

Frederico Ribeiro Pires¹, Stefano Ivani de Paula¹, Artur Figueiredo Delgado¹, Werther Brunow de Carvalho¹, Nilo José Coelho Duarte², Ronaldo Moraes Júnior³, Silvia Regina Cavani Jorge Santos³

A vancomicina administrada na dose empírica garante a cobertura de pacientes pediátricos contra patógenos *Gram*-positivos?

Does vancomycin administered at an empirical dose ensure coverage of pediatric patients against gram-positive pathogens?

RESUMO

Objetivo: Investigar a efetividade da vancomicina contra Gram-positivos com concentração inibitória mínima de 1mg/L em pacientes pediátricos com base na razão entre área sob a curva e concentração inibitória mínima > 400.

Métodos: População de 22 pacientes pediátricos (13 meninos) internados no centro de terapia intensiva pediátrica, com função renal preservada, que foram distribuídos em dois grupos (G1 < 7 anos e G2 ≥ 7 anos). Após a quarta dose de vancomicina (10 - 15mg/kg a cada 6 horas), duas amostras de sangue foram colhidas (terceira e quinta horas), seguidas da dosagem sérica por imunoensaios para investigação da farmacocinética e da cobertura do antimicrobiano.

Resultados: Não se registrou diferença entre os grupos com relação à dose, ao nível de vale ou ainda na área sob a curva. A cobertura contra Gram-positivos com concentração inibitória

mínima de 1mg/L ocorreu em apenas 46% dos pacientes em ambos os grupos. A farmacocinética se mostrou alterada nos dois grupos diante dos valores de referência, mas a diferença entre grupos foi registrada pelo aumento da depuração total corporal e pelo encurtamento da meia-vida biológica, mais pronunciados nos pacientes mais novos.

Conclusão: A dose empírica mínima de 60mg/kg ao dia deve ser prescrita ao paciente pediátrico de unidade de terapia intensiva com função renal preservada. A utilização da razão entre área sob a curva e concentração inibitória mínima na avaliação da cobertura da vancomicina é recomendada para se atingir o desfecho desejado, uma vez que a farmacocinética está alterada nesses pacientes, podendo impactar na efetividade do antimicrobiano.

Descritores: Vancomicina; Monitoramento de medicamentos; Farmacocinética; Ações farmacológicas; Unidades de terapia intensiva pediátrica; Criança

1. Centro de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

2. Divisão de Laboratório Central, Instituto Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

3. Centro de Farmacocinética-Clínica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 12 de novembro de 2019

Aceito em 27 de fevereiro de 2020

Autor correspondente:

Frederico Ribeiro Pires

Centro de Terapia Intensiva Pediátrica, Instituto da Criança

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo

Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 647 - Cerqueira César

CEP: 05403-000 - São Paulo (SP), Brasil

E-mail: frederico_ripires@hotmail.com

Editor responsável: Pedro Póvoa

DOI: 10.5935/0103-507X.20200067

INTRODUÇÃO

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico complexo que atua na inibição da síntese da parede celular,⁽¹⁾ largamente prescrita no tratamento de infecções graves em pacientes no âmbito da terapia intensiva, como meningite, osteomielite, endocardite, infecção da corrente sanguínea, pneumonia e infecções de pele e tecidos moles, segundo os principais consensos.^(2,3) Tem-se registrado o aumento crescente na prevalência de infecções causadas por bactérias *Gram*-positivas, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) no ambiente hospitalar, em decorrência do largo uso desse antimicrobiano.⁽⁴⁾

A *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomendou, até 2011, o monitoramento do tratamento por meio da dosagem sérica de vale para a



vancomicina nos pacientes críticos adultos e pediátricos com infecção causada por patógenos nosocomiais,⁽³⁾ uma vez que o nível sérico adequado da vancomicina visa garantir nível sérico bactericida e está associado à menor taxa de falência terapêutica e ao menor risco do desenvolvimento de resistência bacteriana, por isso a importância de sua coleta. A recomendação da dose pediátrica é de 10 a 15mg/kg a cada 6 horas, com forte recomendação para o valor mais alto no controle das infecções mais graves, objetivando a extrapolação de dados dos pacientes adultos para se atingir nível sérico de vale para a vancomicina entre 15 - 20mg/L.⁽⁵⁾

Atualmente, o alvo a ser atingido está relacionado à razão da área sob a curva de concentração sérica de vancomicina no período de 0 - 24 horas (ASC_{0-24}^{ss}) e à concentração inibitória mínima (CIM) do patógeno isolado. Esse objetivo visa correlacionar o alvo terapêutico com a razão recomendada da ASC sob CIM (ASC_{0-24}^{ss}/CIM) > 400, relacionado à efetividade da vancomicina.⁽³⁾ Esse índice $ASC_{0-24}^{ss}/CIM > 400$ é o alvo farmacodinâmico/farmacocinético recomendado para tratamento de infecção por *S. aureus* com a vancomicina intravenosa, baseado tanto em estudos *in vitro*, animais e em humanos.⁽⁶⁾

Reportaram-se anteriormente inúmeros estudos conduzidos em pacientes pediátricos em terapia intensiva, evidenciando que o nível sérico de vale apresenta alta variabilidade em função da idade e da função renal. Destacam-se, dentre outras causas de erro, aquelas relacionadas à administração da medicação, em que se fazem necessários cuidados como obedecer ao horário constante na prescrição, a necessidade de bomba de infusão, a coleta adequada das amostras sanguínea e obedecer aos horários recomendados de coleta para se obterem amostras viáveis ao monitoramento sérico e credibilidade dos resultados. Essa série de erros apontados reflete em baixa confiabilidade na avaliação da eficácia da vancomicina em pacientes pediátricos na terapia intensiva apenas pela coleta de sangue para dosagem do vale sérico.⁽⁷⁻¹⁰⁾ Com base nesta problemática real, objetivamos realizar este protocolo de estudo para avaliar a efetividade da vancomicina em pacientes pediátricos com base na razão $ASC_{0-24}^{ss}/CIM > 400$, pela padronização de amostras sanguíneas após coleta em momentos estratégicos recomendados, considerando ainda as peculiaridades da larga faixa etária dos pacientes em uma unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica.

MÉTODOS

Trata-se de estudo piloto, observacional, unicêntrico, realizado entre novembro de 2017 e março de 2018,

incluindo 22 pacientes pediátricos internados no Centro de Terapia Intensiva do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do hospital, sob registro CAAE 81995318.8.0000.0068.

Foram incluídos pacientes pediátricos de ambos os sexos (13 meninos), com idades entre 1,5 e 15,3 anos, internados no Centro de Terapia Intensiva, com indicação de vancomicina a critério dos médicos plantonistas. Todos possuíam função renal preservada (*clearance* de creatinina - Clcr > 90mL/min por 1,73m²) pela equação de Schwartz, a qual é calculada levando em conta a creatinina sérica (método cinético enzimático urease e glutamato desidrogenase), a altura do paciente e a constante preestabelecida, a depender da faixa etária. Foram excluídos os pacientes que deram entrada no serviço em uso prévio de vancomicina ou com função renal alterada. A população em estudo foi distribuída em dois grupos iguais, com base na idade - inferior ou superior a 7 anos -, para fins comparativos com relação à farmacocinética e à farmacodinâmica, tendo em vista a diferença de depuração da droga com relação à idade, ou seja, a depuração se reduz quanto maior a idade da criança.^(4,9) No Grupo 1 (G1) foram alocados 11 pacientes com idade < 7 anos, e, no Grupo 2 (G2), alocaram-se outros 11 pacientes com idade ≥ 7 anos.

O processo de inclusão de cada paciente ocorreu após a informação detalhada do protocolo ao responsável legal, seguida de sua autorização e sua assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após a obtenção do consentimento, foi preenchida a ficha de cada paciente com dados epidemiológicos e aspectos clínicos sobre a doença, função renal, motivo do uso do antimicrobiano, peso real, peso ideal (P_{50} na curva para altura) e demais informações relevantes. Por se tratar de um estudo observacional, a dose de vancomicina foi prescrita a critério do médico assistente, na dose diária recomendada de 40 a 60mg/kg (10 a 15mg/kg a cada 6 horas), e foi administrada em bomba de infusão durante 1 hora. Após a quarta dose do antimicrobiano (estado de equilíbrio), coletaram-se duas amostras sanguíneas (1mL/cada), sendo a primeira coleta realizada na terceira hora após o início da infusão e a segunda na quinta hora após o início de infusão, para dosagem dos níveis séricos por imunoenaios com *kit* comercial TDX (imunoenaios de fluorescência polarizada). A escolha dos horários de coleta se deu de forma a se evitarem erros de dosagem pelos níveis séricos obtidos antes do equilíbrio de distribuição que ocorrem

pela coleta na primeira e na segunda horas, sendo que as duas coletas poderiam ser em qualquer horário, entre a terceira e a sexta hora. Desta forma, escolheram-se as coletas na terceira e na quinta hora.

Análise estatística

Aplicou-se o modelo monocompartmental no estudo da farmacocinética da vancomicina, tomando-se por base a simplificação do programa *Noncompartmental Data Analysis PK Solutions v.2.0* (Summit, USA). Calcularam-se os parâmetros relativos à eliminação, caracterizados por taxa de eliminação (k_{el}), meia-vida biológica ($t_{(1/2)\beta}$) e depuração plasmática ou depuração corporal total (CL_T), sendo esta última caracterizada como a velocidade de depuração da droga por cada organismo. A extensão da distribuição foi expressa por meio do volume aparente de distribuição (V_d^{ss}). Como foi avaliada a velocidade de queda do nível sérico entre as aferições de maneira individual, puderam-se calcular esses parâmetros de cada paciente, dando singularidade aos dados. Isso permitiu interagir os resultados com a situação real de cada paciente.

Os programas *Excel 2007* (Microsoft Corporation, USA) e *GraphPad Prisma v.5.0* (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) foram utilizados para organização e apresentação dos dados populacionais a partir dos dados individuais obtidos e no cálculo dos parâmetros estatísticos para efeito comparativo entre grupos e estudo de correlação. Aplicaram-se estatística paramétrica e não paramétrica nos estudos de correlação, e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os dados relacionados às características demográficas da população de pacientes, assim como os demais resultados relativos à dose, aos níveis séricos, à análise farmacocinética e aqueles relacionados à abordagem farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) foram expressos por meio de medianas (interquartis: IQ), uma vez que se aplicou estatística não paramétrica e, também, pelo fato de que seria gerado um pequeno número de valores discrepantes, podendo distorcer a média.

RESULTADOS

Considerando-se os critérios de inclusão e exclusão do protocolo de estudo, selecionaram-se 22 pacientes (Figura 1 e Tabela 1S - Material suplementar), com idade mediana de 9,5 (IQ 3,5 - 11,8), sendo idade mínima de 1,5 e a máxima de 15,3 anos. O CL_{Cr} mensurado (mediana) pela equação Schwartz foi de 267 (IQ 199 - 320) mL/minuto. O nível sérico da

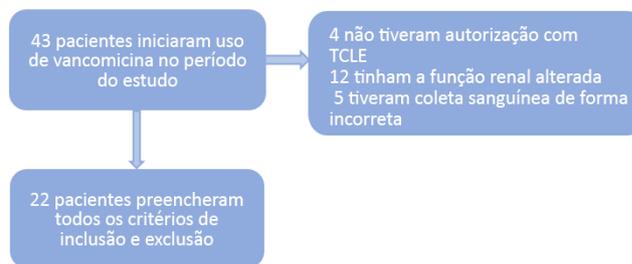


Figura 1 - Caracterização da população após critérios de inclusão e exclusão. TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

vancomicina no pico (estimado) foi de 21 (IQ 19 - 27) mg/L na primeira hora e o vale estimado foi de 9 (IQ 6 - 11) mg/L na sexta hora. Os pacientes receberam a dose empírica normalizada pelo menor peso, uma vez que o peso ideal foi utilizado para pacientes obesos ou com sobrepeso, enquanto o peso real foi aplicado para os pacientes com peso abaixo do peso ideal.

Com relação à divisão dos pacientes por grupos, já explicitado, G1 foi constituído por seis meninas e cinco meninos, com idade mediana de 3,0 anos (IQ 1,7 - 4,5), peso de 14kg (IQ 10 - 16) e mediana de CL_{Cr} 244 (IQ 228 - 274) mL/minuto. O G2 foi formado por três meninas e oito meninos, com mediana de 11,8 anos (IQ 10,5 - 14,2), peso de 42kg (IQ 32 - 45) e CL_{Cr} 318 (IQ 190 - 372) mL/minuto (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas entre os grupos

	G1	G2
Sexo masculino/total	5/11	8/11
Idade (anos)	3,0 (1,7 - 4,5)	11,8 (10,5 - 14,2)
Peso (kg)	14 (10 - 16)	42 (32 - 45)
CL_{Cr} (mL/min)	244 (228 - 274)	318 (190 - 372)

G - grupo; CL_{Cr} - clearance de creatinina. Resultados expressos em n/n total ou mediana (intervalo interquartil).

O regime de dose para a vancomicina, nos pacientes do estudo, foi prescrito com base no menor peso de cada paciente, sendo 45 (38 - 63) mg/kg/dia no G1, e, no G2, 43 (40 - 44) mg/kg/dia, com $p = 0,1002$, não se evidenciando diferença estatística entre grupos, (Figura 2A). Com relação à ASC_{0-24}^{ss} , também não se evidenciou diferença estatística entre grupos: o G1 apresentou 310 (267 - 478) mg x h/L e o G2, 236 (340 - 465) mg x h/L, com $p = 0,6693$. Foi boa a correlação linear entre a ASC e o nível sérico de vancomicina, mas foi baixa a correlação linear obtida quando se plotou a ASC versus a dose diária normalizada com peso corporal (Figura 2).

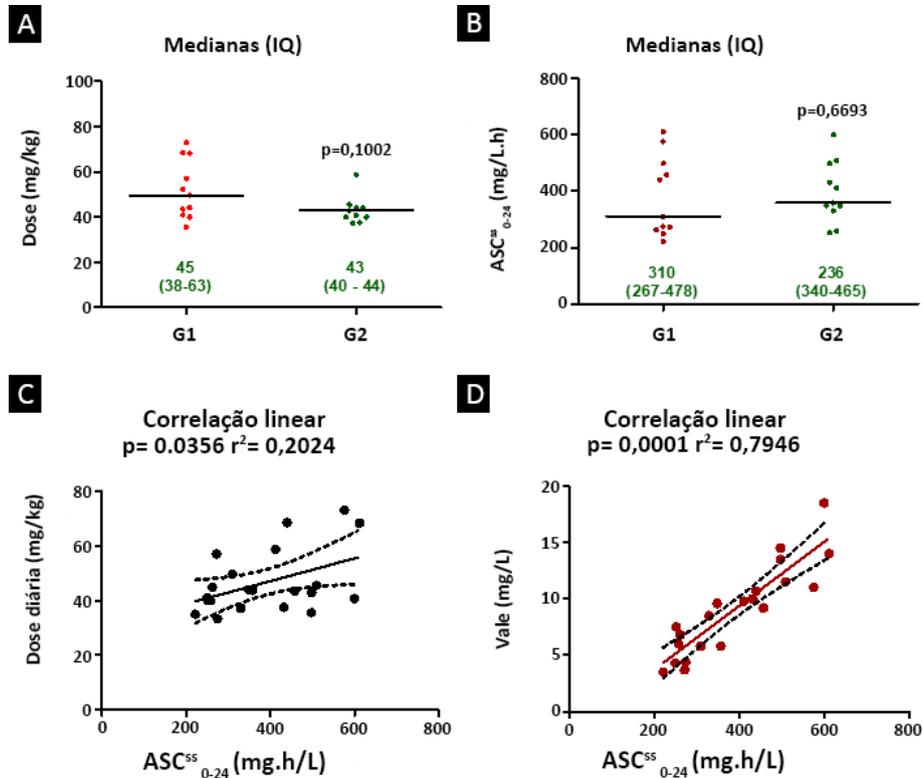


Figura 2 - Comparação entre grupos e correlação linear dos parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos. Mann-Whitney, Prism 5.0: dados expressos medianas (interquartis), significância de $p < 0,05$. (A) Dose diária mg/kg. (B) Área sob a curva (0 - 24 horas). Teste de correlação Pearson r^2 : coeficiente de correlação linear. Dados expressos por meio de médias (intervalo de confiança de 95%), significância estatística $p < 0,05$. (C) Área sob a curva (0 - 24 horas) versus dose diária; $r^2 = 0,2024$, $p = 0,0356$. (D) Área sob a curva (0 - 24 horas) versus vale; $r^2 = 0,7953$, $p < 0,0001$. ASC^{ss}_{0-24} : área sob a curva de concentração sérica de vancomicina no período de 0 - 24 horas. IQ - interquartil; ASC - área sob a curva.

A abordagem farmacocinética/farmacodinâmica expressa por meio da ASC^{ss}_{0-24}/CIM evidenciou que apenas 46% dos 22 pacientes estavam cobertos contra patógenos com CIM de 1mg/L, e nenhum paciente estava coberto contra *Gram*-positivos com $CIM \geq 2mg/L$.

Por outro lado, analisando-se o G1 e o G2 comparativamente, verifica-se que as doses de vancomicina empírica foram semelhantes nos dois grupos de pacientes. É importante destacar que, após a dose empírica, a cobertura foi garantida para todos os pacientes dos dois grupos contra patógenos CIM 0,5mg/L, tendo sido reduzida para 5/11 dos pacientes dos dois grupos na cobertura contra patógenos CIM 1mg/L (Figura 3).

A farmacocinética da vancomicina mostrou-se alterada diante do aumento da CL_T e do encurtamento da meia-vida biológica nos dois grupos investigados. Em G1, a CL_T foi estatisticamente maior que em G2, sendo de 2,7mL/kg.min (IQ 2,3 - 3,0) em G1 e de 2,0mL/kg.min (IQ 1,5 - 2,2) em G2, com $p = 0,015$. Já com relação à meia-vida biológica, a proporção se deu ao contrário, sendo de 2,9 horas (IQ 2,5 - 3,7) em G1 e 4,3

horas (IQ 3,6 - 4,9) em G2, com $p = 0,03$. Com relação ao volume de distribuição, não houve diferença entre os grupos. Não se demonstrou correlação linear entre os parâmetros farmacocinéticos, apesar das alterações evidenciadas para a depuração e a meia-vida biológica (Figura 4).

DISCUSSÃO

De acordo com os consensos disponibilizados, a vancomicina é a primeira escolha na terapia antimicrobiana de infecções graves causadas por patógenos *Gram*-positivos, com destaque para *S. aureus* (MRSA).^(2,12) Nesses consensos, os dados de pacientes adultos ainda são extrapolados para os pediátricos, recomendando que a dose inicial para o paciente pediátrico seja de 40 - 60mg/kg/dia com vistas à obtenção de nível sérico no vale entre 15 - 20mg/L, para que o desfecho clínico desejado seja alcançado. Nos últimos 10 anos, há uma forte recomendação para que o monitoramento da terapia e a titulação da dose de vancomicina sejam realizados por meio da ASC^{ss}_{0-24}/CIM ao invés do vale sérico nos pacientes

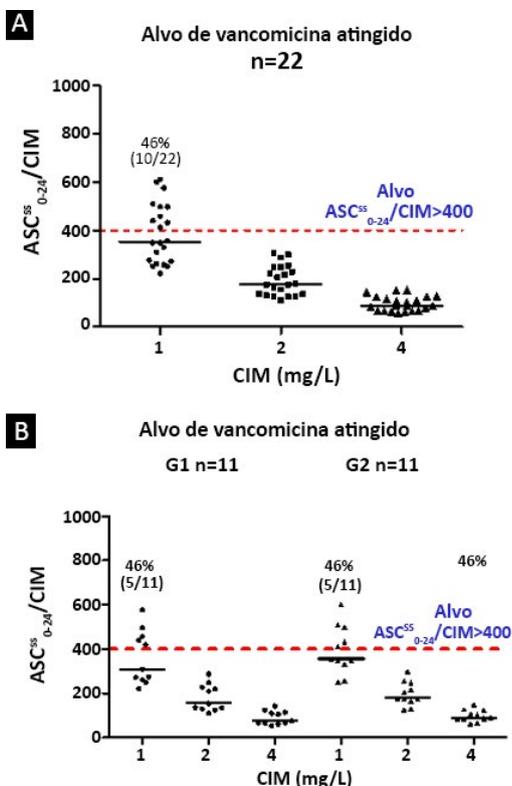


Figura 3 - Porcentagem de cobertura dos pacientes a depender da CIM do germe gram-positivo. (A) *Probability of target attainment* atingido para os pacientes sépticos após dose empírica de vancomicina. Dose 44 (40 - 52) mg/kg/dia, idade 9,5 (3,5 - 11,8) anos, n = 22; mediana (interquartis). (B) Pacientes pediátricos distribuídos em dois grupos com base na idade: G1: 3,0 (1,7 - 4,5) anos, n1 = 11; G2: 10,8 (0,5 - 14,2) anos n2 = 11. PTA - *probability of target attainment*; ASC^{ss}₀₋₂₄ - área sob a curva de concentração sérica de vancomicina no período de 0 - 24 horas; CIM - concentração inibitória mínima.

sépticos de UTI.^(2,3) Nessa recomendação, o alvo a ser alcançado é de ASC^{ss}₀₋₂₄/CIM > 400, sendo que esse índice é considerado padrão-ouro para se garantir a efetividade da vancomicina. Inúmeros trabalhos da literatura sugerem coleta seriada de amostras sanguíneas para a integração da ASC de concentração no decurso do tempo. A maioria dos programas exige a coleta seriada, com três a cinco coletas de sangue, como o programa WinNonLin (*noncompartmental data analysis*) para aplicação na abordagem PK/PD. Por outro lado, a necessidade de se reduzirem o número de coletas e o volume de sangue são fundamentais na terapia individualizada para a vancomicina no paciente pediátrico em uma rotina da UTI.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Uma vez que a depuração da vancomicina é máxima na infância e se reduz com o aumento da idade, então níveis séricos reduzidos para esse antimicrobiano são esperados nos pacientes pediátricos, relativamente aos adultos jovens e idosos. No entanto, estudos recentes indicam que a dose empírica diária de 40 a 45mg/kg possui baixa cobertura para qualquer agente *Gram*-positivo, mesmo aqueles com CIM baixa.⁽⁹⁾ Deve-se considerar, então, que a dose pediátrica deva iniciar com 60mg/kg/dia para atingir o alvo terapêutico de ASC^{ss}₀₋₂₄/CIM > 400 contra *Gram*-positivos com CIM 1mg/L.^(7-10,13-19)

Na nossa casuística, a dose inicial mediana de 44mg/kg/dia de vancomicina foi prescrita estimada com base no menor peso, com cálculos feitos entre peso real e ideal pelo nutricionista da equipe multiprofissional

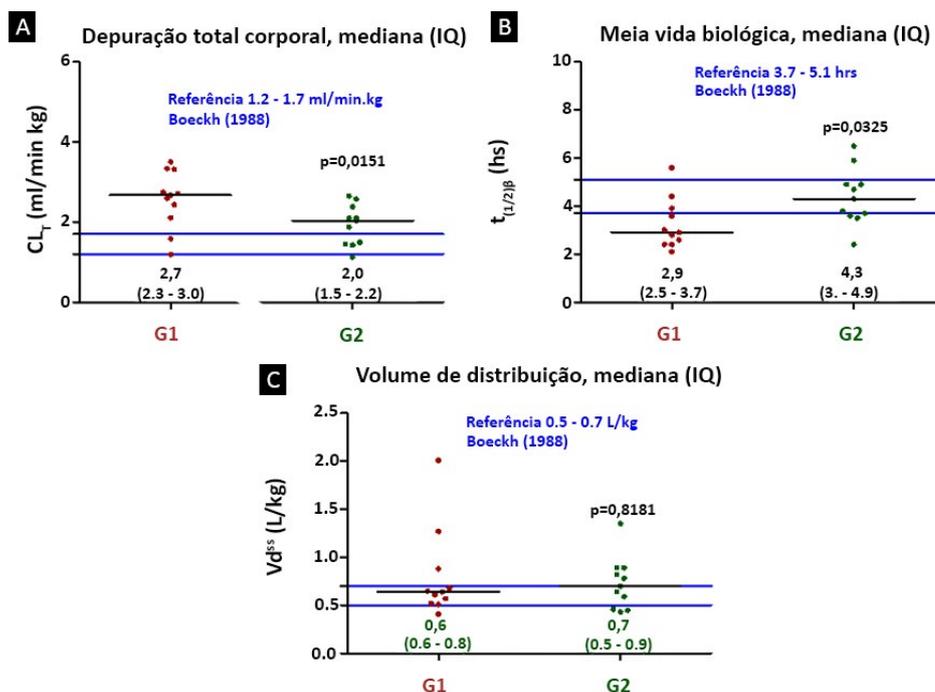


Figura 4 - Alterações da farmacocinética da vancomicina em pacientes sépticos pediátricos diante de valores de referência reportados em voluntários sadios.⁽¹¹⁾ (A) Mann-Whitney, Prism 5.0: mediana (interquartis), significância p < 0,05. (B) Teste de correlação de Pearson r², coeficiente de correlação linear: médias (intervalo de confiança de 95%); significância de p < 0,05. CL_T - depuração plasmática total; Vd^{ss} volume aparente de distribuição; IQ - interquartil.

da UTI. Entretanto, essa dose garantiu o alvo ($ASC_{0-24}^{ss}/CIM > 400$) contra patógenos *Gram*-positivos com CIM 1mg/L apenas em 46% dos pacientes pediátricos, o que pode estar relacionado a uma maior depuração da droga naqueles pacientes com ClCr aumentado (maior que 130mL/min/1,73m²),⁽²⁰⁾ como foi o caso de muitos pacientes do nosso estudo.

Com base nos resultados obtidos no presente estudo, sugere-se que a dose empírica diária de 60mg/kg deva ser prescrita naqueles pacientes com função renal preservada, tendo em vista a comprovação de que doses menores não cobrem os pacientes contra agentes com CIM de 1mg/L (principal alvo na terapia intensiva, já que CIM de 2mg/L é considerada resistente). Recomenda-se ainda a abordagem farmacocinética/farmacodinâmica com base no índice de eficácia da $ASC_{0-24}^{ss}/CIM > 400$, uma vez que o ajuste de dose considerando o vale já foi substituído pela abordagem farmacocinética/farmacodinâmica nos centros mais avançados, além do fato de que deve ser desencorajado o uso de vancomicina sem monitoramento dos níveis plasmáticos.^(13,15,21)

Dessa forma, a avaliação da vancomicina, tanto na terapia empírica como na dose ajustada em tempo real, no período precoce da sepse, é custo-efetiva, pela intervenção médica precoce e pela alteração da prescrição relativa à titulação da dose ótima para cada paciente pediátrico em terapia de infecção grave causada por agentes *Gram*-positivos nas UTIs.^(9,13-15)

Baseado nos dados reportados, nossos resultados evidenciaram que os pacientes dos G1 e G2 receberam a mesma dose empírica normalizada pelo menor peso. Evidenciou-se cobertura semelhante baseada na ASC_{0-24}^{ss}/CIM contra patógenos com CIM de 1mg/L, sendo de apenas 46% (5/11) dos pacientes tanto no G1 quanto no G2.

É importante destacar que, apesar da cobertura semelhante obtida para os dois grupos, a CL_T mostrou-se aumentada e a meia-vida biológica, reduzida, no G1 relativamente ao G2, justificando-se a necessidade do aumento de dose para a vancomicina em diferentes proporções, para atingir o alvo terapêutico nesses pacientes contra patógenos *Gram*-positivos isolados. Ou seja, quanto menor a criança, maior deve ser a dose diária prescrita para alcançar o alvo terapêutico.

Apontamos ainda algumas limitações do nosso estudo, como o número reduzido de pacientes, a falta

de seguimento deles para avaliar a microbiologia e o desfecho clínico. Devemos ainda relatar que a estimativa da função renal pela fórmula de Schwartz pode ser subestimada, segundo consideração de Dhont et al.⁽²²⁾ No entanto, os cálculos da depuração renal da droga, do tempo de meia-vida e da ASC_{0-24}^{ss} foram baseados na queda do nível sérico da droga e no tempo levado para tal, não sendo influenciados pela creatinina sérica. A dosagem de creatinina foi importante apenas para incluir os pacientes com função renal normal no estudo.

No entanto, neste estudo piloto, os objetivos foram alcançados com base na padronização da coleta, que permitiu a utilização do índice de predição de efetividade ($ASC_{0-24}^{ss}/CIM > 400$) para a vancomicina nos pacientes pediátricos internados na UTI com indicação de uso do antimicrobiano. Apesar de demonstrar que usar a dose diária mais próxima de 40mg/kg não atinge alvo terapêutico contra agentes com CIM de 1mg/L, foi constatada a ineficácia de doses menores pelo método padrão-ouro. O próximo passo é correlacionar tais achados com os agentes isolados em culturas e mortalidade dos pacientes.

CONCLUSÃO

Neste estudo piloto unicêntrico foi demonstrado que menos da metade das crianças em uso de vancomicina estaria coberta, caso infectada por um germe *Gram*-positivo com concentração inibitória mínima de 1mg/L, além do fato de que o cálculo da razão da área sob a curva de concentração sérica de vancomicina e à concentração inibitória mínima (padrão-ouro) é fácil de ser realizado. Isso permite a individualização da dose e a consequente necessidade de ajuste fino. Quanto mais nova a criança, maior foi a depuração de vancomicina e menor a meia-vida da droga.

Nossos resultados sugerem que a dose inicial de vancomicina idealmente seja de 60mg/kg/dia para aqueles pacientes pediátricos com função renal preservada, principalmente nos menores de 7 anos.

AGRADECIMENTOS

A Adriana Maria da Silva, Laila Sangaletti e Camila Salinas Guillaux, pelo importante apoio técnico na confecção do estudo.

ABSTRACT

Objective: To investigate the vancomycin effectiveness against gram-positive pathogens with the minimum inhibitory concentration of 1mg/L in pediatric patients based on the area under the curve and the minimum inhibitory concentration ratio > 400.

Methods: A population of 22 pediatric patients (13 boys) admitted to the pediatric intensive care unit with preserved renal function was stratified in two groups (G1 <7 years and G2 ≥7 years). After the fourth dose administered of vancomycin (10 - 15mg/kg every 6 hours) was administered, two blood samples were collected (third and fifth hours), followed by serum measurement by immunoassays to investigate the pharmacokinetics and antimicrobial coverage.

Results: There was no difference between the groups regarding dose, trough level or area under the curve. Coverage against gram-positive pathogens with a minimum inhibitory

concentration of 1mg/L occurred in only 46% of patients in both groups. The pharmacokinetics in both groups were altered relative to the reference values, and the groups differed in regard to increased total body clearance and shortening of the biological half-life, which were more pronounced in younger patients.

Conclusion: A minimum empirical dose of 60mg/kg per day should be prescribed for pediatric patients in intensive care units with preserved renal function. The use of the ratio between the area under the curve and minimum inhibitory concentration in the evaluation of vancomycin coverage is recommended to achieve the desired outcome, since the pharmacokinetics are altered in these patients, which may impact the effectiveness of the antimicrobial.

Keywords: Vancomycin/administration & dosage; Drug monitoring; Pharmacokinetics; Pharmacologic actions; Pediatric intensive care units; Child

REFERÊNCIAS

- Brunton LL, Parker K, Blumenthal D, Buxton LL. Goodman and Gilman: Manual de farmacologia e terapêutica. Porto Alegre: AMGH; 2010.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-92.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Disease Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(1):82-98.
- Patel K, Crumby AS, Maples HD. Balancing vancomycin efficacy and nephrotoxicity: should we be aiming for trough or AUC/MIC? *Pediatr Drugs*. 2015;17(2):97-103.
- Drennan PG, Begg EJ, Gardiner SJ, Kirkpatrick CM, Chambers ST. The dosing and monitoring of vancomycin: what is the best way forward? *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):401-7.
- Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL. Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant *Staphylococcal* infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1077-9.
- Kishk OA, Lardieri AB, Heil EL, Morgan JA. Vancomycin AUC/MIC and corresponding troughs in a pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(1):41-7.
- Lanke S, Yu T, Rower JE, Balch AH, Korgenski EK, Sherwin CM. AUC-guided vancomycin dosing in adolescent patients with suspected sepsis. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(1):77-84.
- Le J, Bradley JS, Murray W, Romanowski GL, Tran TT, Nguyen N, et al. Improved vancomycin dosing in children using area-under-the-curve exposure. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):e155-63.
- Rajon K, Vaillancourt R, Varughese N, Villarreal G. Vancomycin use, dosing and serum trough concentrations in the pediatric population: a retrospective institutional review. *Pharm Pract (Granada)*. 2017;15(2):887.
- Boeckh M, Lode H, Borner K, Höffken G, Wagner J, Koeppel P. Pharmacokinetics and serum bactericidal activity of vancomycin alone and in combination with ceftazidime in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32(1):92-5.
- Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother*. 2013;19(3):365-80.
- Gomez DS, Campos EV, de Azevedo RP, Silva JM Jr, Ferreira MC, Sanches-Giraud C, et al. Individualized vancomycin doses for paediatric burn patients to achieve PK/PD targets. *Burns*. 2013;39(3):445-50.
- Pires FR, Delgado AF, Campos EV, Silva CC, Fedeli JG, Duarte NJ, et al. P34 Vancomycin effectiveness in critically septic pediatric burn patients compared with non-burn patients requires dose adjustment for target attainment against *Staphylococcus spp* MIC 1mg/L. *Critical Care*. 2019;23(Suppl 3):19-20.
- Santos SR, Sanches-Giraud C, Silva Jr CV, Guimaraes WV, Gomez DS. The battle against nosocomial pathogens for sepsis control in paediatric burn patients: vancomycin and carbapenems serum monitoring for target attainment by PK/PD analysis. In: Méndez-Villas A, editor. *The battle against microbial pathogens: basic science, technological advances and educational programs*. Badajoz: Formatex Research Center; 2015. V. 2, p. 806-21.
- Miloslavsky M, Galler MF, Moawad I, Actis J, Cummings BM, El Saleeby CM. The impact of pediatric-specific vancomycin dosing guidelines: a quality improvement initiative. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20162423.
- Arfa P, Karimi A, Rafiei Tabatabaei S, Fahimzad A, Armin S, Sistanizad M. A prospective study to assess vancomycin serum concentrations in pediatric patients with current dosing guidelines. *Iran J Pharm Res*. 2016;15(1):341-6.
- Liang X, Fan Y, Yang M, Zhang J, Wu J, Yu J, et al. A prospective multicenter clinical observational study on vancomycin efficiency and safety with therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis*. 2018;67(Suppl 2):S249-55.
- Miller CL, Winans SA, Veillette JJ, Forland SC. Use of individual pharmacokinetics to improve time to therapeutic vancomycin trough in pediatric oncology patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018;23(2):92-9.
- Baptista JP. Augmented renal clearance. In: Udy AA, Roberts JA, Lipman J, editors. *Antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations in the critically ill*. Singapore: Springer; 2018. p. 125-50.
- Obara VY, Zacas CP, Carrilho CM, Delfino VD. Currently used dosage regimens of vancomycin fail to achieve therapeutic levels in approximately 40% of intensive care unit patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(4):380-6.
- Dhont E, Van Der Heggen T, De Jaeger A, Willems J, De Baere S, Croubels S, et al. P25 Comparison of renal function estimation methods in critical ill children: a pilot study. *Arch Dis Child*. 2019;104(6):e27.