

Monitorização terapêutica da vancomicina em população pediátrica e neonatal – identificação de covariáveis para dosagem de precisão guiada por modelo.

Estudante de Graduação Autor: Bianca Tiemi Kuraoka Uemura

Colaboradores: Victor Kaneko Matsuno (FCF-USP), Patricia Sayuri Katayose Takahashi (HU-USP) e Sandra Cristina Brassica (HU-USP)

Orientador: Dr.: Jhohann Richard de Lima Benzi

Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF-USP)

biancatiemi@usp.br

Objetivos

A modelagem farmacocinética populacional (POPPK - *population pharmacokinetic modeling*), utiliza de modelos estruturais, estatísticos e de covariáveis, para entender e prever o comportamento dos fármacos em populações específicas. Para o tratamento medicamentoso da população pediátrica e neonatal, conhecer o impacto das mudanças do desenvolvimento da população pediátrica e neonatal na farmacocinética e na farmacodinâmica é necessário para garantir segurança e efetividade (MOULD; UPTON, 2012). Assim, a otimização da relação PK-PD de antimicrobianos, como a vancomicina, desempenha um papel crucial no sucesso terapêutico, na redução da toxicidade e na mitigação do surgimento e propagação da resistência microbiológica. Atualmente, o monitoramento terapêutico da vancomicina utiliza valores baseados em estudos em adultos, de razão área sob a curva concentração plasmática versus tempo (ASC_{0-24}^{ss}) sobre concentração inibitória mínima (CIM) entre maior ou igual a 400 e menores que 600 ($ASC_{0-24}^{ss}/CIM \geq 400$ e < 600) (MOISE-BRODER et al, 2004)

Desta forma, o projeto teve como objetivo identificar covariáveis relacionadas a farmacocinética da vancomicina em pacientes pediátricos e neonatos do Hospital Universitário (HU) da Universidade de São Paulo (USP). Visando compreender as relações entre o perfil farmacocinético de vancomicina e as características demográficas e clínicas destes indivíduos.

Métodos e Procedimentos

Foi realizado um estudo observacional, descritivo, transversal e retrospectivo, no HU-USP, seguindo as diretrizes STROBE (MALTA et al., 2010). Após aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa, foram identificados pacientes pediátricos e neonatos que usaram vancomicina que passaram pelo serviço de monitorizações terapêuticas. As covariáveis clínicas, laboratoriais e demográficas foram coletadas de prontuários físicos e de sistemas digitalizados do hospital. Com os dados de concentração plasmática da vancomicina, os parâmetros farmacocinéticos foram estimados considerando o modelo monocompartimental. A normalidade dos parâmetros foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e as correlações entre parâmetros farmacocinéticos e covariáveis foram

analisadas pelo teste de Correlação de Spearman, com significância fixada em 5%.

Resultados

O estudo avaliou 56 monitorizações terapêuticas de vancomicina realizadas em 40 pacientes pediátricos e neonatos atendidos no HU-USP. A amostra foi composta predominantemente por recém-nascidos e lactentes, com maior prevalência do sexo masculino. As infecções tinham, predominantemente, origem sanguínea em neonatos e pulmonar em lactentes e crianças. A maioria dos pacientes recebeu tratamento empírico, e apenas 37% atingiram a faixa terapêutica preconizada; ainda assim, observou-se melhora clínica em 61% dos casos. Observou-se correlação significativa entre o *clearance* total da vancomicina e peso real, idade (pós-natal, gestacional e pós-menstrual), estatura e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).

Conclusões

O conhecimento de covariáveis que influenciam a variabilidade da farmacocinética da vancomicina tem um impacto direto e relevante na prática clínica, de modo a minimizar riscos de toxicidade e falhas terapêuticas relacionadas ao uso de doses subterapêuticas, mas também otimizar as chances de sucesso terapêutico. Especificamente, os resultados deste estudo indicam vantagens na análise de covariáveis como peso, altura, idade (gestacional, pós-menstrual e pós-natal) e TFGe, que se demonstraram proporcionais ao *clearance* total da vancomicina, para a modelagem da dose desta em pacientes pediátricos e neonatais. Estas informações estão de acordo com os *guidelines* de dosagem da vancomicina nesta população – expressos usualmente em mg/kg. Este projeto, ainda em andamento, visa a incorporação de covariáveis relevantes aos parâmetros farmacocinéticos em modelos

POPK, possibilitando dosagens personalizadas para melhor exposição ao fármaco e assim, decisões clínicas mais precisas desde o momento da primeira dose.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

JRLB e VKM conceberam e planejaram o estudo. BTKU, VKM, PSKT e SCB realizaram a coleta e análise dos dados. BTKU, JRLB e VKM participaram da redação e revisão final do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do resumo.

Agradecimentos

Agradecemos a farmacêutica Mônica Cristina Santos Ricci (HU-USP) e o Professor Artur Figueiredo Delgado (FMRP-USP) pela colaboração no projeto.

Referências

- MALTA, M. et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. Rev. Saúde Pública, v. 44, n. 3, p. 559–65, 2010.
- MOISE-BRODER P.A., FORREST A., BIRMINGHAM M.C., SCHENTAG J.J. Pharmacodynamics of Vancomycin and Other Antimicrobials in Patients with *Staphylococcus aureus* Lower Respiratory Tract Infections. Clin Pharmacokinet 2004; 43 (13): 925-942.
- MOULD, D. R.; UPTON, R. N. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, v. 1, n. 9, p. e6, set. 2012.