKB; 2017 [cited 2017 May 5]. Available from: <http://www.lapkb.org/bestdose.php>
12. Ye ZK, Chen YL, Chen K, Zhang XL, Du GH, He B, Li DK, Liu YN, Yang KH, Zhang YY, Zhai SD; Guideline Steering Group, the Guideline Development Group and the Guideline Secretary Group. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(11):3020-25.

13. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18-55. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2011;53(3):319.
14. Macleod S, Carleton B. Pharmacological research involving children and adolescents: the Canadian context. In: Avar D, Samuel J, Knoppers BM, editors. *Pediatric Research in Canada*. Montreal: Les Éditions Thémis; 2009. p. 161-87.
15. Kearns GL, Reed MD. Immediate action needed to improve labeling of prescription drugs for pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 1997;31(2): 249-51.
16. Cole TS, Riordan A. Vancomycin dosing in children: what is the question? *Arch Dis Child*. 2013;98(12):994-7. Review.
17. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e77169. Review.
18. da Silva Alves GC, da Silva SD, Frade VP, Rodrigues D, Baldoni AO, de Castro WV, et al. Determining the optimal vancomycin daily dose for pediatrics: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(11):1341-53. Review.
19. Zhao W, Zhang D, Fakhoury M, Fahd M, Duquesne F, Storme T, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in children with malignant hematological disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3191-9.
20. Eiland LS, English TM, Eiland EH 3rd. Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):582-9.
21. Frymoyer A, Hersh AL, Coralic Z, Benet LZ, Joseph GB. Prediction of vancomycin pharmacodynamics in children with invasive methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: a Monte Carlo simulation. *Clin Ther*. 2010;32(3):534-42.