

Monitoramento da vancocinemia em recém-nascidos: experiência em uma maternidade de referência terciária

Monitoring of vancomycin serum in neonates: the experience of a tertiary reference maternity

Lívia Suyanne Maia Guedes Custódio^{1,2}. Nerci de Sá Cavalcante Ciarlini². Liliana Soares Nogueira Paes².

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Objetivo: analisar resultados da vancocinemia em recém-nascidos internados na unidade de terapia intensiva neonatal de maternidade terciária, além de observar o perfil clínico epidemiológico desses neonatos e perfil dos microrganismos causadores da infecção. **Metodologia:** estudo transversal, retrospectivo com dados coletados em prontuários no período de setembro de 2019 a fevereiro de 2020. **Resultados:** 42 neonatos usaram vancomicina como antibioticoterapia. Três foram excluídos do estudo por não terem feito vancocinemia. Da amostra, 87,2% eram prematuros com idade gestacional média de 30,6 semanas. Os níveis séricos de vancomicina com resultados entre 5-15 mcg/mL foram considerados valores adequados. Na primeira coleta 43,6% estavam com dosagem adequada, 60,7% na segunda e 83,4% na última. Ajustou-se intervalo entre as doses em 56,4% dos casos após o primeiro exame, 42,9% após o segundo e apenas 12,5% após o último. Identificaram-se estafilococos coagulase negativo em 81% das hemoculturas positivas. 12,8% dos recém-nascidos apresentaram lesão renal aguda. **Conclusão:** a análise mostrou que a maioria dos pacientes registrava dosagem sérica inadequada de vancomicina, justificando sua monitorização. O perfil dos tratados era de neonatos prematuros, com IG média de 30,6 semanas e peso médio de 1.473,5g. Os resultados de hemocultura positiva eram predominantemente de estafilococos coagulase negativo.

Palavras-chave: Vancomicina. Recém-nascido. Sepses neonatal. Unidades de Terapia Intensiva Neonatal.

ABSTRACT

Objective: Analyze the results of vancomycin serum in newborns admitted in the neonatal intensive care unit of a tertiary maternity, in addition, observe the clinical epidemiological profile of these newborns and the profile of the microorganisms causing the infection. **Methodology:** a cross-sectional, retrospective study with data collected from medical records during September of 2019 and February of 2020. **Results:** 42 newborns used vancomycin as antibiotic therapy. Three were excluded from the study because they did not collect vancomycin serum. Of the sample, 87.2% were premature with an average gestational age of 30.6 weeks. Vancomycin serum results between 5-15 mcg/mL were considered adequate values. In the first exam, 43.6% were in the appropriate dosage, 60.7% in the second and 83.4% in the last. The interval between doses was adjusted in 56.4% of the cases after the first exam, 42.9% after the second and only 12.5% after the last. Coagulase-negative staphylococci were identified in 81% of positive blood cultures. 12.8% of patients presented acute kidney injury. **Conclusion:** the analysis showed that the majority of patients registered an inadequate vancomycin serum dosage, justifying its monitoring. The profile of the treaties was premature neonates, with an average GA of 30.6 weeks and an average weight of 1,473.5g. The results of positive blood culture were predominantly coagulase negative staphylococci.

Keywords: Vancomycin. Newborn. Neonatal sepsis. Neonatal Intensive Care Units.

Autor correspondente: Lívia Suyanne Maia Guedes Custódio, Rua Tibúrcio Cavalcante, 847, Meireles, Fortaleza, Ceará. CEP: 60125-100. Telefone: +55 85 99919-7108. E-mail: liviasmaia@icloud.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 01 Dez 2020; Revisado em: 14 Jan 2022; Aceito em: 18 Jan 2022.

INTRODUÇÃO

A vancomicina é um antimicrobiano que faz parte do grupo dos glicopeptídeos.¹ Trata-se de um fármaco que tem ação bactericida ao inibir a síntese da parede celular, durante o processo de divisão.¹ É eficaz no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas, dentre elas: estafilococos coagulase negativo, *Staphylococcus aureus* meticilina resistentes (MRSA) e enterococos resistentes a ampicilina. É comumente utilizado em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) para tratamento de sepse tardia, que ocorre após 72 horas de vida e relaciona-se a exposição às bactérias hospitalares.² Quanto à sua farmacodinâmica, a vancomicina é classificada como tempo-dependente, uma vez que sua ação tem relação ao tempo de exposição das bactérias ao fármaco e às suas concentrações séricas.³

Ao ser iniciada a terapia com vancomicina, é importante a monitorização periódica de seus níveis séricos, pois sua biodisponibilidade pode ser diferente entre os neonatos devido a fatores como: idade gestacional, idade pós-natal, peso e *clearance* de creatinina.² Além disso, os recém-nascidos (RN) prematuros podem ter maior concentração livre do fármaco por terem menor quantidade de proteínas plasmáticas e maior quantidade de moléculas competidoras com a ligação da droga.⁴ Considerando que cerca de 30% da vancomicina se liga às proteínas plasmáticas que são diminuídas em RN, há um aumento da sua fração livre, elevando o risco de efeitos adversos, como nefrotoxicidade, ototoxicidade, além de reações de hipersensibilidade.¹

O acompanhamento é feito através do controle do nível sérico de vancomicina (vancocinemia) no momento chamado de vale, quando ela é coletada 30 a 60 minutos antes da próxima administração da droga.⁵ O protocolo da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) considera nível ideal de vancocinemia valores entre 10 e 15 mcg/mL, porém tolera níveis entre 5 e 10 mcg/mL para pacientes com resposta terapêutica efetiva, por esse motivo, este estudo considerou que os resultados de vancocinemia que se encontravam entre 5 e 15 mcg/mL estavam em alvos adequados.

Conforme protocolo supramencionado, a primeira coleta deverá ser feita antes da administração da quarta ou quinta dose do fármaco, a depender da posologia.⁵ Essa avaliação é importante pois promove o ajuste adequado da dose diária, diminuindo seus efeitos tóxicos e aumentando a eficácia terapêutica, além de evitar o desenvolvimento da resistência bacteriana.⁶

Esse estudo visa analisar os resultados da vancocinemia em recém-nascidos (RN) internados na unidade de terapia intensiva neonatal da MEAC, além de observar o perfil clínico epidemiológico desses RN e o perfil dos microrganismos causadores da infecção.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, descritivo, retrospectivo onde os dados foram coletados através de análise de prontuários e

aplicação de questionário elaborado pela autora, o qual continha dados relativos ao recém-nascido (idade gestacional, Apgar, peso de nascimento, sexo), ao fármaco (dose, posologia, data de início) e aos exames laboratoriais (vancocinemia, função renal e culturas).

A população do estudo incluiu RN internados na UTIN da MEAC. O critério de inclusão foi RN que usou vancomicina como terapia antimicrobiana entre setembro de 2019 e fevereiro de 2020. Ressalta-se que setembro de 2019 foi o momento em que se iniciou o controle de vancomicina sérica na instituição. Foram excluídos do presente estudo os RN em uso de vancomicina que não coletaram vancocinemia durante o tratamento.

A posologia prescrita foi feita de acordo com a rotina da instituição, que segue as doses orientadas no Neofax® (2014), o qual se baseia em idade gestacional corrigida e idade cronológica. As doses utilizadas foram de 10 mg/Kg para bacteremia e 15 mg/Kg para meningite, com intervalos entre elas variando entre seis a 24h, conforme o resultado da vancocinemia de vale. O ajuste realizado após o exame consiste em mudar o intervalo entre as doses. Coletou-se a vancocinemia 30 minutos antes da administração da quarta ou quinta dose do antibiótico, a depender do intervalo posológico, conforme protocolo do serviço. A vancocinemia é analisada no laboratório da instituição, no equipamento de automação Architect i2000®, com técnica de quimioluminescência. Também foram coletadas hemoculturas no período do tratamento, cujas amostras foram levadas para o laboratório de microbiologia e automatizadas no aparelho Bactec-FX®. Uma vez identificado crescimento bacteriano, a amostra é semeada em placa de ágar-sangue ou ágar-Macconkey para identificação da bactéria e realização de antibiograma.

Para análises estatísticas foram utilizados os seguintes programas: Microsoft Excel 2019® e Redcap®. Este estudo foi realizado conforme os critérios estabelecidos pela Declaração de Helsinki, sendo submetido ao Comitê de Ética da Maternidade Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará com o número de protocolo 3.893.788.

RESULTADOS

Durante o período de setembro de 2019 a fevereiro de 2020, 42 RN, internados na UTIN da MEAC, usaram vancomicina no tratamento de sepse tardia. Desse total, três RN foram excluídos por não terem feito nenhuma coleta de vancocinemia durante a terapia. Dentre os 39 neonatos incluídos no estudo, sete usaram o fármaco mais de uma vez durante a internação hospitalar, sendo que, para essa análise, foi considerado apenas o primeiro uso do antimicrobiano.

A população estudada é composta por 41% de neonatos do sexo masculino (16/39) e 59% do sexo feminino (23/39). Segundo dados publicados do serviço de neonatologia de 2019, foram internados na UTIN da MEAC neonatos com IG média de 34 semanas e peso médio de 1.896,7g.⁷ Os

resultados deste estudo mostraram que a maioria dos tratados era de prematuros, 87,2% (34/39), perfil que corresponde à maioria das internações na UTIN, com idade gestacional média de 30,6 semanas (desvio padrão: 4,92) e mediana de 30,1 semanas. Quanto ao peso de nascimento, a média foi de 1.473,5g, com o menor peso registrado de 485g e o maior de 3.535g, com mediana de 1.100g. Observou-se que de um total de 39 RN, 25 (64,1%) tiveram peso de nascimento inferior a 1.500g (Tabela 1). Com relação à classificação de peso, 74,4% (29/39) eram adequados para a idade gestacional.

Tabela 1. Perfil epidemiológico dos neonatos que foram submetidos à dosagem sérica de vancomicina.

Variável	N (%)
Sexo	
Masculino	16 (41)
Feminino	23 (59)
Idade gestacional (semanas)	30,6 (±4,92)*
Peso ao nascer (gramas)	1473,5 (±916,8)*
Faixas de peso (gramas)	
< 1.000g	17 (43,6%)
1.000g – 1.499g	8 (20,5%)
1.500g – 2.499g	8 (20,5%)
≥ 2.500g	6 (15,4%)
Classificação **	
AIG	29 (74,4)
PIG	10 (25,6)
GIG	0 (0)

Dados expressos em números absolutos e porcentagens.

*desvio padrão.

**Escala: Intergrowth-21st

O tratamento com a vancomicina foi iniciado em idade cronológica média de 22 dias de vida. A média da dose inicial prescrita no período em análise foi 13,44 mg/kg/dose.

Cada paciente coletou a vancocinemia em média 2,95 vezes, sendo o mínimo de uma vez e o máximo de sete vezes. Neste estudo, foram analisados dados da primeira, da segunda e da última coleta. No que concerne ao momento do exame, a vancocinemia foi realizada no vale em 94,9% (37/39) dos casos para a primeira coleta, 96,4% (27/28) para a segunda e 100% (24/24) para a última. Quanto aos resultados, observou-se que a média da concentração foi de 16,93 mcg/mL para a primeira coleta, de 13,18 mcg/mL para a segunda e 11,59 mcg/mL para a última. Considerando-se o intervalo de concentração de vancomicina sérica almejado entre 5 e 15 mcg/mL, verificou-se que na primeira coleta 43,6% (17/39) estavam na faixa adequada, assim como 60,7% (17/28) na segunda coleta e 83,4% (20/24) na última. O intervalo entre as doses foi ajustado em 56,4% dos casos após o primeiro

exame, 42,9% após o segundo e apenas 12,5% após o último (Tabela 2). Em alguns casos, a posologia foi ajustada apesar de estar dentro do alvo, com a finalidade de melhorar a resposta terapêutica, elevando os níveis almeçados para valores entre 10 e 15 mcg/mL. Observou-se que nem todas as vezes houve ajuste de intervalo quando seria necessário, por motivos não descritos em prontuário.

Tabela 2. Vancocinemias coletadas de acordo com tempo adequado de coleta, adequação da dose e necessidade de ajuste.

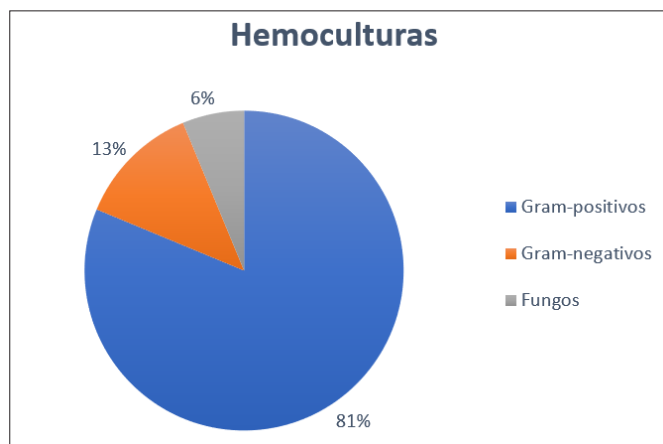
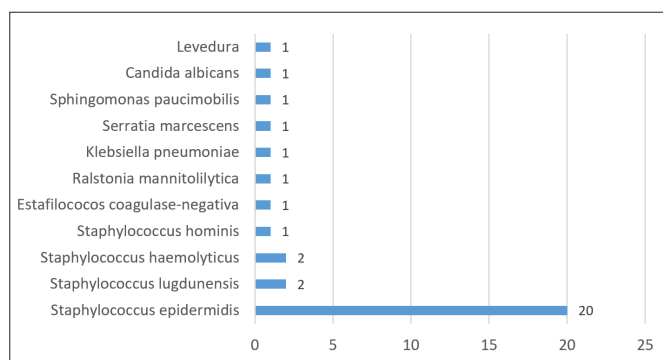
Variável	N (%)		
	Primeira coleta N=39	Segunda coleta N=28	Última coleta N=24
Coleta no vale	37 (94,9%)	27 (96,4%)	24 (100%)
Faixa adequada	17 (43,6%)	17 (60,7%)	20 (83,4%)
Ajuste	22 (56,4%)	12 (42,9%)	3 (12,5%)

Dados expressos em números absolutos e porcentagens.

A totalidade dos pacientes realizou hemocultura pelo menos uma vez e dois deles chegaram a ter quatro coletas. A taxa de positividade de todos esses exames realizados foi de 44% (32/72). Das hemoculturas positivas, 81% (26/32) eram Gram-positivos, 13% (4/32) Gram-negativos e 6% (2/32) fungos (Gráficos 1 e 2). Todos os Gram-positivos eram estafilococos coagulase negativo, dos quais 88,46% (23/26) eram resistentes a oxacilina e sensíveis à vancomicina. Não foi isolado *Staphylococcus aureus* em nenhuma amostra. Segundo o protocolo de sepse tardia, indica-se punção lombar para coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) se houver suspeita ou diagnóstico da mesma. Este procedimento não será realizado caso o RN não apresente condições clínicas ou em casos de plaquetopenia (< 150.000).⁸ Da amostra pesquisada, apenas 14 RN coletaram LCR, com 100% das culturas negativas. Urinocultura foi realizada em 11 pacientes e apenas uma foi positiva (*Klebsiella pneumoniae*).

Analisaram-se também valores de ureia e creatinina antes e após o tratamento para avaliação da função renal. Lesão renal aguda, descrita em prontuário, foi vista em cinco neonatos, correspondendo a 12,8%. Dos diagnosticados com lesão renal aguda, dois estavam em uso concomitante de drogas vasoativas e outra droga considerada nefrotóxica (aminoglicosídeo ou anfotericina B), um estava em uso concomitante de droga vasoativa e os outros dois recém-nascidos não faziam uso de qualquer uma delas.

O tratamento com vancomicina teve duração média de 10,15 dias e foi suspenso precocemente em 28,21% dos casos, pelos seguintes motivos: isolamento em culturas de outros patógenos não responsivos ao antibiótico em questão, lesão renal aguda, óbito.

Gráfico 1. Patógenos isolados em hemoculturas.**Gráfico 2.** Descrição dos patógenos.

DISCUSSÃO

No Brasil, segundo a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, grande parte dos responsáveis pela sepse tardia em UTIN são germes Gram-positivos, especialmente, os estafilococos coagulase negativo, sendo eles responsáveis por cerca de 60% das hemoculturas coletadas em pacientes com sepse neonatal tardia.⁹ A infecção neonatal tardia relaciona-se a: uso de cateteres centrais, nutrição parenteral, ventilação mecânica invasiva e uso de antibioticoterapia de amplo espectro, além da prematuridade e do muito baixo peso ao nascer (< 1.500g).¹⁰ Nessa pesquisa, observou-se 81% de hemoculturas positivas com estafilococos coagulase negativo. Infecções por esses patógenos estão mais relacionadas a morbidade do que a mortalidade. O uso da vancomicina para tratamento desses pacientes é usualmente iniciado de forma empírica.¹¹

Os resultados deste estudo mostraram que na primeira coleta da concentração sérica de vancomicina, 56,4% dos RN estavam fora do alvo almejado, enquanto na última coleta apenas 16,6% tinham níveis inadequados, demonstrando a importância do controle da vancocinemia para o ajuste da dose ideal. Okasaki *et al* (2018) encontrou resultado semelhante ao analisar dados de UTIN em um hospital terciário de São Paulo. Em sua população, composta majoritariamente por

prematturos, os resultados da primeira coleta de vancocinemia foram inadequados em 60% dos casos.⁴

Ringenberg *et al* (2015) conduziu estudo retrospectivo multicêntrico que analisou as concentrações séricas no vale de vancomicina de neonatos em UTIN, sendo 90,7% da população de prematturos e mostrou que apenas 29,5% dos RN tiveram resultado adequado após a dose inicial de vancomicina.¹² Consideraram faixa adequada de vancocinemia entre 10 e 20 mcg/mL, diferente da preconizada pelo protocolo da instituição estudada.

É de grande importância o esforço para manter níveis adequados de vancomicina sérica, afinal, a eficácia do tratamento depende dos seus níveis séricos e não somente da dose administrada.⁴ Quando as concentrações séricas estão elevadas, aumentam as chances de nefrotoxicidade, que pode ser transitória, e ototoxicidade, que tende a ser permanente.¹³ Níveis séricos de vancomicina no vale acima de 30 mcg/mL associam-se a maior chance de desenvolvimento de lesão renal.¹⁴

Nesse estudo, observaram-se cinco casos de lesão renal aguda, dentre eles, quatro tinham níveis elevados de vancocinemia na primeira coleta, sendo que apenas um registrou valor superior a 30 mcg/mL. Um percentual de 22,2% dos RN que apresentaram níveis elevados de vancocinemia tiveram também lesão renal aguda, dados compatíveis aos encontrados por Okasaki *et al* (2018), que descreveu 25% dos pacientes em situação semelhante.⁴ Já no estudo multicêntrico conduzido por Ringenberg *et al* (2015), nenhum paciente experimentou nefrotoxicidade.¹²

Quando a vancocinemia tem valores abaixo do almejado, o tratamento pode ser insuficiente para debelar a infecção e, com isso, promover o aumento da resistência bacteriana.⁶ Esse manejo da dose ideal é difícil, não somente na neonatologia. Reis *et al* (1996) observou que, em uma população de crianças internadas em UTI pediátrica, níveis séricos ótimos corresponderam a apenas 36% dos avaliados.¹⁵

Observou-se nesta análise que o alcance da concentração sérica ideal de vancomicina é difícil, muitas vezes sendo necessário várias coletas para se chegar na dose adequada. Contudo, também foi percebido que a taxa de pacientes que alcançou o nível ideal foi crescendo progressivamente a cada coleta de controle, mostrando a eficácia da monitorização cuidadosa para o benefício do paciente. Identificou-se que a maioria dos estafilococos coagulase negativo encontrados nesse estudo eram microrganismos resistentes a oxacilina e sensíveis à vancomicina, justificando seu uso frequente como terapia de escolha para o tratamento de sepse tardia em neonatos.

Esta pesquisa demonstra a importância da monitorização da droga, que é amplamente utilizada como terapia empírica, mas que tem potenciais efeitos adversos. O estudo realizado apresentou limitações por ser retrospectivo e ter um número reduzido de pacientes na amostra.

CONCLUSÃO

Concluiu-se que os valores de vancocinemia sérica, colhidos em UTIN, mostraram que a maioria dos RN se encontrava em faixa inadequada, sendo necessário ajustes. O perfil dos pacientes foi predominantemente de prematuros com IG média de 30,6 semanas e de RN com muito baixo peso ao nascer,

REFERÊNCIAS

1. Bruton LL, Parker KL, Blumenthal DK, Buxton IL. Goodman & Gilman: manual de farmacologia e terapêutica. Porto Alegre: AMGH; 2010.
2. Pham JT. Challenges of vancomycin dosing and therapeutic monitoring in neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(6):476-84.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Antimicrobianos - bases teóricas e uso clínico [Internet]. Brasília: ANVISA; 2007 [acesso em: 25 nov 2020]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/propriedades4.htm
4. Okasaki R, Carvalho WB, Ceccon ME. 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.
5. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Uso e manejo da vancomicina em neonatos [Internet]. Fortaleza: MEAC; 2020 [acesso em: 30 out 2020]. Disponível em: <http://www2.ebserh.gov.br/documents/214336/1110083/PRO.MED-SCIH.011+-+V1+USO+E+MANEJO+DA+VANCOMICINA+EM+NEONATOS.pdf/2cf59e35-1f12-4a39-b6c7-69b13ef5bae4>
6. Dombroski V, Silva MM, Silveira ME. Monitoring of therapeutic vancomycin in a intensive care unit. *Brazil Rev Med.* 2015;2(2):67-73.
7. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Produção assistencial anual 2019: Maternidade - Escola Assis Chateaubriand. Fortaleza: MEAC; 2019 [acesso em: 01 out 2020]. Disponível em: <http://www2.ebserh.gov.br/documents/214336/4831604/PRODU%C3%87%C3%83O+ASSISTENCIAL+ANUAL16012020.pdf/1975c280-3238-484f-980c-1216fd95c994>
8. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Infecção neonatal tardia [Internet]. Fortaleza: MEAC; 2018 [acesso em: 01 out 2020]. Disponível em: <http://www2.ebserh.gov.br/documents/214336/1108363/PRO.MED-NEO.033+-+R1+INFEC%C3%87%C3%83O+NEONATAL+TARDIA.pdf/8ec826d8-26fe-47a7-be4b-85d910cda8d8>
9. Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, Almeida MF, Lopes JM, Marba ST, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infants: a brazilian neonatal research network study. *J Trop Pediatr.* 2014;60(6):415-21.
10. Jean-Baptiste N, Benjamin DK, Cohen-Wolkowicz M, Fawler VG, 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.
11. 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! *J Pediatr (Rio J).* 2016;92:432-5.
12. 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;34:742-7.
13. Machado JK, Feferbaum R, Kobayashi CE, Sanches C, Santos SR. Vancomycin pharmacokinetics in preterm infants. *Clinics.* 2007;62(4):405-10.
14. Machado JK, Feferbaum R, Diniz EM, Okay TS, Ceccon ME, Vaz FA. Monitoring the treatment of sepsis with vancomycin in term newborn infants. *Rev Hosp Clín Fac Med Sao Paulo.* 2001;56(1):17-24.
15. Reis AG, Grisi SJ. Monitorization of blood levels of vancomycin in children with multi-resistant bacterial infections. *J Pediatr (Rio J).* 1996;72(4):225-9.

Como citar:

Custódio LS, Ciarlini NS, Paes LS. Monitoramento da vancocinemia em recém-nascidos: experiência em uma maternidade de referência terciária. *Rev Med UFC.* 2022;62(1):1-5.