



ARTIGO ORIGINAL

Monitorização das concentrações séricas da vancomicina em crianças com infecções por bactérias multiresistentes

Monitorization of blood levels of vancomycin in children with multi-resistant bacterial infections

Amélia G.A.C. Reis¹ e Sandra J.F.E. Grisi²

Resumo

As propriedades farmacocinéticas da vancomicina são mais conhecidas em adultos e sabe-se que vários fatores a influenciam, principalmente a idade. Por esse motivo foram estudadas as concentrações séricas no pico e no vale de 22 crianças que receberam vancomicina para o tratamento de infecção cuja bactéria suspeita ou confirmada era o estafilococo multi-resistente. As doses utilizadas, assim como o preparo e a administração seguiram as normas recomendadas. O estudo foi realizado na fase de equilíbrio e as dosagens foram feitas por imunofluorescência polarizada. As concentrações séricas no pico variaram entre 23 e 99mcg/ml, sendo que somente 8 casos (36%) estiveram entre 30 e 40mcg/ml. As concentrações séricas no vale variaram entre 4 e 26mcg/ml, sendo que 10 casos (45%) encontravam-se entre 5 e 10mcg/ml.

Essas observações confirmaram a imprevisibilidade das concentrações séricas a partir da dose recomendada e são indicativas da necessidade da monitorização sérica para cada caso.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(4):225-229: vancomicina, bactéria gram-positiva.

Introdução

A vancomicina é um antibiótico polipeptídico isolado em 1956 e introduzido na prática médica em 1958, no tratamento de infecções causadas por estafilococos resistente à penicilina. Dois eventos contribuíram para que seu emprego fosse drasticamente abandonado no início dos anos 60: o surgimento das penicilinas anti-estafilocócicas e a constatação do alto grau de toxicidade dos preparados

Abstract

Pharmacokinetics of vancomycin depends on many factors and one of them is the age of the patient. It is better known in adults and there are few studies in children. Therefore, we studied the serum concentrations in 22 children with multi-resistant bacteria infections that received vancomycin. The doses administered followed the recommended rules for its utilization. This study was made at the equilibrium phase and immunofluorescence was the method utilized,

The peak serum concentrations varied from 23 to 99mcg/ml and only in 8 children (36%) they varied from 30 to 40mcg/ml. In 10 cases (45%) we found valley serum concentration between 5 to 10mcg/ml.

These observations confirm the imprevisibility of serum concentrations obtained from one single recommended dose. Therefore, due to the complexity of vancomycin pharmacokinetics, the monitorization of blood levels is recommended in order to obtain therapeutic success.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(4):225-229: vancomycin, gram-positive bacteria.

iniciais da vancomicina. Na década de 70, entretanto, com o aparecimento dos estafilococos resistentes aos antibióticos então utilizados e o desenvolvimento de técnicas de purificação que resultaram em preparados mais puros com conseqüente diminuição das reações adversas, a vancomicina ressurgiu como droga de escolha no tratamento das infecções por bactérias Gram-positivas multi-resistentes¹⁻⁹.

As propriedades farmacocinéticas da vancomicina são mais conhecidas em adultos. É pequeno o número de estudos em crianças. Essa droga não é adequadamente absorvida quando administrada por via oral e a administração intramuscular causa dor intensa. Assim, a via de

1. Chefe do Pronto Socorro.

2. Diretora do Serviço de Emergência.

Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP.

administração de escolha é na maioria das vezes a intravenosa^{10,11}.

A vancomicina, após administração intravenosa, distribui-se nos fluidos corpóreos. A penetração da droga no liquor é variável e depende do grau de inflamação das meninges. Na maioria das vezes observa-se nível terapêutico desse antibiótico no fluido de diálise peritoneal. Quando a vancomicina é administrada às gestantes desconhece-se o grau de distribuição no sangue fetal, no fluido amniótico e no leite humano. Parece ser excelente a penetração nos tecidos¹²⁻¹⁵.

A excreção da vancomicina é realizada através do rim. A alteração na função renal aumenta sobremaneira a meia-vida da vancomicina e há indícios de discreta metabolização hepática^{10,16-19}.

Vários fatores influenciam a farmacocinética da vancomicina, dentre eles destaca-se a idade. No período neonatal, com o aumento da idade gestacional, ocorre aumento do *clearance* corpóreo total e diminuição da meia-vida da vancomicina. Trabalhos realizados com recém-nascidos prematuros mostraram que os parâmetros farmacocinéticos da vancomicina sofrem influência não só da idade gestacional, mas também, de forma mais marcante, da idade pós-conceptual e do peso corpóreo. Em crianças maiores demonstrou-se que o *clearance* corpóreo da vancomicina aumenta em função da idade, com pico ao redor dos 4 anos²⁰⁻²².

Devido à complexidade da farmacocinética da vancomicina, a monitorização das concentrações séricas se faz necessária para garantir o sucesso terapêutico.

Apesar de decorridos quase 40 anos desde a descoberta da vancomicina, pouco se conhece a respeito da farmacologia dessa droga na faixa etária pediátrica. Decorre daí a necessidade de realização de estudos que visem a superar essa circunstância.

O Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por suas características de hospital terciário, tem como clientela crianças portadoras de doenças crônicas e ou graves, onde a imunodepressão, o uso de procedimentos invasivos e as internações freqüentes propiciam o desenvolvimento de infecção por bactérias Gram-positivas multiresistentes. Na terapia dessas infecções, a vancomicina tem papel relevante. Assim sendo, é necessário, em nosso meio, desenvolver esforços para o conhecimento mais profundo dos efeitos dessa droga no organismo da criança.

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi verificar as concentrações séricas da vancomicina na fase de equilíbrio com a utilização de 15 mg/kg/dose (60mg/kg/dia) em crianças infectadas que tinham a indicação de uso de vancomicina. A dose utilizada nestes casos foi superior à habitual (40 mg/kg/dia) por se tratarem de crianças graves, portadoras de doença de base, múltiplas internações anteriores e submetidas a procedimentos invasivos²⁰.

Material e Métodos

Foram estudadas 22 crianças internadas na Enfermaria de Cuidados Semi-Intensivos, que receberam vancomicina para o tratamento de infecções cuja bactéria, suspeita ou confirmada, era o estafilococos multi-resistente. Foi empregada a dose de 15 mg/kg/dose a cada 6 horas.

Para o preparo da droga, inicialmente houve a diluição de 500mg de cloridrato de vancomicina em 10ml de água destilada. Desta solução que passou a conter 50mg de cloridrato de vancomicina por ml, foi calculada a dose a ser utilizada e diluída em soro glicosado a 5% para se obter a concentração de 2,5 a 5,0 mg/ml no preparado a ser infundido. A administração foi feita em 60 minutos, não concomitante a outras drogas.

O estudo foi realizado na fase de equilíbrio, isto é, após o segundo dia da terapia. Todas as crianças se apresentavam hemodinamicamente estáveis por ocasião da coleta das amostras.

Colheram-se amostras de sangue para dosagem de níveis séricos imediatamente após a infusão (concentração considerada no pico) e após 5 horas (concentração considerada no vale, imediatamente antes da próxima dose).

As dosagens foram feitas no Laboratório do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Utilizou-se, para as dosagens, o ensaio por imunofluorescência polarizada no aparelho TDX. Para cada dosagem foi utilizado 1ml de sangue.

É considerado nível sérico adequado quando se obtém de 30 a 40 mcg/dl como concentração no pico e de 5 a 10 mcg/dl como concentração no vale²³.

Resultados

A vancomicina foi empregada em 20 das 22 crianças do estudo para o tratamento de sepse, em uma criança para o tratamento de abscesso extenso em região glútea e em uma para o tratamento de pericardite. Terapia concomitante com cefalosporinas ou aminoglicosídeos ocorreu em 14 casos (64%). A idade variou de 2 meses a 4 anos (mediana = 5 meses).

As concentrações séricas obtidas estão relacionadas na tabela 1.

As concentrações séricas no pico, consideradas as amostras colhidas imediatamente após a infusão, variaram de 23,1 a 99 mcg/ml. Foram observadas concentrações entre 30 e 40 mcg/ml em 8 casos (36%), acima de 40 mcg/ml em 12 casos (54,5%) e abaixo de 30 mcg/ml em 2 casos (9,1%).

As concentrações séricas no vale, consideradas as amostras colhidas imediatamente antes da próxima dose, variaram de 4,0 a 25,6 mcg/ml. Concentrações entre 5 e 10 mcg/ml foram observadas em 10 crianças (gráfico 1).

Tabela 1- Concentrações séricas (mcg/ml) de todos os casos estudados

	Idade	0 min *	5 h *
1	2 meses	48,5	8,9
2	8 meses	99,2	20,8
3	5 meses	77,8	7,1
4	5 meses	50,4	25,6
5	2 meses	37,6	16,0
6	4 meses	37,7	16,7
7	3 meses	37,8	10,6
8	11 meses	46,7	7,4
9	9 meses	35,1	19,2
10	4 anos	44,1	14,0
11	2 meses	46,5	12,7
12	2 meses	60,4	8,7
13	1 ano	23,1	4,0
14	3 meses	37,9	6,0
15	4 meses	70,2	17,6
16	1 ano	30,9	8,1
17	11 meses	67,5	8,0
18	5 meses	34,8	6,1
19	9 meses	63,3	16,9
20	3 anos	54,6	15,0
21	1 ano	29,9	5,6
22	1 ano	37,3	7,3

* tempo após o término da infusão de vancomicina em que foram colhidas as amostras de sangue para determinação das concentrações séricas.

Discussão

A posologia da vancomicina é determinada por fatores clínicos e farmacocinéticos da droga. Dentre os fatores clínicos destacam-se em importância o local e a gravidade da infecção, o agente infeccioso suspeitado ou confirmado, a doença de base e terapias concomitantes. Quanto à farmacocinética, recomenda-se que os níveis séricos sejam monitorizados após 24 horas do início da terapia, e que doses e intervalos devam ser ajustados para produzir concentrações séricas no pico de 30 a 40 mcg/ml e no vale de 5 a 10 mcg/ml.

Rotschafer et al.²³ estudaram a farmacocinética em 28 adultos e determinaram dose inicial de 6,5 a 8 mg/kg de vancomicina a cada 6 horas. Daí a recomendação de, em adultos com função renal normal, utilizar-se a dose diária de 2g. Deve-se administrar 500 mg cada 6 horas ou 1 g cada 12 horas. Nas infecções estafilocócicas graves, em pacientes com função renal normal, recomenda-se 1g de vancomicina a cada 8 horas nos primeiros 2 a 3 dias até a infecção estar sob controle, e então introduzir-se a dose habitual.

Idade avançada e obesidade podem requerer modificação na dose usual diária²⁴⁻²⁶.

Como muitas das reações adversas associadas à terapia com vancomicina são relacionadas à concentração e à velocidade de infusão intravenosa da droga, recomenda-se que em todos os pacientes (crianças e adultos), cada dose deva ser administrada numa velocidade máxima de 10 mg/min e num período de tempo mínimo de 60 minutos.

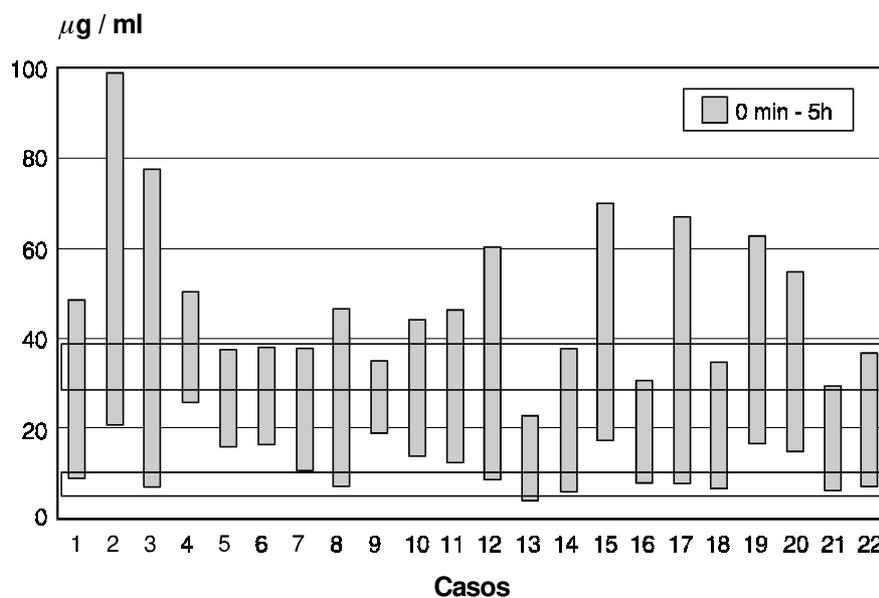


Gráfico 1 - Concentrações séricas de vancomicina

Em crianças o esquema terapêutico inicial foi bem definido por Schaad et al.²⁰ em 1981, os quais recomendam as seguintes doses intravenosas:

- Recém-nascido até 7 dias: 15 mg/kg/dose a cada 12 horas (30 mg/kg/dia).
- Recém-nascido de 8 a 30 dias: 15 mg/kg/dose a cada 8 horas (45 mg/kg/dia).
- Crianças acima de 30 dias: 10 mg/kg/dose a cada 6 horas (40 mg/kg/dia) e 15 mg/kg/dose a cada 6 horas no tratamento da meningite ou sepsis (60 mg/kg/dia).

Alpert et al.²⁷ empregaram o esquema proposto por Schaad et al. em 44 crianças com idade entre 10 dias e 10 anos. Observaram que 30 a 70% das concentrações séricas no pico excederam o nível de 30 mcg/ml. Observaram também que 25 a 53% das concentrações séricas no vale excederam 12 mcg/ml. Os resultados conflitantes desses dois estudos decorrem da diferença dos momentos em que foram feitas as dosagens.

A vancomicina acumula-se nos primeiros 2 a 3 dias de tratamento, e, após este período, observa-se a fase de equilíbrio da concentração sérica.

Alpert et al.²⁷ estudaram a farmacocinética da vancomicina após administração de 5 doses, momento este próximo da fase de equilíbrio. Schaad et al.²⁰ procederam ao estudo após a primeira dose.

Apesar dessa controvérsia e dos poucos dados disponíveis, na prática clínica a maioria dos autores indica o esquema proposto por Schaad.

Para os recém-nascidos, particularmente prematuros ou de muito baixo peso, há ainda recomendações especiais. Lisby-Sutch e Nahata²⁸, em 1988, estudaram 13 crianças com idade cronológica entre 13 e 183 dias. Todas nasceram prematuramente com idade gestacional média de 29,8 semanas e, no momento do estudo, tinham idade pós-conceptual média de 38,2 semanas e peso médio de 2,1kg. Com base nos resultados farmacocinéticos obtidos, os autores sugerem o seguinte esquema terapêutico.

Idade pós-conceptual (sem)	Peso atual (g)	Dose (mg/kg)	Intervalo (h)
30-34	< 1.200	10	12
34-42	< 1.200	10	08
>42	> 2.000	10	06

No entanto, esses esquemas não substituem a monitorização das concentrações séricas, embora possam facilitar a administração da vancomicina, na fase inicial da terapia.

Devido à grande variação individual na farmacocinética da vancomicina, utilizam-se essas doses como indicação inicial e recomenda-se a monitorização dos níveis séricos, com conseqüente acerto das doses, em todos os pacientes.

No presente estudo, foram seguidas 22 crianças que apresentavam uma condição clínica grave, com infecção comprovada ou fortemente suspeita de etiologia estafilocócica de perfil multirresistente, envolvendo doenças crônicas e/ou hospitalização prévia e uso de procedimentos invasivos. Por essas características especiais, este grupo de crianças recebeu a indicação da dose de 15 mg/kg a cada 6 horas e o controle rigoroso do nível sérico. Os resultados obtidos merecem atenção.

Observamos que as concentrações séricas apresentaram uma grande variação individual, apesar da observação rigorosa das recomendações quanto às doses e à técnica de administração.

Considerando como adequados os níveis séricos no pico de 30 a 40 mcg/ml e no vale abaixo de 10 mcg/ml, foram obtidos níveis séricos ótimos em apenas 8 crianças (36%).

Em 12 casos (54,5%) observaram-se níveis séricos no pico acima do desejado, o que indica que a dose foi excessiva, e em 2 casos (9,1%) não se obteve nível considerado adequado, mesmo utilizando a dose máxima recomendada.

Não se observaram efeitos adversos significativos durante a infusão e durante o tratamento, sugerindo que as normas de administração têm papel protetor quanto a este aspecto. Somente em 2 casos observou-se exantema cutâneo, e em ambos o nível sérico não excedia 40 mcg/ml (casos 6 e 13). Em 5 ocasiões observou-se eosinofilia, definida como número de eosinófilos acima de 500 cél./ml (casos 4, 6, 16, 20 e 21), e em 2 ocasiões houve aumento da creatinina sérica, definida como 2 vezes o valor normal (casos 13 e 21). Tanto a eosinofilia quanto o aumento da creatinina sérica ocorreram após a segunda semana de tratamento e regrediram após a suspensão da droga.

Todos os efeitos adversos observados estão descritos acima. Nas crianças em que se indicou a associação da vancomicina com aminoglicosídeos ou cefalosporinas, não se observaram efeitos adversos com maior frequência, sugerindo que essa associação foi segura.

Essas observações confirmaram a imprevisibilidade das concentrações séricas obtidas a partir das doses recomendadas e são indicativas de que normas e critérios para a monitorização sérica da vancomicina devem ser objeto de preocupação quando do uso dessa droga, porque as doses deverão ser ajustadas a cada caso para se obter boa resposta terapêutica.

Além disso, há várias questões não completamente resolvidas a respeito da farmacologia da vancomicina em crianças, tais como o estudo de outros valores de concentrações séricas e eficácia terapêutica, a correlação entre a concentração sérica da vancomicina e a toxicidade, a correlação entre concentração sérica da vancomicina e concentração no local da infecção, entre outras.

As propriedades farmacocinéticas da vancomicina na faixa etária pediátrica não estão devidamente estabeleci-

das. A maioria dos estudos foi realizado em adultos, poucos em recém-nascidos prematuros e raros em crianças acima de um mês de idade. O melhor conhecimento da farmacocinética da vancomicina em crianças permitirá que a interpretação das concentrações séricas resulte em decisões clínicas adequadas e melhor monitorização da terapia anti-infecciosa.

Referências bibliográficas

- Fujita K, Muroso K, Sakata H, Kaeriyama, M. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus empyema in children. *Acta Paediatr Jpn* 1992; 34:151-6.
- Ish-Horowitz MR, McIntyre P, Nade S. Bone and joint infections caused by multiply resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis* 1992; 11:82-7.
- Kline MW, Mason EO Jr. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus pediatric perspective. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 613-24.
- Schaad UB, Nelson JD, McCracken GH Jr. Pharmacology and efficacy of vancomycin for staphylococcal infections in children. *Rev Infect Dis* 1981; S 282-8.
- Storch GA, Rajagopalan L. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia in children. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 59.
- Bourgeois F, Bingen E, Lambert-Zechovsky N. Comparative in vitro activity of glycopeptides against coagulase negative staphylococci isolated in pediatric hospital units. *Pathol Biol* 1992; 40: 36-9.
- Chambers HF. Treatment of infection and colonization caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12: 29-35.
- Green M, Wadowsky RM, Barbadora K. Recovery of vancomycin-resistant Gram-positive cocci from children. *J Clin Microbiol* 1990; 28:484-8.
- Gunther G, Bjorkholm M, Bjorklind A, Engervall P, Stiernstedt G. Septicemia in patients with hematological disorders and neutropenia. *Scand J Infect Dis* 1991; 23:589-98.
- Geraci JE, Heilman FR, Nichols D, Wellman WE, Ross GT. Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic* 1956; 31:564-82.
- Dudley MN, Quintiliani R, Nightingale CH, Gontarz N. Absorption of vancomycin. *Ann Intern Med* 1984; 101:144.
- Cook FV, Farrar WE Jr. Vancomycin revisited. *Ann Intern Med* 1978; 88: 813-8.
- Drug Evaluations Annual. Miscellaneous Antibacterial Drugs. Milwaukee. Amer Med Ass 1991; 64: 1353-87.
- Gump DW. Vancomycin for treatment of bacterial meningitis. *Rev Infect Dis* 1981; 3: S 289-92.
- Blevins RD, Halstenson CE, Salem NG, Matzke GR. Pharmacokinetics of vancomycin in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 603-6.
- Fan-Havard P, Nahata MC, Bartkowski MH, Barson WJ, Kosnik EJ. Pharmacokinetics and cerebrospinal fluid (CSF) concentrations of vancomycin in pediatric patients undergoing CSF shunt placement. *Chemotherapy* 1990; 36:103-8.
- Esposito AL, Gleckman RA. Vancomycin: A second look. *JAMA* 1977; 238: 1756-7.
- Matzke GR, McGory R W, Halstenson C E, Keane W F. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 433-7.
- Moellering RC Jr, Krogstad DJ, Greenblatt DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981; 94: 343-6.
- Schaad UB, McCracken GH Jr, Nelson JUD. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. *J Pediatr* 1980; 96: 119-26.
- Spivey JM, Gal P. Vancomycin pharmacokinetics in neonates. *AJDC* 1986; 140: 859-63.
- Sande MA, Mandell GL. Antimicrobial Agents. In: Gilman AG, Rall TW, Nies A S, Taylor T. *Pharmacological basis of therapeutics*. New York: Pergamon Press, 1991, 1117-45.
- Rotschafer JC, Crossley K, Zaske DE, Mead K, Sawchuk RJ, Solem LD. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22:391-4.
- Geraci JE, Hermans PE. Vancomycin. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 88-91.
- Kucers A. Vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14: 564-7.
- Matzke GR, Zhanel GG, Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11:257-82.
- Alpert GJM, Harris MC, Preblud SR, Plotkin SA. Vancomycin dosage in pediatrics reconsidered. *AJDC* 1984; 138: 20-2.
- Lisby-Sutch SM, Nahata MC. Dosage guidelines for the use of vancomycin based on its pharmacokinetics in infants. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35:637-42.

Endereço para correspondência:

Dra. Amélia G.A.C.Reis
 Instituto da Criança do HC-FMUSP
 Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647
 CEP 05403-900 - São Paulo - SP
 Fax (011) 853-2602