



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**AVALIAÇÃO DA VANCOCINEMIA EM PACIENTES
ATENDIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
DO RIO GRANDE DO SUL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Cláudia Giacomolli

Santa Maria, RS, Brasil.

2013

**AVALIAÇÃO DA VANCOCINEMIA EM PACIENTES
ATENDIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO
RIO GRANDE DO SUL**

Cláudia Giacomolli

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, Linha de Pesquisa: Métodos e Técnicas Diagnósticas e Terapêuticas, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde.**

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Virgínia Maria Cóser

Santa Maria, RS, Brasil.

2013

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Giacomolli, Cláudia
Avaliação da Vancocinemia em pacientes atendidos em um hospital universitário do Rio Grande do Sul / Cláudia Giacomolli.-2013.
43 f.; 30cm

Orientadora: Virgínia Maria Cóser
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2013

1. Vancomicina 2. Monitoramento 3. Staphylococcus aureus resistente à meticilina I. Cóser, Virgínia Maria II. Título.

© 2013

Todos os direitos autorais reservados a Cláudia Giacomolli. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

E-mail: claudiagiacomolli@hotmail.com

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**AVALIAÇÃO DA VANCOCINEMIA EM PACIENTES ATENDIDOS EM
UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE DO SUL**

elaborada por
Cláudia Giacomolli

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Ciências da Saúde

COMISSÃO EXAMINADORA:

Virgínia Maria Cóser, Dr^a.
(Presidente/Orientadora)

Rosmari Hörner, Dr^a. (UFSM)

Iria Luiza Gomes Farias, Dr^a. (UFSM)

Luciane Noal Calil, Dr^a. (UFRGS)
Suplente

Santa Maria, 08 de agosto de 2013.

AGRADECIMENTOS

*À **Vida**, que me foi dada pelos meus pais, **Nedi e Leonir**, a eles agradeço eternamente por tudo que me foi permitido, pelas noites mal dormidas pela preocupação de ter a filha longe, as alegrias que sempre compartilhamos e nas horas mais difíceis eles estavam ali, sem pestanejar.*

*A minha tia, **Nelci**, minha segunda mãe, que me ensinou valores para a vida toda.*

Aos meus amigos, que são meus irmãos que o destino colocou no meu caminho.

*A minha orientadora **Dr^a. Virginia Maria Cóser**, agradeço por ter aceitado em me orientar e me guiar nessa etapa.*

*A **Prof^a. Dr^a. Rosmari Hörner**, que me acolheu com muita dedicação desde o momento que me conheceu, muito obrigada!*

*Sou grata aos **colaboradores do Laboratório de Hematologia-Oncologia do HUSM**, que não mediram esforços para me auxiliar no que me era necessário.*

*Agradeço ao **Laboratório de Análises Clínicas do HUSM**, pela colaboração.*

*Ao **Mestrado Profissional em Ciências da Saúde do HUSM - UFSM**. Obrigada a todos os professores e funcionários!*

“Carrego nas costas meu mundo e junto umas coisas que me fazem bem, fazendo da minha janela, imenso horizonte, como me convém”.

Trecho da Música, Pra meu consumo, Luiz Marengo

RESUMO

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

AVALIAÇÃO DA VANCOCINEMIA EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE DO SUL

AUTORA: CLÁUDIA GIACOMOLLI

ORIENTADORA: Dr^a. VIRGINIA MARIA CÓSER

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 08 de agosto de 2013.

A vancomicina constitui-se em um dos agentes antibacterianos mais extensivamente utilizados para o tratamento de infecções severas de patógenos gram positivos envolvendo *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina. Sabe-se também que o uso desse antimicrobiano constitui fator de risco para subsequente colonização ou infecção por *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE). Esse estudo observacional retrospectivo teve como objetivo avaliar os resultados das vancocinemas que foram realizadas nos pacientes adultos e pediátricos internados no período de janeiro a novembro de 2012 no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Foram avaliadas 353 vancocinemas realizadas em 115 pacientes. Do total, 180 (50,99%) vancocinemas foram coletadas no VALE, destas 150 (83,33%) estavam acima da faixa recomendada, 20 (11,11%) estavam dentro dos valores esperados e 10 (5,56%) apresentaram valores abaixo do esperado. O exame foi realizado em 26 (7,37%) pacientes no PICO, sendo que 15 (57,69%) apresentaram valores inferiores às concentrações séricas recomendadas, 5 (19,23%) encontravam-se dentro da faixa e 6 (23,08%) tiveram valores superiores aos esperados. O restante, 147 (41,64%), não foi coletado em faixas de PICO e VALE. Estes dados confirmam a importância e a necessidade da realização de uma rotina de monitoramento terapêutico da vancomicina, através da criação e implementação de uma rotina de coleta.

Palavras-chave: Vancomicina. Monitoramento. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

ABSTRACT

Federal University of Santa Maria
Center for Health Sciences
Postgraduate Program in Health Sciences

EVALUATION OF VANCOCINEMIA IN PATIENTS TREATED IN A UNIVERSITY HOSPITAL OF RIO GRANDE DO SUL

AUTHOR: CLÁUDIA GIACOMOLLI

ADVISER: Dr^a. VIRGINIA MARIA CÖSER

Date and Place of Defense: Santa Maria, August 8, 2013.

Vancomycin is one of the most extensively used antibacterial agents for the treatment of severe gram positive infections including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. It is also known that the use of this antimicrobial is a risk factor for subsequent colonization or infection with vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE). This retrospective observational study was to evaluate the results of vancocinemias that were conducted in adult and pediatric patients hospitalized in the period January to November 2012 at the University Hospital of Santa Maria (HUSM). Were evaluated 353 vancocinemias performed in 115 patients. Of the total, 180 vancocinemias were collected in the TROUGH, of these 150 (83.33%) were above the recommended range, 20 (11.11%) were within the expected values and 10 (5.56%) showed lower than expected. The review was carried out in 26 patients at the PEAK, 15 (57.69%) showed lower serum concentrations recommended, 5 (19.23%) were within the range and 6 (23.08%) had values greater than those expected. The remaining 147 (41.64%), was not collected in strips of PEAK and TROUGH. These data confirm the importance and necessity of conducting a routine therapeutic monitoring of vancomycin, through the creation and implementation of a collection routine.

Keywords: Vancomycin. Monitoring. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.

LISTA DE TABELAS

MANUSCRITO

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária.....	25
Tabela 2 – Distribuição das vancocinemas realizadas no PICO e no VALE.....	26
Tabela 3 – Distribuição dos pacientes nas diferentes faixas da depuração da creatinina.....	27
Tabela 4 – Relação de microrganismos gram positivos identificados nas culturas microbiológicas dos pacientes em diversos materiais.	27
Tabela 5 – Distribuição dos microrganismos gram negativos identificados em culturas microbiológicas em diversos materiais dos pacientes.	28
Tabela 6 – Distribuição de espécies de <i>Candida</i> em diversos materiais	29

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Objetivos	11
1.1.1 Objetivo geral	11
1.1.2 Objetivos específicos	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 Mecanismos de ação	13
2.2 Indicações	13
2.3 Efeitos adversos	13
2.4 Posologia	14
2.5 Interações Medicamentosas	15
2.6 Penetração tecidual	15
2.7 Excreção	15
2.8 Sensibilidade	16
2.9 Resistências Bacterianas	16
2.10 Monitoramento	17
3 MATERIAL E MÉTODO	18
3.1 Delineamento do estudo	18
3.2 Amostra	18
3.3 Campo de estudo	18
3.4 Procedimentos	18
3.5 Análise estatística dos dados	19
3.6 Aspectos éticos da pesquisa	19
4 MANUSCRITO	20
RESUMO	21
ABSTRACT	22
INTRODUÇÃO	23
MATERIAL E MÉTODOS	23
RESULTADOS	25
DISCUSSÃO	29
CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	32
5 CONCLUSÕES	35
REFERÊNCIAS	36
APÊNDICES	39
APÊNDICE A – Instrumento de registro de dados	40
APÊNDICE B – Termo de confidencialidade	41
APÊNDICE C – Rotina de monitorização terapêutica da vancomicina	42

1 INTRODUÇÃO

A vancomicina, desde sua descoberta em 1956, é utilizada no tratamento de infecções graves, como endocardite e sepse, causadas por microrganismos gram positivos. Porém, durante as décadas de 60 e 70, o seu uso diminuiu significativamente devido aos seus efeitos tóxicos. Seu uso expandiu nos últimos 25 anos em função do aumento do número de doentes imunodeprimidos, de portadores de próteses endovasculares e de pacientes que apresentam infecções estafilocócicas meticilino-resistentes (ALVES, 2007; QUESADA, 2006).

A crescente utilização de vancomicina tem sido atribuída, também, ao aumento de infecções nosocomiais por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), que aumentou de 2% em 1974, para mais de 50% no ano 2000 (MARENGO et al., 2010 apud BARTLETT, 2004).

A vancomicina deve ser dosada no período do VALE, ou seja, uma hora antes da próxima dose do antimicrobiano, uma vez que a concentração neste período é mais acurada para monitorar a eficácia do tratamento com este fármaco. Porém, em certos pacientes há necessidade de doseamento também no período do PICO. O período de PICO corresponde à coleta realizada uma hora depois do término da infusão da vancomicina (ROTINAS GERENCIADAS, 2012; RYBAK et al., 2009). Os níveis séricos no PICO variam normalmente 30 a 40 µg /mL, enquanto que os níveis no VALE são de 5 a 10 µg/mL (ALVES et al., 2012; PÉREZ, 2002).

Uma revisão de consenso da *American Society of Health-System Pharmacists*, da *Infectious Diseases Society of America* e da *Society of Infectious Diseases Pharmacists*, concluiu que havia descrição de poucos estudos randomizados de monitoramento da vancomicina em pacientes adultos com infecções com *S. aureus* (RYBAK et al., 2009). Talvez esta conclusão possa ser a justificativa para a indicação do monitoramento sérico deste antimicrobiano (FUCHS e WANNMACHER, 2010).

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar os resultados das vancocinemias que foram realizadas nos pacientes adultos e pediátricos internados no período de janeiro a novembro de 2012 no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

1.1.2 Objetivos específicos

- Registrar e avaliar as concentrações plasmáticas encontradas no exame na vancocinemia.
- Identificar o momento em que a coleta foi realizada, se no PICO ou no VALE.
- Calcular e analisar a depuração da creatinina correspondente a creatinina sérica.
- Verificar os resultados encontrados nas culturas microbiológicas.
- Sugerir um protocolo para a coleta da vancocinemia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O protótipo da vancomicina foi obtido através do *Streptomyces orientalis* no ano de 1956. Esse modelo foi eficiente para tratar infecções por estafilococos resistentes à penicilina G, mas caiu em desuso devido aos múltiplos efeitos adversos. Diante disso, tornou-se necessário a realização de purificações mais adequadas. Com o desenvolvimento de cepas de estafilococos resistentes à meticilina, observou-se que somente a vancomicina tinha efeito sobre essas cepas (FUCHS e WANNMACHER, 2010).

A vancomicina é cromatograficamente purificada, sua fórmula molecular é $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$ e o seu peso molecular é de, aproximadamente, 1.486 g/mol (VANCOICINA CP, 2008).

A estrutura química da vancomicina está representada na Figura 1.

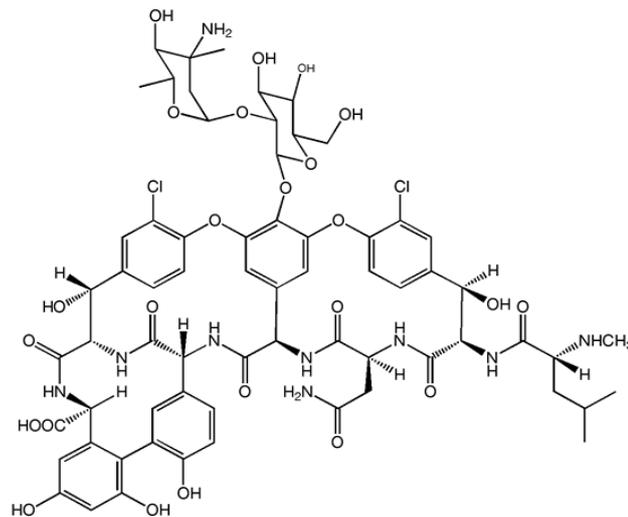


Figura 1 – Estrutura química da vancomicina.

Fonte: VILA et al., 2007.

2.1 Mecanismos de ação

A vancomicina inibe a síntese dos polímeros de peptideoglicano da parede celular bacteriana através de um complexo com o precursor D-alanil-D-alanina das cadeias peptídicas que constituem a parede celular. Esta ligação impede que o substrato esteja disponível para a ação da transpeptidase inibindo, assim, a reação de transpeptidação (WALSH, 2003; PACE e YANG, 2006). Portanto, a vancomicina inibe a incorporação de aminoácidos aos glicopeptídeos integrantes da parede celular das bactérias gram positivas. Além disso, a vancomicina pode alterar não só a síntese de RNA como, também, a permeabilidade da membrana citoplasmática da bactéria (SILVA, 2006).

2.2 Indicações

Esse antibiótico é indicado para pacientes alérgicos à penicilina, que não podem receber ou que não responderam ao tratamento com outras drogas, incluindo penicilinas ou cefalosporinas. É também indicado para infecções graves causadas por microrganismos suscetíveis à vancomicina e resistentes a outras drogas antimicrobianas (VANCOICINA CP, 2008).

A vancomicina persiste como a opção de primeira linha para o tratamento de infecções graves por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina/oxacilina (MRSA/ORSA) (FUCHS e WANNMACHER, 2010). Esse fármaco constitui segunda escolha, em associação com outros antibióticos, em casos de endocardites por *Streptococcus viridans* e *Enterococcus faecalis*, meningites por *Streptococcus pneumoniae*, entre outros (FUCHS e WANNMACHER, 2010).

2.3 Efeitos adversos

A utilização da vancomicina, inicialmente, foi associada a eventos adversos incluindo flebite no sítio de infusão, nefrotoxicidade, ototoxicidade, febre e calafrios. Porém, a

ototoxicidade e a nefrotoxicidade são hoje raras, pois dependiam predominantemente das impurezas das preparações iniciais. Este tipo de reação é associado a altos níveis plasmáticos e/ou a administração conjunta com outras drogas nefrotóxicas (RYBAK et al., 2009; FUCHS e WANNMACHER, 2010). Dados mais recentes sugerem que a vancomicina tem pequeno potencial para nefrotoxicidade ou ototoxicidade, quando utilizada em suas dosagens convencionais (por exemplo, um grama a cada 12 horas equivale a 15 mg/kg a cada 12 horas em pacientes adultos e 40 mg/kg/dia em doses divididas, utilizadas em unidades intensivas pediátricas). O uso prolongado da vancomicina está associado a alterações hematológicas como neutropenia e agranulocitose (ZYLBERSZTAJN et al., 2008; RYBAK et al., 2009; FUCHS e WANNMACHER, 2010).

Estima-se que aproximadamente 10% dos pacientes tratados com vancomicina têm uma reação adversa, sendo que a mais frequente é a flebite no local da aplicação (QUESADA, 2006). Além disso, concentrações plasmáticas de PICO maiores que 50 µg/mL foram relacionadas à ototoxicidade (VANCOGINA CP, 2008).

2.4 Posologia

Uma variedade de parâmetros de monitoramentos farmacocinéticos e farmacodinâmicos tem sido proposta, incluindo o cálculo da dosagem de vancomicina, de acordo com o peso do paciente. A dose recomendada é de 15 a 20 mg/kg a cada 8 ou 12 horas para a maioria dos pacientes adultos com função renal preservada. No caso de obesos, a dosagem deve ser calculada baseada no peso e, posteriormente, ajustada de acordo com a vancocinemia, para que os níveis terapêuticos ideais sejam mantidos. E em pacientes graves pode se optar por realizar uma dose de ataque de 25 a 30 mg/kg para a obtenção mais rápida dos níveis séricos adequados; quando as doses individuais excederem um grama (ex. 1,5 ou 2 gramas), e o tempo de infusão necessita ser estendido para 1,5 a 2 horas. A vancomicina, em todos os casos mencionados, deve ser diluída em concentração máxima de 5 mg/mL (RYBAK et al., 2009). Em crianças de um mês a 12 anos de idade a dose intravenosa usual é de 10 mg/kg a cada seis horas, ou 20 mg/kg de peso corporal a cada 12 horas (VANCOGINA CP., 2008).

2.5 Interações medicamentosas

As interações medicamentosas relacionadas com a vancomicina são:

A utilização de vancomicina com colistina, estreptomicina, neomicina, canamicina, tobramicina, gentamicina, ampicilina, anfotericina B, bacitracina, cisplatina, paramomicina, polimixina b, ciclosporina, ácido etacrínico, furosemida, bumetanida, capreomicina, estreptozocina, carmustina, ácido acetilsalicílico ou outro salicilato pode aumentar os riscos de reações tóxicas nos ouvidos e nos rins. Ao utilizar vancomicina com drogas ototóxicas pode ocorrer perda auditiva que pode progredir para surdez, mesmo com a descontinuação da droga, sendo que a perda auditiva pode ser reversível, mas geralmente é permanente. Quando a utilização de vancomicina e aminoglicosídeo for necessária a possibilidade de interação entre eles pode diminuir com uma monitorização apropriada, podendo ser necessárias verificações da função renal, da concentração sérica, ajustes de dose ou utilização de outros antibióticos. Os efeitos da toxicidade auditiva da vancomicina como tinnitus, tontura ou vertigem, podem ser mascarados por anti-histamínicos, buclizina, ciclizina, meclizina, fenotiazinas, tioxantenos, trimetobenzamida. A utilização de vancomicina com agentes anestésicos e vecurônio pode causar hipotensão e aumentar a depressão neuromuscular (VANCOMICINA CP, 2008).

2.6 Penetração tecidual

A penetração da vancomicina nos tecidos é variável, pode ser afetada pela inflamação ou pelo estado de doença. Por exemplo, em meninges não inflamadas, no líquido cefalorraquidiano, foram encontradas concentrações entre zero à aproximadamente 4 mg/L, enquanto, na presença destas meninges inflamadas, as concentrações ficaram na faixa de 6,4 a 11,1 mg/L. A faixa de concentração no tecido epitelial deste antimicrobiano, em pacientes com diabetes, é significativamente menor (faixa entre 10 e 450 mg/L) comparados com os não diabéticos (0,46 e 0,94 mg/L) (SKHIRTLDZE et al., 2006).

2.7 Excreção

Esse antimicrobiano é pouco metabolizado sendo eliminado na sua maior parte (90%) *in natura* pela urina. Seu grau de ligação com as proteínas é variável, sendo o nível entre 50 a

55% o mais frequentemente estabelecido e por isso, sua depuração está diretamente ligada à integridade da função renal (ACKERMAN et al., 1988; ALBRECHT et al., 1991).

2.8 Sensibilidade

O *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) estabelece somente valores com critérios interpretativos para os testes de sensibilidade efetuados com metodologias quantitativas, nos quais é possível determinar a concentração inibitória mínima (CIM) das amostras de *S. aureus*. Os testes qualitativos, como a difusão do disco, não devem ser realizados para este antimicrobiano. Isso porque o teste com o disco não diferencia isolados sensíveis à vancomicina de intermediários, pois o de 30 µg detecta somente os isolados que contém o gene *vanA* de resistência à vancomicina, isto é, isolados de *S. aureus* resistentes à vancomicina. São considerados sensíveis valores de CIM ≤ 2 µg/mL, intermediários 4-8 µg/mL e resistentes ≥ 16 µg/mL (CLSI, 2012).

2.9 Resistências bacterianas

Atualmente, um grande problema encontrado é a resistência do enterococo à vancomicina (VRE). O enterococo representa um dos principais patógenos causadores de infecções hospitalares, apresentando ampla disseminação em hospitais terciários, principalmente os que apresentam atividades de ensino (FURTADO et al., 2005). Há vários fatores associados à colonização ou infecção pelo VRE incluindo tempo de internação hospitalar, doença de base (particularmente insuficiência renal e neutropenia) e transplante hepático (BOYCE, 1997).

Para inibir o crescimento de *S. aureus*, as concentrações de vancomicina estão aumentando progressivamente, o que vem sendo documentado pela crescente elevação das CIMs. Os valores de CIMs igual a 2 µg/mL têm revelado percentuais elevados de resistência por parte do *S. aureus* (DERESINSKI, 2007).

2.10 Monitoramento

Os valores de referência de PICO e de VALE são descritos de forma divergente entre diferentes autores. Para Quesada (2006), a faixa de PICO deve estar compreendida entre 20 e 50 µg/mL, e no VALE entre 5 e 10 µg/mL. Já Alves et al. (2012) utiliza como referência do PICO, valores compreendidos entre 30 e 40 µg/mL; e Pérez (2002) entre 25 e 35 µg/mL.

Em casos de infecções bacterianas complicadas (bacteriemia, endocardite, osteomielite, meningite e pneumonia hospitalar causada por *S. aureus* MRSA) são recomendadas vancocinemia, VALE entre 15-20 µg/mL para obter-se uma concentração sanguínea adequada, a fim de garantir a eficácia do desfecho clínico. Até o momento, os dados de trabalhos clínicos publicados são insuficientes em interpretações desta terapia agressiva (entre 15-20 µg/mL); portanto, o julgamento clínico deve guiar a frequência do monitoramento da dosagem deste antimicrobiano, quando este tipo de regime for adotado (ROTINAS GERENCIADAS, 2012; ZYLBERSZTAJN et al., 2008).

Há necessidade do monitoramento da vancomicina em pacientes pediátricos pela grande variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos de cada indivíduo. Nas crianças internadas em unidades críticas, a ocorrência de mudanças no comportamento farmacocinético e farmacodinâmico deste medicamento está diretamente ligada com a administração simultânea de múltiplas drogas (RUZA, 1994; ZYLBERSZTAJN et al., 2008).

Dependendo do resultado encontrado na vancocinemia, haverá ou não a necessidade de reajuste da dose utilizada. Em pacientes cujo valor de referência não é alcançado, aumenta-se a frequência da administração ou a dose (PROTOCOLO DE VANCOCINEMIA, 2012).

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo.

3.2 Amostra

A amostra foi constituída de 115 pacientes submetidos à vancocinemia, adultos e pediátricos, que estiveram internados no Hospital Universitário de Santa Maria, no período de janeiro a novembro de 2012.

3.3 Campo de estudo

Foram utilizados dados dos prontuários e laudos dos pesquisados que foram acessados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) e no sistema SCOLA do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do HUSM.

3.4 Procedimentos

A pesquisa documental foi realizada em prontuários disponíveis no SAME e no sistema SCOLA do LAC do Hospital Universitário de Santa Maria, totalizando 115 prontuários. Foram incluídos no estudo os prontuários de pacientes que foram submetidos à vancocinemia de janeiro a novembro de 2012 e que continham dados suficientes para análise. Os dados coletados foram: idade, sexo, dose de vancomicina recebida, data e horário da

administração da vancomicina, data e hora da vancocinemia, culturas microbiológicas e depuração da creatinina correspondente a creatinina sérica.

Tendo em vista a falta de protocolos para a realização das coletas de vancocinemia, o PICO e o VALE foram estimados de acordo com o horário em que foi administrada a vancomicina que estava prescrita no prontuário e o horário em que a amostra coletada foi registrada no laboratório. Os critérios de exclusão da pesquisa foram prontuários com dados insuficientes ou de difícil compreensão. Os resultados encontrados foram registrados em um instrumento de coleta (APÊNDICE A) elaborado e preenchido pela pesquisadora.

3.5 Análise estatística dos dados

Os dados coletados foram processados em planilha do software Microsoft Excel[®], analisados através de estatística descritiva por porcentagens e distribuídos em tabelas para apresentação dos resultados.

3.6 Aspectos éticos da pesquisa

A coleta de dados foi iniciada após avaliação e liberação do projeto pela Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do HUSM e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Santa Maria, sendo então aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSM sob o número CAAE 04185012.1.0000.5346, atendendo às prerrogativas da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012). Os pesquisadores comprometeram-se com a confidencialidade das informações, bem como a preservação da identidade dos pacientes no que diz respeito à pesquisa documental nos prontuários e registros hospitalares, por meio da assinatura do Termo de Confidencialidade (APÊNDICE B).

Esta pesquisa teve finalidade acadêmica e destinou-se a elaboração do Trabalho de Conclusão do Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde, que foi apresentado à Universidade Federal de Santa Maria para obtenção de título de Mestre.

4 MANUSCRITO

Avaliação da vancocinemia em pacientes atendidos em um Hospital Universitário de Santa Maria, RS

Cláudia Giacomolli^{a}, Rosmari Hörner^b e Virgínia Maria Cóser^c*

^a Farmacêutica. Mestranda do Mestrado Profissional em Ciências da Saúde (UFSM)

^b Professora associada. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas (UFSM)

^c Médica. Serviço de Hematologia-Oncologia, Professora Doutora do Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde (HUSM-UFSM)

* Correspondência da autora:

Cláudia Giacomolli – E-mail: claudiagiacomolli@hotmail.com

RESUMO

Esse estudo, observacional retrospectivo, teve como objetivo avaliar os resultados das vancocinemias realizadas em pacientes adultos e pediátricos internados no período de janeiro a novembro de 2012 no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Os dados foram obtidos através de um levantamento nos prontuários dos pacientes e nos laudos do sistema SCOLA do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do HUSM. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, dose recebida de vancomicina, data e horário da sua administração, data e horário da vancocinemia, culturas microbiológicas e depuração da creatinina correspondente a creatinina sérica. Fizeram parte deste estudo 115 pacientes, nos quais foram realizadas 353 vancocinemias. Dessas 180 (50,99%) se encontravam no VALE, sendo que 150 (83,33%) estavam acima da faixa recomendada, 20 (11,11%) estavam dentro dos valores esperados e 10 (5,56%) apresentaram valores abaixo do esperado. O exame foi realizado em 26 pacientes (7,37%) no PICO, destes, 15 (57,69%) apresentaram valores inferiores às concentrações séricas recomendadas, 5 (19,23%) encontravam-se dentro da faixa, e 6 (23,08%) tiveram valores superiores aos esperados. Do total de 353 amostras, 147 (41,64%) não se encontravam nem no VALE nem no PICO. Concluiu-se que o monitoramento terapêutico da vancomicina é necessário para que não ocorram doseamentos realizados de forma aleatória e para que as doses desse antimicrobiano sejam corrigidas quando necessárias a fim de garantir a segurança do paciente, diminuindo a morbimortalidade e prevenindo a resistência bacteriana.

Palavras-chave: Vancomicina. Monitoramento. Infecções estafilocócicas.

ABSTRACT

This retrospective observational study, aimed to assess the results of the vancocinemas that were carried out in adult patients and children admitted in the period from January to November of 2012 in the Santa Maria University Hospital (HUSM). Data were collected through a survey of data on patients medical records and reports obtained in SCOLA of the laboratory of clinical analyses (LAC) of HUSM. The analyzed variables were: sex, age, dose vancomycin received, date and time of the administration of vancomycin, date and time of the vancocinemia, microbiological cultures and creatinine clearance corresponding to serum creatinine. Were part of this study 115 patients, in which 353 were held vancocinemas. Of these 180 (50.99%) were in the TROUGH, and 150 (83.33%) were above the recommended track, 20 (11.11%) were within the expected values and 10 (5.56%) presented below the expected values. The review was carried out in 26 patients at the PEAK, 15 (57.69%) presented lower serum concentrations recommended values, 5 (19.23%) were within the range and 6 (23.08%) had values greater than those expected. Of the total of 353 samples, 147 (41.64%) were not even in the TROUGH or on the PEAK. It is concluded that therapeutic monitoring a vancomycin is required for these determinations made not occur randomly and that such antimicrobial dosages are adjusted when necessary to ensure patient safety, reducing morbimortality and preventing bacterial resistance.

Keywords: Vancomycin. Drug monitoring. Staphylococcal infections.

INTRODUÇÃO

A vancomicina é um antimicrobiano glicopeptídico em uso clínico há aproximadamente 50 anos. Constitui-se como um dos agentes antibacterianos mais extensivamente utilizados para o tratamento de infecções severas por bactérias gram positivas envolvendo *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) (MOISE et al., 2007; LODISE et al., 2008; RYBAK et al., 2009).

Os níveis séricos de vancomicina são verificados através da vancocinemia. Essa dosagem pode ser realizada em dois momentos, quais sejam o VALE e o PICO. O VALE é o período em que a vancomicina deve ser dosada uma hora antes da próxima dose. Para a dosagem no PICO, a coleta de sangue deve ser realizada uma hora após o término da infusão desse antimicrobiano. Os níveis de PICO devem estar compreendidos entre 20 e 50 µg/mL, e no VALE entre 5 e 10 µg/mL (QUESADA, 2006). Já Alves et al. (2012) utilizam como referência no PICO, valores compreendidos entre 30 e 40 µg/mL e Pérez (2002) entre 25 e 35 µg/mL.

Esse monitoramento é importante, pois as concentrações séricas encontradas podem sugerir a intervenção na dose a fim de estabelecer níveis terapêuticos adequados com a atividade antimicrobiana máxima e com menor toxicidade possível. Importante mencionar que a vancomicina tem sido considerada um agente nefrotóxico e ototóxico quando associado a altos níveis séricos (RYBAK, et al., 2009). Com isso, o objetivo do presente estudo foi avaliar os resultados das vancocinemias que foram realizadas nos pacientes adultos e pediátricos internados no período de janeiro a novembro de 2012 no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

MATERIAL E MÉTODOS

Foi desenvolvido um estudo observacional retrospectivo, através de um levantamento de dados dos prontuários dos pacientes no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) e no sistema SCOLA do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Foram incluídos no estudo os prontuários de pacientes submetidos à

vancocinemia de janeiro a novembro de 2012 e que continham dados suficientes para análise. Portanto, o estudo foi constituído por 115 pacientes nos quais foram realizadas 353 coletas para a vancocinemia. Na análise documental foram observadas as seguintes variáveis: idade, sexo, dose recebida de vancomicina, data e horário da administração da vancomicina, data e horário da vancocinemia, culturas microbiológicas e depuração da creatinina correspondente a creatinina sérica. Esta última variável, para adultos, foi calculada através da fórmula de Cockcroft-Gault (PEDROSO e OLIVEIRA, 2007).

Neste trabalho, o PICO e VALE precisaram ser estimados devido ao fato de que o hospital não adota um protocolo de definição desses dados de referência. Dessa forma, estas coletas foram realizadas em horários estabelecidos pelo Laboratório de Análises Clínicas do HUSM. Portanto, os dados de referência para estabelecer se a vancocinemia estava no VALE ou no PICO, foram: o horário em que foi administrada a vancomicina que está prescrita na receita e o horário em que a amostra coletada foi registrada no laboratório. As coletas realizadas em até uma hora antes da próxima administração da vancomicina foram consideradas VALE. Para o PICO foram consideradas as coletas feitas em torno de uma hora após o término da infusão. Os valores terapêuticos considerados para o VALE e o PICO foram de 5 a 10 $\mu\text{g/mL}$ e 30 a 40 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. Estes valores, utilizados como referência, foram previamente publicados por Alves e colaboradores (2012).

A coleta dos dados ocorreu após a aprovação da Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão do HUSM e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria, RS, pelo número CAAE 04185012.1.0000.5346. Foram respeitados todos os aspectos éticos que englobam a pesquisa, conforme a Resolução n.º 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012).

Os dados coletados foram registrados em formulário específico, processados em planilha do software Microsoft Excel[®], analisados através de estatística descritiva por porcentagens e distribuídos em tabelas para apresentação dos resultados.

RESULTADOS

Foram realizadas 353 coletas para a dosagem da vancocinemia em 115 pacientes atendidos no HUSM. Destes pacientes, 56 (48,70%) eram do sexo masculino e 59 (51,30%) eram do sexo feminino.

A Tabela 1 demonstra a faixa etária dos pacientes, sendo que o maior número de vancocinemias foi realizado na faixa de 71 a 80 anos. A idade média foi de 59,20 anos, sendo que o paciente mais idoso tinha 95 anos, e o mais jovem, 16 dias.

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária

Idade	Pacientes	Porcentagem (%)
Menor que 11 anos	3	2,61
11-20 anos	2	1,74
21-30 anos	4	3,48
31-40 anos	8	6,96
41-50 anos	16	13,91
51-60 anos	21	18,26
61-70 anos	22	19,13
71-80 anos	26	22,61
Maior que 80 anos	13	11,30
TOTAL	115	100

A distribuição das doses iniciais de vancomicina administradas foram as seguintes: 2,0 g em um paciente (0,87%); 1,5 g em 2 pacientes (1,74%); 1 g em 109 (94,78%) pacientes; 500 mg em 2 (1,74%); e 1 recebeu 250mg. Em 59 (51,30%) dos 115 pacientes, as doses foram administradas de 12 em 12 horas, 53 (46,09%) receberam 1 dose diária, em 2 (1,74%) de 8 em 8 horas e em 1 (0,87%) de 6 em 6 horas.

Em relação ao número de coletas para vancocinemia, dos 115 pacientes, em 48 (41,74%) foi realizada apenas uma coleta, em 16 (13,91%) duas coletas, em 17 (14,78%) 3 e em 34 pacientes (28,87%) foram feitas de 4 a 14 coletas.

O valor das vancocinemias variou de 0,24 µg/mL a 83 µg/mL. Dos 353 exames, 180 (50,99%) foram coletadas no VALE. Destas 150 (83,33%) estavam acima da faixa estabelecida (entre 5 a 10 µg/mL), 20 (11,11%) estavam dentro dos valores e 10 (5,56%) apresentaram valores abaixo. No VALE o menor valor foi de 0,54 µg/mL e o maior foi de 70,2 µg/mL. Já no PICO, entre 30 a 40 µg/mL, foram coletadas 26 (7,37%) amostras. Destas, 15 (57,69%) apresentaram valores inferiores, 5 (19,23%) encontravam-se dentro da faixa e 6 (23,08%) tiveram valores superiores aos esperados. O menor valor encontrado no PICO foi de 16,3 µg/mL e o maior foi 83 µg/mL (Tabela 2). Os 147 (41,64%) exames restantes não foram coletados nem no VALE e nem no PICO, e a média de horas após a administração da vancomicina foi de 68,14 horas.

Tabela 2 – Distribuição das vancocinemias realizadas no PICO e no VALE

FAIXA TERAPÊUTICA	VALE (n*)	%	PICO (n*)	%
Abaixo	10	5,56	15	57,69
Dentro	20	11,11	5	19,23
Acima	150	83,33	6	23,08
TOTAL	180	100	26	100

*n: número de coletas

Concomitantemente com as vancocinemias foram realizadas as dosagens séricas de creatinina em 106 dos 115 pacientes. No entanto, somente foi possível calcular a depuração da creatinina em 80 desses sujeitos, sendo calculado somente em pacientes maiores de 18 anos. Realizou-se, então uma média de depuração de cada paciente visto que alguns apresentavam mais de um valor. Sendo o menor valor encontrado na depuração da creatinina foi 6,45 e o maior foi 205,4 mL/ minuto/1,73 m².

vancomicina								
<i>Streptococcus do grupo viridans</i>	1							1
<i>Bacillus spp.</i>	1							1
Total	12	2	5	1	5	1	11	37

*n: número de pacientes.

**Outros materiais: fragmento ósseo, secreção supraclavicular, secreção vaginal, líquido pleural, material de debridamento, punch de pele, fibrina de espaço pleural, líquido de cavidade abdominal, swab anal, ponta de cateter.

Nas culturas realizadas também foram encontrados microrganismos gram negativos. Na tabela 5 estão descritos esses dados.

Tabela 5 – Distribuição dos microrganismos gram negativos identificados em culturas microbiológicas em diversos materiais dos pacientes.

Microorganismos Gram negativos	Sangue (*n)	Urina (*n)	Secreção traqueal (*n)	Líquido pleural (*n)	Fezes (*n)	**Outros materiais (*n)	Total
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	2				4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		2	4	2		1	9
<i>Enterobacter cloacae</i>		1		1			2
<i>Enterobacter spp</i>		1					1
<i>Enterobacter aerogenes</i>			1				1
<i>Escherichia coli</i>		5				1	6
<i>Citrobacter amalonaticus</i>						1	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>						2	2
<i>Serratia marcescens</i>			1			1	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>			1				1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1		2				3
<i>Salmonella spp.</i>					1		1
Total	2	10	11	3	1	6	33

*n: número de pacientes.

**outros materiais: material de debridamento, ponta de cateter, swab anal, secreção penrose posterior e secreção esternal.

Também foi identificada nesses pacientes a presença do fungo *Candida* (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição de espécies de *Candida* em diversos materiais

Espécies de <i>Candida</i>	Sangue (n*)	Urina (n*)	Secreção traqueal(n*)	Fezes (n*)	Escarro (n*)	**Outros materiais(n*)	TOTAL
<i>Candida spp.</i>		8	14	1	5	4	32
<i>Candida albicans</i>		3				2	5
<i>Candida lusitanae</i>	1						1
<i>Candida parapsilosis</i>		1					1
TOTAL	1	12	14	1	5	6	39

*n: número de pacientes.

**Outros materiais: Secreção vaginal, líquido de diálise, secreção labo orotraqueal, ponta de cateter, tecido cavidade abdominal, swab anal.

DISCUSSÃO

O emprego da vancomicina foi reestabelecido, apesar das reações adversas notificadas, devido ao surgimento dos *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) e dos *Staphylococcus coagulase negativa* resistentes à meticilina. Entretanto, a restrição de seu uso era consenso dos prescritores, devido à emergência do *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE).

Nesse estudo a faixa etária em que houve maior solicitação de dosagem desse antimicrobiano foi a acima de 60 anos (53,04%). Na pesquisa realizada por Alves et al. (2012) com 38 pacientes que foram submetidos ao monitoramento de vancomicina, a faixa etária predominante foi constituída por pacientes com idade superior a 60 anos (31,6%), o que corroborou com a idade deste estudo.

Essa maior dosagem de vancocinemia em pacientes idosos pode ser atribuída ao fato que eles apresentam uma diminuição no *clearance* total e renal da vancomicina, quando comparado com pacientes mais jovens. Por outro lado, eles exibem uma maior meia-vida de eliminação e um maior volume aparente de distribuição em estado estacionário, justificando a realização do monitoramento nessa faixa etária (RODVOLD, ERDMAN, PRYKA, 1995).

Em relação ao sexo, essa pesquisa demonstra uma discreta prevalência de vancocinemias em usuários do sexo feminino, constituindo-se por 51,30%. Importante mencionar que houve certa discordância com o estudo realizado em Maringá, PR, em que predominaram os pacientes do sexo masculino, perfazendo um total de 68,4% dos pesquisados (ALVES et al., 2012).

As doses iniciais de vancomicina administradas por via endovenosa, 109 pacientes receberam um grama, do total de 115 que foram analisados nesse estudo. Sendo que 59 (51,30%) pacientes receberam vancomicina de 12 em 12 horas. Embora genericamente as Sociedades de Infectologia recomendem uma dosagem baseada no peso para pacientes adultos ao redor de 15mg/kg a cada 12 horas e 40 mg/kg/dia a cada 6 horas na terapia pediátrica intensiva, a prática adotada por muitos clínicos é usar a dose “padrão” de um grama de 12/12 horas (GLOVER, COLI , WOLFSDORF, 2000; ZYLBERSZTAJN et al., 2008; RYBAK et al., 2009).

Em 2008, uma avaliação multicêntrica revelou que apenas 28% dos pacientes obesos receberam vancomicina em dosagem maior do que 10mg/kg. Essa prática leva a concentração subterapêutica desta droga, o que potencialmente pode piorar o desfecho clínico destes pacientes (HALL et al., 2008).

Em relação aos valores encontrados nas vancocinemias, pode-se observar que no VALE, 150 (83,33%) dos exames demonstraram valores superiores aos esperados (5-10µg/mL) e 20 (11,11%) apresentaram valores adequados. Enquanto a pesquisa de Alves et al. (2012), apresentou 22 (57,8%) resultados superiores aos da faixa de referência do VALE e 8 (21,1%) adequados.

Um estudo realizado com queimados analisou 9 pacientes, sendo que apenas um (11%) atingiu a concentração no VALE, 5,4 µg/mL, utilizando a faixa de referência de 5 a 10µg/mL. Portanto, 67% dos pacientes apresentaram valores inferiores de 5µg/mL (BERTOLUCCI, 2007).

Dos valores encontrados nos 26 exames do PICO, 15 (57,69%) apresentaram resultados inferiores ao esperado e 5 (19,23%) encontraram-se dentro da faixa terapêutica de 30 a 40 µg/mL. Segundo Rybak e colaboradores (2008), o PICO não é o período mais adequado para avaliação da dosagem sérica de vancomicina. Esses autores descrevem que as coletas realizadas no VALE são mais acuradas para monitorar a eficácia do tratamento com vancomicina. Em contraponto, as Rotinas Gerenciadas (2012) preconizam que em pacientes que apresentam meningite, endocardite, pneumonia, ou sepse há a necessidade de doseamento nos dois momentos.

Os níveis de PICO e VALE são medidos como uma questão de conduta, na maioria dos hospitais. O espectro de uma nova geração de doenças infecciosas incuráveis é causado pela resistência à vancomicina emergente em isolados de pacientes (TOY, 2000).

Há também uma discordância entre as faixas terapêuticas utilizadas. Rybak et al. (2009) publicaram um consenso sobre a monitorização terapêutica de vancomicina em

pacientes adultos, recomendando que a concentração sérica no VALE deve estar entre 15 e 20 µg/mL. Se fosse considerada esta faixa, este estudo apresentaria, das 180 coletas realizadas no VALE, 61 amostras abaixo de 15 µg/mL e 32 dentro da faixa recomendada por esses autores (15 a 20 µg/mL).

No entanto, concentrações maiores podem ser necessárias para algumas infecções ou em situações em que há uma pequena penetração do agente antimicrobiano. Foi também sugerido que as concentrações séricas mínimas de vancomicina devem ser mantidas acima de 10 µg/mL para evitar o desenvolvimento de cepas resistentes (RYBAK et al, 2009).

É importante ressaltar que 147 (41,64%) vancocinemas das 353 não foram coletadas nem no VALE e nem no PICO, portanto, não estavam dentro das faixas terapêuticas para avaliação das mesmas. Rybak e colaboradores (2009) descrevem em seu estudo que para a grande maioria de pacientes adultos, a monitorização da vancocinemia frequentemente é realizada de forma aleatória.

A média de horas em que foram coletadas essas 147 amostras, após a administração da vancomicina, foi de 68,14 horas. Isso pode ser justificado porque a vancomicina pode ter meia-vida de até 12 dias em pacientes com anúria (FUCHS e WANNMACHER, 2010). Em pacientes com função renal normal, a meia-vida é de aproximadamente 6 horas (faixa de 4 a 11 horas), porém em pacientes com função renal diminuída é de aproximadamente 7 dias (faixa de 6 a 10 dias). Portanto, pacientes com função renal normal podem receber uma dose de vancomicina a cada 8 a 12 horas e pacientes com função renal diminuída podem receber até uma dose por semana (VANCOCINA CP, 2008).

A excreção da vancomicina se dá em 90% por filtração glomerular e sua depuração é diretamente proporcional à da creatinina, devendo-se reduzir a dose do mesmo em pacientes com insuficiência renal (KATZUNG, 2010). O aumento da creatinina é o principal marcador para o diagnóstico da gravidade da disfunção renal aguda ou crônica (PEDROSO e OLIVEIRA, 2007).

No estudo de Burmeister e colaboradores (2007), valores menores de 60 mL/minuto/1,73 m² demonstram uma diminuição na filtração glomerular. Portanto neste estudo, dos 80 pacientes, 69 (86,25%) apresentaram valores inferiores ao mencionado no estudo de 2007.

Os níveis de depuração de creatinina normais são de cerca de 100 a 120 ml/minuto/1,73 m². Quando os valores persistirem por mais de 3 meses podem ser classificados em: insuficiência renal crônica leve (60 a 90 ml/minuto/1,73 m²), moderada (30 a

60 ml/minuto/1,73 m²), grave (15 a 30 ml/minuto/1,73 m²) ou terminal (valores menores que 15 ml/minuto/1,73 m²) (PREDOSO e OLIVEIRA, 2007).

Em relação aos microrganismos gram positivos, a prevalência foi de *Staphylococcus*. Isso também pode ser observado em um estudo realizado por Alonso et al. (2011), que demonstrou uma prevalência de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* coagulase negativo, os quais são identificados como os principais agentes causadores de infecções hospitalares.

Também foi identificada em 39 pacientes a presença de *Candida* nas culturas microbiológicas dessa pesquisa. Entre as espécies que foram identificadas estão: *Candida albicans*, *Candida lusitaniae* e *Candida parapsilosis*. Porém, a maioria dos achados, 32 (82,05%), não foi isolada as espécies.

CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo mostraram que os pacientes que foram submetidos à coleta no VALE, apresentaram, na sua maioria, valores superiores aos esperados. Por outro lado, nos pacientes que tiveram coletas realizadas no PICO, houve uma prevalência de valores inferiores à faixa terapêutica.

Pode-se também verificar que houve uma grande quantidade de coletas realizadas de forma aleatória, cerca de 40%, não estavam em faixas terapêuticas padronizadas. Salientamos, desta forma, que o monitoramento terapêutico da vancomicina é necessário para que a vancocinemia seja efetiva, para que não ocorram doseamentos de forma inadequada e para que as doses desse antimicrobiano sejam corrigidas quando necessárias, reduzindo assim a chance de resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

ALONSO, F. P. et al. **Estudio piloto de monitoreo niveles plasmáticos de vancomicina en pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.** Arch Neurocién (Mex). Vol. 17, Supl-I: 92-94; 2011

ALVES, M .L. P., et al. **Therapeutic monitoring of vancomycin**. Acta Scientiarum. Health Sciences, Maringá, v.34. n. 2, p.199-204, July-Dec., 2012.

BURMEISTER J. E., et al. **Creatinina plasmática normal significa função renal normal?**. Revista da AMRIGS, Porto Alegre, 51 (2): 114-120, abr.-jun. 2007.

BERTOLUCCI, D. F. F. **Uso da vancomicina nas infecções por Staphylococcus aureus e epidermides em pacientes queimados**: monitoramento das concentrações plasmáticas após infusão intermitente. 2007. Dissertação (Mestrado em produção e controle farmacêuticos)-Universidade de São Paulo. São Paulo, 2007.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n.º 466 de 12 de setembro de 2012**. Brasília, DF, 2012. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf> > Acesso em: 4 jun. 2013.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica**: fundamentos da terapêutica racional. 4. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2010.

GLOVER, M.; COLE, E.; WOLFSDORF, J. **Vancomycin dosage requirements among pediatric intensive care unit patients with normal renal function**. J Crit Care, v. 15, p. 1-4, 2000.

HALL, R. G. et al. **Multicenter evaluation of vancomycin dosing: emphasis on obesity**. Am J Med, v. 121, p. 515-8, 2008.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. AMGH Editora Ltda, 2010. p. 667.

LODISE, T. P. et al. **Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia treated with vancomycin**. Antimicrob. Agents Chemother, v. 52, p. 3315–20, 2008.

MOISE, P. A. et al. **Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia**. Antimicrob. Agents Chemother, v. 51, p. 2582–6, 2007.

PEDROSO, E. R. P.; OLIVEIRA, R. G. **Blackbook-Clínica Médica**. Belo Horizonte: Blackbook Editora, 2007. p. 509.

PÉREZ, C. Panel: Aspectos prácticos en la utilización de antimicrobianos. **Medición de niveles plasmáticos**. Rev. chi. infectol. v. 19 supl.1 Santiago 2002.

QUESADA, J. A. A. **Actualización em Farmacoterapia**. Número 67. 2006. Disponível em: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/a66-vancomicina._actualizacion_medica_periodica.pdf. Acesso em: 30 mai.2013.

RODVOLD, K. A., ERDMAN, S. M., PRYKA, R. D. **Therapeutic Drug Monitoring**, edited by Gerald E. Shumacher. 19:587-632.1995.

ROTINAS GERENCIADAS, **Monitorização Terapêutica**. Diretoria Executiva de Prática Médica do Hospital israelita Albert Einstein – Versão eletrônica atualizada em fevereiro – 2012. Disponível em: <http://medsv1.einstein.br/diretrizes/farmacia/proc_07.pdf>. Acesso em: 30 mai. 2013.

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 Health – Syst Pharm, v. 66, p. 82-98, 2009.

TOY, D. E. P. **Therapeutic Monitoring of Vancomycin**, Arch Pathol Lab Med—Vol 124, February 2000.

VANCOCINA CP: cloridrato de vancomicina. Farmacêutica técnica Márcia A. Takano Cosmópolis-SP: Antibióticos do Brasil Ltda, 2008. Bula de remédio.

ZYLBERSZTAJN, B. L. et al. **Monitoreo terapéutico de vancomicina en una terapia intensiva pediátrica**. Arch Argent Pediatr, v. 106, p. 26-31, 2008.

5 CONCLUSÕES

Nesse estudo foram analisadas 353 vancocinemias, realizadas em 115 pacientes. Dessas 180 encontravam-se no VALE, sendo que a maioria delas (150) apresentou valores superiores à faixa esperada. Já no PICO, houve uma prevalência de 15 com valores inferiores à faixa terapêutica, das 26 coletas realizadas nesse intervalo. As 147 coletas restantes não se encontravam em nenhuma das faixas preconizadas, portanto não puderam ser analisadas. Também foi verificado que em 69 pacientes, dos 80, apresentaram valores inferiores a $60 \text{ mL/minuto}/1,73\text{m}^2$ no cálculo da depuração da creatinina.

Em relação aos microrganismos, foram encontrados microrganismos gram positivos e gram negativos, verificou-se um leve predomínio de gram positivos, entre eles o mais encontrado foi de *Staphylococcus aureus*. Também nesses pacientes foi identificada a presença de *Candida* em 39 casos.

Após a análise dos dados desse estudo foi criada uma rotina de monitorização terapêutica da vancomicina que será sugerida a Direção Clínica do HUSM (APÊNDICE C).

REFERÊNCIAS

ACKERMAN, B. H. et al. **Vancomycin serum protein binding determination by ultrafiltration.** *Drug Intell Clin Pharm*, v. 22, p. 300–3, 1988.

ALBRECHT, L. M. et al. **Vancomycin protein binding in patients with infections caused by *Staphylococcus aureus*.** *DICP*, v. 25, p. 713–5, 1991.

ALVES, A. M. D. R. S. P. **Monitorização das concentrações séricas de Vancomicina em Doentes sujeitos a Hemofiltração AV contínua.** 2007. Dissertação (Mestrado em Biofarmácia e Farmacocinética Avançada)-Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia, 2007.

ALVES, M. L. P., et al. **Therapeutic monitoring of vancomycin.** *Acta Scientiarum. Health Sciences*, Maringá, v. 34. n. 2, p. 199-204, July-Dec., 2012.

BOYCE J. M. **Vancomycin-resistant enterococcus.** Detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:367-84.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n.º 466 de 12 de setembro de 2012.** Brasília, DF, 2012. Disponível em: < <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf> > Acesso em: 30 mai. 2013.

CLSI, CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing;** 20th informational supplement. CLSI - document M100-S22. CLSI, Wayne, PA. 2012.

DERESISNSKI, S. **Couterpoint: Vancomycin and Staphylococcus aureus-An Antibiotic Enters Obsolescence.** *Clin Infec Dis*. 44 (15 june): 1543, 2007.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional.** 4. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2010.

FURTADO, G. H. C. et. al. **Incidência de *Enterococcus* resistentes à vancomicina em hospital universitário do Brasil.** *Rev. Saúde Pública* 39 (1):41-6,2005.

MARENCO, L. L. et al. **Vancomycin:** the need to suit serum concentrations in hemodialysis patients. *Braz J Infect Dis* vol.14 no.2 Salvador Mar./Apr. 2010.

PACE, J. L; YANG, G. **Glycopeptides**: Update on an old successful antibiotic class. *Biochem. Pharmacol.* 71, 968-980. 2006.

PÉREZ, C. Panel: **Aspectos prácticos en la utilización de antimicrobianos**. *Medición de niveles plasmáticos*. *Rev. chi. infectol.* v. 19 supl.1 Santiago 2002.

PROTOCOLO DE **VANCOCINEMIA**. Versão eletrônica atualizada em fev/2012. Disponível em: <http://medicalsuite.einstein.br/diretrizes/infectologia/Protocolo%20de%20Vancomicina.pdf>. Acesso em: 07 mai. 2012.

QUESADA, J. A. A. **Actualización em Farmacoterapia**. Número 67. 2006. Disponível em: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/a66-vancomicina._actualizacion_medica_periodica.pdf. Acesso em: 30 mai.2013.

ROTINAS GERENCIADAS, **Monitorização Terapêutica**. Diretoria Executiva de Prática Médica do Hospital israelita Albert Einstein – Versão eletrônica atualizada em fevereiro – 2012. Disponível em: <http://medsv1.einstein.br/diretrizes/farmacia/proc_07.pdf>. Acesso em: 30 mai. 2013.

RUZA, T. F. **Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos**. 2. ed. Madrid: Ediciones Norma SL, p. 77-83, 1994.

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 Health – Syst Pharm*, v. 66, p. 82-98, 2009.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006. p.933-1009.

SKHIRTLDADZE, K. et al. **Impaired target site penetration of vancomycin** in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 50, p. 1372–5, 2006.

VANCOCINA CP: cloridrato de vancomicina. Farmacêutica técnica Márcia A. Takano Cosmópolis-SP: Antibióticos do Brasil Ltda, 2008. Bula de remédio.

VILA, M. M. D. C. et al. **Analytical methods for vancomycin determination in biological fluids and in pharmaceuticals**. *Química Nova*, v. 30, n. 2, p. 395-399, 2007.

WALSH, C. **Antibiotics: Actions, Origins, Resistance**, ASM Press: Washington, 2003

ZYLBERSZTAJN, B. L. et al. **Monitoreo terapéutico de vancomicina en una terapia intensiva pediátrica.** Arch Argent Pediatr, v. 106, p. 26-31, 2008.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Instrumento de registro de dados

Data da coleta dos dados: ___/___/___

1. Identificação

- SAME: _____ Local de internação: _____
- Data de Nascimento: _____ Sexo: () M() F Peso: _____ Altura: _____
- Diagnóstico: _____
- Outras comorbidades: _____
- Indicação para o uso de vancomicina: _____

- Valores da uréia: _____

- Valores da creatinina: _____

2 Resultados

Coleta da amostra			Prescrição da Vancomicina		Período de uso
Data	Hora	Vancocinemia (mg/dL)	Dose unitária	Frequência (horários)	

3. Óbito () não () sim *Causa Mortis*: _____

OBS: _____

APÊNDICE B – Termo de confidencialidade

Título do projeto: Avaliação da vancocinemia em pacientes atendidos em um hospital universitário do Rio Grande do Sul

Pesquisadores Responsáveis: Dra. Virgínia Maria Cóser

Contatos: (55) 3220-8591; vmcoser@gmail.com

Instituição/Departamento: Hospital Universitário de Santa Maria, UFSM, RS.

Local (is) da coleta de dados: Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) e sistema SCOLA do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do Hospital Universitário de Santa Maria

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados nos prontuários que estarão localizados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) e no sistema SCOLA do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Maria, RS. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas no Serviço de Hematologia-Oncologia, por um período de cinco anos, sob a responsabilidade da Pesquisadora Dra. Virgínia Maria Coser. Após este período, os dados serão destruídos. Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em...../...../....., com o número do CAAE 04185012.1.0000.5346

Santa Maria,.....dede 20.....

.....
Assinatura do pesquisador responsável

APÊNDICE C – Rotina de monitorização terapêutica da vancomicina

Setor	Laboratório de Análises Clínicas Comissão de Controle de Infecção
ROTINA DE MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA VANCOMICINA	Rotina Técnica

Nome

Elaborado por

Aprovado por

- **OBJETIVO**

Orientar e padronizar a coleta de amostras de sangue para a realização de dosagem sérica de vancomicina no sangue

- **RESPONSABILIDADE**

Médicos solicitantes e Setor de Coleta

- **APLICAÇÃO**

Critério de Exclusão:

Adultos menores de 60 anos e com peso normal

Tempo de tratamento menor ou igual a sete dias

Critérios de Inclusão:

Tratamento com Vancomicina superior a sete dias

Insuficiência renal (Clearance de creatinina menor que 40 mL/min)

Alteração da função renal devido a aumento da creatinina sérica em 0,5 mg/dL ou 50% do basal

População especial com volume de distribuição ou clearance renal alterados:

- Idosos com idade igual ou superior a 60 anos
- Queimados
- Oncológicos
- Obesidade mórbida: Índice de massa corpórea (IMC) maior que 40
- Pediátricos
- Diabéticos com idade superior a 50 anos.
- Pacientes Instáveis

Drogas nefrotóxicas concomitantes:

- Aminoglicosídeos

- Anfotericina B
- Diuréticos de alça (hidroclorotiazida, clortalidona, furosemida)
- Agentes vasopressores
- Contraste

- **PROCEDIMENTO**

Coleta e Recursos necessários

Seguir instruções do POP de coleta de sangue do laboratório.

Orientações para coleta das amostras:

Para determinação das concentrações séricas de vancomicina temos duas faixas de referência:

- **VALE** - a coleta deverá ser realizada **uma hora antes** da próxima dose IV.
- **PICO** - a coleta deverá ser realizada **uma hora após o término da infusão** da última dose IV.

A faixa preferencial de coleta deve ser **VALE**.

Há necessidade de monitoramento de nível sérico no PICO e VALE quando o paciente apresenta as seguintes infecções: Meningite, Endocardite, Pneumonia e Sepsis.

Frequência do Monitoramento

Pacientes com função renal normal: monitorar uma vez por semana se a terapia for por longo período, acima de 07 dias.

A cada dois dias dependendo da resposta clínica do paciente ou da função renal: maior frequência para pacientes instáveis

- **RESULTADOS Valores para Vancocinemia:**

VALE: 5-10 µg/mL

PICO: 30-40 µg/mL

TÓXICO: 90 µg/mL

REFERÊNCIA:

ROTINAS GERENCIADAS, **Monitorização Terapêutica**. Diretoria Executiva de Prática Médica do Hospital israelita Albert Einstein – Versão eletrônica atualizada em fevereiro – 2012. Disponível em: <http://medsv1.einstein.br/diretrizes/farmacia/proc_07.pdf>. Acesso em: 30 mai. 2013.