

ARTIGO ORIGINAL

Recém-nascidos com sepse por *Estafilococos aureus* e coagulasa-negativo tratados com Vancomicina, após aumento do nível sérico no vale

Newborns with staphylococcus aureus and coagulase-negative sepsis treated with vancomycin after an increase in serum levels around the valley



Rosane Okasaki¹, Werther Brunow de Carvalho², Maria Esther Jurfest Rivero Ceccon³

¹Estudante de graduação. Programa de Iniciação Científica. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

²Professor Titular Terapia Intensiva- Neonatologia do Instituto da Criança- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Graduado em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Santos (1977), Título de Especialista em Terapia Intensiva e Neonatologia, em Nutrição Parenteral e Enteral. Atualmente é Chefe da UTI Hospital Santa Catarina.

³Livre Docente. Chefe da UTI neonatal do Instituto da Criança. Coordenadora de Ensino da Disciplina de Neonatologia e de Pesquisa da UTI Neonatal

Autor correspondente:
maria.esther@hc.fm.usp.br

Manuscrito recebido: Outubro 2017
Manuscrito aceito: Dezembro 2017
Versão online: Março 2018

Resumo

Introdução: A Vancomicina é um antibiótico glicopeptídico considerado padrão-ouro no tratamento de infecções por estafilococos resistentes à oxacilina.

Objetivo: Analisar a concentração do nível sérico no vale (uma hora antes da próxima administração da dose do medicamento) de Vancomicina em recém-nascidos com infecção por *Staphylococcus aureus* ou coagulase-negativa resistente à Oxacilina.

Método: Trata-se de estudo experimental e com coleta de dados entre os anos de 2001 e 2016. Foram selecionados randomicamente 30 pacientes que tinham como diagnóstico sepse por *Staphylococcus aureus* e coagulase-negativa e fizeram uso da Vancomicina como forma de tratamento e tiveram seus níveis séricos coletados e registrados nos prontuários.

Resultados: Dos 30 pacientes incluídos no presente estudo, 80% eram pré-termos. Dentre todos os recém-nascidos as médias das concentrações séricas no vale da Vancomicina foram de 40% adequadas, 13,34% abaixo do esperado e 46,67% acima dos valores de referência. Em 7 μpacientes (23,34%) o primeiro nível sérico no vale da Vancomicina coletado foram adequados, porém em 9 (30%) e 14 (46,67%) a concentração sérica no vale foi, respectivamente, abaixo e acima dos valores corretos. Após a mudança de dose daqueles que não obtiveram níveis adequados, apenas 3 dos 14 pacientes em que a primeira dose não fora adequada tiveram uma média de nível sérico total dentro do esperado, enquanto os 11 restantes permaneceram com níveis elevados, os quais causam grandes preocupações devido ao fato de além de não estar sendo tratada a infecção, o nível sérico elevado acarreta em problemas nefrotóxicos e ototóxicos. O monitoramento dos níveis séricos no vale da Vancomicina é de grande importância, pois minimiza os efeitos nefrotóxicos, assim aumentando a eficácia do medicamento. O ajuste posológico da Vancomicina em pacientes em estado grave internados em uma Unidade de Terapia Intensiva é importante e necessita de mais estudos referentes à essa área, assim como o trabalho de um corpo multidisciplinar torna o tratamento melhor e mais específico.

Conclusão: As concentrações dos níveis séricos no vale de Vancomicina em pacientes internados em Unidade de cuidados intensivos neonatais de Hospital de Referência da América Latina entre 10 e 15 μg/mL para serem bactericidas no entanto não é o que observamos nesta pesquisa.

Palavras-chave: vancomicina, monitorização terapêutica, níveis séricos no vale, unidade de terapia intensiva neonatal, recém-nascidos, *Staphylococcus aureus*.

Suggested citation: Okasaki R, Carvalho WB, Ceccon MEJR. Newborns with staphylococcus aureus and coagulase-negative sepsis treated with vancomycin after an increase in serum levels around the valley. *J Hum Growth Dev.* 2018; 28(1):9-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.143846>

INTRODUÇÃO

A infecção por *estafilococos* tanto *aureus* como Coagulase-negativa é a mais comum em unidades de terapia intensiva tanto neonatal quanto pediátrica^{1,2}, e tem impacto significativo na mortalidade e morbidade dos pacientes^{3,4,5}. A partir da década de 80 surgiram os estafilococos resistentes à penicilina e atualmente ambos os tipos são sensíveis apenas a Vancomicina. Por este fato, este medicamento é considerado há muito tempo o padrão-ouro na terapia contra estes agentes infecciosos⁶.

A Vancomicina foi aprovada para uso nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration (FDA) em 1958 para tratar a infecção por *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina¹. Ela é um antibiótico glicopeptídico com estrutura complexa, contém aminoácidos e açúcares e possui alto peso molecular com atividade variável na faixa de pH entre 6,0 e 8,0^{2,3}.

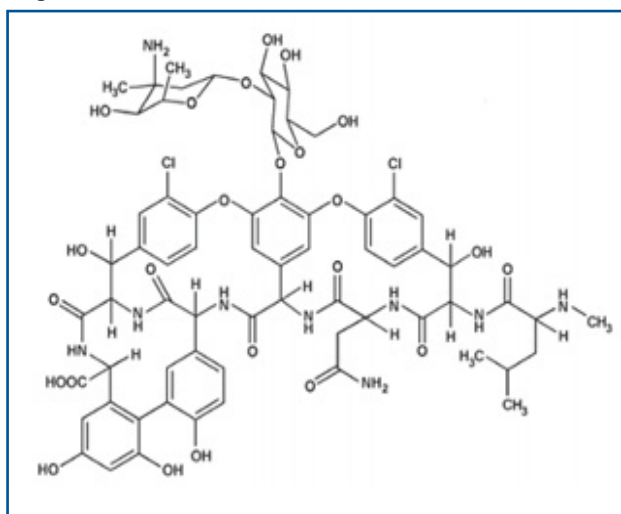


Figura 1: Estrutura química da Vancomicina.

Fonte: VILA *et al.*, 2007.

Quando se administra a Vancomicina são várias as situações que requerem a monitorização dos seus níveis séricos e o ajuste posológico das doses administradas. Fatores clínicos como o local e a gravidade da infecção, o agente infeccioso suspeitado ou confirmado, a doença de base e terapias concomitantes⁷, e o fato de este fármaco apresentar uma estreita margem terapêutica, aumenta o risco de efeitos colaterais tais como a nefro e a ototoxicidade; reações

MÉTODO

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo e de intervenção, quando os níveis do medicamento encontravam-se fora da faixa da normalidade, realizado no Centro de Tratamento Intensivo Neonatal (CTNI-2) do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, o qual conta com 20 leitos que recebem para internação recém-nascidos em estado grave tanto com doenças clínicas quanto cirúrgicas, que necessitam de cuidados especializados e por 24 horas.

Define-se vale ao período de tempo de uma hora antes da próxima administração da dose do medicamento. A escolha do vale se deu em virtude de ser rotineiramente dosado para indicar os níveis/valores da dosagem adequada do fármaco na condução terapêutica do recém-nascido até o final da ação medicamentosa.

de pele como eritema, “flushing histamina like”, além de outras reações anafiláticas quando se administra anestésicos. A associação com aminoglicosídeos e furosemida que é frequente no paciente com sepse, aumenta a toxicidade. Os efeitos no bloqueio neuromuscular podem estar aumentados quando relaxantes musculares não despolarizantes são administrados.

Existem importantes variações farmacocinéticas interindividuais (idade, peso, função renal), que realçam a importância da monitorização e do ajuste posológico do medicamento na prática clínica⁸. Porém, mesmo sendo um fármaco utilizado há mais de meio século nos cuidados neonatais, as buscas pela dosagem e eficácia corretas ainda nos dias de hoje demonstram sua complexidade farmacológica.

Os prematuros, por apresentarem concentração sérica de proteínas diminuída, alta concentração de albumina fetal, a qual possui afinidade diminuída para ligação às drogas, pH plasmático baixo, o que reduz a ligação proteica às drogas ácidas, e concentração sérica de moléculas competidoras à ligação das drogas com as proteínas, como a bilirrubina e os ácidos graxos livres, são susceptíveis a maior concentração de droga livre e biodisponível. Assim, uma dose padrão se torna uma dose exagerada e causa efeitos tóxicos. Por outro lado, o maior volume de distribuição de drogas aos tecidos acarreta maior necessidade de concentração de drogas por quilo de peso corporal para manter a concentração sérica adequada, pois as drogas livres de proteínas estão, também, mais disponíveis para serem metabolizadas e excretadas⁹.

Os valores terapêuticos para o uso de Vancomicina de acordo com o Neofax[®] (livro de doses utilizados na maioria das Unidades Neonatais) até 2009 eram de 5-10 µg/ml para concentrações no vale (4 a 8 vezes MIC) e 20-40 µg/ml para concentrações no pico (10 a 30 MIC) com doses de 10-15 mg/kg/dose¹⁰. Atualmente, as referências neonatais recomendam concentrações séricas no vale mais elevadas de 10-15 µg/ml, contudo as doses permaneceram inalteradas^{11,12}.

Assim, o objetivo é analisar a concentração dos níveis séricos no vale (uma hora antes da próxima administração da dose do medicamento) de Vancomicina em recém-nascidos admitidos em uma unidade de terapia intensiva neonatal com infecção de corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* ou coagulase-negativas resistentes a oxacilina estão adequadas e de acordo com a literatura.

Crterios de inclusão

Foi disponibilizada uma lista de pacientes que, segundo o levantamento do registro da Unidade e do Hospital, foram internados na UTI neonatal do Instituto da Criança e possuíam o diagnóstico de sepse por *Staphylococcus aureus* e/ou coagulase-negativa.

A partir desta lista, proveu-se a randomização dos recém-nascidos que foram internados entre os anos de 2001 e 2016 e com idade menor que um ano de vida.

Desse modo, incluíram-se os dados registrados nos prontuários de pacientes com infecção da corrente sanguínea por *Staphylococcus aureus* e coagulase-negativa que utilizaram a Vancomicina como forma de tratamento e tiveram o nível sérico coletado e registrado. Levantaram-se também dados como peso, idade, idade gestacional e as doses

administradas da Vancomicina junto do intervalo de tempo da administração da mesma.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes cujos dados registrados nos prontuários não apresentavam registro do nível sérico no vale de Vancomicina ou não a receberam como forma de tratamento.

Foram englobados todos os pacientes que obtiveram níveis séricos no vale de Vancomicina abaixo, adequado ou acima dos valores de referência, mesmo que o período de admissão destes pacientes possuía níveis séricos de referência distintos.

A prescrição da Vancomicina foi feita de acordo com a literatura seguida, o Neofax[®], o qual sugere doses de acordo com o peso e idade gestacional do recém-nascido. As doses sugeridas são de 10-15 mg/kg/dose com intervalos de administração seguidos empiricamente, assim, poderiam ser de 6/6 horas, 8/8

horas, 12/12 horas, 18/18 horas até 24/24 horas dependendo do resultado da coleta do nível sérico no vale da Vancomicina, ou seja, este estando acima ou abaixo do valor de referência de 10-15 µg/ml, modificava-se o intervalo de tempo da administração do medicamento.

O vale da Vancomicina como citado na introdução é uma hora antes da próxima administração do medicamento e representa a eficácia do mesmo, que deve-se encontrar ainda entre os valores desejados, ou seja este ainda estaria agindo mesmo no final do horário, antes da próxima dose.

Os dados coletados dos níveis séricos foram analisados estatisticamente através de médias, medianas, desvios padrão e % de desvio da média.

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, número do protocolo : 1.684976)

RESULTADOS

Foram incluídos 30 recém-nascidos, sendo que 24 (80%) prematuros; treze do sexo feminino (43,4%). A média de idade em que fora iniciado o tratamento com Vancomicina foi de 21,94 dias de vida. Através dos

registros de exames laboratoriais realizados, obteve-se hemocultura positiva para *Staphylococcus aureus* em 12 pacientes e hemocultura positiva para *S. coagulase-negativa* 18 recém-nascidos (tabela 1 e tabela 2).

Tabela 1: Dados demograficos dos 30 pacintes estudados. Brasil, 2018

Caso	Ano	Idade	Idade quando administrada a Vancomicina	Idade gestacional	Peso	Sexo
1	2001	14 dias	17 dias	41 semanas	2515 g	M
2	2004	9 dias	21 dias	29 semanas	1120 g	M
3	2005	1 dia	20 dias	28 semanas	1130 g	M
4	2005	1 dia	9 dias	28 semanas	1220 g	F
5	2005	16 dias	20 dias	39 semanas	3200 g	M
6	2006	25 dias	28 dias	36 semanas	2420 g	F
7	2006	9 dias	20 dias	40 semanas	3300 g	F
8	2006	1 dia	8 dias	28 semanas	690 g	F
9	2007	26 dias	37 dias	40 semanas	3780 g	M
10	2007	1 dia	10 dias	31 semanas	1590g	M
11	2007	30 dias	34 dias	31 semanas	1450 g	F
12	2007	10 dias	10 dias	33 semanas	1085 g	F
13	2007	1 dia	4 dias	28 semanas	635 g	M
14	2008	5 dias	10 dias	32 semanas	1430 g	M
15	2008	19 dias	24 dias	36 semanas	3300 g	F
16	2008	8 dias	12 dias	35 semanas	2300 g	F
17	2009	51 dias	61 dias	35 semanas	3710 g	M
18	2009	1 dia	9 dias	34 semanas	1120 g	F
19	2009	25 dias	23 dias	33 semanas	960 g	M
20	2009	8 dias	8 dias	35 semanas	1935 g	F
21	20\$	65 dias	67 dias	35 semanas	1620 g	M
-n	2012	2 dias	7 dias	41 semanas	3675 g	M
23	2013	22 dias	22 dias	31 semanas	935 g	F
24	2013	1 dia	36 dias	37 semanas	2882 g	M
25	2015	56 dias	57 dias	31 semanas	1125 g	M
26	2016	29 dias	32 dias	33 semanas	1600 g	F
27	2016	4 dias	8 dias	34 semanas	1925 g	F
28	2016	19 dias	24 dias	25 semanas	810g	F
29	2016	1 dia	8 dias	32 semanas	1050 g	M
30	2016	1 dia	12 dias	35 semanas	2300 g	M

M; masculino, F; feminino

Tabela 2: Exames laboratoriais e diagnósticos dos 30 pacientes estudados. Brasil, 2018

Caso	Exames Laboratoriais	Diagnóstico de Sepse comprovado
1	HMC + para S. Aureus	RNT AIG
2	HMC + para S. aureus	RNPT MBP AIG
3	HMC + e ponta de cateter para S. coagulase negativo	RNPT MBP AIG
4	HMC + para S. coagulase negativo	RNPT MBP AIG
5	HMC - para S. coagulase negativo	RNT AIG
6	HMC - para S. coagulase negativo	RNPT BP .AIG
7	HMC + para S. Aureus	RNT AIG
8	HMC + para S. coagulase negativo	RNPT MMPB PIG
9	HMC + e ponta de cateter para S. coagulase negativo	RNT GIG
10	HMC + e ponta de cateter para S. aureus	RNPT BP AIG
11	HMC + para S. coagulase negativo	RNPT MBP AIG
12	HMC + para S. coagulase negativo	RNPT MBP PIG
13	HMC + para S. coagulase negativo	RNPT MMPB PIG
14	HMC + e ponta de cateter para S. coagulase negativo	RNPT MBP AIG
15	Cultura de secreção ocular + para S. aureus e HMC + para S. aureus	RNPT GIG
16	HMC + para S. Aureus	RNPT BP .AIG
17	HMC + para S. aureus e Enterococcus faecalis	RNPT GIG
18	HMC + para S. Aureus	RNPT MPB PIG
19	HMC + para S. coagulase negativo	RNPT MMPB PIG
20	HMC + para S. coagulase negativo	RNPT BP .AIG
21	HMC + para S. aureus e Enterococcus faecalis	RNPT BP .AIG
22	HMC + para S. coagulase negativo	RNT AIG
23	HMC + para S. coagulase negativo	RNPT MMPB PIG
24	HMC + para S. coagulase negativo	RNT AIG
25	HMC + para S. coagulase negativo	RNPT MBP AIG
26	HMC + para S. Aureus	RNPT BP .AIG
27	HMC + para S. Aureus	RNPT BP .AIG
28	HMC + para S. coagulase negativo	RNPT MMPB AIG
29	HMC + e ponta de cateter para S. Aureus	RNPT MBP PIG
30	HMC + para S. coagulase negativo	RNPT BP AIG

HMC - - hemocultura positiva; RNT - recém-nascido termo; R.XPT - recém-nascido pré-termo; AÍG - adequado para idade gestacional; PIG - pequeno para idade gestacional; GIG - grande para a idade gestacional; BP - baixo peso; MBP - muito baixo peso; MMPB - muito muito baixo peso.

Tabela 3: Níveis séricos no vale de Vancomicina dos 30 pacientes estudados.

Caso	Ano	NS vale vancomicina	Média do NS vale	Mediana	Valres mínimos do NS no vale	Valores máximos do NS no vale
1	2001	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6
2	2004	4,1 7,1	5,6	5,6	4,1	7,1
3	2005	25,1 11	18,1	18,1	11	25,1
4	2005	22,7 2,4 10 10	11,3	10	2,4	22,7
5	2005	27,57 5,7	16,64	16,64	5,7	27,7
6	2006	9,6 10,3 31,2 2,5	13,4	10	2,5	31,2
7	2006	10,9	10,9	10,9	10,9	10,9

Continuação: **Tabela 3:** Níveis séricos no vale de Vancomicina dos 30 pacientes estudados.

Caso	Ano	NS vale vancomicina	Média do NS vale	Mediana	Valres mínimos do NS no vale	Valores máximos do NS no vale	Desvio Padrão
8	2006	4,76 9,05 4,5	6,1	4,76	4,5	9,05	
9	2007	4,92 7,09 11	4,92	4,92	4,92	4,92	4,92
10	2007	14,4 8 13,07 7,46	10,17	7,46	7,9	14,4	
11	2007	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
12	2007	20,3 5,9 4,3	10,2	5,9	4,3	20,3	
13	2007	105 19,4 7	12,3	10,5	7	19,4	
14	2008	13,7 4 9,7	9,1	9,7	4	13,7	
15	2008	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
16	2008	12,9 2,2	7,6	7,6	2,2	12,9	
17	2009	10	10	10	10	10	10
18	2009	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
19	2009	77,8 19,5 8,2 17 6,9	25,9	17	6,9	77,8	
20	2009	11,3 11,5 12,5	11,8	11,5	11,3	12,5	
21	2009	9,5 6,4 7,8 9,5 6,9	8	7,8	6,4	9,5	
22	2012	4,1 9	6,6	6,6	4,1	9	
23	2013	9,4 9,9 16,1 23,9 12,9	14,4	12,9	9,4	23,9	
24	2013	6,6 14,3	10,5	10,5	6,6	14,3	
25	2015	9,5 28,6 8,6 18,2 14,2 73,1 5,4 7,8	20,7	11,9	5,4	73,1	
26	2016	17,1 11,2	14,2	14,2	11,2	17,1	
27	2016	8,1	8,1	8,1	8,1	8,1	8,1
28	2016	25,5	25,5	25,5	25,5	25,5	25,5
29	2016	20,7	20,7	20,7	20,7	20,7	20,7
30	2016	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6

Dos 30 recém-nascidos, 12 (40%) obtiveram média adequada de níveis séricos, porém quatro (13,34%) tiveram a média abaixo do esperado e 14 (46,67) com média acima dos valores de referência (tabela 3).

Após 72 horas, os 30 recém-nascidos estudados tiveram o nível sérico no vale de Vancomicina reavaliados. Dentre eles, sete (23,34%), nove (30%) e 14 (46,67) tiveram, respectivamente, um nível sérico adequado, abaixo e acima dos referenciais de literatura. Com isso, houve a mudança na dose e/ou no intervalo de administração da dose prescrita para os recém-nascidos que obtiveram níveis séricos abaixo e acima do esperado, coletando um segundo nível sérico após três dias. Pode-se constatar que daqueles que tiveram o primeiro nível sérico no vale de Vancomicina adequado (23,34%) e abaixo

(30%) da referência, em ambos os casos 13,24% dos pacientes obtiveram a média total de seus níveis séricos coletados adequados havendo ajuste correto da dose.

Porém, os 14 pacientes que tiveram um resultado elevado na primeira coleta de nível sérico no vale e tiveram suas doses de Vancomicina modificadas, observou-se que a média de todos os níveis séricos de 11 destes pacientes (36,67%) permaneceram elevadas e apenas três (10%) foram adequadas.

Apenas 11 pacientes (36,67%) dispunham do primeiro nível sérico no vale de Vancomicina registrado. Dentre eles, três (10%) estavam abaixo dos valores de referência e quatro (13,34%) estavam com níveis adequados assim como a mesma quantidade de pacientes estavam com os níveis elevados (gráfico 1).

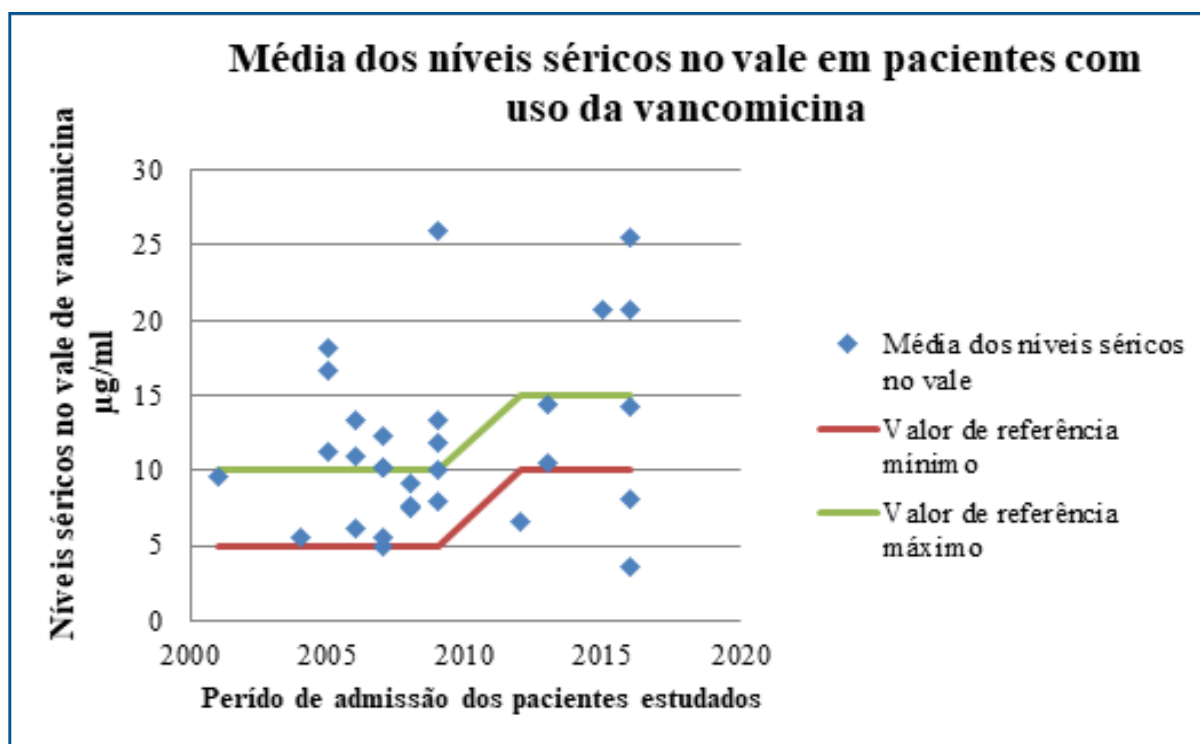


Gráfico 1: Média dos níveis séricos no vale da Vancomicina dos pacientes estudados. 12 RN (40%) níveis adequados 4 (13,34%) nível abaixo do esperado e 14 (46,67) a média de níveis séricos deu acima dos valores de referência

DISCUSSÃO

A análise dos níveis séricos no vale de Vancomicina realizada no presente estudo mostrou que 60% dos pacientes se encontravam fora dos alvos propostos, sendo que destes, 13,64% estavam abaixo do esperado e 46,36% encontravam-se acima dos valores de referência. Níveis séricos abaixo dos níveis terapêuticos causam grande preocupação, pois há a demora do tratamento da infecção assim como maior suscetibilidade à resistência da bactéria, obrigando o clínico a aumentar a dose de forma empírica. Já níveis séricos elevados também demonstram preocupação, pois podem levar a problemas nefrotóxicos e ototóxicos.

Destaca-se que o encontro destes níveis aumentados e baixos, pois eles são ajustados de forma empírica e para um RN pré-termo uma dose alta de Vancomicina pode causar insuficiência renal.

O procedimento de espera para a dose no vale

ficar adequada, promove evolução do quadro de infecção do recém-nascido.

Outra questão de difícil manejo terapêutico é atingir níveis terapêuticos em recém-nascidos com disfunção renal, devido ao fato da filtração glomerular ser responsável pela excreção da Vancomicina e também pelas funções tubulares em recém-nascidos ainda estarem imaturas^{13,14}. Dos 30 recém-nascidos, 25% apresentaram níveis séricos elevados e apresentaram problemas renais e em uso de fármacos, tal qual a furosemida, para melhora da função renal. Em situação como esta, a meia-vida da Vancomicina pode passar de 150-250 horas e prover elevação na concentração sérica do medicamento, e risco de toxicidade, culminando em piora clínica do recém-nascido¹⁵. A realização de diálises é padrão-ouro, com vistas à reversão do quadro clínico do recém-nascido e depuração e eliminação da Vancomicina.

Na Terapia Intensiva Neonatal (UTI) há uso rotineiro e frequente da Vancomicina. Sánchez *et al.* (2016) destacam que a Vancomicina é utilizada de modo empírico na UTIs, tornando sua utilização inadequada¹⁸.

Na década de 1980, Programas de Administração Antimicrobiana foram introduzidos com o objetivo de reduzir terapias desnecessárias. No entanto, apenas em 2007, houve as publicações de diretrizes através da Infectious Diseases Society of America, juntamente com outras organizações profissionais, com orientações multidisciplinares sobre este programa¹⁶. Contudo, no que diz respeito à área neonatal há dados faltando sobre as consequências destes programas¹⁷.

Vale ressaltar que o uso da Vancomicina é muito frequente também devido à escassez de novos antibióticos no mercado. A descoberta de novos antibióticos enfrenta uma série de desafios que tornam a pesquisa e o desenvolvimento destes muito difíceis quando comparados a outros tipos de medicamento¹⁹. As indústrias farmacêuticas optam por não investir no desenvolvimento de novos antibióticos devido a eficácia dos mesmos durar por volta de 2 anos devido ao uso indiscriminado pela população em geral e por profissionais da saúde. Por isso, o uso da Vancomicina perdura há mais de 50 anos e deve ser utilizado de forma correta.

Embora haja modificações na estrutura da Vancomicina, a partir da introdução de sal de amônio quaternário no C-terminal gerando um segundo mecanismo de ação, resultando em melhor permeabilidade do fármaco na parede celular, bem como sendo complementar na inibição da síntese do glicopeptídeo da parede celular bacteriana, com melhoria em seus efeitos terapêuticos e de redução do evento de resistência bacteriana²⁰, a dosagem do vale parece ser mais adequada para a condução clínica dos recém-nascidos, em especial para evitar a toxicidade produzida pelo fármaco.

Ademais, a Vancomicina é um antibiótico glicopeptídico utilizado no tratamento de infecções causadas por microrganismos Gram-positivos. Na monitorização das dosagens de Vancomicina é possível obter concentrações séricas adequadas e eficientes para o tratamento de infecções. Destaca-se que há controvérsias no manejo terapêutico de recém-nascidos

com microrganismos gram-positivos, em especial na determinação e interpretação de suas concentrações séricas. A mensuração dos níveis séricos de Vancomicina (vancocinemia) pode auxiliar na prevenção da toxicidade e na manutenção adequada da concentração sérica terapêutica, evitando a baixa penetração nos tecidos e falência na eliminação do foco de infecção.

A monitorização baseia-se no fato de que a resposta terapêutica depende da concentração da droga na corrente sanguínea do paciente e não da dose administrada. O uso de doses regulares em intervalos periódicos não significa níveis constantes em todos os pacientes, devido às diferenças na absorção, metabolismo, excreção e biodisponibilidade do fármaco administrado que influenciam o efeito terapêutico definitivo.

Assim, o monitoramento das concentrações séricas tanto no pico quanto no vale de Vancomicina são imprescindíveis a aferir a toxicidade ou adequação do medicamento utilizado na clínica do recém-nascido criticamente enfermo.

Nos recém-nascidos internados na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais de Hospital de Referência da América Latina, na sua maioria houve uma taxa de nível sérico no vale elevado para os padrões esperados, ocasionando maior lesão tóxica.

É claro que o metabolismo de cada medicamento depende da fase de doença do paciente, porém com a Vancomicina é muito difícil pelo fato da concentração do medicamento no organismo ultrapassar a faixa terapêutica atingindo a dose tóxica, muitas vezes piorando o quadro do recém-nascido.

Ainda, a Vancomicina é amplamente utilizada nos pacientes de terapia intensiva neonatal que são acometidos por infecções de *Staphylococcus aureus* e coagulase-negativa.

Os valores médios observados no gráfico 1 mostram que dos 30 pacientes analisados, 12 (40%) tinham nível sérico adequado no vale, entre as linhas vermelha e verde (10 a 15 µg/mL). Em 4 RNs (13,4%) observou-se nível médio abaixo do esperado, abaixo da linha vermelha (< a 10µg/mL) e 14 RNs tinham seus níveis séricos acima do adequado, acima da linha verde (> 15 µg/mL).

CONCLUSÃO

O monitoramento dos níveis séricos no vale da Vancomicina é de grande importância, e deveria ser realizado em todos os hospitais, pois a sepse tornou-se um grande problema de saúde pública uma vez que é a

principal causa de óbito dos recém-nascidos no mundo todo. Necessitamos mais estudos referentes à essa área, assim como o trabalho de um corpo multidisciplinar que tornaria o tratamento melhor e mais específico.

REFERÊNCIAS

1. Janssen EJH, Väliälto PA, Allegaert K, Simons SH, Sherwin CM, Mouton JW, et al. Towards rational dosing algorithms for vancomycin in neonates and infants based on population pharmacokinetic modeling. *Ant Ager And Che.* 2015;60(2):1013-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01968-15>
2. Wilhelm MP, Estes L. Vancomycin. *Mayo Clinic Proced.* 1990 Sep; 74 (9):928-935.
3. Goodman A, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.

4. Jean-Baptiste N, Benjamin DK Jr, Cohen-Wolkowicz M, Fowler VG Jr, Laughon M, Clark RH, et al. Coagulase-negative staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(7):679-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/660361>
5. Cunha MLRS, Lopes CAM, Rugolo LMSS, Chalita LVAS. Significância clínica de estafilococos coagulase-negativa isolados de recém-nascidos. *J Ped.* 2002;78(4):279-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572002000400006>
6. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases society of america, the american society of health system pharmacists, and the society of infectious diseases pharmacists. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(3):325-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/600877>
7. Reis AGAC, Grisi SJFE. Monitorização das concentrações séricas da vancomicina em crianças com infecções por bactérias multirresistentes. *J Ped.* 1996;72(4):225-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.2223/jped.617>
8. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in japanese adult patients. *Ther Drug Monit.* 1998;20 (2):139-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007691-199804000-00003>
9. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics.* 2011;3(1):53-72. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics3010053>
10. Machado JKK, Feferbaum R, Diniz EMA, Okay TS, Ceccon MEJ, Vaz FAC. Monitoração terapêutica com vancomicina em recém-nascidos de termo com sepse: utilização e importância clínica. *Rev Hosp Clínicas.* 2001;56(1):17-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0041-87812001000100004>
11. Ringenberg T, Robinson C, Meyers R, Degnan L, Shah P, Siu A, et al. Achievement of therapeutic vancomycin trough serum concentrations with empiric dosing in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(7):742-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000000664>
12. Elyasi S, Khalili H. Vancomycin dosing nomograms targeting high serum trough levels in different populations: pros and cons. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(7):777-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-016-2063-8>
13. Allegaert K, Verbesselt R, Naulaers G, Van den Anker JN, Rayyan M, Debeer A, et al. Developmental pharmacology: neonates are not just small adults. *Acta Clin Belg.* 2008;63(1):16-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/acb.2008.003>
14. Alves MLP, Melo GAN, Yamada SS, Nishiyama P. Therapeutic monitoring of vancomycin. *Acta Sci Health Sci.* 2012;34(2):199-204. DOI: <http://dx.doi.org/10.4025/actascihealthsci.v34i2.10617>
15. Almeida R, Barros EJJ, Thomé FS. Vancomicina: Avaliação do uso em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva. *Disertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: 2011.*
16. Dellit TH, Owens RC, McGowan Jr JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/510393>
17. Tziella C, Borghesi A, Serra G, Stronati M, Corsello G. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr.* 2015; 2015;41:27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-015-0117-7>
18. Sánchez PJ, Moallem M, Cantey JB, Milton A, Michelow IC. Empiric therapy with vancomycin in the neonatal intensive care unit: let's "get smart" globally!. *Ped J.* 2016; 92(5):432-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.001>
19. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(5):371-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3975>
20. Okano A, Isley NA, Boger DL. Peripheral modifications of [Ψ[CH₂ NH]Tpg 4]vancomycin with added synergistic mechanisms of action provide durable and potent antibiotics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(26):E5052-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1704125114>

Abstract

Introduction: Vancomycin is a glycopeptide antibiotic considered the gold standard in the treatment of staphylococcal infections that are oxacillin-resistant.

Objective: To analyse the concentration of serum level in the voucher (one hour before the next administration of the drug dose) of vancomycin in newborns with *Staphylococcus aureus* infection or oxacillin-resistant coagulase-negative.

Methods: This is an experimental study with data collection between the years 2001 and 2016. We selected 30 patients who had staphylococcus aureus and coagulase-negative sepsis and used vancomycin as a treatment. We collected and recorded their serum levels.

Results: Of the 30 patients included in the present study, 80% were preterm. Among all the newborns, mean serum concentrations in the vancomycin valley were 40% adequate, 13.34% lower than expected, and 46.67% higher than the reference values. In seven patients (23.34%), the first serum level in the Vancomycin valley collected was adequate, but in nine (30%) and 14 (46.67%) patients, the serum concentration in the valley was respectively below and above the correct values. After dose shifting of those who did not achieve adequate levels, only three of the 14 patients in whom the first dose was not adequate had a mean serum total level within the expected range; the remaining 11 stayed at high levels, which raised great concern due to the fact that if the infection is not being treated, the elevated serum level leads to nephrotoxic and ototoxic problems. The monitoring of serum levels in the vancomycin valley is of great importance as it minimises nephrotoxic effects, thus increasing the efficacy of the drug. The dosage adjustment of vancomycin in severely ill patients admitted to an intensive care unit is important and requires more studies related to this area, as the work of a multidisciplinary body makes the treatment better and more specific.

Conclusion: The concentrations of serum levels in the Vancomycin valley (10–15 µg/mL) in patients hospitalised in a neonatal intensive care unit of a reference hospital in Latin America were thought to be bactericidal; however, this is not the values observed in our study.

Keywords: vancomycin, intensive care units, neonatal, newborn, *staphylococcus aureus*.

© The authors (2018), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.