

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**MAYARA BECKER DELWING**

**PERFIL DE PACIENTES EM USO DE VANCOMICINA INTERNADOS  
EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA EM  
PORTO ALEGRE**

**Porto Alegre, 2015**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**PERFIL DE PACIENTES EM USO DE VANCOMICINA INTERNADOS EM UMA  
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA EM PORTO ALEGRE**

Dissertação apresentada por **Mayara Becker Delwing**  
para a obtenção do GRAU DE MESTRE  
em Assistência Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dra. Tânia Alves Amador

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica na modalidade Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, aprovada em 21.07.2015, pela banca constituída por:

Prof. Dra. Fernanda Bueno Morrone  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Maria Isabel Fischer  
IPA Instituto Metodista

Prof. Dra. Tatiana da Silva Dal Pizzol  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

#### CIP - Catalogação na Publicação

Delwing, Mayara Becker  
PERFIL DE PACIENTES EM USO DE VANCOMICINA  
INTERNADOS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA  
PEDIÁTRICA EM PORTO ALEGRE / Mayara Becker Delwing. -  
- 2015.  
51 f.

Orientador: Tânia Alves Amador.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Assistência Farmacêutica. 2. Vancomicina. 3. Crianças. 4. Terapia Intensiva Pediátrica. I. Amador, Tânia Alves, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **AGRADECIMENTOS**

Nesta etapa contei com a colaboração de muitas pessoas na qual quero agradecer, especialmente durante o desenvolvimento deste trabalho.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica que me proporcionou esta formação de qualidade;

À orientadora Prof. Dr. Tânia Alves Amador pelo aprendizado, pela paciência e por contribuir no meu desenvolvimento intelectual e profissional;

Ao Hospital São Lucas da PUCRS, especificamente ao Dr. Pedro Celiny Garcia da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, onde o estudo foi desenvolvido.

Aos meus pais, Airton e Eulália Becker Delwing, pelo amor, ensinamentos e por sempre priorizarem a minha educação, ao meu irmão Augusto Becker Delwing pelo carinho e apoio;

Ao meu namorado Cristiano Rempel pelo companheirismo, paciência, por sempre me incentivar e pela ajuda nas diversas vezes que precisei utilizar as fórmulas do Excel;

Aos meus colegas farmacêuticos, em especial à Vivian Aseff Lanes pela ajuda na coleta de dados e à Michele Gai, Fernanda Valente Gheler e Bruno Simas da Rocha pelo auxílio em diversos momentos durante esta etapa;

A minha gratidão aos amigos e familiares que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação.



## RESUMO

A vancomicina é um antimicrobiano de escolha para o tratamento de microrganismos gram-positivos multirresistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Apesar da importância ou uso indiscriminado gera preocupação em relação à resistências bacteriana, além de ser considerado nefrotóxico e haver carência de dados em pediatria. **Objetivo:** Avaliar o perfil de utilização de vancomicina, a presença de eventos adversos, nefrotoxicidade e o desfecho clínico pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva. **Método:** Estudo transversal, retrospectivo, conduzido entre pacientes pediátricos internados em unidade de terapia intensiva que receberam vancomicina durante o período de abril de 2013 a junho de 2014. Os dados foram coletados de fontes secundárias como prontuário, prescrições e exames laboratoriais. **Resultados:** De 94 pacientes selecionados, 53,2% eram lactentes e o CID mais prevalente foi bronquiolite aguda devido a outros microrganismos especificados. A duração do tratamento com vancomicina teve uma média de  $13 \pm 6,7$  dias e uma dose média inicial de  $51,2 \pm 14,7$  mg/kg/dia. Entre os eventos adversos observados, edema foi o mais prevalente, seguido de toxicidade renal. Dos doze pacientes que tiveram MRSA identificado em hemocultura ou cultura de secreções, três tiveram infecção persistente e um foi a óbito em menos de 30 dias. Dos pacientes com nefrotoxicidade, 63,6% utilizaram vancomicina por mais de 14 dias e todos tiveram níveis séricos  $\geq 15$  µg/ml. **Conclusão:** As faixas de doses de vancomicina usadas estão dentro do que tem sido recomendado na literatura, contudo o aparecimento de toxicidade renal parece ter relação significativa não somente com o nível sérico de vancomicina, mas também com o tempo de tratamento. Sugere-se a realização de estudos que consigam confirmar essa tendência associativa entre tempo, concentração sérica de vancomicina e aparecimento de nefrotoxicidade.

**Palavras-chave:** Vancomicina, criança, terapia intensiva, *Staphylococcus*.



## ABSTRACT

Vancomycin is an antibiotic of choice for the treatment of multidrug-resistant gram-positive microorganisms, as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Despite the importance their indiscriminate use causes concern regarding the bacterial resistance, besides being nephrotoxic agent and there are few studies in pediatric patients. **Objective:** To evaluate the profile of use of vancomycin, the presence of adverse events, nephrotoxicity and clinic outcome in children admitted to the Intensive Care Unit. **Method:** Cross-sectional and retrospective study, with pediatric patients admitted to the intensive care unit who received vancomycin during the period from April 2013 to June 2014. Data were collected from secondary sources such as patient records, prescriptions and laboratory tests. **Results:** 94 selected patients, 53.2% were aged infants and the most prevalent CID was acute bronchiolitis due to other specified microorganism. The duration of vancomycin treatment averaged  $13 \pm 6.7$  days and an initial mean dose was  $51.2 \pm 14.7$  mg/kg/day. Among the adverse events observed edema was the most prevalent, followed by renal toxicity. Of the twelve patients who had MRSA identified in blood or secretions culture, three had persistent infection and one died in less than 30 days. Of patients with nephrotoxicity, 63.6% used vancomycin for more than 14 days and all had vancomycin serum levels  $\geq 15$   $\mu\text{g/mL}$ . **Conclusion:** Vancomycin doses used are in agreement with recommended in literature, however the onset of renal toxicity seems to be related with serum level and the duration of vancomycin treatment. It is suggested to conduct studies to confirm this associative tendency among treatment duration, vancomycin serum levels and appearance of nephrotoxicity.

**Key-words:** Vancomycin, child, intensive care, *Staphylococcus*



## ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AUC24	Área sobre a curva das concentrações séricas para 24 horas
BIRME	Biblioteca Virtual em Saúde
CID	Classificação Internacional de Doenças
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of American</i>
HSL PUCRS	Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
LACEN	Laboratório Central
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe
MEDLINE	<i>National Library of Medicine – US</i>
MESH	<i>Medical Subject Heading</i>
MIC	Concentração inibitória mínima
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à oxacilina/meticilina
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à oxacilina/meticilina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAV	Pneumonia associada a ventilação
SCIELO	<i>Scientific Eletronic Library Online</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
t <sup>1/2</sup>	Tempo de meia vida
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA	Relação entre evento adverso, reação adversa e erros de medicação.	10
TABELA 1	Perfil das crianças internadas na UTIP do Hospital São Lucas da PUC/RS que utilizaram vancomicina.	19
TABELA 2	Distribuição de microorganismos identificados em material biológico de pacientes da UTIP do Hospital São Lucas da PUCRS.	21
TABELA 3	Distribuição de eventos adversos identificados em pacientes em uso de vancomicina na UTIP do Hospital São Lucas da PUCRS.	21
TABELA 4	Medicamentos nefrotóxicos associados à vancomicina e relacionados à presença de nefrotoxicidade nos pacientes.	22
GRÁFICO	Distribuição de desfechos clínicos em pacientes com infecção confirmada por <i>Staphylococcus</i> resistente à meticilina/oxacilina.	23
TABELA 5	Correlação entre duração do tratamento, doses e nível sérico de vancomicina e nefrotoxicidade em crianças internadas na UTIP do Hospital São Lucas da PUCRS.	24



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVOS	03
2.1 Objetivo Geral	03
2.2 Objetivos Específicos	03
3. REVISÃO DA LITERATURA	05
3.1 Estratégia de busca	05
3.2 Infecções em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica	06
3.3 A vancomicina e suas aplicações na prática clínica	07
3.4 Monitorização de níveis séricos e resistência bacteriana	10
3.5 Eventos adversos e nefrotoxicidade	11
3.6 Estudos de vancomicina em crianças no Brasil	13
4. Métodos	15
8. Referências Bibliográficas	23
9. Anexos	29
9.1 Formulário de coleta de dados	31
9.2 Carta de aprovação do CEP - UFRGS	33
9.3 Carta de aprovação CEP - PUCRS	34
9.4 Termo de Compromisso para utilização de dados	35



## INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos correspondem a uma das classes de medicamentos mais prescritas em hospitais e os estudos demonstram que cerca de 40% dos pacientes hospitalizados são tratados com esta classe. O uso excessivo ou inadequado contribui não só para disseminação de cepas resistentes, mas também para custos adicionais ao sistema de saúde (STORPIRTIS *et al.*, 2008; RODRIGUES e BERTOLDI, 2010).

Os pacientes pediátricos são mais suscetíveis a eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos, por serem mais vulneráveis devido a características fisiológicas e terapêuticas, e pela compreensível escassez de estudos com a população, obrigando ao uso *off label* ou adaptado de estudos com adultos. Contudo, independente da idade, os antimicrobianos estão entre as classes que mais frequentemente estão envolvidas em eventos adversos (WOODS *et al.*, 2005; LESAR *et al.*, 2006).

O uso excessivo de antimicrobianos tem sido responsável, em parte, pelo surgimento de microrganismos multirresistentes que promovem um aumento da prevalência de infecções causadas por bactérias resistentes, com grande impacto na morbidade e mortalidade dos pacientes. As taxas de isolados de *Staphylococcus aureus* com resistência à meticilina (MRSA) têm sido responsáveis por mais de 50% de todas as infecções por *Staphylococcus aureus* em algumas instituições hospitalares (HERIGON *et al.*, 2010; GERBER *et al.*, 2010).

As diretrizes da *American Thoracic Society* (ATS) e *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomendam que os pacientes adultos que apresentam fatores de risco para infecções com bactérias multirresistentes adquiridas no hospital devem receber terapia empírica com atividade contra MRSA e contra agentes gram-negativos, seguindo os critérios de ter realizado terapia com antimicrobiano nos últimos 90 dias, hospitalização atual de cinco ou mais dias, histórico de resistência à antimicrobianos, terapia ou doença imunossupressora (ATS & IDSA, 2005).

A vancomicina é um antimicrobiano de escolha para o tratamento de microrganismos gram-positivos multirresistentes, especialmente estafilococos e enterococos, utilizada como agente de primeira linha em pacientes com sepse internados em unidade de terapia intensiva (UTI) (LODISE& MCKINNON, 2005; SHIMAMOTO *et al.*, 2013).

Estudos farmacocinéticos recomendam como dose inicial no tratamento de vancomicina 40 mg/kg/dia em doses divididas e, regimes terapêuticos com doses mais altas (60 mg/kg/dia) para infecções por estafilococos no sistema nervoso central, sendo importante realizar as dosagens de concentrações séricas do fármaco com a finalidade de otimizar a eficácia e minimizar efeitos tóxicos potenciais da terapia (SCHAAD *apud* GLOVER *et al.*, 2000).

O monitoramento das concentrações séricas de vancomicina no vale, ou seja, quando sua concentração sérica está em níveis baixos, neste caso, 30 a 60 minutos antes da dose ser novamente administrada, em pacientes adultos, é recomendado naqueles com instabilidade na função renal e tratamentos longos (>5 dias), tendo como alvo a concentração de 15 a 20 µg/mL em infecções complicadas para garantir maior penetração do fármaco. A frequência do monitoramento é individual e depende da avaliação clínica (RYBAK *et al.*, 2009; MARTIN *et al.*, 2010).

A toxicidade renal, apesar de controversa, tem sido relacionada ao uso de vancomicina, especialmente quando sua concentração sérica encontra-se elevada, e se administrada concomitante a agentes nefrotóxicos como, por exemplo, os aminoglicosídeos, porém é um evento considerado reversível, podendo ser resolvido com a retirada do fármaco (RAGAB *et al.*, 2013; DEHORITY, 2010). O uso indiscriminado de vancomicina na prática clínica pode ter contribuído para o aparecimento de cepas de enterococos e estafilococos resistentes a esse fármaco, evidenciando a importância do uso deste antimicrobiano de maneira racional (LAMARRE *et al.*, 2000).

Os resultados do uso de vancomicina em pacientes pediátricos ainda são escassos, especialmente no Brasil. Nesta dissertação apresentam-se os dados sobre o perfil de uso de vancomicina e suas consequências em pacientes pediátricos internados na UTI de um hospital em Porto Alegre.

## OBJETIVOS

### Geral

Avaliar o perfil de utilização de vancomicina, a presença de eventos adversos e o desfecho clínico em crianças internadas na Unidade de Terapia Intensiva em tratamento para infecções por *Staphylococcus* resistente à meticilina.

### Específicos

- Descrever as características dos pacientes e do tratamento com a vancomicina;
- Identificar os eventos adversos registrados durante o tratamento com vancomicina;
- Avaliar as doses, duração do tratamento, monitoramento sérico e utilização de outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos em pacientes com a nefrotoxicidade;
- Quantificar o número de pacientes diagnosticados com infecções por *Staphylococcus* resistente à meticilina e nestes identificar desfechos clínicos como melhora clínica, infecção persistente e óbito.



## REVISÃO DA LITERATURA

### Estratégia de busca

Inicialmente foi realizada uma pesquisa nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde (Bireme) com o objetivo de selecionar termos a serem usados na pesquisa bibliográfica.

A estratégia de busca foi realizada em base de dados eletrônica: Banco de dados da *National Library of Medicine-US* (MEDLINE/PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e Literatura Latino-Americana e do Caribe (LILACS). Nas bases *Scielo* e *LILACS* foram realizadas buscas com os seguintes termos ou palavras chaves: *vancomycin and child and intensive care*. Na base MEDLINE/PUBMED foram utilizados os termos *Medical Subject Headings* (MeSH): *vancomycin and child, and intensive care and nephrotoxicity*. Adicionalmente foram utilizadas as referências citadas nos artigos selecionados para localizar outros estudos. Não foram utilizados filtros de tempo e os artigos incluídos foram nos idiomas português, inglês e espanhol.

A maior quantidade de artigos foi encontrada na base de dados MEDLINE/PUBMED. Utilizando os MeSH *vancomycin and child and intensive care* foram encontrados 138 artigos, ao incluir a palavra “nephrotoxicity”, seis artigos foram encontrados. Na base de dados LILACS utilizando os termos *vancomycin and child* 65 artigos foram encontrados, porém abrangendo diversos temas. Ao incluir o termo *intensive care*, um artigo foi identificado, o mesmo era relacionado ao tema do nosso estudo. Na base Scielo foram encontrados três artigos com os termos *vancomycin and child*, mas nenhum dos três artigos foi usado por abordar aspectos relacionados ao diagnóstico laboratorial, que não era o objeto da revisão.

## **Infecções em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica**

Segundo o Ministério da Saúde, o Brasil tem reduzido a taxa de mortalidade na infância (menos de cinco anos), sendo a mortalidade por doenças infecciosas, reduzida a mais de 60%. Em 1990 as infecções foram responsáveis por 14,6% dos óbitos. Já em 2010 representou 5,3% das mortes de crianças, melhoria devido à expansão da qualidade da atenção primária, das ações de imunização e de vigilância sanitária e epidemiológica (BRASIL, 2013).

Entretanto, quando se refere às infecções adquiridas em hospitais, aumenta o risco de morte entre os pacientes mais graves e imunocomprometidos, e os pacientes nos extremos de idades e internados em UTI são mais suscetíveis à infecção hospitalar, devido a dispositivos e procedimentos invasivos, ocasionando pneumonia relacionada a ventilação mecânica, infecção de corrente sanguínea relacionada a cateter, infecção dos tratos urinário e gastrointestinal, sendo que o grau da morbidade da infecção está relacionado à gravidade da doença de base e qualidade da assistência prestada. A prevalência de infecções adquiridas no hospital em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) varia de 6 a 12% (BANERJEE *apud* MCGRATH & ASMAR, 2011; TURRINI, 2002).

Algumas infecções estão relacionadas à assistência à saúde, sendo considerado um grave problema que exige ações de prevenção e controle. A higienização das mãos para evitar infecções está entre as metas de segurança do paciente instituídas pelo Ministério da Saúde, apesar de ser considerada uma medida básica para o cuidado do paciente, é uma das fontes de transmissão de microrganismos no ambiente hospitalar. As mãos dos profissionais de saúde podem ser persistentemente colonizadas por vários microrganismos patogênicos, como vírus, bactérias, fungos, que são transmitidos para os pacientes por contato direto ou indireto. Estudos demonstram que a baixa adesão à higiene de mãos está relacionada a surtos de colonização e infecção por MRSA, assim como por bacilos gram-negativos (WANG *et al.*, 2001; BRASIL, 2007).

A vancomicina é geralmente indicada como tratamento antimicrobiano de escolha para sepse, que é uma doença de alta prevalência em terapia intensiva, alto custo, associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Sepse é um

conjunto de manifestações graves em todo o organismo produzidas por uma infecção. Por vezes pode ser uma infecção localizada, mas que provoca uma resposta inflamatória sistêmica na tentativa de combater o processo infeccioso, podendo vir a comprometer o funcionamento de todos os órgãos, conhecido como disfunção ou falência de múltiplos órgãos, causando disfunção renal e, conseqüentemente, uma diminuição da depuração de vancomicina, podendo ocasionar a elevação dos níveis séricos. Porém, na resposta inflamatória na sepse, ocorre o que se pode chamar de circulação hiperdinâmica caracterizada pelo alto débito cardíaco e aumento do fluxo sanguíneo para alguns órgãos, como os rins, aumentando a eliminação de vancomicina pela urina e resultando, possivelmente, na redução dos níveis séricos do antimicrobiano. Podemos destacar como sinais clínicos de sepse a febre, taquicardia, taquipnéia e leucocitose (SHIMAMOTO *et al.*, 2013; NYSTRÖM, 1998; INSTITUTO LATINO AMERICANO DA SEPSE).

Em um estudo prospectivo foram identificados os patógenos mais prevalentes em infecções nosocomiais de corrente sanguínea na UTIP, sendo os estafilococos coagulase negativa os mais comuns, seguido de *Enterococcus sp.*, *Candida sp.*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter Iwoffi*, *Micrococcus sp.*, e *Bacillus sp.* (ELWARD & FRASER, 2006 *appud* MCGRATH & ASMAR, 2011).

### **A vancomicina e sua aplicação na prática clínica**

A vancomicina é um antimicrobiano polipeptídico isolado em 1956 e introduzido na prática clínica, através da aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos da América em 1958, no tratamento de infecções causadas por microrganismos gram-positivos multirresistentes, por não haver alternativa eficaz na época, tendo como mecanismo de ação a interferência na síntese da parede celular, provocando o bloqueio da polimerização dos glicopeptídeos, além de alterar a permeabilidade da membrana celular bacteriana e interferir na síntese de RNA. (REIS & GRISI 1996; LEVINE, 2006; MICROMEDEX® SOLUTION, 2015).

É um antimicrobiano de uso intravenoso tradicionalmente administrado em crianças por infusão intermitente a cada 6 ou 8 horas, não apresenta absorção adequada por via oral e causa dor intensa se administrado por via intramuscular. Deve ser infundido em no mínimo uma hora, diluído a uma concentração de 5 mg/ml ou no máximo em 10 mg/ml, caso o paciente requer restrição hídrica. Comumente utilizado em hospitais, é recomendado para infecções sérias, incluindo endocardites, meningites, osteomielites e pneumonias adquiridas no hospital, além disso, é utilizado empiricamente em pacientes pediátricos com cateter intravascular ou próteses (BENNER *et al.*, 2009; RAGAB *et al.*, 2013; MICROMEDEX® SOLUTION, 2015).

A eliminação da vancomicina é principalmente renal, e o tempo de meia vida ( $t_{1/2}$ ) em crianças é de 2 a 4 horas em pacientes com função renal normal. A vancomicina exibe um efeito tempo dependente, desta forma, se a concentração do fármaco ficar por um tempo prolongado inferior à concentração inibitória mínima (MIC), a eficácia do antimicrobiano pode ficar comprometida (VILLENA *et al.*, 2014; CRUMBY *et al.*, 2009).

As infecções por MRSA têm aumentado e têm sido associadas a uma longa permanência hospitalar, altos custos e ao aumento da morbidade e mortalidade, quando comparadas às infecções por *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina (MSSA), o que pode ser considerado um problema de saúde pública (KULLAR *et al.*, 2011; LODISE & MCKINNON, 2005).

As Diretrizes de Prática Clínica da Sociedade de Doenças Infecciosas Americana recomendam uma dose de vancomicina de 15 mg/kg a cada 6 horas (60 mg/kg/dia) para o tratamento em crianças com infecções graves ou invasivas, com concentração sérica de vancomicina recomendada entre 15 e 20 µg/mL, já para terapias empíricas a dose de 40 mg/kg/dia seriam adequadas, e teriam como alvo a concentração sérica entre 10 e 15 µg/mL. Porém, para maior segurança e eficácia são necessários estudos adicionais em pacientes pediátricos, a fim de garantir que a partir da dose preconizada se obtenha concentração sérica dentro da faixa recomendada. (MOFFETT & EDWARDS, 2013; LIU *et al.*, 2011).

Um estudo de revisão de dados retrospectivos que correlacionaram as doses e as concentrações séricas na população pediátrica concluiu que as doses que produzem concentrações séricas no vale entre 10 µg/mL e 15 µg/mL é de 15 a 20 mg/kg a cada 6 ou 8 horas (45 a 80 mg/kg/dia) (BENNER *et al.*, 2009).

Estudos têm demonstrado consequências favoráveis no uso de vancomicina por infusão contínua, como manter níveis séricos constantes, minimizar picos séricos do antimicrobiano e conseqüentemente reduzir a nefrotoxicidade, além de favorecer uma maior penetração nos tecidos (ELYASI *et al.*, 2012; ZYLBERSZTAJNA *et al.*, 2013). Susan McKamy *et al.*, (2012) avaliaram a terapia com vancomicina por infusão contínua em 16 crianças entre novembro de 2008 a agosto de 2010 e concluíram que a mudança da terapia de infusão intermitente para infusão contínua apresentou segurança e foi bem tolerada, com poucos eventos adversos notados, porém, com a necessidade do paciente ter uma via exclusiva para administração ou ser avaliado quanto as incompatibilidades na terapia, a fim de garantir uma segura infusão em conexões em Y (MCKAMY *et al.*, 2012).

O sucesso do tratamento depende da penetração do fármaco no sítio da infecção. Esta é uma limitação no tratamento com vancomicina, já que apresenta uma complexa farmacocinética com efeito bactericida tempo-dependente e baixa penetração tecidual, especialmente no pulmão, estando relacionada a falhas e resistências. Um estudo que avaliou a penetração da vancomicina no tecido pulmonar humano mostrou uma diferença significativa da concentração sérica e tecidual. Em algumas amostras a concentração tecidual do antimicrobiano foi indetectável. Em outro estudo, LODISE *et al.*,(2011), usando pacientes saudáveis e uma metodologia diferente de CRUCIANI *et al.*,(1996), constatou que a penetração de vancomicina no fluído epitelial é 50% da concentração plasmática (CRUCIANI *et al.*, 1996; LODISE *et al.*, 2011).

Esta diferença de concentrações pode ocorrer em razão de a vancomicina ser um composto polar, parcialmente ionizado em pH fisiológico, com alto peso molecular, assim não apresenta rápida difusão do plasma para o tecido pulmonar. Além disso, a vancomicina se liga a proteínas plasmáticas, ficando sua porção livre em cerca de 50%. Outro fator relacionado é o *clearance* corpóreo da vancomicina em pacientes pediátricos, que é duas a três vezes maior do que em adultos, tendo

um menor tempo de meia vida em crianças, além disso o volume de distribuição é similar ou menor, quando comparado a adultos (CRUCIANI *et al.*, 1996; LODISE *et al.*, 2011; BENNER *et al.*, 2009).

### **Monitorização de Níveis Séricos e Resistência Bacteriana**

A vancomicina apresenta concentração sérica altamente variável, especialmente na população pediátrica, tornando-se necessário o monitoramento sérico do antimicrobiano. É recomendado que a coleta de sangue para a dosagem de nível sérico de vancomicina seja realizada no vale, ou seja, 30 a 60 minutos antes da quarta ou quinta dose, momento que o fármaco atinge o estado de equilíbrio no soro (SILVA *et al.*, 2012).

O monitoramento sérico tem como objetivo alcançar metas terapêuticas e diminuir o risco de toxicidade. Estudos com adultos, relacionados à farmacocinética da vancomicina, consideram que calculando a área sobre a curva das concentrações séricas para 24 horas ( $AUC_{24}$ ) dividido pela MIC com uma taxa  $\geq 400$ , está correlacionada, frequentemente, com uma concentração sérica de vale de 15 a 20  $\mu\text{g/mL}$ , quando o MIC for no máximo 1  $\mu\text{g/mL}$ , resultando em um ótimo desfecho para o tratamento. Porém, de 15 a 30% das amostras, apresentaram MIC superiores a 1  $\mu\text{g/mL}$ , sendo este um fator de risco para falhas no tratamento com a vancomicina (LE *et al.*, 2013; FRYMOYER *et al.*, 2009; RYBAK *et al.*, 2009).

Existe uma forte relação entre o valor de MIC e a suscetibilidade da vancomicina, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) reduziu o ponto de corte para definir a suscetibilidade da vancomicina de 4  $\mu\text{g/mL}$  para 2  $\mu\text{g/mL}$ , porém o aumento da taxa de falhas em infecções por MRSA com o MIC de 2  $\mu\text{g/mL}$  tem provocado debates para que este ponto de suscetibilidade seja reduzida ainda mais. Lodise *et al.*, (2008), demonstraram através de seu estudo relacionando o MIC de vancomicina com a falha no tratamento, que os pacientes com infecção de corrente sanguínea por MRSA que tiveram MICs superior à 1,5  $\mu\text{g/mL}$ , tiveram 2,4 vezes mais falhas no tratamento, quando comparados aos pacientes com MICs menores ou igual a 1,0  $\mu\text{g/mL}$  (VAN HAL *et al.*, 2012; LODISE *et al.*, 2008).

## Eventos adversos

A Organização Mundial de Saúde (OMS) caracteriza evento adverso como uma “ocorrência médica desfavorável, que pode surgir durante o tratamento com um medicamento, mas que não tem, necessariamente, relação causal com esse tratamento”. Erros de medicação e reações adversas podem ser considerados eventos adversos, como ilustrado na figura a seguir (WHO, 2002; ARONSON & FERNER, 2005).

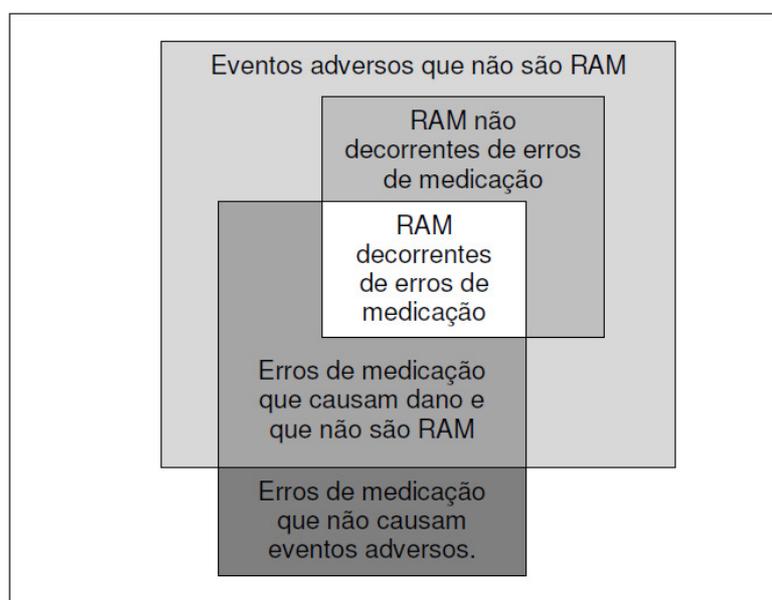


Figura: Relação entre evento adverso, reação adversa e erros de medicação (NETTO, 2010 adaptado de ARONSON E FERNER, 2005).

Na década de 50 a utilização da vancomicina foi associada a vários eventos adversos, como toxicidade renal, ototoxicidade e toxicidades relacionadas à infusão, atribuídos, principalmente, a impurezas em sua formulação inicial. Após alguns anos, a preparação passou por um processo, em que a sua pureza aumentou de 70 para 95%, refletindo na melhor segurança e diminuição dos eventos adversos demonstrados em alguns estudos (LODISE *et al.*, 2009; ELYASI *et al.*, 2012).

Estudos realizados com indivíduos adultos têm mostrado que há relação entre a toxicidade renal e concentrações séricas iguais ou superiores a 15 µg/mL, além de

fatores como, duração da terapia com regimes terapêuticos de elevadas doses do antimicrobiano (LODISE *et al.*, 2009; HYDAYAT *et al.*, 2006).

A vancomicina é excretada, principalmente, na sua forma inalterada pelos rins, assim a depuração da creatinina pode ser usada para determinar a dose diária adequada em pacientes com insuficiência renal (RODVOLD *et al.*, 1988). Um estudo de coorte retrospectivo com 265 crianças de cinco semanas a 15 anos que avaliou a nefrotoxicidade induzida por vancomicina mostrou que 27,2% das crianças incluídas na pesquisa apresentaram toxicidade renal durante a terapia. Quando estratificados por faixas de concentração sérica, 87,5% dos pacientes que apresentaram níveis séricos, no vale, maiores que 15 µg/mL tiveram toxicidade renal (RAGAB *et al.*, 2013).

Outros fatores têm sido associados com a ocorrência de nefrotoxicidade, além da concentração sérica e doses elevadas de vancomicina, incluindo a duração da terapia, o uso concomitante de antimicrobianos aminoglicosídeos, de furosemida, de contrastes, infecção por meningite bacteriana, permanência em UTI pela gravidade do caso, idade e peso dos pacientes (RAGAB *et al.*, 2013; MCKAMY *et al.*, 2011; ROSTAS *et al.*, 2014).

Uma revisão sistemática publicada em 2012, incluindo estudos com pacientes adultos, pediátricos e neonatais, concluíram que os pacientes com histórico recente ou tratamento concomitante com outros agentes nefrotóxicos são mais suscetíveis a desenvolver a toxicidade renal (ELYASI *et al.*, 2012).

Na nefrotoxicidade induzida pela vancomicina as células tubulares proximais podem ser afetadas devido à possível necrose tubular causada pela indução do estresse oxidativo por este antimicrobiano em dois momentos: o principal está relacionado a membrana basal do rim, por onde a vancomicina é transportada quando passa da corrente sanguínea para as células tubulares e o outro, é no momento da reabsorção da vancomicina nos túbulos proximais (FANOS & CATALDI *appud* TIMPE, 2005; MERGENHAGEN & BORTON, 2014).

A Síndrome do homem ou pescoço vermelho é um evento associado a infusões rápidas de vancomicina (inferiores à uma hora), caracterizada por um

conjunto de manifestações como eritema, prurido, e em alguns casos, hipotensão e angioedema, devido a liberação de histaminas (BAUTERS *et al.*, 2012; LEVINE, 2006).

### **Estudos de vancomicina em crianças no Brasil**

Na base de dados MEDLINE/PUBMED foram utilizadas as palavras *MeSH: pediatric and vancomycin and Brazil*, resultando em 16 artigos publicados de 1993 à 2014. A partir dos estudos encontrados foi realizada a leitura dos resumos, a fim de incluir os artigos em que houvesse a identificação de utilização do antimicrobiano vancomicina em crianças.

Dos 16 artigos, quatro eram relatos de caso, um era revisão da literatura utilizando artigos nacionais e internacionais e sete estudos não atendiam aos requisitos de inclusão, por se tratar de estudos com foco laboratorial, sendo o tratamento com vancomicina algo secundário e pouco abordado.

O estudo de Arnoni *et al.*, (2007) realizado no Departamento de Pediatria da Santa Casa de São Paulo, teve como objetivo identificar os fatores de risco envolvidos nas infecções de corrente sanguínea por bactérias gram-negativas multirresistentes. A amostra foi constituída por 92 casos de infecção de corrente sanguínea confirmada em 85 pacientes. Os autores identificaram como principais fatores de risco associados a infecções de corrente sanguínea nosocomial por múltiplas drogas resistentes a bactérias gram-negativas, o uso prévio de cateter venoso central, uso prévio de vancomicina, assim como de cefalosporina de 3ª geração em associação com a vancomicina e o número de antimicrobianos utilizados (ARNONI *et al.*, 2007).

Rossoni *et al.*, (2008) avaliaram em seu estudo a taxa de resistência de *Streptococcus pneumoniae* isolados de pacientes adultos e crianças com meningite bacteriana. As amostras utilizadas foram líquido cefalorraquidiano (LCR) ou soro, sendo isolado *S. pneumoniae* em 100 casos das 3545 amostras recebidas no Laboratório Central (LACEN) do Paraná no período de abril de 2001 a agosto de 2002. Encontrou-se uma resistência de 15% à penicilina, 1% à cefalosporina e todas foram sensíveis à vancomicina. Os principais esquemas terapêuticos utilizados

foram cefalosporina de 3ª geração (66%), sendo 61% como fármaco único e 5% associado à vancomicina, 27% penicilina ou ampicilina e 12% com vancomicina. Mesmo com a resistência nula, a vancomicina não é recomendada como tratamento único empírico de meningite, devido a sua baixa penetração no sistema nervoso central, podendo ser associada à cefalosporina de 3ª geração se houver taxas  $\geq 5\%$  de resistência a este antimicrobiano. Entre os fatores de risco para resistência a *S. pneumoniae* destaca-se a idade inferior à um ano e o uso prévio de antimicrobianos (ROSSONI *et al.*, 2008).

No estudo retrospectivo de Silva *et al.*, (2012) foram incluídos os pacientes pediátricos, oncológicos e hematológicos internados em terapia intensiva ou submetidos à transplante de medula que utilizaram vancomicina. O estudo avaliou o *clearance* estimado de vancomicina e seus níveis séricos obtidos a fim de analisar o regime posológico usual para esta população. Foram analisados os resultados de 61 amostras de níveis séricos coletados no vale, em 31 pacientes. Em 17 culturas teve crescimento de estafilococos, destas, três eram estafilococos *aureus*. De todos isolados, quatro eram sensíveis à metilicina. Para o sucesso do tratamento com vancomicina em isolados resistentes é necessário que a taxa de AUC da concentração versus tempo dividido pelo MIC de vancomicina seja maior que 400. Utilizando uma dose média de 81 mg/kg/dia, 34 de 61 dosagens alcançaram esta taxa. Nos pacientes que utilizaram a dose usual de vancomicina (40 a 60 mg/kg/dia), nove de 18 dosagens atingiram a taxa. Conclui-se que esta população necessita de doses maiores do que as usuais de vancomicina para o tratamento de infecções por estafilococos (SILVA *et al.*, 2012).

Semelhante ao estudo anterior, Gomez *et al.*, (2013) também tiveram como objetivo investigar o ajuste de dose necessário através do nível sérico, porém em pacientes pediátricos até 12 anos queimados. Foi realizado um estudo prospectivo obtendo-se 13 pacientes. Com a dose inicial de vancomicina de  $43,4 \pm 9$  mg/kg/dia, somente dois pacientes obtiveram nível sérico superior a 10 ug/dl. A dose foi ajustada para  $98 \pm 17,9$  mg/kg/dia, obtendo-se níveis séricos entre 10 e 15 ug/ml. O estudo concluiu que foram necessárias, nesta população, doses iniciais maiores que as usualmente empregadas, porém necessitam de uma melhor avaliação quanto a eficácia e toxicidade (GOMEZ *et al.*, 2013).

## **MÉTODOS**

### **Delineamento**

Estudo transversal, retrospectivo, com caráter quantitativo, conduzido com pacientes que receberam vancomicina durante o período de abril de 2013 a junho de 2014, a fim de contemplar todos os meses do ano e as variações relacionadas à internação e o tratamento.

### **Amostra e local do estudo**

A amostra foi composta por pacientes pediátricos internados na UTIP do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL/PUCRS), em Porto Alegre, que admite pacientes com idade entre 30 dias e 17 anos. O HSL/PUCRS é um hospital universitário filantrópico, geral, de alta complexidade com 648 leitos de atendimento misto, sendo 63% Sistema Único de Saúde (SUS) e 37% convênios e particulares. A UTIP possui 12 leitos e mais dois leitos extras, com atendimento SUS e convênios/particulares.

### **Crítérios Éticos**

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (CAAE nº 31579214.1.0000.5347) e da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (CAAE nº 31579214.1.3001.5336).

## **RESULTADOS, DISCUSSÃO, CONCLUSÕES**

Os Resultados, Discussão, Conclusões foram preservados para compor os artigos que serão publicados.













## REFERÊNCIAS

- AMERICAN THORACIC SOCIETY & INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 171, p. 388–416, 2005.
- ARNONI M V, BEREZIN E N, MARTINO M D V. Risk Factors for Nosocomial Bloodstream Infection Caused by Multidrug Resistant Gram-Negative Bacilli in Pediatrics. *Braz J Infect Dis.*, v. 11, n. 2, p. 267-271, Apr. 2007.
- ARONSON, J K, FERNER R E. Clarification of Terminology in Drug Safety. *Drug Safety*, v. 28, n. 10, p. 851-870, 2005.
- BAUTERS T, CLAUS B, SCHELSTRAETE P, ROBAYS H, BENOIT Y, DHOOGHE C. Vancomycin-induced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue? *Int J Clin Pharm.*, v. 34, p.13–16, 2012.
- BENNER K W, WORTHINGTON M A, KIMBERLIN D W, HILL K, BUCKLEY K, TOFIL N M. Correlation of Vancomycin Dosing to Serum Concentrations in Pediatric Patients: A Retrospective Database Review. *J Pediatr Pharmacol Ther.*, v. 14, n. 2, p. 86–93, 2009.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA –ANVISA. Higienização das Mãos em Serviços de Saúde. Brasília, 2007. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/higienizacao\\_maos/manual\\_integra.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/higienizacao_maos/manual_integra.pdf)> Acesso em: 13 mai. 2015.
- BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE. Portal da Saúde. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/>> Acesso em: 15 nov. 2013.
- CRUCIANI M, GATTR G, LAZZARINI L, FURLAN G, BROCCALI G, MALENA M, FRANCHINI C, CONCIA E. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother.*, v. 38, p. 865-869, 1996.
- CRUMBY T, RINEHART E, CARBY M C, KUHL D, TALATI A J. Pharmacokinetic comparison of nomogram-based and individualized vancomycin regimens in neonates. *Am J Health-Syst Pharm.*, v. 66, p. 149-153, Jan. 2009.
- DEHORITY W. Use of Vancomycin in Pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*, v. 29, n. 5, p. 462–464, May. 2010.
- ELYASI S, KHALILI H, DASHTI-KHAVIDAKI S, MOHAMMADPOUR A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.*, v. 68, p. 1243–1255, Mar. 2012.

- FRYMOYER A, HERSH A L, BENET L Z, GUGLIELMO B J. Current Recommended Dosing of Vancomycin for Children with Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections is Inadequate. *Pediatr Infect Dis J.*; v. 28, n. 5, p. 398–402, May. 2009.
- GERBER J S, NEWLAND J G, COFFIN S E, HALL M, THURM C, PRASAD P A, FEUDTNER C, ZAOUTIS T E. Variability in Antibiotic Use at Children’s Hospitals. *PEDIATRICS*, v. 126, n. 6, Dec. 2010.
- GLOVER M L, COLE E, WOLFSDORF J. Vancomycin Dosage Requirements Among Pediatric Intensive Care Unit Patients With Normal Renal Function. *Journal of Critical Care*, v. 15, n. 1, p. 1-4, Mar. 2000.
- GOMEZ D S, CAMPOS E V, AZEVEDO R P, SILVA-JR J M, FERREIRA M C, SANCHES-GIRAUD C, SILVA-JR C V, SANTOS S R C J. Individualised vancomycin doses for pediatric burn patients to achieve PK/PD targets. *Elsevier*, v. 39, p. 445–450, 2013.
- HERIGON J C, HERSH A L, GERBER J S, ZAOUTIS T E, NEWLAND J G. Antibiotic Management of *Staphylococcus aureus* Infections in US Children’s Hospitals, 1999 - 2008. *PEDIATRICS*, v. 125, n. 6, p. e1294-e1300, Jun. 2010.
- HIDAYAT L K, HSU D I, QUIST R, SHRINER K A, WONG-BERINGER A. High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Arch Intern Med.*, v. 166, p.2138-2144, Oct. 2006.
- INSTITUTO LATINO AMERICANO DA SEPSE (ILAS). Disponível em: <<http://www.sepsisnet.org/pg.php?v=o-que-e-sepse>> Acesso em: 14 mai. 2015.
- KULLAR R, DAVIS S L, LEVINE D P, RYBAK M J. Impact of Vancomycin Exposure on Outcomes in Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Support for Consensus Guidelines Suggested Targets. *Clin Infect Dis.*, v. 52, n. 8, p. 975–981, 2011.
- LAMARRE P, LEBEL D, DUCHARME M P. A Population Pharmacokinetic Model for Vancomycin in Pediatric Patients and Its Predictive Value in a Naive Population. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 44, n. 2, p. 278–282, Feb., 2000.
- LE J, BRADLEY J S, MURRAY W, ROMANOWSKI G L, TRAN T T, NGUYEN N, CHO S, NATALE S, BUI I, TRAN T M, CAPPARELLI E V. Improved Vancomycin Dosing in Children Using Area-Under-the-Curve Exposure. *Pediatr Infect Dis J.*, v. 32, n. 4, p. e155–e163, Apr. 2013.
- LESAR T S, MITCHELL A, SOMMO P. Medication Safety in Critically Ill Children. *Clin Ped Emerg Med*, v. 7, p. 215-225, 2006.
- LEVINE D P. Vancomycin: A History. *Clin Infect Dis.*, v. 42, p. S5–S12, 2006.
- LIU C, BAYER A, COSGROVE S E, DAUM R S, FRIDKIN S K, GORWITZ R J, KAPLAN S L, KARCHMER A W, LEVINE D P, MURRAY B E, RYBAK M J, TALAN D A, CHAMBERS H F. 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.*, v. 52, n. 3, p. e18–e55, Feb. 2011.

LODISE T P, DRUSANO G L, BUTTERFIELD J M, SCOVILLE J, GOTFRIED M, RODVOLD K A. Penetration of Vancomycin into Epithelial Lining Fluid in Healthy Volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 55, n. 12, p. 5507–5511, 2011.

LODISE T P, GRAVES J, EVANS A, GRAFFUNDER E, HELMECKE M, LOMAESTRO B M, STELLRECHT K. Relationship between Vancomycin MIC and Failure among Patients with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia Treated with Vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 52, n. 9, p. 3315–3320, Sept. 2008.

LODISE T P, MCKINNON P S. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with Staphylococcus aureus bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*, v. 52, p. 113–122, 2005.

LODISE T P, PATEL N, LOMAESTRO B M, RODVOLD K A, DRUSANO G L. Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis.*, v. 49, p. 507–14, Aug. 2009.

MCGRATH E J & ASMAR B I. Nosocomial Infections and Multidrug-Resistant Bacterial Organisms in the Pediatric Intensive Care Unit. *Indian J Pediatr*, v. 78, p. 176–184, 2011.

MCKAMY S, CHEN T, LEE M, AMBROSE P J. Evaluation of a pediatric continuous-infusion vancomycin therapy guideline. *Am J Health-Syst Pharm.*, v. 69, p. 2066–2071, Dec. 2012.

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*, v. 158, n. 3, p. 422–426, Mar. 2011.

MARTIN J H, NORRIS R, BARRAS M, ROBERTS J, MORRIS R, DOOGUE M, JONES G R D. Therapeutic Monitoring of Vancomycin in Adult Patients: A Consensus Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Biochem Rev*, v. 31, p. 21–24, Feb. 2010.

MERGENHAGEN K A, BORTON A R. Vancomycin Nephrotoxicity: A Review. *Int J Pharm Pract*, v. 27, n. 6, p. 545–553, 2014.

MICROMEDEX® SOLUTION. Truven Health Analytics Inc., 2015. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess>> Acesso em: 02 Jun. 2015.

MOFFETT B S, EDWARDS M S. Analysis of Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Trends at Pediatric Hospitals. *Pediatr Infect Dis J.*, v. 32, n. 1, p. 32–35, Jan. 2013.

NETTO M U Q. Farmacovigilância: monitorização intensiva de vancomicina em pacientes hospitalizados. f. 80, Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade São Paulo, 2010.

NYSTRÖM P O. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J. Antimicrob. Chemother.*, v. 41, p. 1-7, 1998.

PIVA J P, GARCIA P C R. *Medicina Intensiva em Pediatria*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2015.

RAGAB A R, AL-MAZROUA M K, AL-HARONY M A. Incidence and Predisposing Factors of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity in Children. *Infect Dis Ther*, v. 2, p. 37-46, Mar. 2013.

REIS A G A C, GRISI S J F E. Monitorização das concentrações séricas da vancomicina em crianças com infecções por bactérias multiresistentes. *J. Pediatr.*, v. 72, n. 4, p. 225-229, 1996.

RODRIGUES F A, BERTOLDI A D. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, n. 1, p. 1239-1247, 2010.

RODVOLD K A, BLUM R A, FISCHER J H, ZOKUFA H Z, ROTSCHAFER J C, CROSSLEY K B, RIFE L J. Vancomycin Pharmacokinetics in Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother.*, v. 32, n. 6, p. 848-852, Jun. 1988.

ROSSONI A M O, COSTA L M D, BERTO D B, FARAH S S, GELAIN M, BRANDILEONE M C C, RAMOS V H M, ALMEIDA S M. Acute Bacterial Meningitis Caused by *Streptococcus Pneumoniae* Resistant to the Antimicrobial Agents and their Serotypes. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 66, n. 3-A, p. 509-515, 2008.

ROSTAS S E, KUBIAK D W, CALDERWOOD M S. High-Dose Intravenous Vancomycin Therapy and the Risk of Nephrotoxicity. *Clin Ther*, v. 36, n. 7, p. 1098-1101, Jul. 2014.

RYBAK M, LOMAESTRO B, ROTSCHAFER J C, MOELLERING R JR., CRAIG W, BILLETER M, DALOVISIO J R, LEVINE D P. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.*, v. 66, n. 1, p. 82-98, Jan. 2009.

SHIMAMOTO Y, FUKUDA T, TANAKA K, KOMORI K, SADAMITSU D. Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis. *Intensive Care Med*, v. 39, p. 1247–1252, 2013.

SILVA D C B, SEIXAS G T F, ARAUJO O R, ARDUINI R G, CARLESSE F A M C, PETRILLI A S. Vancomycin serum concentrations in pediatric oncologic/hematologic intensive care patients. *Braz J Infect Dis.*; v. 16, n. 4, p. 361–365, 2012.

STRALIOTTO S M, SIQUEIRA M M, MACHADO V, MAIA T M R. Respiratory Viruses in the Pediatric Intensive Care Unit: Prevalence and Clinical Aspects. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 99, n. 8, p. 883-887, Dec. 2004.

STRALIOTTO S M, SIQUEIRA M M, MULLER R L, FISCHER G B, CUNHA M L T, NESTOR S M. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v. 35, p. 283-291, Jul-Ago. 2002.

STORPIRTIS S, MORI A L P M, YOCHIY A, RIBEIRO E, PORTA, V. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica: Ciências Farmacêuticas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

TIMPE E M. Nephrotoxicity with Combination Vancomycin-Aminoglycoside Therapy. J Pediatr Pharmacol Ther, v. 10, n. 3, p. 174-182, 2005.

TURRINI RNT. Infecção hospitalar e mortalidade. Rev Esc Enferm USP, v. 36, n. 2, p. 177-83, 2002.

VAN HAL S J, LODISE T P, PATERSON D L. The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in Staphylococcus aureus Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis., v. 54, n. 6, p. 755-771, Feb. 2012.

VILLENA R, GONZÁLEZ C A, NALEGACH M E, VASQUEZ A, VILLAREAL M, GRADO M. Monitoreo terapéutico de vancomicina intravenosa en una unidad de paciente crítico pediátrico. Rev Chilena Infectol, v. 31, n. 3, p. 249-253, 2014.

WANG J T, CHANG S C, KO W J, CHANG Y Y, CHEN M L, PAN H J, LUH K T. A hospital-acquired outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection initiated by a surgeon carrier. J Hosp Infect., v. 47, p. 104-109, 2001.

WELSH K J, ABBOTT A N, LEWIS E M, GARDINER J M, KRUZEL M C, LEWIS C T, MOHR J F, WANGER A, ARMITIGE L Y. Clinical Characteristics, Outcomes, and Microbiologic Features Associated with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia in Pediatric Patients Treated with Vancomycin. J. Clin. Microbiol., v. 48, n. 3, p. 894-899, Mar. 2010.

WOODS D, THOMAS E, HOLL J, ALTMAN S, BRENNAN T. Adverse Events and Preventable Adverse Events in Children. PEDIATRICS, v. 115, n. 1, p. 155-160, Jan. 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Safety of Medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Geneva, 2002.

ZYLBERSZTAJNA B L, CHICCOA P, VEGAA L, CENTENOA M, FILIPPINIA S, RUVINSKYA S. Vancomicina en infusión continua en pacientes pediátricos críticos. Arch Argent Pediatr., v. 111, n. 1, p. e31-e34, 2013.



## **ANEXOS**



**ANEXO 1**  
**Formulário de coleta de dados**

**INTERNAÇÃO NÚMERO:** \_\_\_\_\_

**DADOS DO PACIENTE:**

Paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_ Data Nasc.: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Gênero ( ) M ( ) F

Diagnóstico: \_\_\_\_\_ CID: \_\_\_\_\_

**DADOS DA INTERNAÇÃO:**

Data da internação: \_\_\_\_\_ UTIP: \_\_\_\_\_ Paciente proveniente: ( ) emergência ( ) transferência outro hospital ( ) transfer. unidade

Motivo da internação: \_\_\_\_\_

Data de alta UTIP: \_\_\_\_\_ Alta hospitalar: \_\_\_\_\_ Dias de internação: \_\_\_\_\_ Nº internações (HSL): \_\_\_\_\_

**Esquema de terapia com Vancomicina injetável**

DATA PRIMEIRA DOSE	DOSE (mg/ intervalo)	DOSE (mg/kg/dia)	INDICAÇÃO CLÍNICA	NÍVEL SÉRICO	DATA DA SUSPENSÃO	CONC. INIBIT. MÍN.
DATA – alterações dose	DOSE (mg/ intervalo)	DOSE (mg/kg/dia)	MOTIVO	NÍVEL SÉRICO	DATA DA SUSPENSÃO	CONC. INIBIT. MÍN.

Tempo total de uso da Vancomicina: \_\_\_\_\_

**Outros antibióticos utilizados:**

**Outros medicamentos:**

ANTIBIÓTICO	DOSE (mg)	DATA DE INÍCIO	DATA SUSPENSÃO	INDICAÇÃO	MEDICAMENTO	POSOLOGIA

**Exames laboratoriais:**

DATA	CREAT. (mg/dl)	DATA	BACTERIOLÓGICO	AMOSTRA	DATA	HEMOCULTURA	DATA	UROCULTURA	<b>SINAIS CLÍNICOS:</b> <input type="checkbox"/> FEBRE <input type="checkbox"/> MÁ PERFUSÃO <input type="checkbox"/> RX COM INFILTRADO <input type="checkbox"/> OUTROS  _____ _____

**INTERVENÇÕES MÉDICAS:**

medicamento suspenso

dose ajustada \_\_\_\_\_

alterada diluição/tempo de infusão

outros \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**EVENTOS ADVERSOS:**

lesão cutânea (pescoço, rosto, abdômen)

alteração de função renal

Síndrome do “homem vermelho”

alterações hematológicas

outro \_\_\_\_\_

**INFEÇÃO POR MRSA**

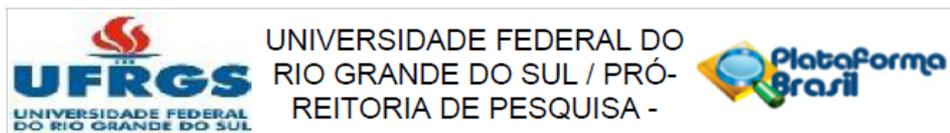
infecção persistente ( $\geq 7$  dias)

nova infecção em 30 dias

óbito em 30 dias.

melhora clínica/ paciente estável.

## ANEXO 2 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa UFRGS



Continuação do Parecer: 699.064

instituição proponente (UFRGS), bem como no CEP da instituição onde será realizado o estudo (HSL-PUCRS).

**Recomendações:**

Adequação do cronograma.

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

Projeto aprovado. Enviar para o CEP da instituição de realização do projeto.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado.

PORTO ALEGRE, 26 de Junho de 2014

---

Assinado por:  
José Artur Bogo Chies  
(Coordenador)

## ANEXO 3 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa PUCRS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 735.378

**Recomendações:**

Sem pendências.

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

Sem pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

PORTO ALEGRE, 01 de Agosto de 2014

---

Assinado por:  
Rodolfo Herberto Schneider  
(Coordenador)

## ANEXO 4 – Termo de Compromisso para Utilização de dados



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

### TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

#### Título do Projeto/Relato de Caso

Vancomicina: perfil de utilização, eventos adversos e desfecho clínico nas infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina em crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva.

Os autores do projeto de pesquisa/relato de caso se comprometem a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e/ou em bases de dados referentes aos participantes da pesquisa intitulada "Vancomicina: perfil de utilização, eventos adversos e desfecho clínico nas infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina em crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva". Os pesquisadores concordam, igualmente, que tais informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos participantes.

Porto Alegre, 29 de abril de 2019

Autores do Projeto/ Relato de Caso	
Nome	Assinatura
Tânia Alves Amador	 Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia CRMERS 7905
Pedro Celiny Ramos Garcia	 Chefe do Serviço de Medicina Intensi a Emergência Pediátrica Hospital São Lucas da PUCRS
Mayara Becker Delwing	