


UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO  
ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA: ATENÇÃO À  
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE



Raíssa Queiroz Rezende

**Impacto da Implementação de um  
Protocolo nos Níveis Séricos de  
Vancomicina em uma Unidade de  
Terapia Intensiva Pediátrica**

Porto Alegre

2020

Raíssa Queiroz Rezende

# **Impacto da Implementação de um Protocolo nos Níveis Séricos de Vancomicina em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação Pediatria: Atenção à Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Cícero Armídio Gomes Dias

Porto Alegre

2020

#### Catologação na Publicação

Queiroz Rezende, Raissa

Impacto da Implementação de um Protocolo de Uso de Vancomicina em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica / Raissa Queiroz Rezende. -- 2020.  
45 f. : graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Pediatria, 2020.

Orientador(a): Cícero Armídio Gomes Dias.

1. Vancomicina. 2. Peditria. 3. Concentração sérica mínima. 4. Protocolo. I. Título.

Dedico este trabalho à minha família,  
pilares da minha formação e meus maiores  
incentivadores.

## AGRADECIMENTO

Agradeço à minha família, Cleuber, Silza, Tássia, Isadora, Augusto e Cecília, pelo amor, apoio e incentivo incondicionais, por entenderem a minha ausência e por se fazerem presentes mesmo à distância. Em especial ao meu pai e minha mãe, sou extremamente privilegiada pela base e suporte que vocês me proporcionaram para que eu chegasse até aqui.

Ao Thiago, companheiro diário, por todo o cuidado, carinho, compreensão e paciência. Obrigada por ter caminhado ao meu lado nessa jornada.

Aos amigos e colegas, pelo incentivo e por acreditarem em mim mesmo quando eu pensei que não conseguiria.

À Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, que me acolheu na graduação, residência médica e na pós graduação. Devo muito do meu aprendizado, crescimento pessoal e profissional aos mestres desta instituição que cruzaram meu caminho ao longo da minha formação.

Ao meu professor e orientador, Prof. Dr. Cícero Armídio Gomes Dias, por ter aceitado me orientar nestes anos de trabalho árduo. Obrigada pelo incentivo, paciência, brilhantismo e tempo dedicado durante todas as etapas de construção desta pesquisa.

Agradeço também à Dra. Claudia Ricachinevsky que despertou em mim o amor pela terapia intensiva pediátrica, incentivadora incansável que contribuiu muito para a minha formação profissional.

À todas as pessoas que participaram de forma direta ou indireta para a realização deste projeto de pesquisa e desta dissertação e que, involuntariamente, deixaram de ser nominadas.

“Quem estará nas trincheiras ao teu lado?

- E isso importa?

- Mais do que a própria guerra.”

(Ernest Hemingway)

## RESUMO

**Introdução:** a vancomicina é um antibiótico amplamente utilizado na terapia intensiva pediátrica, mas suas propriedades farmacológicas dificultam seu uso com resultados eficazes e seguros. São recomendados as concentrações séricas de vale de vancomicina de 15-20 µg/mL como alvo para tratamento de infecções graves causadas por *Staphylococcus Aureus* resistente à meticilina. **Objetivo:** avaliar o impacto da implementação de um protocolo nos níveis séricos de vancomicina. **Método:** estudo retrospectivo, quase experimental, incluiu pacientes de até 18 anos internados na UTI Pediátrica em uso de vancomicina por pelo menos 5 dias. Avaliou-se pacientes em dois períodos distintos - pré e pós implementação de um protocolo de uso da vancomicina, o qual constava indicações de doses iniciais, níveis séricos alvos e ajuste de dose conforme níveis. Comparados ambos os grupos entre si quanto às características dos pacientes, capacidade de atingir nível sérico alvo e comportamento dos níveis ao longo do tratamento. **Resultados:** incluídos 65 pacientes em cada grupo. Ambos os grupos foram comparáveis entre si, com predominância de lactentes, do sexo masculino e com doença cardíaca como principal motivo da internação. Apenas 29,2% dos pacientes tiveram identificação de germes nas culturas pré tratamento, além disso, apenas 2/130 (1,5%) pacientes tiveram *Staphylococcus Aureus* resistente à meticilina identificados nas culturas. O grupo pré protocolo apresentou 10,8% de primeiro nível sérico no alvo de 15 a 20 µg/mL, enquanto o grupo pós protocolo obteve 21,5% dos níveis iniciais no alvo ( $p=0,153$ ). A proporção de pacientes que alcançou nível sérico alvo durante os primeiros 5 dias de tratamento teve um aumento estatisticamente significativo de 34/65 (52,3%) no grupo pré protocolo para 48/65 (73,8%) no grupo pós protocolo ( $p=0,018$ ). Os níveis séricos reagiram de forma similar entre os dois períodos ( $p=0,561$ ), observando uma estabilidade maior entre as avaliações no ano pós protocolo em relação ao ano pré protocolo, com uma diferença entre o 1º e 5º nível de 8,9 µg/mL (IC 95% -3,1 a 21) no grupo pré protocolo e de 0,4 µg/mL (IC 95% -6,1 a 6,9) no grupo pós protocolo ( $p=0,175$ ). **Conclusão:** atingir o alvo adequado de nível sérico de vancomicina em pacientes gravemente doentes é um desafio na pediatria e o uso de diretrizes e protocolos de prática clínica permite um melhor ajuste e controle de doses dentro do alvo almejado.

## ABSTRACT

**Background:** Vancomycin is a widely used antibiotic in pediatric intensive care whose safe and effective use is challenging. This study aimed to assess the impact of a vancomycin protocol on trough serum concentrations. **Methods:** A retrospective, quasi-experimental study, including patients under 18 years old in intensive care who received vancomycin for at least 5 days. Patients were divided into 2 groups: before and after a protocol with initial vancomycin doses, target serum levels, and dose adjustments. We compared their characteristics, ability to achieve target serum levels, and vancomycin levels over time. **Results:** Each group contained 65 patients who were predominantly infants, male, and had heart disease as the main reason for hospitalization. Only 29.2% of the patients had pre-treatment cultures for germ identification, and 1.5% had a methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* identification. Regarding the first serum levels, 10.8% of patients in the pre-protocol group achieved the 15–20 µg/mL target vs 21.5% in the post-protocol group ( $p = 0.153$ ), whereas during the first 5 days of treatment this proportion significantly increased from 52.3% to 73.8% ( $p = 0.018$ ). Serum levels reacted similarly between groups ( $p = 0.561$ ), with greater stability in the year after protocol implementation: We observed a difference of 8.9 µg/mL between the first and fifth levels (95% confidence interval [CI] -3.1–21) pre-protocol vs 0.4 µg/mL (95% CI -6.1–6.9) post-protocol ( $p = 0.175$ ). **Conclusions:** Reaching adequate trough vancomycin concentrations in critically ill pediatric patients remains a challenge, and clinical practice protocols allow better dose adjustment and control.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC/MIC	<i>Area under the curve/minimum inhibitory concentration</i>
Cr	Creatinina Sérica
CRA	<i>Clearance</i> Renal Aumentado
ClCr	<i>Clearance</i> de Creatinina
DPC	Diretrizes de Prática Clínica
FC/FD	Farmacocinética/Farmacodinâmica
MRSA	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
MIC	<i>Minimum inhibitory concentration</i>
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

1.	Introdução	9
2.	Revisão da literatura	12
	2.1 Farmacocinética e farmacodinâmica da vancomicina	12
	2.2 Monitorização do uso da vancomicina	13
	2.2.1 Relação AUC/MIC	13
	2.2.2 Nível sérico de vancomicina	14
	2.2.3 Modelo Bayesiano	15
	2.3 Injúria renal relacionada à vancomicina	16
	2.4 <i>Clearance</i> renal aumentado	17
	2.5 Implementação de Diretrizes de Prática Clínica para o uso da Vancomicina	18
3.	Objetivos	20
4.	Hipótese	21
5.	Referências	22
6.	Artigo Científico	27
	Anexo 1 - Protocolo institucional para o uso de vancomicina	40
	Anexo 2 – Carta de aprovação do comitê de ética e pesquisa	43

## 1. INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, do inglês *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), surgiu pouco tempo após a introdução da metilina em 1960 – uma penicilina semissintética resistente à betalactamase. Desde então estes microorganismos emergiram como os principais patógenos de infecções nosocomiais e adquiridas na comunidade. (1)

O tratamento de infecções causadas por MRSA tem como pilar a vancomicina. Trata-se de um antibiótico com estrutura glicopeptídica complexa de alto peso molecular, que inibe a síntese da parede bacteriana, bloqueando a polimerização de peptidoglicanos em sítio diverso daquele dos beta-lactâmicos, além de apresentar ação bactericida. A vancomicina possui atividade contra um amplo espectro de bactérias gram-positivas, porém todas as espécies de bacilos gram-negativos e micobactérias possuem resistência. (2)

Sua eficácia foi questionada devido a preocupações com a sua lenta atividade bactericida e o surgimento de cepas resistentes. A vancomicina elimina os estafilococos mais lentamente do que os beta-lactâmicos *in vitro*, particularmente em inóculos mais elevados e é claramente inferior aos beta-lactâmicos para bacteremia por *S. aureus* sensíveis à metilina. A penetração do tecido é altamente variável e depende do grau de inflamação. Em particular, tem uma penetração limitada no osso, fluido de revestimento epitelial do pulmão e líquido cefalorraquidiano.(3)

Uma das maneiras de detecção de resistência ou suscetibilidade do germe à determinado antibiótico é realizada através de testes de diluição com antibióticos em concentrações progressivamente menores em meios de cultura que contêm o microorganismo a ser testado. A menor concentração do fármaco que impeça o crescimento visível depois de 18-24h de incubação é conhecida como concentração inibitória mínima – do inglês *minimum inhibitory concentration* (MIC). Porém, ao contrário dos testes *in vitro*, nos quais as concentrações do fármaco são invariáveis por definição, os microorganismos presentes nos pacientes ficam expostos a concentrações variáveis do antimicrobiano durante o tempo de tratamento, conforme administração e metabolização da droga.(4)

No caso da vancomicina, por tratar-se de um antibiótico que não depende da concentração de picos e sim do tempo em que o patógeno é exposto a concentrações maiores que o valor de MIC, a atividade é mais bem prevista pela relação entre a área

sob a curva de exposição do fármaco total e a concentração inibitória mínima – do inglês *area under the curve/minimum inhibitory concentration* (AUC/MIC). Essa relação AUC/MIC é estabelecida como um indicador de destruição do microrganismo e cura em modelos *in vitro* e animais, além de alguns poucos e limitados ensaios clínicos limitados. Uma relação AUC/MIC de 400 mg.h/L foi indicadora de eficácia em pacientes com infecções graves por MRSA. Uma implicação da possível importância desse parâmetro é que aumentos da MIC para o microrganismo, mesmo abaixo do limite para sensibilidade, podem tornar essa relação um alvo difícil de ser alcançado sem aumentos substanciais na dose.(4)

Na prática clínica, é inviável o cálculo rotineiro da relação AUC/MIC para avaliar a efetividade do tratamento. Conforme a última Diretriz publicada pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas para o tratamento de doenças infecciosas causadas por MRSA, a concentração de vale é o método mais preciso e prático para orientar a dosagem de vancomicina no cotidiano (nível de evidência II, grau de recomendação B). As concentrações mínimas de soro devem ser obtidas em condições de estado estacionário, antes da quarta ou quinta dose. Já o monitoramento das concentrações máximas de vancomicina não é recomendado.(3)

Estudos adicionais são necessários para verificar o alvo AUC/MIC > 400 mg.h/L, mas, com base nos dados atualmente disponíveis, são necessárias concentrações mínimas de vancomicina de 15-20 µg/mL para atingir esse objetivo se a MIC do *S. aureus* for <1 µg/mL. A probabilidade de alcançar a AUC/MIC alvo de > 400 mg.h/L é 100% para MIC de vancomicina de 0,5 µg/mL e 0% para valor de MIC de 2µg/mL, mesmo que sejam utilizadas estratégias de dosagem agressivas.(3) Ressalte-se que tanto a norma europeia quanto a americana definem isolados com MIC de 2 µg/ml como suscetíveis à vancomicina.(5,6)

A vancomicina é amplamente utilizada também para o público pediátrico no tratamento de infecções graves por germes gram-positivos e, nesta população, os dados são ainda mais limitados quanto à dose necessária para alcançar níveis terapêuticos e quais seriam as concentrações séricas mínimas ideais e seguras. A eficácia e a segurança das concentrações mínimas de 15-20 µg/mL em crianças requer estudo adicional, mas deve ser considerada nos pacientes com infecções graves, como bacteremia, endocardite infecciosa, osteomielite, meningite, pneumonia e infecções severas de tecidos moles e pele. Em relação às doses, os dados farmacodinâmicos sugerem que doses mais elevadas (60 mg/kg/dia) são necessárias

para atingir  $AUC/MIC > 400 \text{ mg.h/L}$  para isolados com MIC de vancomicina  $\leq 1 \text{ } \mu\text{g/mL}$ , mas pesquisa adicional é necessária. Assim, a dose inicial de vancomicina recomendada em crianças é de  $15 \text{ mg/kg/dose}$  de 6 em 6 horas em infecções graves ou doença invasiva. Uma dose de ataque de  $20\text{-}25 \text{ mg/kg}$  pode ser considerada em crianças severamente doentes. A infusão continua não é recomendada.(3)

Existe grande preocupação em relação à nefrotoxicidade da vancomicina. Define-se como nefrotoxicidade induzida por vancomicina a documentação de 2 ou 3 níveis consecutivos de creatinina sérica (Cr) em aumento (aumento de  $0,5 \text{ mg/dL}$  ou  $50\%$  na Cr de base), ou uma redução no *Clearance* de creatinina (ClCr) de  $50\%$  a partir da linha de base em dois dias consecutivos na ausência de outro motivo definido. As evidências não suportam o uso de pico de nível sérico para monitorar nefrotoxicidade, além de não estar indicado avaliar o nível sérico com mais frequência para diminuir frequência de nefrotoxicidade. A monitorização de nível sérico mínimo para reduzir nefrotoxicidade é mais indicada em pacientes recebendo altas doses para alcançar níveis sustentados entre  $15\text{-}20 \text{ } \mu\text{g/mL}$  ou pacientes que estão em alto risco de toxicidade (como em uso associado de outras medicações nefrotóxicas).(7)

Apesar da existência de diretrizes internacionais para guiar com segurança a utilização da vancomicina em adultos e crianças (3,7), percebe-se grandes divergências e práticas de dosagem inconsistentes, bem como frequentes doses subterapêuticas iniciais e longos intervalos de tempo para que os pacientes atinjam níveis terapêuticos. Para muitos prescritores, o medo de causar insuficiência renal sobrepõe a preocupação para subdosagem de pacientes.(8)

Ao avaliar doses e níveis séricos de pacientes pediátricos, Geerlof et al. encontraram grandes diferenças em todas as faixas etárias. A dose inicial de vancomicina variou de  $19,5$  a  $82 \text{ mg/kg}$  por dia e a concentração de vale inicial de  $1,2$  a  $34,8 \text{ } \mu\text{g/mL}$ . (9) De encontro a tais achados, Miloslavsky et al. descrevem heterogeneidade significativa nas doses e intervalos prescritos, com uma tendência geral de doses diárias totais mais altas produzindo concentrações mínimas médias mais altas.(8)

A vancomicina é um medicamento amplamente utilizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo atualmente o antibiótico de escolha no combate de germes gram-positivos adquiridos no ambiente intra-hospitalar na nossa realidade, seja em tratamentos direcionados ou empíricos. Devido à gravidade dos casos, visando tratamento efetivo, com aquisição rápida de níveis sérico terapêuticos ótimos, além

da redução do risco de desenvolvimento de cepas resistentes devido à níveis subterapêuticos, é de interesse crucial otimizar a prática do uso da vancomicina com doses e níveis adequados.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Farmacocinética e farmacodinâmica da Vancomicina**

A vancomicina é uma droga pouco absorvida via oral e nunca deve ser administrada via intramuscular. Distribui-se por vários líquidos corporais, incluindo líquido cefalorraquidiano (quando as meninges estão inflamadas), bile, líquidos pleural, pericárdico, sinovial e ascítico. Cerca de 90% da eliminação é via urinária. Possui uma meia-vida de eliminação sérica de aproximadamente 6 horas, porém acumula-se se houver comprometimento de função renal, devendo-se efetuar ajustes nessas circunstâncias. O fármaco pode ser rapidamente depurado do plasma com os métodos de hemodiálise de alto fluxo.(4)

O entendimento da farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD) dos antimicrobianos depende de algumas considerações. Primeiramente, a resposta do microrganismo a uma dose variável do antibiótico difere de acordo com a sua sensibilidade. A resistência à vancomicina, por exemplo, ocorre quando a MIC é maior que 2,0 µg/mL – assim, quanto maior o MIC, menor o número de microrganismos efetivamente tratados com a vancomicina. Em segundo lugar, a dose propriamente dita não é uma medida confiável da exposição ao fármaco, quando se consideram as variabilidades entre os pacientes e do mesmo paciente. Em terceiro lugar, a atividade microbida ideal produzida pelo antibiótico pode ser alcançada mais facilmente pela maximização de determinadas configurações da curva de concentração-tempo, sendo que alguns esquemas posológicos maximizam o efeito antimicrobiano.(4)

O planejamento de qual regime de dose utilizar passa pela necessidade de um conhecimento das características FC/FD do antibiótico. Além disso, é importante frisar que em pacientes críticos a dosagem é ainda mais complicada devido às alterações fisiopatológicas que podem alterar as características farmacocinéticas e, portanto, a eficácia dos antibióticos. Sabe-se que muitos regimes posológicos aplicados a pacientes não críticos não são adequados para pacientes críticos. Alterações no volume de distribuição e eliminação de antibióticos foram observadas nesses

pacientes, o que pode afetar a concentração de antibióticos no local alvo. Assim, os médicos enfrentam diariamente a dificuldade na seleção do regime de dosagem mais adequado para atingir o objetivo de FC/FD que garantirá a máxima probabilidade de erradicação bacteriana e uma alta chance de resolução da infecção.(10,11)

Além das características dos pacientes, o conhecimento do perfil de resistência do *S. aureus* da região é de suma importância nos casos de tratamentos empíricos. Simulações demonstram que diferentes regimes de doses são possíveis para alcançar cobertura adequada dependendo da distribuição local da MIC. Assim, tanto característica dos pacientes como características dos germes locais devem ser consideradas para aumentar a probabilidade de sucesso do tratamento empírico, e estas devem ser atualizadas periodicamente.(12,13)

## **2.2 Monitorização do uso da vancomicina**

### **2.2.1 Relação AUC/MIC**

A vancomicina faz parte de uma classe de antibióticos com atividade independente da concentração e efeito pós-antibiótico prolongado. Ou seja, a erradicação bacteriana não apresenta grandes alterações na medida que a concentração desses antibióticos aumenta, mas é alcançada uma inibição prolongada do crescimento. (10,14)

Devido à tais características farmacológicas, a relação entre a área abaixo da curva e a MIC do germe é o método mais adequado para prever eficácia do uso da vancomicina. Existem diferentes métodos utilizados para calcular a AUC da vancomicina, com dificuldades inerentes a cada um, mas com resultados similares entre eles. Os métodos específicos para pediatria usam a dose diária total de vancomicina dividida pela depuração da vancomicina; no entanto, cada método define a depuração da vancomicina de maneira diferente.(15)

Em adultos, é bem definido que uma relação  $AUC/MIC \geq 400$  mg.h/L é o índice crítico mais aceito de FC/FD. Esta definição derivou de diversos estudos, na sua maioria observacionais e retrospectivos.(16) Em pacientes com infecção de corrente sanguínea confirmada por MRSA, uma relação AUC/MIC inicial baixa é fator de risco independente para falha no tratamento com vancomicina.(17) É importante atentar que a maioria dos estudos utilizam fórmulas simples de depuração de vancomicina

com base em doses diárias de vancomicina e função renal estimada que, por sua vez, fornecem resultados imprecisos da AUC devido à variabilidade entre pacientes. Na maioria dos casos, a abordagem baseada em fórmula superestima a depuração da vancomicina em cerca de 40-50%.(18)

Na pediatria, foi feita extrapolação deste conceito, e estudos farmacocinéticos auxiliam na melhora do nosso conhecimento sobre essa relação, as doses necessárias para atingi-lo e aplicação cotidiana deste índice.

Em 2009, Frymoyer et al. por meio de dados prévios da literatura e modelos hipotéticos encontraram que seria improvável que uma dose de vancomicina de 40 mg/kg/dia alcançasse o alvo farmacodinâmico recomendado de AUC/MIC 400 mg.h/L para infecções invasivas por MRSA em crianças, mesmo quando a MIC fosse de 1,0 µg/mL. Portanto, sugeriu que uma dose inicial de 60 mg/kg/dia deveria ser usada em instituições onde os isolados com MIC de 1,0 µg/mL são comuns, além de desencorajar fortemente o uso de vancomicina em paciente com MIC 2,0 µg/mL.(19)

Confirmando tais achados, Le et al. demonstraram através de valores Bayesianos empíricos que doses de vancomicina de 60 a 70mg/kg/dia, administradas a cada 6 horas, eram suficientes para alcançar relação AUC/MIC  $\geq$  400 mg.h/L em 75% dos pacientes pediátricos analisados – variando conforme idade, creatinina sérica e distribuição da MIC.(20)

### **2.2.2 Nível sérico de vancomicina**

Devido à inviabilidade do cálculo rotineiro da relação AUC/MIC, considera-se o uso da concentração de sérica de vale como medidor de adequação de dose da vancomicina. A concentração de vale deve ser obtida idealmente em estágio estacionário – em até uma hora antes da quarta ou quinta dose. (7)

É definido para adultos pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas que uma concentração sérica de vale de vancomicina entre 15-20 µg/mL é necessária para o tratamento de infecções severas por MRSA, concentração esta que seria suficiente para alcançar uma relação AUC/MIC  $>$  400 mg.h/L para microorganismos com MIC  $\leq$  1 µg/mL. (3,16,21)

Estes limiares foram extrapolados para crianças e indicados em casos de infecções graves por MRSA (bacteremia, endocardite, osteomielite, meningite), mas sua eficácia e segurança ainda precisa de estudos adicionais na pediatria.(3)

Porém, estudos observacionais demonstram que é difícil alcançar esta meta com a dose atualmente recomendada de 60mg/kg/dia. Estudo iraniano prospectivo revelou que em doses de 60mg/kg/dia usadas para infecções severas, em 85% dos casos houve falha em se atingir a meta de concentração sérica de vale de 15-20 µg/mL. (22) De forma similar, Maloni et al. apontaram em estudo retrospectivo observacional que apenas 26,3% dos níveis séricos coletados em pacientes de uma UTI Pediátrica do sudeste do Brasil apresentavam concentrações no alvo de 10-20 µg/mL com doses que variaram de 30 a 84mg/kg/dia, sendo que destes, apenas 6,2% estavam entre 15-20 µg/mL. (23)

Além disso, questiona-se se estes altos níveis preconizados nos adultos seriam necessários para crianças. Baseado em literatura prévia e estimativa bayesiana para um indivíduo de 25 kg, Frymoyer et al. avaliaram a relação entre a AUC e as concentrações mínimas e mostraram que doses de 60 mg/kg/dia alcançaram concentrações mínimas de 7 a 10 µg/mL e AUC/MIC  $\geq$  400 mg.h/L em 90% das crianças, para patógenos MRSA com MIC de 1 µg/mL. Porém estes dados não podem ser extrapolados para todas as crianças. (24)

### 2.2.3 Modelo Bayesiano

A fim de otimizar a efetividade da vancomicina e minimizar sua toxicidade, criou-se através da teoria Bayesiana programas que calculam a dose mais adequada da droga através da combinação de estimativas populacionais da farmacocinética da vancomicina em uma população anterior com níveis específicos do paciente. (25) Com as ferramentas atualmente disponíveis, é possível identificar em tempo real a dosagem ideal de vancomicina que atingirá prontamente o alvo da AUC (assumindo MIC de 1 µg/mL).(16)

O consenso recente de monitorização terapêutica da vancomicina da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas define que a estratégia Bayesiana de dosagem guiada pela AUC pode ser a abordagem ideal para individualizar a terapia com vancomicina em pediatria, uma vez que permite incorporar idade, peso e função renal variados. O método também é recomendado para o monitoramento terapêutico guiado pela AUC para todas as faixas etárias pediátricas, baseado no desenvolvimento de alterações no *clearance* de vancomicina documentadas do recém-nascido ao adolescente.(16,26)

### 2.3 Injúria renal relacionada à vancomicina

Evidências afirmam que o uso da vancomicina está associado ao aumento do risco de lesão renal aguda. A incidência é variável na literatura - índices de 5% a 43% foram encontrados dentre os estudos contemplados na meta-análise de Van Hal et al. (27) Estudos pediátricos, inclusive um deles nacional, apontam uma variação menor, com incidência de 11 a 19%. (28–30) Concordante a tais achados, ao avaliar apenas ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte, Sinha Ray et al. confirmaram com força de evidência moderada que a vancomicina está associada a um maior risco de lesão renal, com um risco atribuível de 59%. (31)

Existem várias definições de injúria renal aguda associada à vancomicina descritas na literatura, as mais utilizadas determinam como um aumento no nível de Cr > 0,5 mg/dL, ou um aumento de 50% em relação à linha de base em 2 ou 3 medidas diárias consecutivas, ou uma redução no ClCr de 50% a partir da linha de base em dois dias consecutivos na ausência de outro motivo definido. Recentemente, um limiar mais sensível de um aumento de Cr > 0,3 mg/dL por um período de 48 horas pode ser considerado como um indicador de IRA associado à vancomicina. (7,16)

Com a indicação recente de manter níveis séricos entre 15 e 20 µg/mL, surgiu a preocupação na comunidade médica acerca dos riscos de aumento das taxas de lesão renal. Ao avaliar nefrotoxicidade associada à vancomicina e níveis séricos de 15 a 20 µg/mL, Van Hal et al encontraram que valores mais altos de concentração sérica (>15 µg/mL) foram associados ao aumento da chance de nefrotoxicidade (odds ratio 2,67; intervalo de confiança de 95% 1,95 a 3,65) em relação aos valores mais baixos <15 µg/mL, mesmo após ajuste para variáveis conhecidas por aumentar independentemente o risco de nefrotoxicidade. Além disso, administrações mais longas de vancomicina também apresentaram aumento substancial da nefrotoxicidade. Em média, a nefrotoxicidade ocorreu entre 4 e 17 dias após o início da terapia com vancomicina. Vale salientar que esta análise foi composta majoritariamente por estudos conduzidos com adultos. (27)

Na pediatria, estudos retrospectivos observacionais unicêntricos sugeriram o desenvolvimento de nefrotoxicidade associada à vancomicina quando agentes

nefrotóxicos são coadministrados a pacientes gravemente doentes. Embora dois estudos tenham encontrado altas concentrações séricas mínimas como fator de risco, a dose diária total de vancomicina não foi associada a nefrotoxicidade.(28–30,32)

Em estudo multicêntrico retrospectivo para investigar a existência de uma relação entre as concentrações séricas iniciais mínimas de vancomicina, a dose empírica inicial de vancomicina, o peso do paciente, a idade do paciente e determinar os riscos de nefrotoxicidade associada à vancomicina em pacientes pediátricos, Matson et al. não encontraram associações significativas entre a dosagem empírica inicial da vancomicina baseada no peso ou concentrações séricas mínimas elevadas e o desenvolvimento de nefrotoxicidade em crianças. Neste estudo, a nefrotoxicidade foi associada à terapia combinada com vancomicina e outros agentes potencialmente nefrotóxicos – diuréticos de alça, vasopressores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e anti-inflamatórios não esteroides. (33) Além das medicações já citadas, é sabida a correlação também dos aminoglicosídeos, anfotericina B e, mais recentemente, piperacilina-tazobactam como potencializadores de risco para nefrotoxicidades quando administrados concomitantemente com vancomicina.(16)

Assim como para concentrações séricas mínimas altas, existem dados recentes que sugerem que o risco de lesão renal aguda aumenta quando a AUC diária excede 700 – 1300 mg.h/L. De forma complementar, evidências demonstram que a dosagem de vancomicina guiada por AUC pode reduzir a ocorrência de lesão renal aguda associada à vancomicina.(16)

A nefrotoxicidade induzida pela vancomicina é reversível na grande maioria dos casos.(27,28,32,34)

## **2.4 Clearance renal aumentado**

Recentemente o conceito de *clearance* renal aumentado (CRA) tem sido cada vez mais reconhecido em adultos, com prevalência que varia amplamente entre 18-80% devido aos critérios de definição e características dos sujeitos de cada estudo. A teoria proposta por trás do CRA é que pacientes gravemente enfermos podem apresentar processos fisiológicos alterados devido a um estado hiperdinâmico, causando aumento do débito cardíaco e aumento do fluxo sanguíneo ou depuração renais. Essa circulação hiperdinâmica é mantida por procedimentos de terapia

intensiva, como suplementação de fluidos intravenosos e tratamento com drogas vasoativas.(35,36)

Não existe uma definição padrão de CRA em adultos, mas normalmente esta é considerada quando uma depuração da creatinina urinária é maior ou igual a 130 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.(36) Não há definição aceita de CRA em pacientes pediátricos. Um estudo pediátrico definiu CRA como uma taxa de filtração glomerular (TFG) estimada maior ou igual a 160 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, embora o método de estimativa de TFG não tenha sido mencionado.(37)

Devido ao aumento da depuração de medicamentos eliminados por via renal, como alguns antibióticos usados com frequência, o uso de regimes posológicos padrões em pacientes com CRA pode resultar em níveis plasmáticos mais baixos e, portanto, em falha do tratamento. Estudos já demonstraram alterações na farmacocinética de beta-lactâmicos e vancomicina.(35,37)

Ao avaliar retrospectivamente a prevalência de CRA usando a depuração de vancomicina, Avedissian et al identificaram CRA em um de cada 10 pacientes pediátricos críticos em uso de vancomicina, com um aumento de aproximadamente 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> naqueles com depuração renal aumentada.(36) Já em uma coorte pediátrica prospectiva, Heggen et al encontrou uma prevalência substancialmente maior, usando o ClCr de 24 horas e a fórmula de Schwartz revisada para avaliação da função renal. Foi identificada uma prevalência de CRA de 67% em pelo menos uma ocasião durante um período de quatro dias após a admissão na UTI. (35)

## **2.5 Implementação de Diretrizes de Prática Clínica para o uso da Vancomicina**

Devido aos riscos inerentes ao uso da vancomicina já citados anteriormente, é recomendado o uso de “monitoramento de drogas terapêuticas” para minimizar o risco de nefrotoxicidade e garantir resultados terapêuticos bem-sucedidos.(38) Para melhorar a qualidade do monitoramento, indica-se o uso de diretrizes de prática clínica (DPC), a fim de aumentar a quantidade de concentrações apropriadas e tempo de uso. (39)

As DPCs são declarações que incluem recomendações destinadas a otimizar o atendimento ao paciente. Quando desenvolvidos de forma adequada, as DPCs de alta qualidade devem oferecer melhores resultados aos pacientes, reduzir riscos e

permitir atendimento clínico econômico. No entanto, muitas DPCs oferecem recomendações de baixa qualidade e altamente variáveis. (39)

Em revisão sistemática que avaliou as diretrizes disponíveis para monitoramento da vancomicina, Zhi-Kang Ye et al. concluíram que a qualidade geral das diretrizes existentes é moderada e necessitam de aperfeiçoamentos, especialmente no que diz respeito ao rigor do desenvolvimento e o envolvimento das partes interessadas. (39)

Do ponto de vista prático, a adoção das diretrizes com treinamento associado resulta em melhora significativa em curto prazo na padronização de doses de vancomicina e monitoramento, melhorando a aderência da equipe às diretrizes internacionais e nacionais. (8,40)

Em um estudo que avaliou o impacto das diretrizes de dosagens específicas em um hospital pediátrico, Miloslavsky et al relataram um aumento significativo na porcentagem de pacientes com concentração sérica de vale terapêutica inicial de 6,1% para 20,9% ( $P = 0,03$ ) entre os grupos pré e pós intervenção. Além disso, a porcentagem de pacientes com concentração de vale inicial entre 10 e 20  $\mu\text{g/mL}$  subiu de 8,2% para 40,3 % ( $P < 0,001$ ) entre os grupos pré e pós intervenção, respectivamente. Houve uma diminuição no tempo para alcançar a faixa terapêutica de 2,78 para 1,56 dias ( $P = 0,001$ ), sem alterar a toxicidade relacionada à vancomicina. (8)

Estudos que avaliam a aderência às DPCs e o efeito sobre os desfechos, incluindo níveis séricos de vancomicina, ainda são escassos na literatura, especialmente em crianças.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar o impacto de um protocolo de uso da vancomicina na prevalência de níveis séricos dentro do alvo terapêutico na primeira dosagem e ao longo dos primeiros 5 dias de tratamento, além do tempo necessário para atingir nível terapêutico.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- 1) Descrever as características do uso e monitorização da vancomicina;
- 2) Comparar as características demográficas e uso da vancomicina nos momentos pré e pós implementação do protocolo;
- 3) Avaliar a incidência de insuficiência renal aguda durante tratamento com vancomicina;
- 4) Avaliar a prevalência de infecção confirmada por *S. aureus* na população analisada.

#### **4. HIPÓTESE**

A vancomicina é uma droga amplamente utilizada para tratamento de infecções graves, mas seu uso é complicado devido às suas características farmacocinéticas, podendo ocasionar consequências deletérias quando usada de forma inadequada. A implementação de protocolo clínico para monitorização de uso da vancomicina permite otimizar o controle de uso e obter níveis séricos mais estáveis, tornando o tratamento mais seguro.

## 5. REFERÊNCIAS

1. FD. L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Microbiology. UpToDate. 2017.
2. Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 4th ed. Rio de Janeiro; 2010.
3. 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3).
4. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. In: 14th ed. Porto Alegre: AMGH; 2012.
5. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [Internet]. 29th ed. Vol. 8, Journal of Services Marketing. 2019. Available from: <http://www.emeraldinsight.com/doi/10.1108/08876049410065598>
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2020;10.0.
7. Rybak M, 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 Heal Pharm*. 2009;66(1):82–98.
8. 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* [Internet]. 2017;139(6):e20162423. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2016-2423>
9. Geerlof LM, Boucher J. Evaluation of Vancomycin Dosing and Corresponding Drug Concentrations in Pediatric Patients. *Hosp Pediatr*. 2014;4(6):342–7.
10. Blasco AC, Alfaro LA, Reinoso JC, Mestre MJG, Rodríguez-Gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: Herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):48–57.
11. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840–51.
12. Canut A, Isla A, Gascón AR, Betriu C, Gascón AR. Pharmacokinetic-

- pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline, and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2227–35.
13. Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL, Coralic Z, Benet LZ. Prediction of Vancomycin Pharmacodynamics in Children With Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Monte Carlo Simulation. *Clin Ther*. 2010;32(3):534–42.
  14. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of  $\beta$ -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17(3):479–501.
  15. 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.
  16. Rybak MJ, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller B, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society and the Society of Infectious Diseases. 2019;
  17. Jung Y, Song KH, Cho JE, Kim HS, Kim NH, Kim TS, et al. Area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio as a predictor of vancomycin treatment outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014;43(2):179–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.10.017>
  18. Lodise TP, Drusano GL, Zasowski E, Dihmess A, Lazariu V, Cosler L, et al. Vancomycin Exposure in Patients with MRSA Bloodstream Infections: How much is enough? Accepted. 2014;
  19. Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, Guglielmo BJ. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(5):398–402.
  20. 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.
  21. Rybak M, 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 Heal Pharm.* 2009;66(1):82–98.
22. Arfa P, Karimi A, Tabatabaei SR, 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.
  23. 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;19(1):240.
  24. Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL. Desired Vancomycin Trough Serum Concentration for Treating Invasive Methicillin-resistant Staphylococcal Infections. *Pediatr Infect Dis J [Internet].* 2013;32(10):1077–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0006454-201310000-00011>
  25. 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;38(12):1174–83.
  26. Le J, Ngu B, Bradley JS, Murray W, Nguyen A, Nguyen L, et al. Vancomycin monitoring in children using bayesian estimation. *Ther Drug Monit.* 2014;36(4):510–8.
  27. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734–44.
  28. Totapally BR, Machado J, Lee H, Paredes A, Raszynski A. Acute kidney injury during Vancomycin Therapy in critically ill children. *Pharmacotherapy.* 2013;33(6):598–602.
  29. Knoderer CA, Nichols KR, Lyon KC, Veverka MM, Wilson AC. Are elevated vancomycin serum trough concentrations achieved within the first 7 days of therapy associated with acute kidney injury in children? *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3(2):127–31.
  30. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, Deveikis A, Le J. Incidence

- and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr*. 2011;158(3):422–6.
31. Ray AS, Haikal A, Hammoud KA, Yu ASL. Vancomycin and the risk of AKI: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(12):2132–40.
  32. Cies JJ, Shankar V. Nephrotoxicity in patients with vancomycin trough concentrations of 15-20 µg/ml in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy*. 2013;33(4):392–400.
  33. Matson KL, Shaffer CL, Beck GL, Simonsen KA. Assessment of initial serum vancomycin trough concentrations and their association with initial empirical weight-based vancomycin dosing and development of nephrotoxicity in children: A multicenter retrospective study. *Pharmacotherapy*. 2015;35(3):337–43.
  34. Feiten H dos S, Okumura LM, Martinbiancho JK, Andreolio C, da Rocha TS, Antonacci Carvalho PR, et al. Vancomycin-associated Nephrotoxicity and Risk Factors in Critically Ill Children Without Preexisting Renal Injury. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(9):934–8.
  35. Van Der Heggen T, Dhont E, Peperstraete H, Delanghe JR, Vande Walle J, De Paepe P, et al. Augmented renal clearance: a common condition in critically ill children. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(6):1099–106.
  36. Avedissian SN, Bradley E, Zhang D, Bradley JS, Nazer LH, Tran TM, et al. Augmented Renal Clearance Using Population-Based Pharmacokinetic Modeling in Critically Ill Pediatric Patients. *Pediatr Crit Care Med [Internet]*. 2017;1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00130478-900000000-98622>
  37. Hirai K, Ishii H, Shimoshikiyo T, Shimomura T, Tsuji D, Inoue K, et al. Augmented renal clearance in patients with febrile neutropenia is associated with increased risk for subtherapeutic concentrations of vancomycin. *Ther Drug Monit*. 2016;38(6):706–10.
  38. Ye ZK, Tang HL, Zhai S Di. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(10).
  39. Ye ZK, Li C, Zhai S Di. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. *PLoS One*. 2014;9(6).
  40. Swartling M, Gupta R, Dudas V, Guglielmo BJ. Short term impact of guidelines

- on vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(2):282–5.
41. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int [Internet]*. 2007;71(10):1028–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002231>
  42. Durham SH, Simmons ML, Mulherin DW, Foland JA. An evaluation of vancomycin dosing for complicated infections in pediatric patients. *Hosp Pediatr*. 2015;5(5):276–81.
  43. Madigan T, Sieve RM, Graner KK, Banerjee R. The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients. *Pharmacotherapy*. 2013;33(12):1264–72.
  44. Hwang D, Chiu NC, Chang L, Peng CC, Huang DTN, Huang FY, et al. Vancomycin dosing and target attainment in children. *J Microbiol Immunol Infect [Internet]*. 2017;50(4):494–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.027>
  45. Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari AC. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY program (2005-2008). *Brazilian J Infect Dis*. 2009;13(2):90–8.
  46. Silveira ACO, Cunha GR, Caierão J, de Cordova CM, d’Azevedo PA. MRSA from Santa Catarina State, Southern Brazil: Intriguing epidemiological differences compared to other Brazilian regions. *Brazilian J Infect Dis*. 2015;19(4):384–9.

## 6. ARTIGO CIENTÍFICO

### **Impact of the Implementation of a Vancomycin Protocol on Trough Serum Vancomycin Concentrations in a Pediatric Intensive Care Unit**

A ser submetido ao periódico: The Pediatric Infectious Disease Journal

Raíssa Queiroz Rezende, MD<sup>1</sup>; Cícero Armídio Gomes Dias, PhD<sup>2</sup>; Claudia Pires Ricachinevsky, MD<sup>1</sup>; João Paulo de Lucena Capelari, MD<sup>3</sup>.

1. Pediatric Intensive Care Unit, Hospital da Criança Santo Antônio, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brazil.
2. Department of Basic Health Sciences, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Brazil.
3. Hospital da Criança Santo Antônio, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Brazil.

#### Abstract

Background: Vancomycin is a widely used antibiotic in pediatric intensive care whose safe and effective use is challenging. This study aimed to assess the impact of a vancomycin protocol on trough serum concentrations. Methods: A retrospective, quasi-experimental study, including patients under 18 years old in intensive care who received vancomycin for at least 5 days. Patients were divided into 2 groups: before and after a protocol with initial vancomycin doses, target serum levels, and dose adjustments. We compared their characteristics, ability to achieve target serum levels, and vancomycin levels over time. Results: Each group contained 65 patients who were predominantly infants, male, and had heart disease as the main reason for hospitalization. Only 29.2% of the patients had pre-treatment cultures for germ identification, and 1.5% had a methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* identification. Regarding the first serum levels, 10.8% of patients in the pre-protocol group achieved the 15–20 µg/mL target vs 21.5% in the post-protocol group ( $p = 0.153$ ), whereas during the first 5 days of treatment this proportion significantly increased from 52.3% to 73.8% ( $p = 0.018$ ). Serum levels reacted similarly between

groups ( $p = 0.561$ ), with greater stability in the year after protocol implementation: We observed a difference of  $8.9 \mu\text{g/mL}$  between the first and fifth levels (95% confidence interval [CI]  $-3.1$ – $21$ ) pre-protocol vs  $0.4 \mu\text{g/mL}$  (95% CI  $-6.1$ – $6.9$ ) post-protocol ( $p = 0.175$ ). Conclusions: Reaching adequate trough vancomycin concentrations in critically ill pediatric patients remains a challenge, and clinical practice protocols allow better dose adjustment and control.

## Introduction

Vancomycin is the mainstay in the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). The relationship between the area under the total drug exposure curve and the minimum inhibitory concentration for a microorganism (AUC/MIC) best predicts vancomycin activity and must reach a minimum value of  $400 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$  to ensure effectiveness in the treatment of severe MRSA infections (4).

However, due to the impossibility of the routine calculation of the AUC/MIC ratio in clinical practice, trough serum vancomycin concentrations are the most accurate and practical method used to guide vancomycin dosage on a daily basis. Based on currently available data, minimum vancomycin concentrations of  $15$ – $20 \mu\text{g/mL}$  are required for effectively treating severe infections and are also an accepted target for the pediatric population (3).

Despite the existence of international guidelines that safely guide the use of vancomycin in adults and children, (3,21) significant divergences and inconsistent dosing practices still occur, as well as frequent initial subtherapeutic doses and long intervals for patients to reach therapeutic levels. For many prescribers, the fear of causing kidney injury overrides the concern of underdosing patients. (8)

When evaluating doses and serum levels of pediatric patients, Geerlof et al. found vast differences in all age groups. Initial vancomycin doses ranged from  $19.5 \text{ mg/kg}$  to  $82 \text{ mg/kg}$  per day, and minimum initial concentrations went from  $1.2 \mu\text{g/mL}$  to  $34.8 \mu\text{g/mL}$  (7). According to these findings, Miloslavsky et al. described significant heterogeneity in the prescribed doses and intervals, with a general trend of higher total daily doses resulting in higher average minimum concentrations (8). However, few studies have evaluated doses and serum levels in the context of the use of guidelines in the treatment of pediatric patients.

We conducted this study to evaluate the impact of a vancomycin protocol on patients' trough serum vancomycin concentrations. Our main objectives were to compare 2 distinct periods — before and after using the protocol — regarding the prevalence of serum levels within the therapeutic target at first dose and over the first 5 days of treatment, as well as the time required for reaching a therapeutic level.

## Methods

This was a retrospective, quasi-experimental study which included patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of Hospital da Criança Santo Antônio in Porto Alegre, Brazil. This is a quaternary hospital with 40 PICU beds that provides care for patients aged up to 18 years with highly complex pathologies, including congenital heart disease and organ transplants.

In July 2017, a vancomycin protocol was elaborated based on the latest available evidence and according to the reality of the service. Before the implementation of this protocol, dose adjustments were defined by the staff. The protocol suggested an initial vancomycin dose of 15 mg/kg every 6 hours, except in cases of probable sepsis by *S. aureus* (documented skin lesion or blood cultures with bacterioscopic indication of gram-positive cocci in clusters); in this case, the dose should be of 20 mg/kg every 6 hours. Adjustment of initial doses could be necessary in case of premature newborns or patients starting treatment with an altered glomerular filtration rate. The target serum concentration for severe infections was defined as 15–20 µg/mL, collected at most 1 hour before the fourth dose. Daily monitoring was indicated for patients in the PICU. In case of supra or subtherapeutic levels at the first measurement, subsequent dose adjustments were established according to the hospital protocol in order to reach the target serum level (Annex 1).

The study evaluated patients in two distinct phases: before and after protocol implementation. We defined the samples by convenience, and patients were selected consecutively from January 1, 2016 (for analysis before protocol implementation) and from January 1, 2018 (for analysis after protocol implementation) until reaching N = 65 in each group. The number of patients was determined through sample calculation according to Miloslavsky et al. (8) to find a reduction in the time needed for reaching a therapeutic serum vancomycin level from 2.78 days to 1.56 days before and after intervention, respectively, with 90% power and 5% significance (minimum of 28

patients in each group). We also sought an increase in the percentage of patients with adequate serum levels in the first measurement from 6.1% to 20.9%, with 80% power and 5% significance (minimum of 65 patients in each group).

We included patients aged up to 18 years, who first received vancomycin in the PICU and whose treatment lasted for at least 5 days (for characterizing treatment and not prophylactic use). Patients with cystic fibrosis, who received aminoglycosides along with vancomycin, and who had incomplete data compromising the analysis were excluded.

For assessing renal function, creatinine clearance was estimated using the Schwartz formula (height in cm x K / serum creatinine, where K = 0.413) before treatment with vancomycin and was compared to the estimated creatinine clearance immediately after the antibiotic cycle. After calculation, we classified our results according to the “Pediatric risk, injury, failure, loss, end stage renal disease” criteria for kidney injury or failure (41).

#### Statistical analysis

We expressed continuous variables as medians and interquartile ranges (IQR). Categorical variables were reported as absolute frequencies and percentages. For continuous variables, Shapiro-Wilk normality tests were applied. We compared continuous variables of the 2 periods (2016 and 2018) using the Mann-Whitney test and categorical variables using the  $\chi^2$  test.

The first 5 trough vancomycin concentrations collected during treatment were analyzed according to the service protocol (first assessment of minimum serum concentration collected up to 1 hour before the fourth dose and evaluation of dose adjustments collected up to 1 hour before the fourth adjusted dose).

We applied the generalized estimation equation model with Bonferroni adjustment to assess the behavior of serum levels over time, in each period. Due to the asymmetry of serum vancomycin levels, the gamma model was used. A Kaplan-Meier curve was constructed for each group to assess the probability of reaching target concentration; curves were compared with each other using the Log-Rank test.

Data analysis was performed using the SPSS software version 25.0.

This study was approved by the Ethics and Research Committee of Hospital da Criança Santo Antônio under No. 2971369.

## Results

The study included 130 patients (65 in the 2016 group and 65 in the 2018 group) and a total of 657 trough vancomycin concentration results (280 measurements in the 2016 group and 377 in the 2018 group). We excluded 39 of the 104 initially eligible patients in 2016 — 34 for vancomycin treatments of less than 5 days, 3 for lack of data that compromised the analysis, 1 for concomitant treatment with an aminoglycoside, and 1 due to diagnosis of cystic fibrosis. Out of the 128 initially eligible patients in 2018, 63 were excluded: 59 for vancomycin treatment of less than 5 days, 1 for lack of data that compromised the analysis, and 3 for concomitant treatment with an aminoglycoside.

The characteristics of both groups were comparable, with a predominance of infants and boys. These are described in Table 1. The most common reason for hospitalization was cardiac disease. At least 1 microorganism was identified in 38/130 patients (29.2%), and the remaining cases were characterized by empirical treatment. Among the identified germs, only 1 case in each group (5.3% of the 38 germs identified in both groups) was of MRSA. Most sources of infection in both groups were respiratory, followed by bloodstream infections.

The height of 117/130 patients was available for this study. The height of the other 13 patients was estimated through the following regression analysis:  $\text{height} = 48.61 + 2.516 * \text{weight}$ , since weight was strongly correlated with height ( $r = 0.97$ ,  $p < 0.001$ ). Serum creatinine levels were available for 51/65 and 47/65 patients in the 2016 and 2018 groups, respectively, thus the estimated creatinine clearance was calculated only for 98 of the 130 patients included in this survey.

In the pre-protocol group, among 51 analyzed patients, 4 (7.8%) developed renal injury and 13 (25.5%) developed renal failure. In the post-protocol group, among 47 patients, 3 (6.4%) developed renal injury and 8 (17%) developed renal failure. The difference between groups was not statistically significant, with  $p = 0.71$  and  $p = 0.41$  for renal injury and failure, respectively. Among the 65 patients analyzed in each group, 13.8% of those in the pre-protocol group required renal replacement therapy vs 12.3% in the post-protocol group ( $p = 1.00$ ). Out of those who required renal replacement therapy, peritoneal dialysis was the method of choice in 88.2% of cases, followed by continuous veno-venous hemodiafiltration (11.8%).

Table 1 – Characteristics of patients in the pre- and post-protocol groups.

	<b>Pre-protocol 2016 (N = 65)</b>	<b>Post-protocol 2018 (N = 65)</b>	<b>p</b>
<b>Age, months, median (IQR)</b>	7 (1.5–21.5)	9 (3–31)	0.57 <sup>a</sup>
<b>Sex, n (%)</b>			0.10 <sup>b</sup>
<b>Male</b>	34 (52.3%)	44 (67.7%)	
<b>Female</b>	31 (47.7%)	21 (32.3%)	
<b>Weight, kg, median (IQR)</b>	6,5 (3.6–9.5)	6,8 (3.7–12.7)	0.65 <sup>a</sup>
<b>Length of stay, days, median (IQR)</b>	16 (9.5–35)	19 (9–35.5)	0.53 <sup>a</sup>
<b>Duration of therapy, days, median (IQR)</b>	9 (7.0–1.0)	10 (7–11.5)	0.67 <sup>a</sup>
<b>PIM-2, %, median (IQR)</b>	4.5 (1.5–8.6)	6.6 (2.8–10.8)	0.17 <sup>a</sup>
<b>Cause of PICU admission, N, %</b>	34 (52.3%)	48 (7.8%)	
<b>Cardiac disease</b>	8 (12.3%)	2 (3.1%)	
<b>Respiratory disease</b>	2 (3.11%)	7 (10.8%)	
<b>Neurologic disease</b>	6 (9.2%)	3 (4.6%)	
<b>Infectious disease</b>	4 (6.2%)	1 (1.5%)	
<b>Organ transplant</b>	3 (4.6%)	1 (1.5%)	
<b>Oncological disease</b>	6 (9.2%)	2 (3.1%)	
<b>Non-cardiac surgery</b>	2 (3.1%)	0 (0%)	
<b>Gastrointestinal/liver disease</b>	0 (0%)	1 (1.5%)	
<b>Others</b>			
<b>Renal replacement therapy, n (%)</b>	9 (13.8%)	8 (12.3%)	1.00 <sup>b</sup>
<b>Bacterial culture identification, n (%)</b>	22 (33.8%)	16 (24.6%)	0.33 <sup>b</sup>
<b>MRSA</b>	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1.00 <sup>b</sup>
<b>Outcome, n (%)</b>			0.23 <sup>b</sup>
<b>Discharge</b>	46 (70.8%)	52 (80%)	

<b>Death</b>	19 (29.2%)	12 (18.5%)
<b>Hospital transfer</b>	0 (0%)	1 (1.5%)

<sup>a</sup> = Mann-Whitney Test

<sup>b</sup> =  $\chi^2$  test

IQR: interquartile range; PIM-2: pediatric index of mortality; PICU: pediatric intensive care unit; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

The proportion of patients who reached the target serum level during the first 5 days of treatment significantly increased from 34/65 patients (52.3%) in the pre-protocol group to 48/65 patients (73.8%) in the post-protocol group ( $p = 0.018$ ). Patients with initial trough vancomycin concentrations between 15 and 20  $\mu\text{g/mL}$  totaled 10.8% in the pre-protocol group vs 21.5% in the post-protocol group ( $p = 0.153$ ).

The median time for reaching a therapeutic serum level between 15 and 20  $\mu\text{g/mL}$  was 2 days in both groups (pre-protocol IQR 2.0–4.5; post-protocol IQR 1.0–4.2;  $p = 0.98$ ).

The behavior of the first 5 serum vancomycin levels of each patient was analyzed through a generalized estimation equation analysis. Serum levels reacted similarly between groups ( $p = 0.561$ ). We observed a smaller oscillation between assessments in the year after protocol implementation when compared to the pre-protocol group, with a difference between the first and fifth levels of 8.9  $\mu\text{g/mL}$  (95% CI -3.1 to 21) in the pre-protocol group and 0.4  $\mu\text{g/mL}$  (95% CI -6.1 to 6.9) in the post-protocol group ( $p = 0.175$ ) (Table 2 and Graph 1).

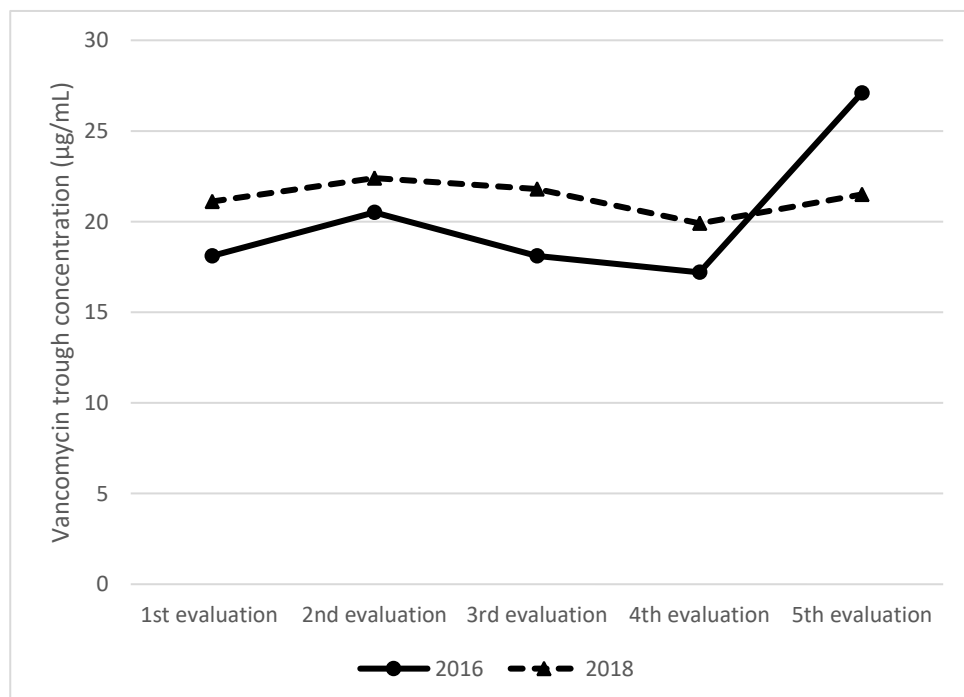
Table 2 – Assessment of trough vancomycin concentration over time in the pre- and post-protocol groups.

<b>Variables</b>	<b>Pre- protocol 2016 Mean (<math>\mu\text{g/mL}</math>) <math>\pm</math> SE</b>	<b>Post- protocol 2018 Mean (<math>\mu\text{g/mL}</math>) <math>\pm</math> SE</b>	<b>Variation (95% CI)</b>	<b>p</b>	<b>Interaction effect (p)</b>
<b>Trough concentration</b>					0.561

<b>1<sup>st</sup> evaluation</b>	18.1 ± 1.3 (n = 65)	21.1 ± 2.0 (n = 65)	-3,0 (-7.6–1.7)	0.208
<b>2<sup>nd</sup> evaluation</b>	20.5 ± 1.5 (n = 62)	22.4 ± 1.3 (n = 64)	-1,9 (-5.8–2.0)	0.344
<b>3<sup>rd</sup> evaluation</b>	18.1 ± 1.1 (n = 57)	21.8 ± 2.3 (n = 60)	-3,6 (-8.6–1.3)	0.153
<b>4<sup>th</sup> evaluation</b>	17.2 ± 1.3 (n = 37)	19.9 ± 1.9 (n = 53)	-2,7 (-7.1–1.7)	0.223
<b>5<sup>th</sup> evaluation</b>	27.1 ± 5.9 (n = 24)	21.5 ± 2.4 (n = 43)	5,6 (-6.9–18.0)	0.383
<b>Variation (1<sup>st</sup>– 5<sup>th</sup>)</b>	8.9 (-3.1–21.0)	0.4 (-6.1–6.9)	-	0.175
<b>95 CI%</b>				

SE: standard error; CI: confidence interval.

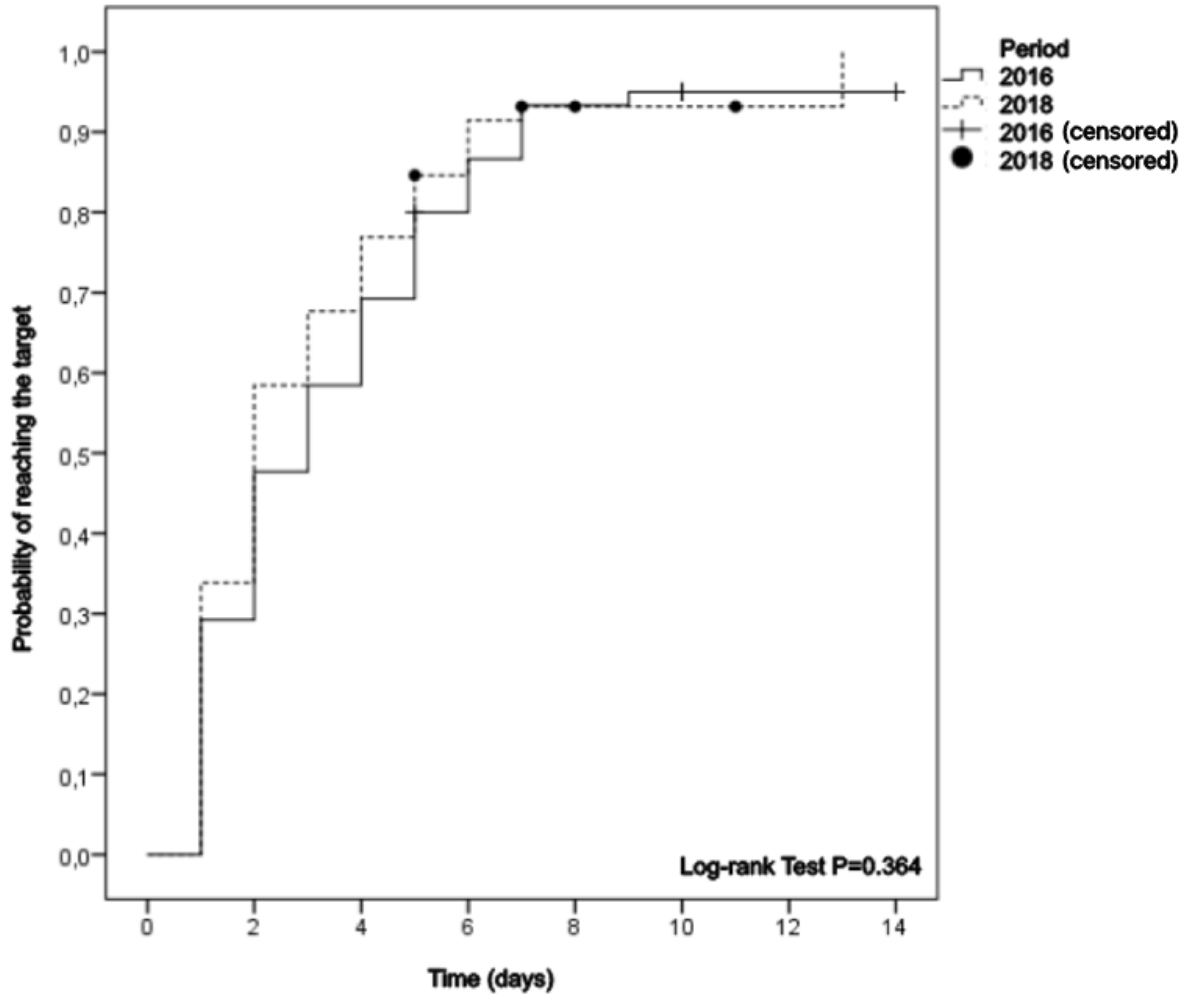
Graph 1 – Trough vancomycin concentration over time in the pre- and post-protocol groups (evaluated in 2016 and 2018, respectively).



A Kaplan-Meier curve was built to assess the probability of reaching the target serum level in each evaluated year; results were compared using the Log-Rank test

and no statistically significant difference was observed between curves ( $p = 0.364$ ) (Figure 2).

Figure 2 – Probability of reaching the target serum vancomycin level in 2016 and 2018.



Year	Probability of reaching the target (%)								
	Evaluation	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	4 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>	8 <sup>th</sup>	10 <sup>th</sup>	15 <sup>th</sup>
2016		29.2	47.7	58.5	69.2	80.0	93.3	95.0	95.0
2018		33.8	58.5	67.7	76.9	84.6	93.2	93.2	100

## Discussion

Our study found an increase in the number of patients with serum vancomycin levels within the target range during the first five days of treatment: 52.3% in the pre-protocol group and 73.8% in the post-protocol group ( $p = 0.018$ ). However, no

significant difference was observed between the number of patients who achieved the target levels in the first assessment in the pre- and post-protocol groups (10.8% vs 21.5%,  $p = 0.153$ ). In an initiative to improve the quality of care, Miloslavsky et al. also reported a significant increase (from 6.1% to 20.9%,  $p = 0.03$ ) in the proportion of patients with an initial minimum therapeutic serum concentration when comparing groups pre- and post-intervention. However, there was no significant improvement in the number of patients who achieved therapeutic serum levels throughout the treatment (36.7% vs 46.3%,  $p = 0.4$ ) (8).

Even with the substantial improvement in results after the institution of the vancomycin protocol, the percentages of target serum concentrations remained suboptimal, reaffirming the difficulty of achieving adequate serum levels with the established initial doses (as previously revealed by other studies) (8,22,23,42–44). Moreover, although monitoring the use of vancomycin through serum concentrations is a practical and quick method, it is not ideal. Due to its pharmacodynamic characteristics, the effectiveness of vancomycin is best predicted by the AUC/MIC ratio. The AUC estimate can be calculated using pharmacokinetic equations (requires the determination of at least 2 vancomycin levels and is a static estimate of the AUC) or, preferably, by using Bayesian software (requires software purchase and additional training). The latter alternative has multiple advantages due to the possibility of incorporating age, weight, renal function, and vancomycin clearance into the calculation of the initial dose and adjustments (16,25).

When analyzing the behavior of the first 5 vancomycin assessments for each patient in our study, both groups reacted similarly. However, a greater stability between levels was observed in the post-protocol assessments, with a variation of only 0.4  $\mu\text{g/mL}$  between the first and fifth measurements in comparison to 8.9  $\mu\text{g/mL}$  in the pre-protocol group ( $p = 0.175$ ). Despite the well-established initial dose guidelines, there is no description in the literature of the ideal method for performing vancomycin dose adjustments in case of off-target levels without the use of software. Therefore, based on the experience of our service, a flowchart of dose adjustments according to the obtained vancomycin levels was included in the protocol; this was probably the reason for the greater stability between measurements. It is known that the adoption of clinical practice guidelines results in significant short-term improvements in the standardization and monitoring of vancomycin doses, improving the team's adherence to international and national guidelines (40).

Although our sample contained patients who underwent prolonged treatments with several measurements of vancomycin serum levels, only the first 5 levels were analyzed in order to reduce the amount of missing data since all patients included in this study had at least 5 days of vancomycin treatment.

Vancomycin-related kidney injury is a concern that haunts the use of this antibiotic. There are several definitions of vancomycin-associated acute kidney injury described in the literature, of which the most widely used is determined as an increase in serum creatinine of  $> 0.5$  mg/dL, a 50% increase over the baseline in 2 or 3 consecutive daily measurements, or a 50% reduction in creatinine clearance from baseline on 2 consecutive days in the absence of any other defined reason (16,21). In our study, renal injury associated with vancomycin was not calculated based on the available criteria because since this is a retrospective study, there were no daily serum creatinine data available for all included patients. Therefore, we calculated the estimated creatinine clearance before and after the vancomycin treatment cycle.

The incidence of renal injury related to vancomycin is variable in the literature. In essence, rates of 5% to 43% were found among the studies included in the meta-analysis by Van Hal et al. (27). Pediatric studies show a smaller variation, with an incidence of 11% to 19% (28–30). The incidence observed in both our groups was within the range described by the literature (33.3% in the 2016 group and 23.4% in the 2018 group). Due to the retrospective design of our study, we were not able to assess the recovery of renal function in these patients due to lack of data in the medical records. However, the literature shows that vancomycin-induced nephrotoxicity is reversible in the vast majority of cases (27,28,32,34).

It is important to note that 70% of patients undergoing treatment with vancomycin in our sample did not have isolated cultures collected at the beginning of treatment, and among patients with positive cultures, only one MRSA strain was isolated in each group. In a Brazilian surveillance study, *S. aureus* was the main agent of bloodstream infections and infections of the skin and soft tissue (20.2% and 28.1%, respectively), and the second most common agent in pneumonia in hospitalized patients (24.9%). Approximately 30% of these *S. aureus* strains were resistant to methicillin (45). However, in a study performed in the South region of Brazil, the rates of MRSA isolation were between 4% and 8% of all *S. aureus* isolates and less than 2% for nosocomial isolates (46). Thus, the real need for the extensive use of

vancomycin in empirical treatments of sepsis is questionable, and our data indicate the overuse of this antibiotic.

Our study has limitations due to its retrospective, quasi-experimental single-centered design and the predominance of cardiac patients in the studied population. Furthermore, we believe that changes in the practices of vancomycin use were already being implemented before the protocol because of recent evidence on the theme, so the difference between periods was not more significant.

## Conclusion

Reaching adequate trough vancomycin concentrations in critically ill patients remains a challenge in pediatrics, and the use of clinical practice guidelines and protocols can optimize results. The implementation of a vancomycin protocol made it possible to optimize serum levels within the target range quickly, safely, and cheaply, despite the unavailability of monitoring technologies.

Our results indicate that discussing the excessive and prolonged use of vancomycin in empirical treatments is essential, given the challenges of the use of this drug coupled with the low incidence of confirmed MRSA infections in our population.

## References

1. FD. L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Microbiology. UpToDate. 2017.
2. Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 4th ed. Rio de Janeiro; 2010.
3. 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3).
4. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. In: 14th ed. Porto Alegre: AMGH; 2012.
5. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [Internet]. 29th ed. Vol. 8, Journal of Services Marketing. 2019. Available from: <http://www.emeraldinsight.com/doi/10.1108/08876049410065598>

6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2020;10.0.
7. Rybak M, 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 Heal Pharm*. 2009;66(1):82–98.
8. 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* [Internet]. 2017;139(6):e20162423. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2016-2423>
9. Geerlof LM, Boucher J. Evaluation of Vancomycin Dosing and Corresponding Drug Concentrations in Pediatric Patients. *Hosp Pediatr*. 2014;4(6):342–7.
10. Blasco AC, Alfaro LA, Reinoso JC, Mestre MJG, Rodríguez-Gascón A. Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: Herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(1):48–57.
11. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840–51.
12. Canut A, Isla A, Gascón AR, Betriu C, Gascón AR. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline, and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2227–35.
13. Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL, Coralic Z, Benet LZ. Prediction of Vancomycin Pharmacodynamics in Children With Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Monte Carlo Simulation. *Clin Ther*. 2010;32(3):534–42.
14. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of  $\beta$ -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17(3):479–501.
15. 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.
16. Rybak MJ, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller B, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and

- review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society and the Society of Infectious Diseases. 2019;
17. Jung Y, Song KH, Cho JE, Kim HS, Kim NH, Kim TS, et al. Area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio as a predictor of vancomycin treatment outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014;43(2):179–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.10.017>
  18. Lodise TP, Drusano GL, Zasowski E, Dihmess A, Lazariu V, Cosler L, et al. Vancomycin Exposure in Patients with MRSA Bloodstream Infections: How much is enough? Accepted. 2014;
  19. Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, Guglielmo BJ. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(5):398–402.
  20. 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.
  21. Rybak M, 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 Heal Pharm*. 2009;66(1):82–98.
  22. Arfa P, Karimi A, Tabatabaei SR, 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.
  23. 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;19(1):240.
  24. Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL. Desired Vancomycin Trough Serum Concentration for Treating Invasive Methicillin-resistant *Staphylococcal* Infections. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013;32(10):1077–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0006454-201310000-00011>

25. 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;38(12):1174–83.
26. Le J, Ngu B, Bradley JS, Murray W, Nguyen A, Nguyen L, et al. Vancomycin monitoring in children using bayesian estimation. *Ther Drug Monit*. 2014;36(4):510–8.
27. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(2):734–44.
28. Totapally BR, Machado J, Lee H, Paredes A, Raszynski A. Acute kidney injury during Vancomycin Therapy in critically ill children. *Pharmacotherapy*. 2013;33(6):598–602.
29. Knoderer CA, Nichols KR, Lyon KC, Veverka MM, Wilson AC. Are elevated vancomycin serum trough concentrations achieved within the first 7 days of therapy associated with acute kidney injury in children? *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(2):127–31.
30. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, Deveikis A, Le J. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr*. 2011;158(3):422–6.
31. Ray AS, Haikal A, Hammoud KA, Yu ASL. Vancomycin and the risk of AKI: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(12):2132–40.
32. Cies JJ, Shankar V. Nephrotoxicity in patients with vancomycin trough concentrations of 15-20 µg/ml in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy*. 2013;33(4):392–400.
33. Matson KL, Shaffer CL, Beck GL, Simonsen KA. Assessment of initial serum vancomycin trough concentrations and their association with initial empirical weight-based vancomycin dosing and development of nephrotoxicity in children: A multicenter retrospective study. *Pharmacotherapy*. 2015;35(3):337–43.
34. Feiten H dos S, Okumura LM, Martinbiancho JK, Andreolio C, da Rocha TS, Antonacci Carvalho PR, et al. Vancomycin-associated Nephrotoxicity and Risk

- Factors in Critically Ill Children Without Preexisting Renal Injury. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(9):934–8.
35. Van Der Heggen T, Dhont E, Peperstraete H, Delanghe JR, Vande Walle J, De Paepe P, et al. Augmented renal clearance: a common condition in critically ill children. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(6):1099–106.
  36. Avedissian SN, Bradley E, Zhang D, Bradley JS, Nazer LH, Tran TM, et al. Augmented Renal Clearance Using Population-Based Pharmacokinetic Modeling in Critically Ill Pediatric Patients. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2017;1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00130478-900000000-98622>
  37. Hirai K, Ishii H, Shimoshikiyo T, Shimomura T, Tsuji D, Inoue K, et al. Augmented renal clearance in patients with febrile neutropenia is associated with increased risk for subtherapeutic concentrations of vancomycin. *Ther Drug Monit*. 2016;38(6):706–10.
  38. Ye ZK, Tang HL, Zhai S Di. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(10).
  39. Ye ZK, Li C, Zhai S Di. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. *PLoS One*. 2014;9(6).
  40. Swartling M, Gupta R, Dudas V, Guglielmo BJ. Short term impact of guidelines on vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(2):282–5.
  41. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* [Internet]. 2007;71(10):1028–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002231>
  42. Durham SH, Simmons ML, Mulherin DW, Foland JA. An evaluation of vancomycin dosing for complicated infections in pediatric patients. *Hosp Pediatr*. 2015;5(5):276–81.
  43. Madigan T, Sieve RM, Graner KK, Banerjee R. The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients. *Pharmacotherapy*. 2013;33(12):1264–72.
  44. Hwang D, Chiu NC, Chang L, Peng CC, Huang DTN, Huang FY, et al. Vancomycin dosing and target attainment in children. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2017;50(4):494–9. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.027>

45. Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari AC. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY program (2005-2008). *Brazilian J Infect Dis.* 2009;13(2):90–8.
46. Silveira ACO, Cunha GR, Caierão J, de Cordova CM, d’Azevedo PA. MRSA from Santa Catarina State, Southern Brazil: Intriguing epidemiological differences compared to other Brazilian regions. *Brazilian J Infect Dis.* 2015;19(4):384–9.

## Annex 1 – Institutional Vancomycin Protocol (2017)

### Initial dose:

- 15 mg/kg/dose q6h.
- 20 mg/kg/dose q6h in severe cases of probable sepsis by *Staphylococcus aureus* (documented skin lesion or blood cultures with bacterioscopic indication of gram-positive cocci in clusters).

### Monitoring:

- Monitoring by trough serum concentration collected at most 1 hour before the fourth dose.
- In case of long administration intervals (q12h or q24h), trough serum concentration should be measured once a day.
- Stable patients: every 3 days.
- Unstable patients: daily.

### Target level:

- Mild and moderate infections: 10–15 µg/mL.
- Severe infections: 15–20 µg/mL (bacteremia, endocarditis, osteomyelitis, meningitis, pneumonia, severe skin and soft tissue infections, documented MRSA infections).

Dose adjustment:

<b>Trough serum concentration (µg/mL)</b>	<b>Type of infection</b>	<b>Daily dose (mg/kg/day)</b>	<b>Dose adjustment</b>
<b>&lt; 10</b>	Any	$\geq 60$	Increase 20 mg/kg/day
		$< 60$	Reduce administration interval
<b>10–14</b>	Mild/moderate	Any dose	Maintain dose
	Severe	$\geq 60$	Increase 10 mg/kg/day
		$< 60$	Reduce administration interval
<b>15–20</b>	Any	Any dose	Maintain dose
<b>21–25</b>	Any	$> 60$	Reduce 10 mg/kg/day
		$\leq 60$	Increase administration interval
<b>26–30</b>	Any	$> 60$	Suspend 1 dose and reduce 10mg/kg/day
		$\leq 60$	Suspend 1 dose and increase administration interval
<b>31–40</b>	Any	$> 60$	Suspend 2 doses and restart on the third dose with the original interval, reducing the dose in 20mg/kg/day
		$\leq 60$	Suspend 2 doses and restart on the third dose with the original interval, increasing the administration interval
<b>&gt; 40</b>	Any	Any dose	Collect new trough serum concentration after 12 hours,



- > 14 days q8h.
- GA 37–44 weeks: 0–7 days q12h.
  - > 7 days q8h.
- GA > 45 weeks: all ages q6h.

#### Renal function assessment:

- Measure baseline creatinine (Cr) on the first day of treatment and repeat every 3–5 days.
- If supratherapeutic trough serum concentration, repeat Cr and in case of elevation, increase the verification frequency.
- Doses according to Cr clearance:
  - Clearance 30–50 mL/min: 15 mg/kg q12h.
  - Clearance 10–29 mL/min: 15 mg/kg q18h or q24h.
  - Clearance < 10 mL/min: 15 mg/kg and interval defined according to trough serum concentration.
- Peritoneal dialysis: 15 mg/kg/dose and interval defined according to trough serum concentration.
- Continuous hemodialysis: 15 mg/kg q12h, monitoring trough serum concentration.
- Intermittent hemodialysis: 15 mg/kg and interval defined according to trough serum concentration.
- High-flux intermittent hemodialysis: dose trough serum concentration before hemodialysis and administer vancomycin after hemodialysis.

#### Ototoxicity:

- Investigation is not indicated in patients receiving vancomycin monotherapy.
- Investigation indicated in patients concomitantly receiving other ototoxic drugs (eg, aminoglycosides).

#### Red Man Syndrome

- Prevention: administration at a rate not exceeding 10 mg/min.
- Associated drugs: Mast cells are more easily activated when vancomycin is administered in combination with other drugs (eg, opioids, contrast, succinylcholine, barbiturates, ciprofloxacin).
- Premedication (antihistamines): indicated in cases requiring an infusion at a higher rate than recommended.
- Management of severe cases: diphenhydramine, ranitidine, hydration.

## References

1. LIU, C. *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. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3).
2. BALCH, A. H. *et al.* Pediatric vancomycin dosing: Trends over time and the impact of therapeutic drug monitoring. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(2):212–20.
3. KISHK, O. A. *et al.* Vancomycin AUC/MIC and corresponding troughs in a pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017;22(1):41–7.
4. MILOSLAVSKY, M. *et al.* The impact of pediatric-specific vancomycin dosing guidelines: a quality improvement initiative. *Pediatrics.* 2017;139(6):e20162423.
5. KIM, D. I. L. *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin according to initial dosing regimen in pediatric patients. *Korean J Pediatr.* 2010;53(12):1000–5.
6. ARFA, P. *et al.* A prospective study to assess vancomycin serum concentrations in pediatric patients with current dosing guidelines. *Iran J Pharm Res.* 2016;15(1):341–6.
7. DURHAM, S. H. *et al.* An evaluation of vancomycin dosing for complicated infections in pediatric patients. *Hosp Pediatr.* 2015;5(5):276–81.
8. GEERLOF, L. M.; BOUCHER, J. Evaluation of vancomycin dosing and corresponding drug concentrations in pediatric patients. *Hosp Pediatr.* 2014;4(6):342–7.
9. MATSON, K. L. *et al.* Assessment of initial serum vancomycin trough concentrations and their association with initial empirical weight-based vancomycin dosing and development of nephrotoxicity in children: A multicenter retrospective study. *Pharmacotherapy.* 2015;35(3):337–43.

10. HOANG, J. *et al.* Achieving therapeutic vancomycin levels in pediatric patients. *Can J Hosp Pharm.* 2014;67(6):416–22.
11. MADIGAN, T. *et al.* The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients. *Pharmacotherapy.* 2013;33(12):1264–72.
12. GORDON, C. L. *et al.* Trough concentrations of vancomycin. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(12):1269–71.
13. HWANG, D. *et al.* Vancomycin dosing and target attainment in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;6–11.

## ANEXOS

### Anexo 1 – Protocolo institucional para o uso de vancomicina

#### 34. Vancomicina



Raíssa Queiroz Rezende, Simone Feres Damian Ortigara, Cláudia Pires Ricachinevsky

##### Dose inicial

- 1g VO q12h por 14 dias
- 1g VO q12h por 14 dias em pacientes com função renal comprometida (Cl<sub>CR</sub> < 30 mL/min) ou em pacientes com peso corporal < 40 kg. Avaliar função renal e peso corporal durante o tratamento.

##### Monitorização

- + Monitorizar função renal (Cl<sub>CR</sub>) e função hepática (transaminases) durante o tratamento.
- Monitorizar função renal (Cl<sub>CR</sub>) e função hepática (transaminases) durante o tratamento em pacientes com função renal comprometida (Cl<sub>CR</sub> < 30 mL/min) ou em pacientes com peso corporal < 40 kg.
- Monitorizar função renal (Cl<sub>CR</sub>) e função hepática (transaminases) durante o tratamento em pacientes com função renal comprometida (Cl<sub>CR</sub> < 30 mL/min) ou em pacientes com peso corporal < 40 kg.
- Monitorizar função renal (Cl<sub>CR</sub>) e função hepática (transaminases) durante o tratamento em pacientes com função renal comprometida (Cl<sub>CR</sub> < 30 mL/min) ou em pacientes com peso corporal < 40 kg.

Para germes Oxacilina sensível, SEMPRE usar Oxacilina.

Para germes com MIC ≥ 2, não utilizar vancomicina. Discutir melhor opção terapêutica com SCIH.

##### Nível sérico alvo

- Monitorizar nível sérico de vancomicina durante o tratamento em pacientes com função renal comprometida (Cl<sub>CR</sub> < 30 mL/min) ou em pacientes com peso corporal < 40 kg.
- Monitorizar nível sérico de vancomicina durante o tratamento em pacientes com função renal comprometida (Cl<sub>CR</sub> < 30 mL/min) ou em pacientes com peso corporal < 40 kg.

##### Ajustes de dose

Nível sérico (mcg/ml)	Tipo infecção	Dose diária (mg/kg/dia)	Ajuste
< 10	Infecção grave	1g q12h	Monitorizar função renal e função hepática durante o tratamento.
		0,5g q12h	Monitorizar função renal e função hepática durante o tratamento.
10 e 14	Infecção grave	1g q12h	Monitorizar função renal e função hepática durante o tratamento.
	Infecção moderada	1g q12h	Monitorizar função renal e função hepática durante o tratamento.
		0,5g q12h	Monitorizar função renal e função hepática durante o tratamento.
15-20	Infecção grave	1g q12h	Monitorizar função renal e função hepática durante o tratamento.
21 -25	Infecção grave	1g q12h	Monitorizar função renal e função hepática durante o tratamento.
		0,5g q12h	Monitorizar função renal e função hepática durante o tratamento.
	Infecção moderada	0,5g q12h	Monitorizar função renal e função hepática durante o tratamento.





## Anexo 2 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

HOSPITAL DA CRIANÇA  
SANTO ANTÔNIO**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Impacto da implementação de um protocolo de uso de Vancomicina na qualidade do tratamento em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de Porto Alegre

**Pesquisador:** Raíssa Queiroz Rezende

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 92752318.8.0000.5683

**Instituição Proponente:** Hospital da Criança Santo Antônio - Santa Casa/RS

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.971.369

**Apresentação do Projeto:**

Impacto da implementação de um protocolo de uso de Vancomicina na qualidade do tratamento em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de Porto Alegre.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar dose e tempo necessário para alcançar nível sérico terapêutico antes e após implementação de protocolo de uso de vancomicina.

Objetivo Secundário:

Avaliação da dose inicial utilizada, tempo para atingir nível terapêutico, número de níveis terapêuticos adequados na primeira dosagem, nefrotoxicidade relacionada ao uso da vancomicina, além do perfil da amostra em uso de vancomicina.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O trabalho oferece risco de grau mínimo de quebra de sigilo de informações de prontuário, os quais serão minimizados através da criação de um banco de dados codificado em que não será incluído nome do paciente.

**Endereço:** Av. Independência,155

**Bairro:** INDEPENDENCIA

**CEP:** 90.035-074

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3214-8997

**Fax:** (51)3214-8997

**E-mail:** cephcsa@santacasa.tche.br

HOSPITAL DA CRIANÇA  
SANTO ANTÔNIO



Continuação do Parecer: 2.971.369

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante pesquisadores apresentaram as mudanças relacionadas às pendências anteriores.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos de apresentação obrigatória apresentados e adequados

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pendências aceitas e projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP, os relatórios de andamento dos projetos:

- 1) relatórios parciais,
- 2) relatório final e
- 3) resultados obtidos (cópia da publicação).

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 e na Norma Operacional nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1164383.pdf	03/10/2018 23:21:49		Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	03/10/2018 23:20:37	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoModificado.pdf	03/10/2018 23:20:03	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	26/06/2018 18:43:56	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Outros	Cadastro_Unidade_Pesquisa.pdf	21/06/2018 22:36:06	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_Isencao_Assentimento.pdf	21/06/2018 22:34:27	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	Justificativa_Ausencia_TCLE.pdf	21/06/2018 22:32:32	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito

**Endereço:** Av. Independência, 155

**Bairro:** INDEPENDENCIA

**CEP:** 90.035-074

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3214-8997

**Fax:** (51)3214-8997

**E-mail:** cephcsa@santacasa.tche.br

HOSPITAL DA CRIANÇA  
SANTO ANTÔNIO



Continuação do Parecer: 2.971.369

Ausência	Justificativa_Ausencia_TCLE.pdf	21/06/2018 22:32:32	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Outros	TC_Utilizacao_Dados_Prontuario.pdf	21/06/2018 22:30:50	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Outros	Declaracao_Riscos_Beneficios.pdf	21/06/2018 22:29:01	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Outros	Declaracao_Isencao_Onus.pdf	21/06/2018 22:27:17	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Outros	Declaracao_Publicacao_Dados.pdf	21/06/2018 22:25:15	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_Uso_Dados.pdf	21/06/2018 22:21:30	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_Confidencialidade_Sujeito.pdf	21/06/2018 22:19:59	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Outros	Declaracao_Responsavel_Area.pdf	21/06/2018 22:18:06	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Outros	Inscricao_CEP_HCSA.pdf	21/06/2018 22:16:14	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	21/06/2018 22:10:57	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_Anuencia_Instituicao.pdf	21/06/2018 22:08:11	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	21/06/2018 22:02:48	Raíssa Queiroz Rezende	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 19 de Outubro de 2018

Assinado por:  
**Catiane Zanin Cabral**  
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Independência,155  
Bairro: INDEPENDENCIA CEP: 90.035-074  
UF: RS Município: PORTO ALEGRE  
Telefone: (51)3214-8997 Fax: (51)3214-8997 E-mail: cephcsa@santacasa.tche.br