Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 13/02/2020
Data de Aprovación: 04/08/2020

PONTO DE VISTA

Novas perspectivas no monitoramento de vancomicina

New perspectives of vancomycin monitoring

Ronaldo Morales Junior[1], Vanessa D'Amaro Juodinis[2], Ilana Cytryn dos Reis[1], Lucilia Santana Faria[2]

Descritores:
Vancomicina, Monitoramento de Medicamentos, Farmacocinética, Pediatria.

Resumo

A vancomicina é um antibiótico usado principalmente em infecções por bactérias gram-positivas. Atualmente, o monitoramento do tratamento com vancomicina é realizado através do vale de concentração plasmática, porém os estudos atuais e as novas recomendações sugerem o emprego da razão entre a área sob a curva da concentração plasmática pela concentração inibitória mínima da bactéria (ASC/CIM) para o monitoramento dos pacientes, principalmente em pediatria devido à alta variabilidade de parâmetros farmacocinéticos nesta população. A ASC/CIM da vancomicina pode ser determinada através de *softwares* bayesianos ou pelo método de trapezoides com resultados semelhantes e diferenças apenas de ordem prática. Estudos comparativos entre o monitoramento por ASC/CIM e por nível sérico no vale mostraram melhores resultados de eficácia e segurança no uso de vancomicina nos grupos monitorados por ASC/CIM e corroboram com as novas recomendações.

Headings:
Vancomycin, Drug Monitoring, Pharmacokinetics, Pediatrics.

Abstract

Vancomycin is an antibiotic mainly used to treat infections caused by gram-positive bacteria. Currently, the monitoring of vancomycin treatment is carried out through the trough of plasma concentration, but the new studies and recommendations suggest the use of the ratio between the area under the plasma concentration curve and the minimum inhibitory concentration of the bacterium (AUC/MIC) for monitoring patients, especially in pediatrics due to the high variability of pharmacokinetic parameters in this population. The AUC/MIC of vancomycin can be determined using Bayesian software or by the trapezoid method with similar results and only practical differences. Comparative studies between monitoring by AUC/MIC and trough levels have shown better results of efficacy and safety in the use of vancomycin in those groups monitored by AUC/MIC and corroborate with the new recommendations.

[1] Hospital Sírio-Libanês, Instituto de Ensino e Pesquisa - São Paulo - São Paulo - Brasil
[2] Hospital Sírio-Libanês, Pediatria - São Paulo - São Paulo - Brasill

Endereço para correspondência:
Ronaldo Morales Junior.
Hospital Sírio-Libanês. Rua Prof. Daher Cutait, 69, Bela Vista, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01308-060
E-mail: morales.ronaldo@gmail.com

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo comumente usado para tratar infecções graves por bactérias gram-positivas, principalmente que envolvem o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)[1]. Os melhores resultados clínicos e bacteriológicos com uso de vancomicina são encontrados quando a área sob a curva (ASC) de concentração plasmática por tempo atinge um valor de 400 vezes a concentração inibitória mínima do microrganismo (CIM), ou seja ASC/CIM ≥400[2].

Na prática clínica, o monitoramento dos níveis séricos de vancomicina é importante, pois a subdosagem contribui para a ineficácia e desenvolvimento de microrganismos resistentes, enquanto a dosagem excessiva está associada ao aparecimento de eventos adversos como nefrotoxicidade e ototoxicidade[3]. No entanto, os métodos de monitoramento e a interpretação das concentrações séricas tem sido objeto de debate.

As primeiras diretrizes de monitoramento da vancomicina, publicadas em janeiro de 2009 como um esforço conjunto da Sociedade de Farmacêuticos de Doenças Infecciosas (SIDP), Sociedade Americana de Farmacêuticos Hospitalares (ASHP) e Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA), sugeriam que níveis séricos mínimos (vale) entre 15 e 20µg/mL eram suficientes para atingir ASC/CIM ≥400 e recomendavam que o monitoramento da vancomicina, então, fosse feito através da coleta do nível sérico no vale em pacientes adultos[4]. Os pacientes pediátricos foram excluídos destas recomendações de monitoramento.

Diversos estudos foram realizados na tentativa de encontrar níveis de vale ideais para serem usados de referência em crianças e recém nascidos, porém foram encontrados muitos pacientes capazes de atingir um valor ótimo de ASC/CIM mesmo com vales inferiores a 10mg/L e, também, pacientes expostos a um risco aumentado de nefrotoxicidade com vales de 15 a 20mg/L[5-9]. A realidade é que não é possível generalizar o comportamento das concentrações plasmáticas de vancomicina em pacientes pediátricos através da análise de uma única medida, devido à alta variabilidade farmacocinética nessa população e diferentes valores na porcentagem de água corporal, na depuração renal, volume de distribuição (Vd) e meia-vida de eliminação.

Finalmente, após dez anos, uma nova diretriz para o monitoramento da eficácia e segurança de vancomicina foi publicada para revisão pública, agora em conjunto também com a sociedade de doenças infecciosas pediátricas (PIDS). A atualização, como esperado, recomenda que níveis séricos no vale, apesar de serem amplamente utilizados atualmente na prática clínica devido à facilidade, não sejam mais utilizados como preditores da ASC para o monitoramento da vancomicina[10].

De acordo com a nova recomendação, o monitoramento deve ser realizado a partir de modelos baseados em farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) que estimem diretamente a ASC/CIM, tanto em pacientes adultos, como em pacientes pediátricos e neonatos. As equipes envolvidas no gerenciamento e uso de vancomicina devem começar a se familiarizar com esses métodos, a fim de otimizar os resultados com o uso deste medicamento.

A ASC/CIM da vancomicina pode ser determinada usando uma abordagem bayesiana ou uma metodologia baseada em equações de farmacocinética de primeira ordem[11]. Ambos os métodos são precisos na previsão da ASC, porém apresentam importantes diferenças de ordem prática.

O método bayesiano é baseado no teorema de Bayes, um teorema de probabilidades condicionais, que utiliza dados da população para fornecer estimativas dos parâmetros farmacocinéticos de um paciente individual após a análise de um nível sérico de vancomicina. A abordagem bayesiana para a otimização das doses de vancomicina requer o uso de *softwares* disponíveis comercialmente. As vantagens da abordagem bayesiana incluem flexibilidade no horário de coleta do nível sérico e previsões rápidas e fáceis da ASC, porém a principal limitação é o custo elevado do *software*[12].

A utilização do modelo baseado em equações requer a obtenção de dois níveis séricos dentro do intervalo de dose após ser atingido o *steady state*, ou seja, em estado de equilíbrio do fármaco que geralmente ocorre entre a quarta e quinta dose. Esses níveis são usados para calcular os parâmetros farmacocinéticos de um paciente utilizando equações de cinética de primeira ordem em modelo aberto de um compartimento e estimar a ASC pelo método dos trapezoides. Não é possível adaptar o método para alterações fisiológicas agudas como insuficiência renal. A necessidade de duas coletas e treinamento da equipe são limitações deste método, porém é totalmente gratuito (não depende de *softwares* específicos) e pode ser uma opção viável para pequenas instituições ou para pessoas preocupadas com o custo do *software* bayesiano[13]. Além disso, apesar de necessitar de duas coletas para análise, no geral essa abordagem pode evitar o inconveniente de ajuste de dose por tentativa e erro como é feito atualmente, e reduz o tempo decorrido para atingir a concentração sérica desejada, reduzindo o número total de coletas durante o tratamento[14].

Um estudo recente multicêntrico foi realizado com o objetivo de comparar os resultados clínicos e farmacocinéticos entre o monitoramento de vancomicina por ASC/CIM e com base em nível sérico no vale. Os autores encontraram que a abordagem baseada em ASC/CIM foi associada significativamente a taxas de cura terapêutica mais altas [76,7% vs. 48,6%; valor *p*=0,02][15].

Em relação à segurança, dois estudos semelhantes foram realizados para comparar as estratégias de monitoramento e concluíram que a lesão renal aguda foi significativamente menor nos casos com monitoramento da ASC em relação à abordagem de monitoramento em vale[16,17]

A implementação de uma estratégia de monitoramento de vancomicina baseada na ASC/CIM pode ser desafiadora e requer uma abordagem multidisciplinar. Em uma era em que os microrganismos estão cada vez mais resistentes e as opções

terapêuticas estão ficando mais restritas, otimizar a eficácia e segurança no uso dos antibióticos é de extrema importância.

REFERÊNCIAS

1. Moellering Junior RC. Vancomycin: a 50-year reassessment. Clin Infect Dis. 2006 Jan;42(Supl 1):S3-S4.
2. 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 Abr;32(4):e155-e63.
3. Martin JH, Norris R, Barras M, Roberts J, Morris R, Doogue 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 Diseases Pharmacists. Clin Biochem Rev. 2010 Fev;31(1):21-4.
4. Rybak MJ, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, 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 Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2009 Jan;66(1):82-98.
5. Geerlof LM, Boucher J. Evaluation of vancomycin dosing and corresponding drug concentrations in pediatric patients. Hosp Pediatr. 2014 Nov;4(6):342-7.
6. Kishk OA, Lardieri AB, Heil EL, Morgan JA. Vancomycin AUC/MIC and corresponding troughs in a pediatric population. J Pediatr Pharmacol Ther. 2017 Jan/Fev;22(1):41-7.
7. Silva DCB, Seixas GTF, Araujo OR, Arduini RG, Carlesse FAMC, Petrilli AS. Vancomycin serum concentrations in pediatric oncologic/hematologic intensive care patients. Braz J Infect Dis. 2012 Jul/Ago;16(4):361-5.
8. Zhang H, Wang Y, Gao P, Hu J, Chen Y, Zhang L, et al. Pharmacokinetic characteristics and clinical outcomes of vancomycin in young children with various degrees of renal function. J Clin Pharmacol. 2016 Jun;56(6):740-8.
9. Maloni TM, Belucci TR, Malagutti SR, Furtado GHC. Describing vancomycin serum levels in pediatric intensive care unit (ICU) patients: are expected goals being met. BMC Pediatr. 2019 Jul;19(1):240.
10. Rybak MJ, Le J, Lodise T, Levine D, Bradley J, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2020 Mai;77(11):835-64.
11. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. Adv Drug Deliv Rev. 2014 Nov;77:50-7.
12. Turner RB, Kojiro K, Shephard EA, Won R, Chang E, Chan D, et al. Review and validation of bayesian dose-optimizing software and equations for calculation of the vancomycin area under the curve in critically ill patients. Pharmacotherapy. 2018 Dez;38(12):1174-83.
13. Heil EL, Claeys KC, Mynatt RP, Hopkins TL, Brade K, Watt I, et al. Making the change to area under the curve-based vancomycin dosing. Am J Health Syst Pharm. 2018 Dez;75(24):1986-95.
14. 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 Mar/Abr;23(2):92-9.
15. Al-Sulaiti FK, Nader AM, Saad MO, Shaukat A, Parakadavathu R, Elzubair A, et al. Clinical and pharmacokinetic outcomes of peak-trough-based versus trough-based vancomycin therapeutic drug monitoring approaches: a pragmatic randomized controlled trial. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2019 Out;44(5):639-52.
16. Neely MN, Kato L, Youn G, Kraler L, Bayard D, Van Guilder M, et al. Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jan;62(2):e02042-17.
17. Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, Mynatt RP, Zhao JJ, Yost R, et al. A quasi-experiment to study the impact of vancomycin area under the concentration-time curve-guided dosing on vancomycin-associated nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Nov;61(12):e01293-17.