
DESENVOLVIMENTO DE UM NOMOGRAMA DE DOSES DE VANCOMICINA PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS: UMA ESTRATÉGIA PARA O USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS

Millena Padela da Silva¹, Luan Donato da Silva Luz¹, Thais Cristina Amorim Estevão Soares¹, Etielle Silvestre Dantas¹, Gabriela Felix Teixeira¹, Cristovão Resque de Lima¹, Tácio de Mendonça Lima¹.

¹ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

E-mail para correspondência: taciolima@ufrj.br

Submetido em: 29/05/2021 e aprovado em: 02/08/2021

RESUMO

Introdução: uma recente diretriz de prática clínica sobre o uso vancomicina em infecções graves causadas por *S. aureus* resistente à Meticilina recomenda doses específicas e monitorização terapêutica em diferentes populações. Para alcançar as doses desejadas e otimizar o uso da vancomicina, estudos têm desenvolvido nomogramas de doses. Porém, há uma escassez destes nomogramas na prática clínica de pediatria. Assim, o objetivo deste estudo foi desenvolver um nomograma de doses de vancomicina para uso em pacientes pediátricos. **Métodos:** Foi utilizada para construção do nomograma de doses a diretriz de prática clínica recentemente publicada, além de um protocolo hospitalar da Universidade de Wisconsin e guias consolidados na área. As doses de ataque foram calculadas independente da função renal, considerando apenas a faixa de peso e as doses de manutenção foram estabelecidas considerando tanto a faixa de peso quanto a depuração estimada de creatinina. **Resultados e discussão:** um nomograma de doses de vancomicina para uso pediátrico de acordo com o peso atual e a depuração estimada de creatinina foi desenvolvido com base na literatura atual, visando auxiliar prescritores e farmacêuticos para o uso adequado de vancomicina nos momentos iniciais de infecção e na ausência ou demora da resposta da monitorização terapêutica. **Conclusão:** O nomograma de doses de vancomicina para pacientes pediátricos permite otimizar a dose de vancomicina, sendo uma ferramenta fundamental para o uso racional dos antimicrobianos.

Palavras-chave: vancomicina, nomogramas, uso de medicamentos, pediatria.

ABSTRACT

Introduction: A recent consensus guideline on the use of vancomycin for serious methicillin-resistant *S. aureus* infections recommend specific doses and therapeutic monitoring in different populations. Nomograms have been constructed targeting desirable doses and optimizing the vancomycin use but there is still a shortage of studies in pediatric patients. Thus, the aim of this study was to develop a vancomycin dosing nomogram for pediatric patients. **Methods:** The recent revised consensus guideline, the University of Wisconsin Hospital protocol and consolidated guides was used to develop the vancomycin dosing nomogram. Loading dose was calculated independently of renal function, considering only the body weight and maintenance doses were established considering the body weight and the estimated creatinine clearance. **Results and discussion:** A vancomycin dosing nomogram for pediatric patients according to actual body weight and estimated creatinine clearance was developed based on recent literature

to assist prescribers and pharmacists on vancomycin use in preliminary stages of infections and in the absence or delay of the therapeutic monitoring. Conclusion: Vancomycin dosing nomogram for pediatric patients allows optimizing the vancomycin doses, being a key tool for the rational use of antibiotics.

Keywords: vancomycin, nomograms, drug utilization, pediatrics.

INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) é uma bactéria presente na microbiota humana que pode causar infecções graves, como osteomielites, endocardites e bacteremias, principalmente em ambientes hospitalares devido as cepas conhecidas como *Staphylococcus aureus* resistentes à Meticilina (MRSA).^(1,2)

A vancomicina (VAN) é um antimicrobiano glicopeptídeo descoberto e isolado nos anos 1950, quando demonstrou atividade contra bactérias gram-positivas.⁽³⁾ Por décadas, a vancomicina vem sendo utilizada no tratamento de infecções por MRSA, permanecendo ainda como primeira escolha em muitos casos.⁽⁴⁾

O conhecimento da farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) da vancomicina é fundamental para a otimização da terapia antimicrobiana.^(5,6) Evidências científicas sustentam a importância da relação entre a Área sob a Curva (AUC_{24h}) entre 400 e 600 e Concentração Inibitória Mínima (CIM) ≤ 1 mg /L, estando associada a eficácia, segurança e melhor desfecho clínico para pacientes.^(5,6) Com base nesses dados, uma recente diretriz de prática clínica elaborada por várias sociedades americanas da área atualizou a dose de tratamento com vancomicina para 15–20 mg/kg a cada 8–12 horas, visando uma concentração sérica mínima de 15 a 20 mg/L para o tratamento de infecções graves em pacientes adultos. Em paralelo, o modelo pediátrico é semelhante, com recomendação de dose de tratamento em crianças a partir dos 3 meses de 60 a 80 mg/kg/dia em doses divididas a cada 6-8 horas e 10 a 20mg/kg a cada 8-48h para neonatos e crianças até os 3 meses.⁽⁵⁾

Diferentes nomogramas de doses de vancomicina foram desenvolvidos a fim de alcançar níveis séricos desejáveis em diferentes populações descritas nas principais diretrizes, especialmente para uso em pacientes adultos.^(6,7,8) Por outro lado, há uma escassez destes estudos em pacientes pediátricos.⁽⁹⁾

Desta forma, o objetivo deste estudo foi desenvolver um nomograma de doses de vancomicina para uso em pacientes pediátricos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo metodológico de desenvolvimento de um nomograma de doses de vancomicina para uso na pediatria. Para tal, foi utilizado a diretriz de prática clínica recentemente publicada⁽⁵⁾, o protocolo do Hospital da Universidade de Wisconsin⁽¹⁰⁾ bem como guias e fontes de informações consolidadas na área.^(11,12)

A estrutura do nomograma foi elaborada com base em Lima e colaboradores,⁽⁶⁾ adaptada para pacientes pediátricos, levando em consideração o peso e a depuração estimada de creatinina. O peso foi planejado de acordo com a Organização Mundial da Saúde,⁽¹³⁾ no qual foram estabelecidas oito faixas de peso, definidas como a média entre o menor peso corporal do gênero feminino e o maior peso corporal do gênero masculino. A depuração de creatinina foi dividida em cinco faixas com base em Bogenschutz e colaboradores.⁽¹⁰⁾

As doses de ataque foram calculadas independente da função renal, considerando cada faixa de peso, variando de 20 a 30 mg/kg. Já as doses de manutenção foram estabelecidas considerando tanto a faixa de peso quanto a depuração estimada de creatinina, variando entre 10 a 17,5 mg/kg. É importante ressaltar que para efeito de cálculo foi utilizada a média de cada faixa estipulada, tanto para o peso quanto para a depuração estimada de creatinina. Por exemplo, pacientes que se enquadram dentro da faixa de peso de 18,1 - 30,0 kg e com a depuração estimada de creatinina entre 60 - 89 mL/min, os valores utilizados para o cálculo da dose foram 24,05 kg e 74,5 mL/min, respectivamente. Considerou-se o tempo de infusão da vancomicina de acordo com as doses: 60 minutos de infusão para doses $\leq 1,0$ g, 90 minutos para 1,1 a 1,5 g e 120 minutos para 1,6 a 2,0 g. As doses calculadas e a posologia foram planejadas de acordo com os frasco-ampolas disponíveis no mercado brasileiro (500 mg) e para facilitar o aprazamento. Em pacientes submetidos à diálise, deve-se considerar dose suplementar após a sessão, observando o tipo de diálise e fluxo do dialisador. Por fim, pacientes prematuros, com peso atual menor que 2,5 kg e/ou pacientes obesos, as doses devem ser calculadas de forma individualizada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O nomograma de doses de vancomicina para uso pediátrico de acordo com o peso e a depuração estimada de creatinina é apresentado na Tabela 1. O prescritor deve considerar o peso atual do paciente para escolha da dose adequada. Para facilitar e reduzir o tempo do usuário do nomograma para definição da dose, um arquivo de extensão .xlsx do software Microsoft Excel 2010 foi criado, exemplificado na Figura 1.

Tabela 1: Nomograma de doses de vancomicina para uso pediátrico de acordo com o peso atual e a depuração de creatinina.

Peso (kg)	Dose de ataque	Dose de manutenção				
		Depuração de creatinina estimada (mL/min)				
		< 15	15 – 29	30 – 59	60 – 89	≥ 90
2,5 – 4,5	100 mg	25 mg de 7/7 dias	25 mg de 8/8h ou 12/12h*	25 mg de 8/8h ou 12/12h*	50 mg de 8/8h ou 12/12h*	50 mg de 8/8h ou 12/12h*
4,6 – 12,0	250 mg	100 mg de 7/7 dias	150 mg de 24/24h	150 mg de 12/12h	150 mg de 8/8h	150 mg de 6/6h
12,1 – 18,0	500 mg	150 mg de 7/7 dias	250 mg de 24/24h	250 mg de 12/12h	250 mg de 8/8h	250 mg de 6/6h
18,1 – 30,0	750 mg	250 mg de 7/7 dias	250 mg de 24/24h	250 mg de 12/12h	250 mg de 8/8h	500 mg de 6/6h
30,1 – 40,0	1000 mg	500 mg de 7/7 dias	500 mg de 24/24h	500 mg de 12/12h	500 mg de 8/8h	500 mg de 6/6h
40,1 – 50,0	1250 mg	500 mg de 7/7 dias	750 mg de 24/24h	750 mg de 12/12h	750 mg de 8/8h	750 mg de 6/6h
50,1 – 60,0	1500 mg	500 mg de 7/7 dias	750 mg de 24/24h	750 mg de 12/12h	750 mg de 8/8h	750 mg de 6/6h
60,1 – 70,0	2000 mg	500 mg de 7/7 dias	1000 mg de 24/24h	1000 mg de 12/12h	750 mg de 8/8h	750 mg de 6/6h

*Considerar o intervalo entre as doses de 8 em 8 horas para pacientes com idade pós-natal maior que 7 dias e de 12 em 12 horas para pacientes com idade pós-natal menor que 7 dias.
A taxa de infusão da vancomicina varia de acordo com as doses: 60 minutos de infusão para doses ≤ 1,0 g, 90 minutos para 1,1 a 1,5 g e 120 minutos para 1,6 a 2,0.

DOSE DE VANCOMICINA INTRAVENOSA PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS	
Doses recomendadas e intervalo de dose serão apresentados abaixo	
* Dados preenchidos *	DOSE DE ATAQUE
Peso (kg)	19,0
ClCr (mL/min)	70
750 mg durante 60 minutos	
DOSE DE MANUTENÇÃO	
Infusão intermitente	
Tempo pós dose de ataque para iniciar a dose de manutenção	8 horas
Dose de manutenção	250 mg
Intervalo de dose	8 horas
Duração da infusão	1 hora(s)

Figura 1: Exemplo de uso do arquivo de extensão .xlsx do software Microsoft Excel 2010 referente ao nomograma de doses de vancomicina desenvolvido para pacientes pediátricos.

Este nomograma simplifica o cálculo das doses de vancomicina bem como contribui para o uso adequado de vancomicina nos momentos iniciais de infecção e na ausência ou demora de resposta da monitorização terapêutica, além de auxiliar prescritores e farmacêuticos para otimização de doses de vancomicina.

A recente diretriz de prática clínica sobre o uso de vancomicina recomenda doses mais elevadas para alcançar a eficácia clínica desejada para infecções graves por MRSA.⁽⁵⁾ Neste nomograma, apresentamos que podem chegar até 3.000 mg/dia divididos em quatro doses em pacientes pediátricos com função renal normal, a fim de alcançar as concentrações séricas do vale desejadas, isto é, de 15 a 20 mg/L. Vale ressaltar que a mesma diretriz recomenda que as

doses não excedam 3.600 mg/dia e que a maioria das crianças não precisam de doses acima de 3.000 mg/dia, além de orientar o monitoramento de perto da função renal em pacientes com comprometimento renal, principalmente nos cinco primeiros dias de tratamento.⁽⁵⁾ Uma revisão sistemática mostrou que a maioria dos estudos que reportou desenvolvimento nefrotoxicidade em crianças com o uso de vancomicina tinham outros fatores de risco associados, como admissão em unidade de terapia intensiva, hipovolemia e medicamento nefrotóxico concomitante.⁽¹⁴⁾

Apesar de não existirem dados suficientes sobre doses de ataque de vancomicina em crianças não obesas como em adultos,⁽⁵⁾ optou-se por recomendar estas doses, uma vez que é importante uma ação rápida e eficaz nas primeiras horas de tratamento quando a carga bacteriana é alta e o organismo ainda está se preparando para uma resposta imunológica.⁽⁶⁾ Além disso, um recente estudo mostrou que as doses de ataque de vancomicina podem melhorar a capacidade de obter com segurança os valores mínimos desejados em crianças hospitalizadas.⁽¹⁵⁾

Por fim, a escolha dos tempos de infusão de acordo com a dose foi estabelecido devido ao perfil de segurança da vancomicina. Sabe-se que a administração rápida de vancomicina (em torno de 30 minutos) pode causar uma reação adversa transitória conhecida como “síndrome do homem vermelho” ou “do pescoço vermelho”.⁽³⁾

É importante frisar que este estudo possui algumas limitações. O nomograma não foi validado com base em parâmetros farmacocinéticos. Além disso, deve-se considerar a monitorização terapêutica de vancomicina (vancocinemia) para ajuste das doses de manutenção, caso a instituição realize o serviço.

CONCLUSÃO

Um nomograma de doses de vancomicina para uso na pediatria utilizando como parâmetros o peso atual e depuração estimada de creatinina foi desenvolvido, permitindo otimizar a dose de vancomicina, sendo uma ferramenta fundamental para o uso racional dos antimicrobianos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dias APM, Pinheiro MG, Aguiar-Alves F. Características clínicas, resistência e fatores de virulência em *Staphylococcus aureus*. *Acta Sci. Tech.* 2015;3(1).

2. Santos AL, Santos DO, Freitas CC, Ferreira BLA, Afonso IF, Rodrigues CR, Castro HC. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. J. Bras. Patol. Med. Lab.. 2007;43(6):413-423.
3. Terra MR, DA Silva RS. Vancomicina – Um antimicrobiano de importância nosocomial. Braz. J. Surg. Clin. 2017;19(3):76-80.
4. Elyasi S, Khalili H. Vancomycin dosing nomograms targeting high serum trough levels in different populations: pros and cons. Eur J Clin Pharmacol. 2016 Jul;72(7):777-88.
5. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2020;77(11):835-864.
6. Lima TM, Elias SC, Estrela RCE, Cardoso FLL. Implementation of vancomycin dosing nomogram in an electronic prescribing system: an innovative tool in antibiotic stewardship. Braz. J. Pharm. Sci. 2014;50(3):567-572.
7. Oda K, Katanoda T, Hashiguchi Y, Kondo S, Narita Y, Iwamura K, Nosaka K, Jono H, Saito H. Development and evaluation of a vancomycin dosing nomogram to achieve the target area under the concentration-time curve. A retrospective study. J Infect Chemother. 2020;26(5):444-450.
8. Williams P, Beall G, Cotta MO, Roberts JA. Antimicrobial dosing in critical care: A pragmatic adult dosing nomogram. Int J Antimicrob Agents. 2020;55(2):105837.
9. Pokorná P, Šíma M, Černá O, Slanař O. Nomogram based on actual body weight for estimation of vancomycin maintenance dose in infants. Infect Dis (Lond). 2019;51(5):334-339.
10. University of Wisconsin Hospitals and Clinics Authority. Intravenous Vancomycin Use - Pediatric/Neonatal - Inpatient Clinical Practice Guideline. 2019. Available in: <https://www.uwhealth.org/cckm/cpg/medications/Intravenous-Vancomycin-Use---Pediatric-Neonatal---Inpatient-191228.pdf>
11. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 50th ed. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy Inc.; 2020.
12. Vancomycin. (May 3, 2021). In Micromedex Drug Reference for Android (Version v2565) [Mobile application software]. Retrieved from <https://play.google.com/>.
13. World Health Organization: Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series 854, Geneva, 1995, p. 452.
14. Fiorito TM, Luther MK, Dennehy PH, LaPlante KL, Matson KL. Nephrotoxicity With Vancomycin in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(7):654-661.
15. Dolan E, Hellenga R, London M, Ryan K, Dehority W. Effect of Vancomycin Loading Doses on the Attainment of Target Trough Concentrations in Hospitalized Children. J Pediatr Pharmacol Ther. 2020;25(5):423-430.