

## Implementação de um protocolo de monitorização terapêutica de vancomicina em adultos

*Implementación de un protocolo de monitoreo terapéutico de vancomicina en adultos*

*Implementation of a vancomycin therapeutic monitoring protocol in adults*

<https://doi.org/10.17058/jeic.v10i3.14582>

Recebido em: 11/12/2019

Aceito em: 01/06/2020

Disponível online: 07/07/2020

**Autor Correspondente:**

Adriane Maris Heckler

[adriane.heckler@hcpf.com.br](mailto:adriane.heckler@hcpf.com.br)

Rua Benjamin Constant, 372, ap 803, Centro,  
Passo Fundo, CEP 99010-130

Adriane Maris Heckler<sup>1</sup> 

Siomara Regina Hahn<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital e Maternidade Municipal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

### RESUMO

**Justificativa e Objetivos:** A Monitorização Terapêutica de Fármacos (MTF) é uma importante ferramenta na otimização da terapia com vancomicina, utilizada no tratamento de infecções graves causadas por bactérias gram-positivas. O objetivo deste estudo foi implementar um protocolo de monitoramento terapêutico de vancomicina em um hospital e descrever as características clínicas, laboratoriais, e de uso deste medicamento após sua implementação.

**Métodos:** Para o desenvolvimento do protocolo foram utilizados os consensos internacionais sobre MTF de vancomicina. Os dados dos pacientes adultos foram coletados dos prontuários e das estimativas do *software* farmacocinético.

**Resultados:** O protocolo de vancomicina foi implementado na instituição hospitalar e disponibilizado ao corpo clínico. Foram avaliados 49 pacientes. A vancomicina foi indicada principalmente para tratar pneumonia 15 (30,6%). Entre os microrganismos identificados, *Staphylococcus aureus* foi o mais presente 8 (50%), e 9 (56,3%) das culturas eram resistentes a oxacilina. **Média de uso de vancomicina** foi 10,6 ( $\pm$  6,6) dias e dose de ataque foi administrada em 33 (67,3%) dos pacientes. Apresentaram insuficiência renal aguda 5 (11,1%) pacientes. O monitoramento das Concentrações Mínimas no vale (Cmin) de vancomicina ocorreu em 43 (87,8%) pacientes. Na primeira medição, 16 deles (37,2%) apresentaram Cmin inferiores a 10 mcg/dL, e 11 (25,6%) superiores a 20 mcg/dL, dados considerados fora da faixa terapêutica. **Conclusão:** A elaboração de um protocolo de MTF para a vancomicina orienta o uso racional e seguro desse antibiótico. Formação continuada em recursos humanos e investimento em *softwares* farmacocinéticos para ajustes de doses podem contribuir para a otimização da terapia com vancomicina.

**Descritores:** Monitoramento de Medicamentos. Vancomicina. Protocolos Clínicos

### ABSTRACT

**Background and Objectives:** Therapeutic Drug Monitoring (TDM) is an important tool in optimizing vancomycin therapy, a drug used to treat serious infections caused by gram-positive bacteria. The aim of this study was to

implement a protocol for the therapeutic monitoring of vancomycin in hospital and to describe the clinical, laboratory and use characteristics of this drug after its implementation. **Methods:** The international consensus on vancomycin TDM was used for protocol development. Patient data were collected from medical records and pharmacokinetic software estimates. **Results:** The vancomycin protocol was implemented at the hospital and made available to the clinical staff. We evaluated 49 patients. Vancomycin was indicated mainly to treat pneumonia 15 (30.6%). Among the identified microorganisms, *Staphylococcus aureus* was the most present 8 (50%), and 9 (56.3%) of the patients were resistant to oxacillin. The average use of vancomycin was 10.6 ( $\pm$  6.6) days and the loading dose was administered in 33 (67.3%) patients. They had acute renal failure 5 (11.1%) patients. Monitoring of Minimal Concentrations in the vancomycin valley (Cmin) occurred in 43 (87.8%) patients. In the first measurement, 16 of them (37.2%) presented Cmin below 10 mcg/dL and 11 (25.6%) above 20 mcg/dL, data considered outside the therapeutic range. **Conclusion:** The elaboration of an MTF protocol for vancomycin guides the rational and safe use of this antibiotic. Continued training in human resources and investment in dose-adjusting pharmacokinetic software may contribute to the optimization of vancomycin therapy.

**Keywords:** Drug Monitoring. Vancomycin. Clinical Protocols

## RESUMEN

**Justificación y objetivos:** La monitorización terapéutica de medicamentos (MTF) es una herramienta para optimizar la terapia con vancomicina, utilizada para tratar infecciones graves causadas por bacterias grampositivas. El objetivo de este estudio fue implementar un protocolo de MTF de vancomicina hospitalaria y describir las características clínicas, de laboratorio y de uso de vancomicina después de su implementación. **Métodos:** El consenso internacional sobre vancomicina MTF se utilizó para el desarrollo del protocolo. Los datos del paciente se obtuvieron de los registros médicos y las estimaciones del software farmacocinético. **Resultados:** El protocolo se implementó y se puso a disposición del personal clínico. Evaluamos 49 pacientes. La vancomicina fue indicada para neumonía 15 (30,6%). Entre los microorganismos identificados, *Staphylococcus aureus* fue el más presente 8 (50%) y 9 (56,3%) de los cultivos fueron resistentes a oxacilina. Uso medio de vancomicina fue de 10,6 ( $\pm$  6,6) días y dosis de ataque se administró en 33 (67,3%) pacientes. Tenían insuficiencia renal aguda 5 (11,1%) pacientes. El monitoreo de concentraciones mínimas en el valle de vancomicina (Cmin) ocurrió en 43 (87,8%) pacientes. En la primera medición, 16 de ellos (37,2%) presentaron Cmin por debajo de 10 mcg / dL y 11 (25,6%) por encima de 20 mcg / dL. **Conclusión:** La elaboración de un protocolo MTF para vancomicina guía el uso racional y seguro de este antibiótico. La capacitación continua en recursos humanos y la inversión en software farmacocinético de ajuste de dosis pueden contribuir a la optimización de la terapia con vancomicina.

**Palabras clave:** Monitoreo de drogas. Vancomicina. Protocolos clínicos

## INTRODUÇÃO

As infecções bacterianas por microrganismos multirresistentes estão associadas ao aumento do risco de resultados indesejáveis, morte e aumento dos custos ao sistema de saúde. A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico e permanece a primeira escolha para o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina, também denominado, em inglês, como *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) com resposta clínica bem estabelecida e baixo custo no tratamento. A vancomicina está indicada para o tratamento de pneumonias, osteomielites, septicemias, infecções de pele e partes moles e endocardites, causadas por bactérias gram-positivas susceptíveis a este medicamento.<sup>1-8</sup>

Entretanto, considerando que a vancomicina é um medicamento com índice terapêutico estreito, os níveis plasmáticos desse medicamento no vale, ou seja, a concentração mínima (Cmin) devem ser monitorados a fim de se obter concentrações entre 10 mcg/dL e 20mcg/dL, que permitam resposta clínica efetiva e segura. Esta conduta deve ser aplicada, principalmente em pacientes

com infecção grave ou invasiva, doenças graves, função renal prejudicada ou instável, idosos, em uso concomitante de fármacos ou agentes nefrotóxicos ou que apresentaram resposta inadequada à terapia após três a cinco dias de uso.<sup>9,10</sup>

Esta abordagem tem-se mostrado efetiva na redução do potencial de nefrotoxicidade atribuídos a esquemas com sobredoses e na redução do surgimento de cepas de enterococos e *Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina, que estão diretamente relacionados à subdoses. Desta forma, é importante o desenvolvimento de estratégias para a prescrição e uso adequado da vancomicina, como o estabelecimento de protocolos de monitorização desse medicamento.<sup>3,10,11</sup>

Neste contexto, consensos de monitorização terapêutica da vancomicina têm sido estabelecidos. A MTF consiste em atividade que personaliza a farmacoterapia a fim de obter resultados que correlacionem a concentração plasmática do medicamento com os efeitos clínicos. Ferramentas de apoio aos ajustes de doses (*softwares*) tem sido desenvolvida e aplicada com o objetivo de estimar com maior segurança os resultados terapêuticos

com esse medicamento.<sup>6,10,12</sup>

Apesar da importância da MTF da vancomicina já estar estabelecida, essa prática nem sempre está implementada devido as diferentes realidades dos hospitais brasileiros.<sup>6,10,12</sup> O objetivo deste estudo foi desenvolver e implementar um protocolo para a monitorização terapêutica de vancomicina em adultos e descrever as características clínicas, laboratoriais e de uso deste medicamento nos pacientes.

## MÉTODOS

Para o desenvolvimento do protocolo de monitorização terapêutica de vancomicina em adultos foram utilizados os consensos: Americano, 2009, Japones, 2013 e Chinês, 2016.<sup>3,6</sup> O protocolo elaborado foi apresentado de acordo com o modelo dos protocolos institucionais do hospital em estudo. Após aprovação pelo corpo clínico da instituição, o protocolo foi implementado e divulgado por meio eletrônico para a equipe de saúde do hospital.

As variáveis contínuas foram apresentadas em média e desvio padrão e as categóricas em frequência e porcentagem.

Após a implementação do protocolo, os pacientes foram avaliados desde o início da terapia antimicrobiana com vancomicina e monitorados durante todo o tratamento. Para a avaliação da adesão ao protocolo, foi considerado o aceite das recomendações e dos ajustes sugeridos.

Trata-se de um estudo transversal, prospectivo, de abordagem quantitativa, realizado em pacientes com idade  $\geq 18$  anos, internados no hospital em uso de vancomicina por período superior a 24 horas, durante os meses de julho a setembro de 2019, caracterizando uma amostra de conveniência. O hospital do estudo é de ensino, filantrópico com capacidade de 300 leitos e atende uma área que abrange aproximadamente 150 municípios do sul do Brasil.

As variáveis clínicas, laboratoriais e de uso da vancomicina foram obtidas dos prontuários eletrônico dos pacientes e das estimativas do *software* farmacocinético DoseMeRx<sup>®</sup>. O método utilizado no hospital para a determinação da MIC sistema automatizado Vytek<sup>®</sup> (bioMérieux).

Para a classificação dos motivos de internação foi utilizada a classificação do CID-11. O peso e altura dos pacientes, quando não disponíveis no prontuário, foram aferidos durante a realização do estudo.<sup>14</sup>

A nefrotoxicidade foi considerada quando ocorreu aumento de creatinina sérica superior a 0,3mg/dL no período de 24, 48 e 72 horas após o início do uso de vancomicina (insuficiência renal aguda).

A solicitação da vancocinemia (coleta de sangue para a avaliação da concentração plasmática de vancomicina) foi realizada por indicação do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) ou do serviço de farmácia clínica da instituição. Desta maneira, após avaliação inicial, o médico responsável pelo SCIH prescrevia a vancocinemia juntamente com a solicitação de creatinina sérica ou indicava que a equipe assistente do paciente

solicitasse os exames.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade de Passo Fundo, sob número de parecer 3.281.263 e CAAE 11521319.0.0000.5342.

## RESULTADOS

A síntese dos tópicos abordados no protocolo são as seguintes:

### RECOMENDAÇÕES DE DOSE DE ATAQUE

Para doentes com infecções graves e/ou com complicações, recomenda-se uma dose de ataque de 25-30mg/kg, baseada no peso corporal real, independente da função renal, para facilitar a obtenção rápida da concentração alvo no vale.<sup>3,6,12</sup>

### RECOMENDAÇÕES DE DOSE DE MANUTENÇÃO

Como dose de manutenção, é recomendada de 15-20 mg/kg do peso corporal real administradas cada 8-12h para doentes com função renal normal, quando a Concentração Mínima Inibitória (CIM) é  $\leq 1$  mg/L para *Staphylococcus aureus*. Para pacientes com insuficiência renal crônica, recomenda-se a dose de manutenção padrão, a cada 24h ou mais, conforme função renal.<sup>3,12</sup>

### RECOMENDAÇÕES SOBRE A INFUSÃO DE VANCOMICINA

Para evitar a síndrome do homem vermelho (reação relacionada com erro de administração, caracterizada por febre, síncope, aumento da frequência cardíaca, redução da pressão arterial, prurido, náusea ou vômito, erupção e vermelhidão na parte superior do tronco) é recomendado que, dose de até 1000mg, devem ser administradas durante 1h. Para doses mais elevadas a duração da infusão deve ser aumentada por períodos de, pelo menos, 30 minutos por cada 500 mg adicionais.<sup>12</sup>

### AJUSTE DE DOSE

A dosagem de vancomicina deve ser ajustada individualmente, baseada em métodos farmacocinéticos populacionais com estimação bayesiana usando como apoio um *software* farmacocinético. Através da estimação bayesiana, a dose sugerida pelo *software* ou customizada, pode ser sugerida aos prescritores.

Em situações onde não há disponível um *software* para a realização do ajuste de dose, o consenso da *American Society of Health-System Pharmacists* de 2009, sugere um plano alternativo. Nesse caso, é recomendado que, para concentrações plasmáticas de vancomicina  $< 10$  mcg/dL e intervalo maior que 12h, deve-se diminuir o tempo de intervalo das doses. Caso a concentração plasmática estiver  $< 10$  mcg/dL e o intervalo for a cada 12h, deve-se reduzir 4 horas do tempo de intervalo das doses ou ainda considerar terapia alternativa. A Cmin recomendada é de 10 mcg/dL, entretanto, o ideal preconizado é entre 15-20 mcg/dL. Concentrações plasmáticas acima de 20 mcg/dL, recomenda-se aumentar em 12horas o tempo de intervalo entre as doses ou considerar terapia alternativa.<sup>3</sup>

## COLETA DAS AMOSTRAS

O monitoramento terapêutico da vancomicina é realizado por meio de uma amostra de sangue coletada no vale. Para obter o valor das concentrações de vancomicina no vale na fase estacionária, as amostras sanguíneas devem ser coletadas 30 minutos antes da quarta dose (48h após o início do tratamento) em pacientes com função renal normal.<sup>3,6,12</sup>

Em doentes com função renal comprometida, as Cmin não são alcançadas até a quarta dose, pois não atingem o estado estacionário devido à meia-vida prolongada. Desta maneira, devem ser coletadas 30 minutos antes da sexta dose (após 72 horas do início de tratamento com vancomicina). Pacientes em terapia renal substitutiva, é recomendado que a dosagem plasmática da vancomicina seja realizada antes da segunda dose, imediatamente antes do início da diálise. A administração da vancomicina deve acontecer após o final da diálise. Desta maneira, as doses subsequentes devem ser ajustadas de acordo com o nível plasmático identificado.<sup>3,6,12</sup>

## FREQÜÊNCIA DO MONITORAMENTO

Em pacientes graves, hemodinamicamente instáveis e/ou com função renal alterada, o monitoramento deve ser realizado a cada dois dias ou, antes da quarta dose após os ajustes. Em pacientes hemodinamicamente estáveis, a monitorização deve ser realizada uma vez por semana.<sup>3,6,12</sup>

Foram incluídos na pesquisa 50 pacientes e um foi excluído por não apresentar dados suficientes para a realização das análises. A pesquisa abrangeu todas as unidades de internação, com exceção das unidades de pediatria e terapia intensiva (UTI) neonatal.

Dos 49 participantes, 33 (67,3%) eram do sexo masculino, média de idade de 64,08 ( $\pm$  13,4) anos (mínimo 26 e máximo 84), maioria da raça branca 47 (95,9). Dos motivos de internação, 17 tinham neoplasia e outros 17 (34,7%) tinham doenças infecciosas e parasitárias. Todos os pacientes apresentavam comorbidades, sendo a hipertensão arterial sistêmica 26 (53,1%) a mais frequente entre os pacientes. Até o término do estudo, 22 (44,9%) pacientes do estudo haviam tido alta hospitalar, 14 (28,6%) foram a óbito e os demais permaneciam ainda internados.

Além da vancomicina, 43 (87,8%) dos pacientes fizeram uso concomitante de outros antibióticos durante o estudo, e o meropenem, foi o utilizado com maior frequência em 25 (51,0%) dos pacientes, seguido de piperacilina/tazobactam 9 (18,4%), cefepime 9 (18,4%) e ceftriaxona 8 (16,3%). Da classe dos aminoglicosídeos, 3 (6,1%) pacientes fizeram uso de amicacina concomitantemente ao tratamento com vancomicina.

As principais indicações de uso de vancomicina foram pneumonia 15 (30,6%), infecção de pele e partes moles 10 (20,4%) e bacteremia 8 (16,3%). Os pacientes usaram vancomicina em média por 10,6 dias ( $\pm$  6,62), no mínimo 2 e no máximo 35 dias. Os motivos para o término do tratamento com a vancomicina foram conclusão do tratamento 18 (36,7%), suspensão 11 (22,4%), óbito 9 (18,4%), alta ou transferência para outra instituição 6

(12,2%) e escalonamento/descalonamento ou troca guiada pela cultura 5 (10,2%). Síndrome do homem vermelho e nefrotoxicidade, reações adversas atribuídas ao uso de vancomicina, foram detectadas em 3 (6,1 %) e 5 (11,1%) dos pacientes respectivamente.

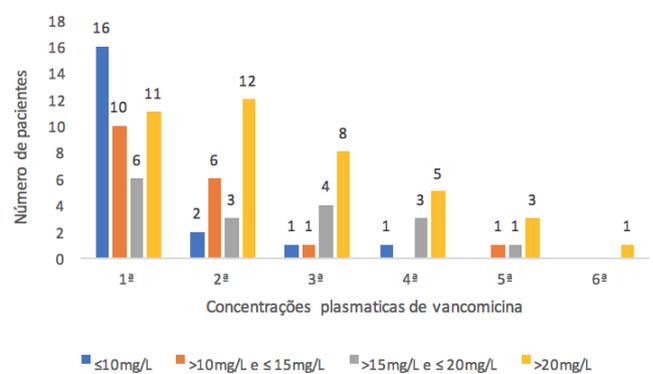
Apenas 16 (32,7%) pacientes, apresentaram cultura positiva para bactérias gram-positivas, sendo as mais prevalentes, *S. aureus* 8 (50%) e *Staphylococcus epidermidis* 6 (37,5%). Das cepas de *Staphylococcus spp.* isoladas, a resistência a oxacilina ocorreu em 9 (56,3%) culturas, e concentração inibitória mínima  $\leq 1\mu\text{g/mL}$  9 (53,6%), 1 - 1,5 $\mu\text{g/mL}$  5 (31,25%) e 1,5 - 2 $\mu\text{g/mL}$  (12,5%) das culturas.

Dose de ataque foi administrada em 33 (67,3%) dos pacientes do estudo. Na tabela 1, estão descritas as características posológicas do uso de vancomicina.

**Tabela 1.** Posologia da vancomicina nos pacientes do estudo.

Variáveis	n / %
Dose de ataque	33 (67,3%)
Dose inicial	
1000mg	39 (79,6%)
500mg	5 (10,2%)
1250mg	4 (8,2%)
750mg	1 (2,0%)
Intervalo inicial	
12h	46 (93,9%)
24h	2 (4,1%)
8h	1 (2,0%)

O monitoramento das Cmin de vancomicina ocorreu em 43 (87,8%) dos pacientes. Na primeira medida apresentaram Cmin inferior a 10 mcg/dL 16 (37,2%) dos pacientes e 11 (25,6%) superior a 20 mcg/dL. Nas medidas seguintes o número de monitoramentos foi decrescendo, ocorrendo em 23 (46,9%), 14 (28,6%), 9 (18,4%), 5 (10,2%) e 1 (2,0%) dos pacientes da segunda a sexta avaliação respectivamente, e pode-se observar pelo gráfico 1, que o número de pacientes com Cmin  $\leq 10$  mcg/dL diminuiu ao longo do estudo.



**Figura 1.** Concentrações plasmáticas no vale (Cmin) de vancomicina medidas ao longo do estudo.

Apresentavam valores de creatinina sérica acima do normal ( $> 1,2\text{mg/dL}$ ) no início do uso de vancomicina 14 (28,6%) dos pacientes do estudo. Ao avaliarmos as alterações nos valores de creatinina sérica no período de 24, 48 e 72 horas após o início do uso de vancomicina, essas informações estavam presentes em 45 (91,8%) dos casos. Destes, 5 (11,1%) tiveram aumento de creatinina sérica superior a  $0,3\text{mg/dL}$ , considerado neste estudo como nefrotoxicidade (insuficiência renal aguda), entretanto, apenas 1 (2,2%) não apresentava essas concentrações elevadas no início do tratamento com esse antibiótico.

Dos pacientes que apresentaram nefrotoxicidade, apenas 6 necessitaram de hemodiálise durante a internação, sendo que destes, 4 já realizavam o procedimento antes do início do tratamento com vancomicina e apenas 2 tiveram necessidade de iniciar o procedimento durante o tratamento com o antibiótico.

Os prescritores atenderam parcialmente as recomendações do protocolo de monitorização de vancomicina na instituição em 42 (85,7%) dos pacientes e não atenderam ao protocolo em 7 (14,3%) dos pacientes.

## DISCUSSÃO

A vancomicina é o medicamento utilizado como a primeira opção no tratamento de infecções causadas por MRSA e para infecções estafilocócicas como sepse, infecções de pele e tecidos moles, infecções ósseas, infecções do trato respiratório inferior, endocardite por espécies difteroides, enterocócicas, estafilocócicas e estreptocócicas, colite pseudomembranosa, enterocolite estafilocócica e diarreia associada a *Clostridium difficile*.<sup>3,6-8,10,11</sup>

A identificação dos microrganismos causadores das infecções é importante para a adequada prescrição dos antibióticos. Em nosso estudo, a cultura positiva para *Staphylococcus*, predominantemente o *S. aureus* - patógeno comumente encontrado em infecções por gram-positivos - justifica o uso de vancomicina.<sup>3,11</sup>

A indicação mais frequente para uso de vancomicina em nosso estudo foi para tratar pneumonia (30,6%), este tipo de infecção pode ser decorrente de períodos prolongados de internação. A pneumonia adquirida no hospital e a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) são complicações encontradas comumente em pacientes críticos e estão associadas ao aumento da morbimortalidade.<sup>16,17</sup>

Todos os microrganismos isolados eram sensíveis à vancomicina considerando o método utilizado no hospital, microdiluição automatizada (Vitek® bioMérieux), apresentando MIC  $\leq 2\mu\text{g/mL}$ . Vale ressaltar que, a variabilidade no resultado da MIC pode ocorrer e foi descrita no último consenso americano publicado, em que o sistema de Vitek 2®, quando comparada a outros sistemas microdiluição automatizada, apresentou precisão inferior.<sup>3,4, 6,12,16,18-20</sup>

Por outro lado, 43,8% das culturas positivas para gram-positivos apresentavam sensibilidade à oxacilina no antibiograma, isto é, tratavam-se *S.aureus* Sensível a Meticilina (*Methicillin Susceptible Staphylococcus aureus*-MSSA).

Destes, mais da metade dos pacientes tiveram a vancomicina descalonada exclusivamente para oxacilina. O restante permaneceu usando vancomicina até o término do tratamento ou conforme desfecho do paciente. Um estudo publicado em 2015 mostrou que a vancomicina foi frequentemente prescrita empiricamente para pacientes com suspeita de infecções por *S. aureus*, pois sua atividade se estende à cepas resistentes e suscetíveis à meticilina.<sup>21</sup> Quando o microrganismo isolado é identificado como MSSA, o recomendado pela *Infections Diseases Society of America* (IDSA) é que a terapia seja descalonada para uma penicilina antiestafilocócica como a oxacilina ou ainda um beta-lactâmico, como a cefazolina.<sup>3,21-23</sup>

Diretrizes atuais recomendam a monitorização das Cmin de vancomicina, para promover a efetividade e reduzir a toxicidade associada a esse antibiótico. Em nosso estudo, para a maioria dos pacientes que fizeram uso de vancomicina (87,8%) foi solicitado o doseamento das Cmin de vancomicina. Este fato, pode estar relacionado às atividades de sensibilização realizadas pelos farmacêuticos e médica do SCHI, no período do estudo, junto a equipe de saúde com o objetivo de estabelecer critérios de uso racional deste antimicrobiano.<sup>3,6,12</sup>

Os valores da primeira Cmin mostraram-se na maioria (62,8%) fora do intervalo terapêutico recomendado no protocolo institucional. Cmin  $< 10\text{mcg/dL}$  foram encontrados em 16 (37,2%) dos pacientes e 11 (25,6%) apresentaram Cmin  $\geq 20\text{mcg/dL}$ . As Cmin devem estar com valores  $\geq 10\text{mcg/dL}$ , para evitar subdoses e resistência bacteriana e  $<20\text{mcg/dL}$  para evitar sobredosagens, estas relacionadas com a toxicidade.

Intervalos de Cmin entre  $15\text{mcg/dL}$  e  $20\text{mcg/dL}$  são preconizados para tratar pacientes com infecções bacterianas mais graves como endocardite infecciosa, osteomielite, meningite e pneumonia adquirida no hospital. Diante disto, a necessidade de estimar os regimes posológicos de vancomicina para que rapidamente sejam alcançadas as Cmin no intervalo terapêutico, tornam-se necessárias.<sup>3,6,10,12</sup>

A partir dos resultados da primeira Cmin, o *software* farmacocinético DoseMeRx®, foi utilizado para ajuste da posologia de vancomicina a ser administrada ao paciente. Vinte e três pacientes tiveram uma segunda coleta para avaliação da Cmin da vancomicina. Contudo, em alguns casos, esta análise foi solicitada para confirmar um resultado anterior duvidoso, o que poderia estar relacionado ao horário inadequado de coleta da Cmin, e ter justificado, em parte, os valores extremos obtidos na primeira coleta. Um estudo retrospectivo publicado em 2012 analisou as Cmin de 259 pacientes e apenas 44% destas eram adequadas, demonstrando que as Cmin de vancomicina frequentemente não estão no intervalo terapêutico preconizado nas diretrizes.<sup>24</sup>

O *software* utilizado no presente estudo foi o DoseMeRx® (versão demo), uma ferramenta que utiliza da estimativa bayesiana para dar suporte à decisão clínica utilizando modelos farmacocinéticos. Em algumas situações, a dose sugerida pelo *software* DoseMeRx® resultava em Cmin inferiores ao indicado nas diretrizes, sendo assim,

necessária a customização de dose, ou seja, testar doses e/ou intervalos diferentes dos sugeridos pelo *software*.

A análise dos dados e o ajuste de dose são dependentes de diversas variáveis, tais como peso atual e altura do paciente, da data e horário exatos de coleta da amostra, do horário de início e do término da infusão do medicamento e da solicitação dos exames de doseamento de vancomicina e creatinina sérica por parte dos prescritores. Portanto, a fidedignidade destas informações devem ser observadas no uso da vancomicina, especialmente quando os dados são interpretados com o auxílio de *softwares* farmacocinéticos, ou podem refletir em interpretações equivocadas dos resultados, sendo essa uma limitação do estudo.

Outra limitação encontrada para a MTF da vancomicina, foi o horário de coleta, pois os horários de coleta cadastrados eram os horários em que as amostras chegavam ao laboratório e não efetivamente o horário em que as mesmas eram realizadas. Além disso, os horários de administração de vancomicina podiam não ser condizentes com o que foi prescrito, assim como o tempo de infusão pode não ter seguido o recomendado.

A MTF para a vancomicina, observando os critérios de variabilidade inter e intra-paciente, valores de C<sub>min</sub>, relação AUC/MIC, aumenta a efetividade da terapia com esse antimicrobiano diminuindo os custos de hospitalização, evitando riscos de toxicidade e efeitos adversos.<sup>10,13,25</sup>

Alguns fatores predisponentes podem aumentar o risco de nefrotoxicidade associada ao uso de vancomicina, como pacientes idosos, maior duração de terapia e/ou terapia com agentes nefrotóxicos concomitantes, elevadas C<sub>min</sub> de vancomicina, pacientes criticamente doentes ou que já tem uma função renal comprometida prévia.<sup>3,6,12</sup>

No presente estudo a nefrotoxicidade foi detectada em 11,1% dos pacientes, semelhante aos encontrados em outros estudos. Apenas 1 (2,2%) paciente com nefrotoxicidade não apresentava dano renal prévio ao uso da vancomicina. É importante observar que além do dano renal prévio, o perfil dos pacientes da presente pesquisa era, em sua maioria, de idosos e doentes críticos. Essa reação adversa pode ser evitada ou controlada se as doses forem satisfatoriamente preditas e as C<sub>min</sub> estiverem dentro dos limites propostos pelas diretrizes.

A elaboração de um protocolo de monitorização terapêutica para a vancomicina em adultos pode orientar o uso racional e seguro desse antibiótico nas instituições. Desta forma, se fazem necessárias ações que fortaleçam a educação continuada à equipe de saúde para o fortalecimento da adesão integral aos protocolos de MTF de vancomicina.

A utilização de um *software* farmacocinético para estimar os ajustes posológicos pode colaborar na otimização a terapia, entretanto, este recurso requer confiabilidade das informações inseridas e conhecimentos especializado para a interpretação dos resultados. O hospital deve investir em recursos e capacitação dos profissionais para o ajuste de doses e instituir medidas administrativas para o monitoramento terapêutico de medicamentos na instituição.

## REFERÊNCIAS

1. Zamoner S et al. Vancomycin dosing , monitoring and toxicity : Critical review of the clinical practice. Clin Exp Pharmacol Physiol [Internet]. 2019;46:292–301. doi: 10.1111/1440-1681.13066
2. Ishii H et al. Validation of A Nomogram for Achieving Target Trough Concentration of Vancomycin. Ther Drug Monit [Internet]. Agosto de 2018;40(6):1.
3. Ye ZK, Li C, Zhai S Di. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. PLoS One [Internet]. 2014;9(6). doi: 10.1371/journal.pone.0099044
4. Monteiro JF et al. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. Pharmacol Res Perspect [Internet]. julho de 2018;6(4):e00420. doi: 10.1002/prp.2420
5. Yoon S et al. Assessment of Appropriateness of an Initial Dosing Regimen of Vancomycin and Development of a New Dosing Nomogram. Basic Clin Pharmacol Toxicol [Internet]. fevereiro de 2018;122(2):233–8. doi: 10.1111/bcpt.12873
6. Rybak M. et al. 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 Heal Pharm [Internet]. 2009;66(1):82–98. doi: 10.2146/ajhp080434
7. Kampmeier S. et al. Hospital acquired vancomycin resistant enterococci in surgical intensive care patients – a prospective longitudinal study. Antimicrob Resist Infect Control [Internet]. 23 de dezembro de 2018;7(1):103. doi: 10.1186/s13756-018-0394-1
8. Matsumoto K. et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin : a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. J Infect Chemother [Internet]. 2013;19(3):365–80. doi: 10.1007/s10156-013-0599-4
9. Turner RB et al. Review and Validation of Bayesian Dose-Optimizing Software and Equations for Calculation of the Vancomycin Area Under the Curve in Critically Ill Patients. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther [Internet]. 23 de dezembro de 2018;38(12):1174–83. doi: 10.1002/phar.2191
10. The Lancet. ICD-11. Lancet [Internet]. Junho de 2019;393(10188):2275. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31205-X
11. Hamilton LA. et al. Treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia with high-dose vancomycin or linezolid. J Trauma Acute Care Surg [Internet]. junho de 2012;72(6):1478–83. doi: 10.1097/TA.0b013e318250911b
12. Tong MC. et al. Comparison of Linezolid and Vancomycin for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Pneumonia: Institutional Implications. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther [Internet]. julho de 2016;36(7):731–9. doi: 10.1002/phar.1770
13. Choo EJ, Chambers HF. Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia. Infect Chemother [Internet]. 2016;48(4):267. doi: 10.3947/ic.2016.48.4.267
14. Campbell ML et al. Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections with a Minimal Inhibitory

- Concentration of 2 µg/mL to Vancomycin: Old (Trimethoprim/Sulfamethoxazole) versus New (Daptomycin or Linezolid) Agents. *Ann Pharmacother* [Internet]. 4 de dezembro de 2012;46(12):1587–97. doi: 10.1345/aph.1R211
15. Rybak MJ, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society and the Society of Infectious Diseases. 2019.
  16. Rybak MJ, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatr. Am J Heal Pharm [Internet]. 19 de março de 2020;XX(Xx):1–31. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036/5810200
  17. McDanel JS, et al. Comparative Effectiveness of Beta-Lactams Versus Vancomycin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections Among 122 Hospitals. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 de agosto de 2015;61(3):361–7. doi: 10.1093/cid/civ308
  18. Schweizer ML, et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis* [Internet]. 19 de dezembro de 2011;11(1):279. doi: 10.1186/1471-2334-11-279
  19. Beganovic M, et al. Comparative Effectiveness of Exclusive Exposure to Nafcillin or Oxacillin, Cefazolin, Piperacillin/Tazobactam, and Fluoroquinolones Among a National Cohort of Veterans With Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 1 de julho de 2019;6(7):1–9. doi: 10.1093/ofid/ofz270/5512320
  20. Hahn SR, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A State of The Art Review. *Sci Array* [Internet]. 2019;(June 2017):8–20. doi: 10.20941/2309-4435.2019.07.2
  21. Alves MLP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin. *Acta Sci Heal Sci* [Internet]. 5 de setembro de 2012;34(2):199–204. doi: 10.4025/actascihealthsci.v34i2.10617
  22. Hale CM, et al. Are Vancomycin Trough Concentrations of 15 to 20 mg/L Associated With Increased Attainment of an AUC/MIC  $\geq$  400 in Patients With Presumed MRSA Infection? *J Pharm Pract* [Internet]. 12 de junho de 2017;30(3):329–35. doi: 10.1177/0897190016642692

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

**Adriane Maris Heckler** contribuiu para a concepção, delineamento do artigo, análise e redação do artigo.

**Siomara Regina Hahn** contribuiu para o planejamento e delineamento do artigo, revisão e aprovação final do artigo.

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e são responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.