



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA  
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

Elza Maria Blasius Domingos

**DESENVOLVIMENTO DE UM PROTOCOLO DE MONITORAMENTO DE  
VANCOCINEMIA: ESTRATÉGIAS PARA OTIMIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA  
ANTIBIÓTICA**

Florianópolis

2024

Elza Maria Blasius Domingos

**DESENVOLVIMENTO DE UM PROTOCOLO DE MONITORAMENTO DE  
VANCOCINEMIA: ESTRATÉGIAS PARA OTIMIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA  
ANTIBIÓTICA**

Dissertação apresentada Mestrado  
Profissional em Farmacologia, como requisito  
para obtenção do título de mestre em  
Farmacologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Claudia Regina dos  
Santos

**Florianópolis**

**2024**

Domingos, Elza Maria Blasius

Desenvolvimento de um protocolo de monitoramento de vancocinemia : estratégias para otimização da terapêutica antibiótica / Elza Maria Blasius Domingos ; orientadora, Cláudia Regina dos Santos Santos, 2024.

68 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Mestrado Profissional em Farmacologia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. logia. 2. Farmacologia. 3. Vancomicina. 4. Monitoramento de fármacos. 5. Monitoramento de vancomicina. I. Santos, Cláudia Regina dos Santos. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Mestrado Profissional em Farmacologia. III. Título.

Elza Maria Blasius Domingos

Desenvolvimento de um protocolo de monitoramento de vancocinemia:  
estratégias para otimização da terapêutica antibiótica.

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 26 de Abril de 2024, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.<sup>a</sup> Cláudia Regina dos Santos, Dra. Universidade Federal de Santa Catarina.

Prof.<sup>a</sup> Camila Marchioni, Dra. Universidade Federal de Santa Catarina.

Prof. Filipe Carvalho Matheus, Dr. Universidade Federal de Santa Catarina.

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestra em Farmacologia do Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

---

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

---

Prof.<sup>a</sup> Cláudia Regina dos Santos, Dra.

Orientadora

Florianópolis, 2024.

*Dedico este trabalho à minha filha Amábile, que me lembra todos os dias que não há limites quando realmente desejamos alcançar nossos objetivos.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família pelo apoio incondicional, compreensão e amor ao longo dessa jornada, principalmente nas minhas ausências necessárias.

Agradeço também aos meus amigos e às minhas queridas colegas de turma, que estiveram ao meu lado durante todo o percurso, apoiando nas dificuldades, incentivando com palavras de motivação e promovendo momentos de descontração mesmo em dias cansativos.

Agradeço aos meus colegas de trabalho, farmacêuticos e suas equipes de técnicos, sempre em busca de prestar o melhor serviço em prol dos pacientes.

Um agradecimento especial às minhas grandes amigas Alessandra e Stefânia pelo apoio e carinho desde a graduação e ao meu parceiro Rui pela paciência, incentivo e compreensão nos momentos de dificuldade.

Por fim, expresso minha gratidão à minha orientadora Claudia, pela sua orientação experiente, apoio inestimável, leveza na condução deste trabalho e pela motivação para seguir em frente. Seus conselhos e sugestões foram essenciais para esta dissertação.

O farmacêutico é um verdadeiro cidadão do mundo. Porque por maior que sejam a vaidade e o orgulho dos homens, a doença os abate - e é então que o farmacêutico os vê. (LOBATO, Monteiro, 1955.)

## RESUMO

A vancomicina é essencial no tratamento de infecções hospitalares causadas por bactérias Gram-positivas resistentes, mas sua estreita margem terapêutica requer monitoramento cuidadoso. O farmacêutico clínico desempenha um papel central na monitorização da vancocinemia, ajuste de doses e prevenção de eventos adversos, enfrentando desafios como a complexidade das interações medicamentosas e a necessidade de respostas rápidas em pacientes críticos. Este trabalho propõe uma análise do antimicrobiano vancomicina, abordando seu histórico, evolução e aplicação clínica, com foco na importância do monitoramento das concentrações séricas para garantir a eficácia e segurança do tratamento, especialmente em pacientes críticos. Ainda, o estudo originou um protocolo de monitoramento de vancocinemia direcionado à equipe de assistência de um hospital universitário, com o objetivo de otimizar a terapia e minimizar os riscos associados ao uso da vancomicina. O protocolo foi elaborado considerando a capacidade técnica da instituição e propõe a sistematização do preparo para a coleta, a coleta e a interpretação dos resultados utilizando como base faixas terapêuticas e sugestões de manejo da concentração obtida na análise da amostra. A proposta de um protocolo de monitoramento de concentrações sanguíneas representa um avanço na gestão terapêutica da vancomicina, contribuindo para uma assistência farmacêutica de qualidade e alinhada às melhores práticas clínicas, com potencial para melhorar a segurança e eficácia dos tratamentos.

Palavras-chave: monitoramento de fármacos; monitoramento de vancomicina; protocolo de monitoramento de vancomicina.



## **ABSTRACT**

Vancomycin is essential in treating hospital-acquired infections caused by resistant Gram-positive bacteria, but its narrow therapeutic margin requires careful monitoring. The clinical pharmacist plays a central role in monitoring vancomycin levels, adjusting doses, and preventing adverse events, facing challenges such as complex drug interactions and the need for rapid responses in critically ill patients. This work proposes a analysis of the antimicrobial vancomycin, addressing its history, evolution, and clinical application, focusing on the importance of monitoring serum levels to ensure treatment efficacy and safety, especially in critical patients. Furthermore, the study resulted in a vancomycin monitoring protocol tailored for the healthcare team at a university hospital, aiming to optimize therapy and minimize risks associated with vancomycin use. The protocol was developed considering the institution's technical capacity and proposes the systematization of preparation for sample collection, the collection process, and interpretation of results based on therapeutic ranges and suggested management of obtained concentration levels. The proposal of a protocol for monitoring blood concentrations represents an advancement in vancomycin therapeutic management, contributing to quality pharmaceutical care aligned with best clinical practices, and with potential to enhance treatment safety and efficacy.

Keywords: drug monitoring; vancomycin monitoring; vancomycin monitoring protocol.

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1.** Variação de meia-vida e estado de equilíbrio para a população adulta.

**Quadro 2.** Estágios da doença renal crônica.

**Quadro 3.** Doses de vancomicina recomendadas em pacientes com doenças renais.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AUC: Area under curve (área sob a curva)

CFF: Conselho Federal de Farmácia

CIM: Concentração inibitória mínima

IRAS: Infecções relacionadas à assistência à saúde

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à metilina)

TDM: Therapeutic Drug Monitoring (monitoramento terapêutico de fármacos)

UTI: Unidade de terapia intensiva

Vd: Volume de distribuição

VISA: Vancomycin intermediate-resistant *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* com resistência intermediária à vancomicina)

VRSA: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à vancomicina)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
1.1 Farmácia clínica hospitalar	15
1.2 Farmácia clínica no monitoramento terapêutico de fármacos	18
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>21</b>
2.1 Objetivo geral	21
2.2 Objetivos específicos	21
<b>3 METODOLOGIA</b>	<b>22</b>
3.1 Cenário de estudo	22
3.2 Levantamento teórico	23
3.3 Proposta para elaboração do protocolo	24
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>24</b>
4.1 Farmacocinética	25
4.1.1 Absorção e volume de distribuição	25
4.1.2 Eliminação	27
4.1.3 Meia-vida e estado de equilíbrio	27
4.2 Farmacodinâmica	28
4.2.1 Mecanismo de ação	28
4.2.2 Resistência bacteriana	29
4.2.3 Toxicidade	30
4.2.4 Regimes de doses	31
4.3 Populações especiais	31
4.3.1 Obesos	31
4.3.2 Insuficiência renal	32
4.3.3 Hemodiálise	34
4.4 Monitoramento das concentrações séricas de vancomicina (vancocinemia)	35
4.4.1 Monitoramento de vale x monitoramento de pico e vale (AUC)	37
4.5 Protocolo	38
<b>5 CONCLUSÃO</b>	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>43</b>



## 1 INTRODUÇÃO

O setor da saúde vive um período de transformação dinâmica, impulsionado pela incessante busca por melhoria na qualidade dos cuidados oferecidos aos pacientes. Neste contexto, as Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) emergem como locais cruciais onde a interseção entre a farmacoterapia e a atenção clínica é essencial para otimizar os resultados terapêuticos. A administração de fármacos em ambiente de UTI, em particular, apresenta desafios únicos e complexos, sendo imperativo que os profissionais de saúde estejam munidos de estratégias eficazes para garantir a segurança e eficácia dos tratamentos farmacológicos (PILAU; HEGELE; HEINECK, 2018).

Dentre os fármacos frequentemente utilizados, a vancomicina destaca-se como um antimicrobiano importante no combate a infecções causadas por bactérias Gram-positivas resistentes em ambiente hospitalar. Contudo, a vancomicina é uma substância de estreita margem terapêutica, e sua eficácia e segurança estão diretamente relacionadas a concentrações circulantes adequadas. Neste cenário, a intervenção do farmacêutico clínico adquire relevância significativa, pois ele desempenha um papel fundamental na monitorização da vancocinemia, ajuste de doses e prevenção de eventos adversos (PHILLIPS et al, 2013).

A implementação bem-sucedida do monitoramento da vancocinemia é um desafio multidimensional, que abarca desde a escolha das estratégias de dosagem até a interpretação clínica dos resultados laboratoriais. Além disso, quando em contexto de UTI, é marcado por fatores como a gravidade dos pacientes, interações medicamentosas complexas e a necessidade de respostas rápidas, o que amplifica a complexidade do monitoramento farmacocinético (RYBAK et al, 2020).

Este trabalho visa aprofundar a compreensão de aspectos importantes da implementação do monitoramento da vancocinemia, com especial atenção ao papel desempenhado pelo farmacêutico clínico neste processo de cuidado. Através de uma análise crítica da literatura científica, bem como da experiência prática, busca-se identificar estratégias eficazes para otimizar o uso da vancomicina no paciente adulto, mitigar riscos e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes.

Nesse sentido, esta pesquisa contribuirá para o aprimoramento da prática do farmacêutico clínico no que diz respeito ao monitoramento do uso da vancomicina, destacando a importância do farmacêutico como membro integrante da equipe multidisciplinar e promotor da segurança e eficácia na terapia farmacológica em um ambiente tão crítico quanto desafiador.

## 1.1 FARMÁCIA CLÍNICA HOSPITALAR

A farmácia clínica hospitalar é uma área da farmácia que se concentra na prestação de cuidados farmacêuticos diretos e personalizados aos pacientes internados em um ambiente hospitalar. Conforme Phillips *et al* (2013), esta área visa otimizar a terapia medicamentosa, promover a segurança do paciente, melhorar os resultados clínicos e garantir o uso racional de medicamentos. O principal objetivo do farmacêutico clínico hospitalar é garantir o uso seguro e eficaz de medicamentos nos pacientes internados. Isso é alcançado por meio de intervenções farmacêuticas, incluindo avaliação de prescrições, ajuste de doses, monitoramento de efeitos adversos, prevenção de interações medicamentosas e educação do paciente e da equipe médica. Além disso, a farmácia clínica visa melhorar a adesão do paciente à terapia medicamentosa e promover a transição de cuidados para ambientes externos, como a casa do paciente ou unidades de cuidados ambulatoriais (ASHP, 2013).

O farmacêutico clínico desempenha várias funções essenciais dentro do contexto hospitalar (LEAL *et al*, 2022):

- Revisão de prescrições: O farmacêutico analisa as prescrições médicas para identificar erros, duplicações, interações medicamentosas potenciais e alergias do paciente.
- Monitoramento farmacoterapêutico: Acompanha o paciente durante sua internação, avaliando a resposta à terapia medicamentosa e ajustando doses conforme necessário.

- Intervenções farmacêuticas: Realiza intervenções sempre que identifica problemas relacionados a medicamentos, comunicando-se com a equipe médica para implementar soluções adequadas.
- Educação do paciente: Fornece informações sobre medicamentos ao paciente, incluindo posologia, efeitos colaterais e importância da adesão ao tratamento.
- Farmacovigilância: Monitora e relata eventos adversos relacionados a medicamentos às autoridades competentes.

A implementação eficaz da farmácia clínica hospitalar traz vários benefícios tanto para os pacientes quanto para a instituição de saúde, tais como (RODRIGUES; PEREIRA, 2016):

- Uso racional de medicamentos: Evita o uso desnecessário de medicamentos e contribui para a redução dos custos de tratamento.
- Redução do tempo de internação e custos: Contribui para redução dos custos da assistência e reduz a exposição do paciente à infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS).
- Abordagem multidisciplinar: Estabelece uma colaboração estreita entre a equipe médica, enfermagem e farmácia, melhorando a comunicação e a tomada de decisões clínicas.
- Qualidade de vida do paciente: Aumenta a qualidade de vida do paciente por meio da oferta de um atendimento personalizado e da resolução de dúvidas relacionadas a medicamentos.
- Segurança do paciente: Reduz o risco de erros de medicação, interações medicamentosas prejudiciais e reações adversas.
- Resultados clínicos aprimorados: Melhora a eficácia do tratamento, reduzindo complicações e readmissões hospitalares desnecessárias.

Apesar dos benefícios evidentes, a implementação da Farmácia Clínica Hospitalar também enfrenta alguns desafios:



- Barreiras institucionais: Resistência à mudança por parte de alguns profissionais de saúde e gestores, que podem não estar familiarizados com o conceito ou não entenderem totalmente o papel do farmacêutico clínico.
- Disponibilidade de recursos: A necessidade de financiamento adequado para a contratação de farmacêuticos clínicos e a implementação de sistemas de suporte à decisão.
- Integração no cuidado ao paciente: É essencial estabelecer protocolos claros de colaboração e comunicação entre os membros da equipe de saúde.

O papel do farmacêutico clínico é essencial para otimizar a terapia medicamentosa e garantir resultados clínicos positivos. Embora haja desafios a serem superados, a implementação bem-sucedida da farmácia clínica hospitalar representa um avanço significativo na prática da assistência farmacêutica em ambiente hospitalar. Ao integrar conhecimentos farmacêuticos às práticas de outras disciplinas da saúde, os profissionais formam uma sinergia que otimiza a qualidade do atendimento (ALMEIDA et al, 2023).

A Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013, do Conselho Federal de Farmácia (CFF) estabelece as atribuições do farmacêutico clínico no âmbito hospitalar e destaca a promoção do Uso Racional de Medicamentos através do Cuidado Farmacêutico. Esta resolução tem como objetivo regulamentar as atividades do farmacêutico nesse contexto específico, visando garantir uma assistência farmacêutica qualificada e segura aos pacientes internados (CFF, 2013).

Em relação às atribuições do profissional farmacêutico clínico, a Resolução nº 585 estabelece no artigo sétimo algumas responsabilidades, tais como: a promoção de uma relação de cuidado centrado no paciente, o estabelecimento de ações voltadas para a proteção, promoção e prevenção em saúde, o planejamento e a avaliação da farmacoterapia, a análise de prescrições de medicamentos, a realização de intervenções farmacêuticas, a participação e promoção de discussões de casos clínicos, a condução de consultas farmacêuticas, a solicitação e análise de exames laboratoriais, o monitoramento dos níveis terapêuticos de medicamentos, a

elaboração de planos de cuidados para os pacientes e a realização de revisão farmacoterapêutica.

Neste contexto, o farmacêutico clínico pode empregar métodos clínicos de seguimento farmacoterapêutico e outros serviços farmacêuticos em ambiente hospitalar, atuando em conjunto com a equipe multidisciplinar e oferecendo auxílio, especialmente aos profissionais prescritores (VIANA et al., 2017).

## **1.2 FARMÁCIA CLÍNICA NO MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE FÁRMACOS**

O monitoramento terapêutico de fármacos, do inglês *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM), consiste na determinação da(s) concentração(ões) de medicamento no sangue, soro, plasma ou outras amostras biológicas, a fim de determinar o regime de dosagem ideal do medicamento para um indivíduo (KANG; LEE, 2009; ATES et al, 2020). Também é definido pela *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* como sendo a especialidade clínica multidisciplinar que visa melhorar a assistência prestada ao paciente, ajustando individualmente a dose de medicamentos (IATDMCT, 2022).

Corroborando com a causa, o Conselho Federal de Farmácia estimula a prática de monitoramento sérico - ou monitorização sérica - de medicamentos, o qual definiu como "serviço que compreende a mensuração e a interpretação das concentrações séricas de fármacos, com o objetivo de determinar as doses individualizadas necessárias para a obtenção de concentrações plasmáticas efetivas e seguras". Além disso, a monitorização terapêutica de medicamentos desempenha um papel relevante na identificação de problemas relacionados à farmacoterapia (CFF, 2014).

Ao interpretar os resultados das concentrações plasmáticas, é fundamental considerar diversos fatores, como o momento da coleta em relação à dose administrada, o histórico de dosagem, a resposta do paciente e os objetivos clínicos desejados. Estas informações são essenciais para determinar o regime terapêutico

mais adequado, buscando alcançar a melhor resposta clínica possível com o menor risco de toxicidade (PENAZZIO et al, 2022).

O monitoramento terapêutico de medicamentos tem como objetivo a individualização das doses, visando manter as concentrações circulantes do medicamento dentro de uma faixa-alvo conhecida como "intervalo terapêutico" ou "janela terapêutica", evitando sobredoses e subdoses (ATES et al, 2020). Duas fontes principais de variabilidade podem ser observadas entre pacientes na resposta a um medicamento, sendo elas as variações na relação entre a dose administrada e a concentração plasmática (variabilidade farmacocinética) e a relação entre a concentração no receptor e a resposta terapêutica (variabilidade farmacodinâmica). Ao realizar ajustes nas doses para manter as concentrações plasmáticas do fármaco dentro da faixa-alvo, é possível reduzir fatores que podem estar relacionados à variabilidade farmacocinética da ação do medicamento (KANG; LEE, 2019).

Embora os regimes posológicos sejam embasados em estudos com rigorosos critérios de inclusão de pacientes, alguns grupos populacionais podem não ser abrangidos por essa generalização. Neste cenário, o monitoramento é uma ferramenta útil para otimizar desfechos clínicos, pois a elevada variabilidade entre indivíduos, não detectada em estudos pré-clínicos e clínicos, incluindo as diferenças nos processos farmacocinéticos (absorção, distribuição, biotransformação e excreção) e farmacodinâmicos (resposta em nível de receptor e sistêmica), pode expor os pacientes a um maior risco de eventos adversos. Assim, a existência de condições fisiopatológicas conjugadas que podem ocasionar alterações nos processos mencionados justifica a necessidade de TDM e a proposição de individualização posológica (BAUER, 2018).

As características dos medicamentos que carregam maior importância em serem monitorados incluem (LIANG, et al, 2024):

- Variabilidade farmacocinética acentuada;
- Efeitos terapêuticos e adversos relacionados à concentração;
- Índice terapêutico estreito;

- Faixa de concentração terapêutica (alvo) definida;
- Efeito terapêutico desejado difícil de monitorar;
- Medicamentos usados profilaticamente para manter a ausência de uma condição, como convulsões, arritmias cardíacas, episódios depressivos ou maníacos, recaídas de asma ou rejeição de órgãos.
- Para evitar toxicidade grave no caso dos antibióticos que possuem uma faixa terapêutica estreita, como é o exemplo da vancomicina.

Os métodos de determinação de medicamentos em amostras biológicas devem apresentar sensibilidade adequada e seletividade para a substância (ou produto de biotransformação). O momento correto para a coleta da amostra também é de extrema importância. As concentrações do medicamento variam ao longo do intervalo de dose adotado e do tempo necessário para alcançar o estado de equilíbrio. Isso difere de muitos parâmetros fisiológicos, como creatinina sérica ou sódio sérico, que mudam de forma relativamente lenta (KANG; LEE, 2009).

O momento para coleta da amostra com menor variação no intervalo de dose, é a pré-dose, também denominada concentração mínima ou vale. Para medicamentos com meia-vida curta em relação ao intervalo de dose, as amostras devem ser coletadas antes da próxima dose (MATSUMOTO et al, 2013).

A prática do monitoramento terapêutico de fármacos, ao combinar os valores de concentrações circulantes de um fármaco com conhecimentos farmacêuticos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos, permite ainda racionalizar os gastos relacionados ao uso inadequado de insumos, o que reforça a importância do conhecimento e da participação do farmacêutico clínico nas fases pré-analíticas e pós-analíticas (HAHN, 2019).

Esta pesquisa torna-se relevante, pois aprimorar a eficácia e a segurança no uso de vancomicina é importante para se obter o melhor desfecho terapêutico possível. Nesse contexto, o farmacêutico clínico pode utilizar-se do monitoramento de vancocinemia para contribuir com a otimização da terapia com vancomicina em pacientes críticos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Revisar conceitos e propor um protocolo de monitoramento de vancocinemia em um hospital universitário, visando o aumento da eficácia e segurança no uso de vancomicina em pacientes internados.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Descrever o antimicrobiano vancomicina, histórico de uso e evolução;

Contextualizar o uso de vancomicina;

Levantar a importância do monitoramento de concentrações sanguíneas de vancomicina para a segurança e eficácia do tratamento, principalmente no paciente crítico;

Discutir como um protocolo de vancocinemia poderá contribuir para a otimização e manejo da terapia com vancomicina.

Propor um protocolo estruturado para as várias etapas do processo de monitoramento de vancocinemia, descrevendo o papel dos agentes de todo o processo.

### **3 METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo prospectivo, exploratório e qualitativo de natureza aplicada e de revisão da literatura com a finalidade de organizar as informações para propor um protocolo para o monitoramento terapêutico da vancomicina.

#### **3.1 CENÁRIO DE ESTUDO**

Devido ao foco da pesquisa partir do campo teórico e abordando um problema prático de uma única variável, classificou-se a pesquisa como prospectiva, exploratória e qualitativa de natureza aplicada.

O Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina é uma instituição de referência na área da saúde, situada em Florianópolis, no estado de Santa Catarina, Brasil. É reconhecido por sua ampla gama de serviços em assistência médica pelo Sistema Único de Saúde (SUS), pesquisa e ensino, e desempenha um papel central na formação de profissionais de saúde e na promoção de avanços científicos na área médica. Sua estrutura é composta por centro cirúrgico, emergência, ambulatórios, setor de hemodiálise, clínicas de internação, maternidade e unidades de terapia intensiva adulto e neonatal. Este trabalho teve como público alvo o paciente adulto internado principalmente na unidade de terapia intensiva (UTI) e clínicas de internação.

Após um estudo de metodologias de monitoramento de vancomicina foi proposto um protocolo de monitoramento de vancocinemia de acordo com a capacidade técnica da instituição. Foram analisados os principais desafios encontrados na prática e proposto formas de superá-los, dando ênfase principalmente ao papel da farmácia clínica em todas as fases do processo.

### 3.2 LEVANTAMENTO TEÓRICO

O levantamento teórico considerou a análise bibliográfica do histórico, conceitos e evolução do uso de vancomicina e a necessidade do monitoramento da vancocinemia, que é o exame que busca quantificar a concentração sanguínea de vancomicina, principalmente em pacientes com infecções graves por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA).

O mesmo foi feito para avaliar a adoção do exame de vancocinemia em outros serviços com perfil semelhante, assim foi possível investigar alguns desafios já descritos sobre o desenvolvimento de protocolos de monitoramento vancocinemia em hospitais em benefício do aumento de eficácia e segurança no uso de vancomicina.

A pesquisa foi realizada durante o ano de 2023 através de pesquisa na literatura através das ferramentas de busca: *Pubmed*, *Science Direct* e *Google Scholar*, a partir dos termos “vancocinemia no adulto”, “monitoramento de fármacos”, “monitoramento de vancomicina” e “protocolo de monitoramento de vancomicina” e seus correspondentes em inglês. Foram selecionados artigos de revistas e outros trabalhos que envolvessem o tema proposto, como teses e dissertações, além de livros de farmacologia e farmacocinética. Para este trabalho também foram consultados protocolos (*guidelines*) de outras instituições, os quais foram referenciados ao longo do texto, obtidos através de consulta às publicações oficiais das instituições na internet.

A revisão da literatura foi conduzida após a definição dos temas pertinentes e significativos para a construção do trabalho, os quais foram organizados em tópicos de maneira a constituir uma estrutura organizada na abordagem do tema em questão.

Desta forma, foram identificadas diversas fontes que abordam diferentes aspectos relacionados ao uso da vancomicina, incluindo sua farmacocinética e farmacodinâmica, os métodos de monitoramento terapêutico, os desafios na dosagem e ajuste de dose, bem como as diretrizes clínicas e recomendações. Foram encontradas referências de artigos científicos, revisões sistemáticas, diretrizes de consenso, estudos clínicos e livros-texto, fornecendo uma base para a fundamentação

teórica da dissertação. As fontes analisadas apresentam uma variedade de perspectivas e contribuem para uma compreensão abrangente do tema, possibilitando uma abordagem crítica e embasada na condução da pesquisa e na formulação de recomendações para a prática clínica de acordo com o perfil da instituição.

### **3.3 PROPOSTA PARA ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO**

Para elaboração deste protocolo buscou-se identificar diretrizes, estudos clínicos e recomendações atuais relacionadas ao monitoramento da vancocinemia em pacientes adultos. Com base nisso, foram estabelecidos parâmetros de monitoramento, incluindo frequência e momento da coleta de amostras sanguíneas, valores-alvo de concentração sérica de vancomicina e critérios para ajuste de dose.

Posteriormente este protocolo será submetido à revisão por especialistas farmacêuticos clínicos, nefrologia e infectologia para garantir sua precisão e relevância clínica. Após validação, o protocolo será implementado em ambiente clínico, com treinamento adequado fornecido aos profissionais de saúde envolvidos. A avaliação contínua do protocolo será realizada para monitorar sua adesão, eficácia e segurança, com ajustes conforme necessário com base em *feedback* e evidências atualizadas.

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo indicado para o tratamento de infecções graves causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) e também para o tratamento de infecções causadas por outros



microrganismos Gram-positivos suscetíveis à vancomicina em pacientes alérgicos à penicilina (GIULIANO; HAASE; HALL, 2010).

Levine (2006) relata que a vancomicina foi disponibilizada para uso clínico há mais de 50 anos, mas logo caiu em desuso em favor de outros antibióticos considerados mais eficazes e menos tóxicos. No entanto, o surgimento da enterocolite pseudomembranosa (inflamação causada pela toxina produzida pela bactéria *Clostridium difficile*) e a disseminação do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) levaram a um ressurgimento do uso da vancomicina. Contudo, esse retorno ao seu uso não ocorreu sem preocupações quanto à sua utilidade terapêutica, uma vez que resistências à vancomicina surgiram, inicialmente em enterococos e, posteriormente, em estafilococos (LEVINE, 2006).

A vancomicina apresenta ação efetiva para a maioria dos cocos e bacilos aeróbicos Gram-positivos, incluindo estafilococos, estreptococos, enterococos, pneumococos, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Bacillus* spp e Clostridia. Além disso, é uma escolha terapêutica para casos de infecção por *Corynebacterium jeikeium* e pneumonia por Streptococcus resistentes à penicilina. Algumas estirpes de Leuconostoc, Lactobacillus, Pediococcus e Erysipelothrix exibem resistência intrínseca à vancomicina. A indicação clínica mais comum para o uso de vancomicina está relacionada a infecções causadas por MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina) e MRSE (*Staphylococcus epidermidis* resistente à meticilina). Além disso, a vancomicina é uma opção terapêutica para infecções causadas por enterococos, especialmente das espécies *E. faecium* e *E. faecalis*, que normalmente colonizam o trato gastrointestinal e podem se tornar patogênicas, levando a condições clínicas como endocardite, bacteremia e infecções do trato urinário (RUBINSTEIN; KEYNAN, 2014).

## **4.1 FARMACOCINÉTICA**

### **4.1.1 Absorção e volume de distribuição**

A absorção oral da vancomicina é altamente restrita, geralmente inferior a 5%, em função da sua característica hidrofílica. Portanto, para o tratamento de infecções sistêmicas, a vancomicina é preferencialmente administrada por via intravenosa (FUKUMORI, 2016; MURPHY, 2017).

O volume de distribuição (Vd) é um parâmetro farmacocinético fundamental que descreve a extensão da distribuição de um fármaco no organismo em relação à sua concentração plasmática. No caso da vancomicina, o Vd exibe uma variação interindividual significativa, com um intervalo geralmente relatado entre 0,4 a 1 L/kg (MATZKE, 1984; HIRANO, 2016). Essa ampla faixa de valores reflete a complexidade da distribuição do fármaco nos tecidos e fluidos corporais, influenciada por fatores como a ligação a proteínas plasmáticas, a permeabilidade tecidual e a presença de compartimentos de distribuição específicos. Um volume de distribuição elevado indica uma maior capacidade do fármaco de se distribuir pelos tecidos além do plasma, o que pode resultar em concentrações tissulares terapeuticamente relevantes (BAUER, 2008; MURPHY 2017).

Após administração intravenosa, a disposição da vancomicina é melhor descrita por um modelo farmacocinético tricompartmental. No entanto, as fases iniciais de distribuição não são frequentemente observadas na prática clínica devido à utilização de taxas de infusão relativamente longas durante a administração da dose intermitente. Além disso, as amostras de sangue geralmente são coletadas após a conclusão da distribuição por razões práticas, facilitando os cálculos baseados em modelos de compartimento único. A meia-vida da fase inicial de distribuição é aproximadamente de 7 minutos, enquanto a da segunda fase varia de 0,5 a 1 hora (MURPHY, 2017). Estes aspectos destacam a importância de considerar as características farmacocinéticas específicas da vancomicina para otimizar sua administração e monitoramento clínico.

Neste contexto, compreender o volume de distribuição da vancomicina é essencial para otimizar as estratégias de dosagem e garantir a eficácia terapêutica, especialmente em pacientes com distúrbios de volume corporal ou alterações na permeabilidade tecidual.

A afinidade da vancomicina às proteínas plasmáticas oscila entre 30% e 55%, sendo influenciada pela concentração de albumina. Em situações de hipoalbuminemia, como observado em pacientes com doença renal em estágio terminal ou vítimas de queimaduras, a ligação às proteínas tende a ser reduzida. Por exemplo, estudos indicaram que pacientes nessas condições apresentaram valores médios de ligação às proteínas de 19% e 29%, respectivamente. Essa variação na ligação às proteínas é relevante para a farmacocinética e a farmacodinâmica da vancomicina, podendo impactar na sua distribuição, *clearance* e eficácia clínica, justificando uma abordagem personalizada no manejo terapêutico desses pacientes (MURPHY, 2017).

#### **4.1.2 Eliminação**

A vancomicina é predominantemente eliminada por filtração glomerular, com cerca de 80% a 90% de uma dose administrada por via intravenosa sendo recuperada inalterada na urina de pacientes adultos com função renal normal. Portanto, é imperativo ajustar a dose para aqueles com comprometimento da função renal devido a doença e/ou idade. A depuração não renal da vancomicina varia de <5% a 20% da depuração corporal total. Embora a vancomicina também seja excretada pela bile, a quantidade típica eliminada nesse meio não foi estabelecida. Dados limitados em pacientes com insuficiência hepática sugerem que ajustes posológicos não são necessários (HIRANO, 2016; MURPHY, 2017).

#### **4.1.3 Meia-vida e estado de equilíbrio**

A meia-vida de eliminação terminal da vancomicina varia de 3 a 9 horas em adultos que apresentam função renal normal, definida como uma depuração de creatinina acima de 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (MURPHY, 2017).

O quadro abaixo resume a variação de meia-vida e estado de equilíbrio para a principal população adulta:

**Quadro 1.** Variação de meia-vida e estado de equilíbrio para a população adulta.

População	Meia-vida (média ± DP)	Estado de equilíbrio (horas)
Adultos entre 16 e 65 anos	7 ± 1,5 hr	28–43
Adultos com insuficiência renal moderada a severa (CICr 10-60 mL/min)	32 ± 19 hr	2.7–10,6 dias
Idosos maiores de 65 anos	12.1 ± 0,8 hr	57–65

Referência: Adaptado de Murphy (2017).

## 4.2 FARMACODINÂMICA

### 4.2.1 Mecanismo de ação

A vancomicina é um antibiótico bactericida que exerce sua principal ação inibindo a síntese do peptidoglicano, embora também afete a permeabilidade das membranas citoplasmáticas e a síntese de RNA. O mecanismo de ação envolve a formação de ligações de hidrogênio entre a vancomicina e as terminações D-alanil-D-alanina do pentapeptídeo precursor do peptidoglicano (NAG-NAM-pentapeptídeo-PP-lipídeo), interrompendo assim a síntese da parede celular (MOISE-BRODER et al., 2004). Com a inibição da síntese da parede celular a formação de ácidos nucleicos é afetada e compromete os protoplastos e a membrana citoplasmática, resultando na morte celular (MURPHY, 2017).

#### 4.2.2 Resistência bacteriana

A vancomicina apresenta-se efetiva contra a maioria dos organismos gram-positivos, incluindo estafilococos resistentes à penicilina (HIRANO, 2016). As infecções por *Staphylococcus aureus* são comumente classificadas como sensíveis à meticilina (MSSA) e resistentes à meticilina (MRSA) e possuem grande capacidade de adaptação além de serem um dos maiores agentes causadores de infecção hospitalar e comunitária. Além dessas, as cepas de *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA) e resistentes à vancomicina (VRSA) têm adquirido uma importância crescente e estão em crescimento exponencial (RUBINSTEIN; KEYNAN, 2014). A terapia com vancomicina, muitas vezes em combinação com outros agentes, é frequentemente a escolha terapêutica para infecções causadas por MRSA (RYBAK et al, 2020).

As cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) são caracterizadas pela produção de uma proteína de ligação à penicilina alterada, associada à redução da afinidade da maioria das penicilinas semissintéticas, como a meticilina, pelo sítio de ligação do fármaco. Essa alteração, inicialmente detectada em cepas de enterococos, está vinculada a um transposon, parte de um plasmídeo conjugativo de rápida transferência, resultando em modificações no alvo D-alanil-D-alanina para D-alanil-D-lactato ou D-alanil-D-serina, o que dificulta a ligação à vancomicina devido à falta de ligantes para pontes de hidrogênio (ARIAS; COURVALIN; REYNOLDS, 2000). Outro mecanismo de resistência conhecido do *S. aureus* é a produção de  $\beta$ -lactamases, capazes de inativar o anel  $\beta$ -lactâmico presente nas penicilinas, incluindo a meticilina (SONG et al., 2019). O MRSA, responsável por 25 a 50% das infecções por *S. aureus* em ambientes hospitalares na maioria dos casos, exibe uma elevada taxa de morbidade e mortalidade, além de ser resistente a todas as penicilinas e à maioria dos outros fármacos  $\beta$ -lactâmicos. Essa resistência antimicrobiana representa um desafio significativo no tratamento e controle das infecções estafilocócicas (DIEKEMA et al., 2001).

### 4.2.3 Toxicidade

As formulações contemporâneas de vancomicina exibem um perfil de segurança satisfatório quando administradas em doses apropriadas, apesar da existência de relatos de efeitos adversos. Evidências de toxicidade dose dependentes, associada a altas concentrações plasmáticas e a grande variabilidade interindividual em seu perfil farmacocinético, têm motivado a recomendação da monitorização regular das concentrações circulantes e ajustes de dose de vancomicina com base nestes valores. Uma revisão abrangente identificou os principais efeitos adversos da vancomicina, incluindo hipotensão, flebite, nefrotoxicidade, ototoxicidade, reações de hipersensibilidade, "síndrome do homem vermelho", neutropenia, calafrios, febre e nefrite intersticial. Este estudo evidencia que doses elevadas e terapias prolongadas aumentam o risco de toxicidade e o desenvolvimento ou agravamento de efeitos adversos (BRUNIERA et al, 2015).

A nefrotoxicidade vinculada à terapia com vancomicina geralmente apresenta-se como leve a moderada e é tipicamente reversível. Esta condição é caracterizada pelo aumento nos valores de creatinina em mais de 0,5 mg/dL (ou um aumento superior a 50%), conforme observado em diferentes amostras coletadas em dias distintos, na ausência de outra justificativa aparente. (ÁLVAREZ et al., 2016). Os principais fatores sugeridos para o desenvolvimento da nefrotoxicidade incluem o acúmulo de vancomicina nas células renais e a alteração da função mitocondrial nas células do túbulo proximal (STOKES, 2017).

Apesar de não apresentar interações farmacocinéticas com outros fármacos, o uso de vancomicina associado a outros fármacos ototóxicos e nefrotóxicos, como no caso de aminoglicosídeos, podem aumentar o risco de incidência desses efeitos (MURPHY, 2017).

#### 4.2.4 Regimes de doses

Em geral, a vancomicina é frequentemente administrada em doses que variam de 15 a 20 mg/kg de peso corporal divididas em doses múltiplas a cada 8 ou 12 horas para adultos não excedendo 2.000 mg por dose e 15 mg/kg por via endovenosa. No entanto, de acordo com diretrizes atuais, para alcançar rapidamente as concentrações-alvo em pacientes gravemente enfermos com infecções graves suspeitas ou confirmadas por MRSA, uma dose de ataque de vancomicina de 20 a 35 mg/kg pode ser considerada quando for importante alcançar rapidamente a concentração alvo em pacientes críticos. É importante notar que as doses de ataque devem ser calculadas com base no peso corporal real do paciente e não devem exceder 3.000 mg (RYBAK et al., 2020).

A administração intravenosa de vancomicina pode desencadear uma reação semelhante à histamina, caracterizada por sintomas como rubor, formigamento, prurido, taquicardia e erupção cutânea eritematosa que afeta principalmente a face, pescoço, parte superior do tronco, costas e braços. Este efeito adverso é comumente conhecido como *síndrome do homem vermelho* e pode ser prevenida através da administração lenta da vancomicina, a uma taxa não superior a 15 mg/min. A tromboflebite é outra complicação associada ao uso de vancomicina, que pode ser evitada reduzindo-se a concentração da solução para 5 mg/mL ou 10 mg/mL ao administrar por cateter periférico ou central, respectivamente (MURPHY, 2017).

Para evitar a síndrome do homem vermelho, doses de até 1g deverão ser administradas por via intravenosa, durante um período de uma hora. Para doses mais elevadas a duração da perfusão deverá ser aumentada por períodos de, pelo menos, 30 minutos por cada 500 mg adicionais (HAHN, 2019).

### 4.3 POPULAÇÕES ESPECIAIS

#### 4.3.1 Obesos

A Diretriz de Consenso Americana de Rybak e colaboradores (2020), sobre o tratamento de pacientes com obesidade, preconiza que uma dose de ataque de vancomicina de 20 a 25 mg/kg usando o peso corporal real com um máximo de 3.000 mg pode ser considerada em pacientes adultos obesos com infecções graves, não excedendo 4.500 mg ao dia. A obesidade é definida como um índice de massa corporal (IMC) de  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> e atualmente está dividido em 3 níveis: obesidade classe I (30,0-34,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidade classe II (35,0- 39,9 kg/m<sup>2</sup>) e classe III, ou mórbida, obesidade ( $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) (RYBAK et al., 2020).

Em uma revisão sistemática publicada em 2023, Elrggal et al. investigaram o regime de dose de vancomicina em pacientes adultos obesos a partir de estudos publicados a partir do ano 2000. A maioria dos estudos revisados relatou a administração de uma dose de ataque de 20 a 25 mg/kg seguida por doses de manutenção a cada 6 - 8 horas, variando de 15 a 25 mg/kg/dia (ELRGGAL, 2023). Concluiu-se que a dosagem inicial com base no peso corporal total pode ser um indicador mais preciso da concentração mínima de vancomicina do que o ajuste pelo peso corporal real do paciente. Contudo, o significado clínico desta abordagem permanece incerto, destacando a necessidade da definição de uma estratégia de dose inicial mais precisa em pacientes obesos e com sobrepeso. São necessários estudos adicionais para avaliar alternativas neste grupo de pacientes, considerando a forma como a obesidade e o excesso de peso podem influenciar os parâmetros farmacocinéticos, visando aprimorar a eficácia terapêutica, reduzir os efeitos adversos e otimizar os custos relacionados ao uso de antibióticos (ELRGGAL ET AL, 2023).

#### **4.3.2 Insuficiência renal**

Relativamente às lesões renais, é necessário distinguir as lesões renais agudas (de aparecimento rápido e de múltiplas etiologias) e as lesões renais crônicas (em geral decorrente da evolução de doenças crônicas).

As lesões renais agudas são classificadas de acordo com critérios como o KDIGO (KELLUN et al., 2012) que considera o aumento da creatinina sérica superior



a 0,3mg/dL dentro de 48 horas ou um aumento superior a 1,5 vezes o valor base da creatinina sérica em 7 dias.

As lesões renais crônicas englobam vários estágios de uma deterioração progressiva e da redução da capacidade de filtração glomerular. Neste contexto, é importante conhecer o estágio da doença já que este é um critério de ajuste das doses de manutenção da vancomicina.

De acordo com a taxa de filtração glomerular, os estágios da doença renal crônica podem ser definidas abaixo (ROMÃO JUNIOR, 2004):

**Quadro 2.** Estágios da doença renal crônica.

Estágio	Taxa de Filtração Glomerular (ml/min)	Descrição
1	≥ 90	Função renal normal com sinais de lesão renal (ex. proteinúria)
2	60 – 89	Lesão renal leve
3	30 – 59	Lesão renal moderada
4	15 – 29	Lesão renal moderada a severa
5	≤ 15	Lesão renal severa

Referência: adaptado de Romão Junior (2004).

Admite-se que em pacientes com função renal reduzida a manutenção das doses de vancomicina deve levar em consideração a taxa de filtração glomerular e que a variação do intervalo tem resultados superiores à variação de doses nos pacientes com diferentes estágios da doença (ZAMONER et al., 2019).

As doses em pacientes com problemas renais podem ser assim recomendadas, de acordo com Liu et al. (2011):

**Quadro 3.** Doses de vancomicina recomendadas em pacientes com doenças renais.

Taxa de Filtração Glomerular (mL/min)	Posologia
> 90	1500 mg a cada 12 horas
60 – 90	1000 mg a cada 12 horas
20 – 59	1000 mg a cada 24 horas
< 20	1000 mg a cada 48 horas

Referência: adaptado de Liu (2011).

#### **4.3.3 Hemodiálise**

Na hemodiálise, a vancomicina é prontamente eliminada por dialisadores de alto fluxo (até 40% em uma sessão de 4 horas), com eliminação insignificante por dialisadores de baixo fluxo (HO et al., 2023).

No cenário de hemodiálise de alto fluxo, recomenda-se uma dose de ataque com base no peso seguida de concentração alvo de vancomicina pré-diálise de 15 a 20 mg/L. Ao administrar uma dose de ataque com base no peso de 20 a 35 mg/kg, as concentrações séricas alvo são alcançadas mais rapidamente e o risco de concentrações subterapêuticas no início do tratamento é reduzido (RYBAK et al, 2020). Para estes pacientes, essa abordagem resulta em uma maior proporção de pacientes com concentrações pré-diálise entre 15 e 20 mg/L (HUI et al., 2018).

As determinações das concentrações de vancomicina em pacientes dialíticos devem ser realizadas antes da sessão de diálise e o ajuste de dose realizado a partir da próxima dose, pós diálise, de preferência em todas as sessões (RYBAK et al., 2020).

#### **4.4 MONITORAMENTO DE CONCENTRAÇÕES DE VANCOMICINA (VANCOINEMIA)**

O monitoramento regular das concentrações circulantes de vancomicina é essencial para garantir uma terapia eficaz e minimizar o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana (RYBAK et al., 2020). Consiste na obtenção de concentrações sanguíneas de vancomicina com a finalidade de ajustar a dose, garantindo uma exposição terapêutica adequada e evitando a ocorrência de falha terapêutica por subdose e ocorrência de efeitos adversos por sobredose.

Após o estado de equilíbrio estacionário do fármaco a obtenção da concentração imediatamente antes da administração de uma dose (vale da concentração), é recomendada para orientar os ajustes de dose com base nas concentrações mínimas a serem atingidas e que deve estar acima dos alvos terapêuticos, geralmente na faixa de 10 a 20 mg/L (RYBAK et al., 2020). Em um estudo que avaliou as concentrações plasmáticas de pacientes de uma UTI em uso de doses usuais de vancomicina, mais de 40% dos pacientes encontravam-se em concentrações subterapêuticas e cerca de 36% das amostras encontravam-se em doses elevadas em relação à meta terapêutica (OBARA et al., 2016), o que justifica o monitoramento terapêutico desde as primeiras doses. A partir do monitoramento, as doses de vancomicina devem ser ajustadas de acordo com o peso corporal e as concentrações circulantes do medicamento.

Neste sentido, o monitoramento terapêutico do uso de vancomicina é recomendado em pacientes com probabilidade de indicação por mais de três dias e deve ser iniciado desde o início da terapia com vancomicina em pacientes que estão sujeitos a doses elevadas da medicação. Além disso, deve-se atentar para pacientes que apresentem alto risco de nefrotoxicidade, sofrem de infecções graves, têm função renal instável (com deterioração ou melhoria), estão sob hemodiálise, possuem obesidade, baixo peso corporal ou condições especiais que podem causar flutuações nos volumes de distribuição (MATSUMOTO et al, 2013). Segundo Patel, Preuss e Berenice (2023), recomenda-se os seguintes critérios para o monitoramento:

- Uma infecção grave ou invasiva
- Doença grave
- Função renal prejudicada ou instável
- Obesidade mórbida (índice de massa corporal maior ou igual a 40 kg/m)
- Idade avançada
- Resposta inadequada à terapia após três a cinco dias
- Uso concomitante de agentes nefrotóxicos (ou seja, aminoglicosídeos, piperacilina-tazobactam, anfotericina B, ciclosporina, diuréticos de alça, antiinflamatórios não esteroidais, corante de contraste).

As concentrações de vancomicina devem ser medidas em amostras sanguíneas (plasma ou soro) obtidas no vale, após alcançar o estado estacionário. Neste ponto, a perfusão de vancomicina é diretamente proporcional à eliminação, levando a um equilíbrio nas concentrações. Esta abordagem garante uma maior confiabilidade dos resultados, pois reflete com precisão o nível de equilíbrio entre a absorção e a eliminação do fármaco no organismo (RYBAK et al, 2020).

Em pacientes críticos, por exemplo, com febre e neutropenia, bacteremia por MRSA ou sepse, uma concentração subterapêutica inicial de vancomicina deve ser evitada pois o atraso na obtenção de concentrações terapêuticas de antibióticos está associado a desfechos desfavoráveis em doenças infecciosas, além de aumentar o risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana (JUNG et al, 2014). Adicionalmente, pacientes críticos podem manifestar volumes de distribuição aumentados e modificações no *clearance* de fármacos, o que representa desafios substanciais no contexto do uso de vancomicina (GIULIANO, HASSE, HALL, 2010). Além disso, em pacientes críticos com propensão à função renal comprometida, há um risco aumentado de nefrotoxicidade associada à vancomicina (MURPHY, 2017).

Para os casos onde o manejo da vancocinemia é um desafio, a infusão contínua deve ser considerada, especialmente para pacientes com alto risco de insuficiência renal ou depuração instável da vancomicina. Nestes casos, a

concentração circulante de estado estacionário da vancomicina e o monitoramento da creatinina são fortemente indicados (ÁLVAREZ et al., 2016).

#### 4.4.1 Monitoramento de vale x monitoramento de pico e vale (AUC)

A vancomicina é um antibiótico cuja ação bactericida é dependente do tempo. Tradicionalmente, a percentagem de tempo acima da Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi considerada o principal parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico correlacionado com a eficácia dos antimicrobianos dependentes do tempo. No entanto, estudos posteriores, como o de Moise-Broder et al. (2004), demonstraram que a razão entre a Área Sob a Curva concentração-tempo do estado estacionário de 24 horas ( $AUC_{24}$ ) e a CIM ( $AUC_{24}/CIM$ ) se correlacionou mais fortemente com desfechos clínicos em pacientes com infecções por MRSA, em comparação com a percentagem de tempo acima da CIM.

O consenso publicado por RYBAK e colaboradores (2009) sobre monitoramento terapêutico de vancomicina propôs a utilização das medidas de vale como uma alternativa à abordagem de monitoramento utilizando área sob a curva (AUC), devido à sua precisão e praticidade, considerando que para o cálculo de Área Sob a Curva é necessário que se obtenha os valores de concentração sanguínea em dois momentos precisos, o pico e o vale. Para melhorar os resultados clínicos em pacientes com infecções complicadas por *S. aureus*, foi recomendado um alvo mínimo mais elevado de 15–20 mg/L.

Entretanto alguns anos depois, o estudo de Clark et al. (2019) considerou que uma meta mínima de 15–20 mg/L poderia resultar em uma exposição mais elevada à AUC da vancomicina do que o necessário para o tratamento de infecções invasivas por MRSA, aumentando assim o risco de nefrotoxicidade para os pacientes, já que dependendo dos valores de AUC e CIM, a razão alcançaria o valor de  $400 \text{ mg} \times \text{h/L}$ .

Atualmente, sempre que possível, é recomendado que o monitoramento das concentrações de vancomicina seja realizado a partir da AUC. Um alvo de AUC entre 400 e  $600 \text{ mg} \times \text{h/L}$  devido à toxicodinâmica da vancomicina e ao risco associado de

lesão renal aguda (LRA). Esta faixa visa minimizar a possível nefrotoxicidade, garantindo simultaneamente a eficácia do tratamento para infecções invasivas por MRSA. A abordagem orientada pela AUC apresentou um risco menor de nefrotoxicidade (LIM et al, 2023).

#### **4.5 PROTOCOLO**

O protocolo proposto (APENDICE I) foi elaborado com base na prática clínica do hospital, com vistas a padronizar os processos e facilitar a comunicação entre as equipes de saúde. Levou-se em consideração as apresentações do medicamento vancomicina injetável padronizadas na instituição, frascos-ampola de 500 mg e frascos-ampola de 1000 mg, e a forma de preparo conforme o Manual de Preparo e Administração de Medicamentos Injetáveis (HU-UFSC/EBSERH, 2023).

Após a validação do método de análise de vancocinemia pelo laboratório de análises toxicológicas do hospital, foi realizada a divulgação aos profissionais médicos sobre a disponibilidade do exame, a partir do qual foi orientado a forma como deveria ser conduzido. Também foram realizadas algumas reuniões com a equipe de farmacêuticos do hospital, com presença de estagiários e residentes de farmácia, a título de capacitação para o procedimento e elucidação das dúvidas.

Definiu-se como critérios de inclusão para o monitoramento da vancomicina foram definidas as seguintes indicações:

- Prescrição de mais do que 2g/dia de vancomicina;
- Presença de infecções graves (p.ex. meningite, osteomielite aguda, endocardite, sepse grave, pneumonia, neutropenia, possível ou provável bacteremia por MRSA);
- Pacientes oncológicos em tratamento;
- Idosos ( $\geq 60$  anos);
- Indivíduos com insuficiência renal aguda ou crônica (CICr  $< 60$  mL/min);

- Pacientes obesos ou desnutridos;
- Pacientes amputados;
- Pacientes queimados;
- Pacientes em uso concomitantemente de outras drogas nefrotóxicas;

Como critérios de exclusão, foi considerado apenas os pacientes que mantiveram terapia com vancomicina administrada por via oral (tratamento de *Clostridium difficile*).

Durante a realização deste estudo, verificou-se que muitas das coletas de sangue para análise de vancocinemia resultaram em amostras inadequadas para o processamento. Isso porque a amostra só é considerada adequada quando esta fornecerá resultados confiáveis para a tomada de decisão. Amostras coletadas fora do estado de equilíbrio, amostras coletadas em momento inadequado (considerando que a metodologia propõe o ajuste a partir das concentrações mínimas do vale) e amostras que são encaminhadas ao laboratório fora do período de funcionamento fazendo com que o resultado leve mais tempo que o necessário são problemas evitáveis com a disseminação das informações contidas no protocolo. Desta forma, para que seja ainda mais previsível o processo, foi proposta a padronização dos horários de administração da vancomicina, de forma que as coletas possam ser feitas em concordância com os procedimentos de rotina do laboratório, o que pode acelerar o acesso aos resultados das análises.

Como parte importante do processo está a solicitação do exame por parte da equipe médica. Sendo um serviço relativamente novo na instituição, houve a necessidade de incluir no protocolo um tópico sobre como incluir o exame no sistema de forma que fosse recebido pela equipe que executará a coleta, incluindo informações importantes como data e horário, considerando o estado de equilíbrio farmacocinético. O farmacêutico clínico exerce um papel fundamental na orientação desta fase inicial. Garantindo-se que a amostra será adequada e que o resultado poderá ser disponibilizado o quanto antes para eventuais ajustes de dose, minimiza-se a exposição do paciente à subdose, o que aumentaria a chance de falha terapêutica, ou à sobredose, com potencial risco a efeitos adversos graves.

O momento da coleta da amostra de sangue do paciente adequado deve depender do início do tratamento, da frequência das doses e da disponibilidade do serviço. Nestes termos, a proposta do protocolo leva em consideração que a coleta de amostra se dará em momento oportuno de acordo com o perfil do paciente (dialítico ou não dialítico) e de acordo com a previsão do estado de equilíbrio do fármaco no sangue após o início do tratamento. O estado de equilíbrio (*steady state*) é o momento onde a taxa de eliminação do fármaco tende a ser equivalente à taxa de biodisponibilidade (RYBAK et al, 2009).

Considerando que a meia-vida de eliminação da vancomicina varia entre 3 a 9 horas em adultos com função renal normal e assumindo que o tempo para o estado de equilíbrio é alcançado após cinco meias-vidas contadas a partir da primeira dose de manutenção. Na prática há de se observar o tempo adequado para coleta da amostra de sangue que represente quanto à farmacocinética o momento de vale considerando a posologia prescrita (esta orientação é válida para a primeira coleta de vancocinemia do paciente e para o momento pós ajuste de doses quando necessário):

- Se prescrita a cada 24 horas, após 48h do início do tratamento;
- Se prescrita de 12/12 horas: 30 minutos antes da próxima administração, a partir da 4ª dose;
- Se prescrita de 8/8 horas: 30 minutos antes da próxima administração, a partir da 5ª dose;
- Se prescrita de 6/6 horas: 30 minutos antes da próxima administração, a partir da 6ª dose;

A presença de um laboratório interno de toxicologia é um dos pontos fortes para a implementação do protocolo de monitoramento da vancocinemia no hospital. Este laboratório conta com profissionais especializados, engajados no desenvolvimento do processo e devidamente capacitados para identificar eventuais desvios nos procedimentos de coleta e análise das amostras de forma ágil. Essa capacidade contribui significativamente para a otimização da terapêutica do paciente. Após a conclusão da análise, os profissionais emitem o laudo por meio do sistema informatizado interno, disponibilizando-o para toda a equipe de assistência ao



paciente. Essa integração facilita a comunicação e a tomada de decisão clínica, garantindo uma abordagem eficaz e coordenada no acompanhamento da vancocinemia.

## **5 CONCLUSÃO**

Este trabalho teve como objetivo principal revisar conceitos fundamentais relacionados ao antimicrobiano vancomicina e propor um protocolo de monitoramento de vancocinemia a ser incorporado pelos farmacêuticos clínicos de um hospital universitário.

Os objetivos específicos delineados neste trabalho também foram alcançados de maneira satisfatória. Inicialmente, foram revisados os conceitos, abordando seu histórico de uso, evolução e contexto atual de aplicação clínica. Em seguida, destacou-se a importância do monitoramento das concentrações séricas de vancomicina, especialmente em pacientes críticos, como medida imprescindível para garantir a segurança e eficácia do tratamento com vancomicina. Ao propor a implementação de um protocolo de monitoramento de vancocinemia, visou-se otimizar o manejo terapêutico, contribuindo para uma administração mais precisa e segura desse antimicrobiano em pacientes internados, envolvendo de modo ativo a equipe de farmácia clínica.

A proposta de um protocolo estruturado contemplou as diversas etapas do processo de monitoramento de vancocinemia, explicitando o papel dos agentes envolvidos em cada uma delas. Além disso, foram analisados os desafios inerentes à prática da implementação do protocolo, com o intuito de identificar possíveis obstáculos e propor estratégias para superá-los. Dessa forma, a presente dissertação oferece uma contribuição significativa para a prática clínica no âmbito a qual foi proposto, ao propor diretrizes claras e embasadas para o monitoramento adequado da terapia com vancomicina, potencializando a eficácia do tratamento e minimizando os riscos associados à sua utilização.

A compreensão de cada fase de um novo processo à rotina de trabalho das equipes de saúde é um ponto chave para o sucesso da sua implementação. Em se tratando de um processo complexo composto de várias etapas e com envolvimento de toda equipe assistencial, as informações contidas em um protocolo institucional devem conter cada fase detalhadamente descrita, incluindo os responsáveis por cada processo, dentro da estrutura oferecida pela instituição. Desta forma, o protocolo proposto contemplou desde a identificação do paciente em uso de terapia antimicrobiana com vancomicina e os procedimentos até a emissão do laudo com valores confiáveis para interpretação e tomada de decisão. Este protocolo pode e deve ser aprimorado à medida que os processos amadurecem na instituição, assim como à medida que novas tecnologias forem incorporadas, contribuindo ainda mais com a segurança e a eficácia dos tratamentos. Espera-se que a adoção do protocolo aqui proposto resulte em uma terapia mais segura e eficaz para pacientes adultos tratados com vancomicina, com redução da incidência de toxicidade e melhor controle das infecções tratadas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, Marcos Lima; ALMEIDA, Mateus Lima; CABRAL, Ayara Almeida Souza; SOUZA, Luísa Vitória de Sá Carneiro; SILVA NETO, Manoel Rodrigues da; SOUSA, Francisca Lilene de; ARAÚJO, Fabrícia Silva de; ANGELIM, Josiane Cavalcante.

**Importância do farmacêutico clínico da UTI e sua participação na equipe multidisciplinar.** *Revista Contemporânea*, 3(8), 12256–12267. 2023. Disponível em: <https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/1221> Acesso em: 20 Jun. 2023.

ÁLVAREZ, Rocío; CORTÉS, Luis E López; MOLINA, José; CISNEROS, José M.; PACHÓN, Jerónimo. **Optimizing the Clinical Use of Vancomycin Agents Chemother.** Apr 22;60(5):2601-9. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26856841/> Acesso em 30 Out. 2023

AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS. **ASHP guidelines: minimum standard for pharmacies in hospitals.** *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Sep 15;70(18):1619-30. Disponível em: <https://www.ashp.org/-/media/assets/policy-guidelines/docs/guidelines/minimum-standard-pharmacies-hospitals.ashx> Acesso em: 10 Fev. 2024

AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY. **The definition of clinical pharmacy.** *Pharmacotherapy*, v. 28, n. 6, p. 816–7, jun. 2008. Disponível em: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1592/phco.28.6.816> Acesso em: 20 Jun. 2023

ARIAS, Cesar A.; COURVALIN, Patrice; Reynolds, Peter E. **vanC cluster of vancomycin-resistant Enterococcus gallinarum BM4174.** *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 44, n. 6, p. 1660–6, 1 jun. 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC89929/> Acesso em: 01 Mar. 2024

ATES, H. Ceren; ROBERTS, Jason A.; LIPMAN, Jeffrey; CASS, Anthony E.G.; URBAN, Gerald A.; DINCER, Can. **On-Site Therapeutic Drug Monitoring.** *Trends*

In Biotechnology, [S.L.], v. 38, n. 11, p. 1262-1277. 2020. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.03.001>. Acesso em: 01 Mar. 2024

BRASIL. **RESOLUÇÃO Nº 585 DE 29 DE AGOSTO DE 2013**. Ementa:

Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. 2012. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf> Acesso em: 24 Jun 2023.

BRUNIERA, Felipe Ribeiro; FERREIRA, F.M.; SAVIOLLI, L.R; BACCI, M.R.; FEDER, D.; PEDREIRA, M.L.G.; PETERLINI, M.A.S.; AZZALI, L.A.; JUNQUEIRA V.B.C.; FONSECA, F.L.A. **The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review**. European review for medical and pharmacological sciences. 19. 694-700. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753888/> Acesso em: 20 Jun. 2023

BAUER, Larry A. **Applied Clinical Pharmacokinetics**. 2nd edition. McGraw-Hill Medical, 2008. Disponível em:

[https://www.academia.edu/36086489/Applied\\_Clinical\\_Pharmacokinetics](https://www.academia.edu/36086489/Applied_Clinical_Pharmacokinetics) Acesso em: 15 Jul. 2023

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA: **Monitorização Terapêutica de Medicamentos**. Brasília: 2020. 88 p. Disponível em:

<https://www.cff.org.br/userfiles/MONITORIZACAO%20-%20VERSAO%20PARA%20CONSULTA%20PUBLICA.pdf>. Acesso em: 20 Jun. 2023.

DAI, Ning; JIANG, Chunyan; WANG, Yunchao. **Relationship between vancomycin-induced nephrotoxicity and vancomycin trough concentration in older adults: A retrospective observational study**. Indian Journal of Pharmacology 55(3):p 155-161, May–Jun 2023. Disponível em:

[https://journals.lww.com/iphr/fulltext/2023/55030/relationship\\_between\\_vancomycin\\_induced.3.aspx](https://journals.lww.com/iphr/fulltext/2023/55030/relationship_between_vancomycin_induced.3.aspx) Acesso em: 01 Dez. 2023

DIEKEMA, D.J., PFALLER, M.A., SCHMITZ, F.J., SMAYEVSKY, J., BELL, J., JONES, R.N., BEACH, M. **Survey of infections due to Staphylococcus species:**

frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis. 2001 May 15;32 Suppl 2:S114-32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11320452/> Acesso em: 01 Dez. 2023

ELRGGAL, Mahmoud E.; HASEEB, Abdul; ALGETHAMY, Manal; AHSAN, Umar; SALEEM, Zikria; ALTHAQAFI, Areej Sultan; ALSHUAIL, Sattam Saad; ALSIDDIQI, Zohair Ahmad; IQBAL, Muhammad Shahid; ALZHRANI, Albaraa Faraj; ALQARNI, Abdullmoin; RADWAN, Rozan Mohammad; QUL, Ameer Khalid Saab; MAHROUS, Ahmad Jamal; ALSHARIF, Jumana Majdi; ALQURASHI, Mayyasah Khalid; FAIDAH, Hani Saleh; ALDURDUNJI, Mohammed. **Dose optimization of vancomycin in obese patients: A systematic review.** Frontiers in Pharmacology, V14, 2023. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.965284> Acesso em: 01 Mar. 2024.

GIULIANO, Christopher; HAASE, Krystal K.; HALL, Ronald. **Use of vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections.** Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8(1):95-106. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20014904/> Acesso em 20 Mar. 2024

GOLIGHTLY, Larry K.; TEITELBAUM, Isaac ; KISER, Tyree H.; LEVIN, Dimitriy A.; BARBER, Gerard R.; JONES, Michael A.; STOLPMAN, Nancy M.; LUNDIN, Katherine S. **Renal Pharmacotherapy: Dosage Adjustment of Medications Eliminated by the Kidneys.** 2013th ed. New York, NY: Springer New York, 2013. Disponível em: <https://rudiapt.files.wordpress.com/2017/11/renal-pharmacotherapy-dosage-adjustment-of-medications-eliminated-by-the-kidneys.pdf> Acesso em: 12 Out. 2023

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF THERAPEUTIC DRUG MONITORING AND CLINICAL TOXICOLOGY (IATDMCT). **Definitions of TDM&CT.** Official website, 2022. Disponível em: <https://iatdmct.org/about-us/> Acesso em: 20 Jun. 2023

HAHN, Siomara Regina. **Protocolos de Monitorização Terapêutica de Vancomicina: Impacto nos Resultados Clínicos dos Doentes e Contributos para**

**a sua Melhoria.** Doutoramento em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Porto. Porto. 2019. Disponível em:

<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/120588/2/336525.pdf> Acesso em: 20 Jun. 2023

HIRANO, Ryuichi; SAKAMOTO, Yuichi, KITAZAWA, Junichi; YAMAMOTO, Shoji; TACHIBANA, Naoki. **Pharmacist-managed dose adjustment feedback using therapeutic drug monitoring of vancomycin was useful for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections:** a single institution experience. *Infection and drug resistance.* 9: 243-52, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5072573/> Acesso em 10 Jul. 2023

HO, Enya; GLEESON, Sarah; ROBERTS, Sarah; BONDESIO, Kristen; SALMON, Andrew. **Vancomycin use for haemodialysis patients - Development of a new dosing protocol.** *Nephrology.* 2023; 28(4): 227-233. 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nep.14144>. Acesso em 20 Jul. 2023

HSL - Hospital Sírio Libanes. **Protocolo de Monitoramento dos níveis séricos de vancomicina.** Disponível em:

<https://guiafarmaceutico.hsl.org.br/SiteAssets/vancomicina/Protocolo%20Vancomicina-a-v02.pdf>. Acesso em: 20 Jun. 2023

HUI, Katrina; UPJOHN, Lydia; NALDER, Michelle; BUISING, Kirsty; PEDAGOGOS, Eugenie; NELSON, Craig; KIRKPATRICK, Carl M. J.; KONG, David C. M. **Vancomycin dosing in chronic high-flux haemodialysis: a systematic review.** *Int J Antimicrob Agents.* May;51(5):678-686. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29284156/> Acesso em: 10 Jul. 2023

KANG, Ju-Seop; LEE, Min-Ho. **Overview of therapeutic drug monitoring.** *Korean J Intern Med.* Mar;24(1):1-10. 2009. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2687654/> Acesso em: 12 Out. 2023.

KELLUN, John A.; LAMEIRE, Norbert; ASPELIN, Peter; BARSOUM, Rashad S.; BURDMAN, Emmanuel A.; GOLDSTEIN, Stuart L.; HERZOG, Charles A.; JOANNIDIS, Michael; KRIBBEN, Andreas; LEVEY, Andrew S.; MACLEOD, Alison M.;

MEHTA, Ravindra L.; MURRAY, Patrick T.; NAICKER, Saraladevi; OPAL, Steven M.; SCHAEFER, Franz; SCHETZ, Miet; UCHINO, Shigehiko. **Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury.** *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1–138. Disponível em: <https://experts.umn.edu/en/publications/kidney-disease-improving-global-outcomes-kdigo-acute-kidney-injur> Acesso em: 01 Mar. 2024

JUNG, Younghee; SONG, Kyoung-Ho; CHO, Jeong eun; KIM, Hyung-sook; KIM, Nak-Hyun; KIM, Taek Soo; CHOE, Pyoeng Gyun; CHUNG, Jae-Yong; PARK, Wan Beom; BANG, Ji Hwan; KIM, Eu Suk; PARK, Kyoung Un; PARK, Sang-Won; KIM, Hong Bin; KIM, Nam Joong; OH, Myoung-don. **Area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio as a predictor of vancomycin treatment outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia.** *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43(2):179-83. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315788/> Acesso em: 20 Mar. 2024

KELLUM, John A.; LAMEIRE, Norbert; ASPELIN, Peter; BARSOUM, Rashad; BURDMAN, Emmanuel; GOLDSTEIN, Stuart L.; HERZOG, Charles A.; JOANNIDIS, Michael; KRIBBEN, Andreas; LEVEY, Andrew S.; MACLEOD, Alison M.; MEHTA, Ravindra L.; MURRAY, Patrick T.; NAICKER, Saraladevi; OPAL, Steven M.; SCHAEFER, Franz; SCHETZ, Miet; UCHINO, Shigehiko. **Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury.** *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1–138. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22890468/> Acesso em 01 Dez. 2023

LEVINE, Donald P. **Vancomycin: a history.** *Clin Infect Dis;* 42(1):S5–12, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16323120/> Acesso em: 10 Jun. 2023.

LIANG, Winnie S.; BEAULIEU-JONES, Brett; SMALLEY, Susan; SNYDER, Michael; GOETZ, Laura H.; SCHORK, Nicholas J. **Emerging therapeutic drug monitoring technologies: considerations and opportunities in precision medicine.** *Frontiers in Pharmacology*, V.15, 2024. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.13481>  
12 Acesso em: 01 Mar. 2024

LIM, Ashley Shiyuan; FOO, Sharlene Hui Wen; SENG, Benjamin Jun Jie; MAGDELINE Ng, Tao Tao; CHNG, Hui Ting; HAN, Zhe. **Area-Under-Curve–Guided Versus Trough-Guided Monitoring of Vancomycin and Its Impact on Nephrotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Therapeutic Drug Monitoring* 45(4):p 519-532. 2023. Disponível em:

[https://journals.lww.com/drug-monitoring/fulltext/2023/08000/Area\\_Under\\_Curve\\_Guided\\_Versus\\_Trough\\_Guided.9.aspx](https://journals.lww.com/drug-monitoring/fulltext/2023/08000/Area_Under_Curve_Guided_Versus_Trough_Guided.9.aspx) Acesso em: 01 Mar. 2024

LIU, Catherine; BAYER, Arnold; COSGROVE, Sara E.; DAUM, Robert S.; FRIDKIN, Scott K.; GORWITZ, Rachel J.; KAPLAN, Sheldon L.; KARCHMER, Adolf W.; LEVINE, Donald P.; MURRAY, Barbara E.; RYBAK, Michael J.; TALAN, David A.; CHAMBERS, Henry F. **Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children.** *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, n. 3, p. e18-e55, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208910/> Acesso em: 12 Dez. 2023

MOISE-BRODER, Pamela A.; FORREST, Alan; BIRMINGHAM, Mary C.; SCHENTAG, Jerome J. **Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections.** *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):925-42. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15509186/> Acesso em: 10 Jul 2023

MURPHY, John E. **Clinical pharmacokinetics.** 6th ed. Bethesda: ASHP; 2017. Disponível em: <https://www.ashp.org/-/media/store-files/p5365-frontmatter.ashx>

PATEL, Shivali; PREUSS, Carlos V.; BERENICE, Fidélia. **Vancomycin.** StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/> Acesso em: 01 Mar. 2024

PENAZZIO, Filippo; BRASSO, Claudio; VILLARI, Vincenzo; ROCCA, Paola **Current Status of Therapeutic Drug Monitoring in Mental Health Treatment: A Review.** *Pharmaceutics* 2022, 14, 2674. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36559168/> Acesso em: 12 Out. 2023



PESSOA, Yasmin Henrique.; SILVA, Bianca Pontes; ARAUJO, Paloma Silva de; LEAL, Adriana Amorim de Farias. **Atividades clínicas desenvolvidas pelo farmacêutico no contexto da farmácia hospitalar – revisão integrativa.** Acta Farmacêutica Portuguesa 2022, vol. 11, n.1, pp.98-108. 2022. Disponível em: <https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/301> Acesso em: 01 Mar. 2024

PILAU, Raquel; HEGELE, Vanessa; HEINECK, Isabela. **Atuação do farmacêutico clínico em unidade de terapia intensiva adulto: Uma revisão de literatura.** Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo [online]. 2014; 5(1); 19-24. 2014. Disponível em: <http://www.v1.sbrafh.org.br/public/artigos/2014050103000472BR.pdf> Acesso em: 10 Jun. 2023

PHILLIPS, Cameron J.; DOAN, Hieu; QUINN, Stephen; KIRKPATRICK, Carl M, J.; GORDON, David L.; DOOGUE, Mathew P. **An educational intervention to improve vancomycin prescribing and monitoring.** Int J Antimicrob Agents. 2013;41(4):393-4. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313396/> Acesso em: 20 Jun. 2023

REYNOLDS, P. E. **Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1989; 8(11): 943-950. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2532132/> Acesso em: 20 Jul 2023

RODRIGUES, João Paulo V.; PEREIRA, Leonardo Régis L. **Farmácia clínica em ambiente hospitalar: perspectivas e estratégias para implementação.** Journal of Applied Pharmaceutical Sciences, São Paulo, v.3, supl. 1, 2016. Disponível em: [https://www.academia.edu/28587672/Farm%C3%A1cia\\_Cl%C3%ADnica\\_em\\_Ambiente\\_Hospitalar\\_Perspectivas\\_e\\_Estrat%C3%A9gias\\_para\\_Implementa%C3%A7%C3%A3o](https://www.academia.edu/28587672/Farm%C3%A1cia_Cl%C3%ADnica_em_Ambiente_Hospitalar_Perspectivas_e_Estrat%C3%A9gias_para_Implementa%C3%A7%C3%A3o) Acesso em: 01 Mar. 2024

ROMÃO JUNIOR, João Egidio. **Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação.** Braz. J. Nephrol., v. 26, n. 3 suppl. 1, p. 1-3, Sep. 2004. Disponível em: [https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn\\_v26n3s1a02.pdf](https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n3s1a02.pdf) Acesso em: 01 Mar. 2024

RUBINSTEIN, Ethan; KEYNAN, Yoav. **Vancomycin revisited - 60 years later**. Front Public Health. 2014;2:217. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25401098/> Acesso em: 10 Jun. 2023

RYBAK, Michael; LOMAESTRO, Ben; ROTSCHAFFER, John C.; MOELLERING JR, Robert; CRAIG, William; BILLETER, Marianne; DALOVISIO, Joseph R.; LEVINE, Donald P. **Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of HealthSystem Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists**. Am J Heal Pharm [Internet]. 2009; 66 (1): 82–98. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19106348/> Acesso em: 10 Jun. 2023

RYBAK, Michael J.; LE, Jennifer; LODISE, Thomas P.; LEVINE, Donald P.; BRADLEY, John S.; LIU, Catherine; MUELLER, Bruce A.; PAI, Manjunath P.; WONG-BERINGER, Annie; ROTSCHAFFER, John C.; RODVOLD, Keith A.; MAPLES, Holly D.; LOMAESTRO, Benjamin M. **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 Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists**. American Journal of Health-System Pharmacy, 77(11), 835-864, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191793/> Acesso em: 10 Jun. 2023

SONG, Kyoung-Ho; JUNG, Sook-In; LEE, Shinwon; PARK, Sohee; KIM, Eu Suk; PARK, Kyung-Hwa; PARK, Wan Beom; CHOE, Pyoeng Gyun; KIM, Young Keun; KWAK, Yee Gyung; KIM, Yeon-Sook; JANG, Hee-Chang; KIEM, Sungmin; KIM, Hye-In; KIM, Hong Bin. **Inoculum effect of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* against broad-spectrum beta-lactam antibiotics**. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, v. 38, n. 1, p. 67–74. 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30269181/> Acesso em: 10 Jun. 2023

STOKES, M. Barry. **Vancomycin in the Kidney-A Novel Cast Nephropathy**. J Am Soc Nephrol. 2017 Jun;28(6):1669-1670. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461809/> Acesso em 20 Fev. 2024

YE, Zhi-Ka; LI, Can; ZHAI, Suo-Di. **Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review.** PLoS One. 2014;9(6). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4059638/> Acesso em: 01 Dez. 2023

ZAMONER, Welder; PRADO, Iara Ranona S.; BALBI, André Luis; PONCE, Daniela. **Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice.** Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019;46(4):292–301. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30623980/> Acesso em: 01 Dez. 2023

## APÊNDICE I

### Protocolo de Monitoramento de Vancocinemia de Pacientes Adultos

#### 1. SUMÁRIO

<b>1. SUMÁRIO</b>	<b>1</b>
<b>2. SIGLAS E CONCEITOS</b>	<b>2</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>2</b>
<b>4. JUSTIFICATIVAS</b>	<b>2</b>
4.1 Monitoramento terapêutico de vancomicina	3
4.2 Dose de ataque e manutenção	3
4.3 Pacientes Obesos	4
4.4 Pacientes com problemas renais	4
4.5 Pacientes dialíticos	6
4.6 Apresentações padronizadas	6
4.7 Guia de preparo e administração	6
<b>5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO</b>	<b>8</b>
<b>6. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS, RESPONSABILIDADES</b>	<b>9</b>
6.1 Pré-análise	9
6.1.1 Padronização do aprazamento e horários de coleta	9
6.1.2 Solicitação do exame	9
6.1.3 Coleta da amostra	11
6.2 Análise pelo laboratório	12
6.3 Pós-análise	13
6.3.1 Interpretação do resultado e ajuste de dose:	13
6.3.2 Interpretação e ajuste de doses para pacientes com problemas renais	14
	1

## **2. SIGLAS E CONCEITOS**

Vancocinemia: dosagem sérica de vancomicina

Vancocinemia de vale: concentrações séricas de vancomicina imediatamente antes (30 a 60 minutos) da administração da dose do medicamento

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina)

LPTox-II: Laboratório de Pesquisas Toxicológicas

## **3. OBJETIVOS**

1. Padronizar fluxos pré e pós analíticos das amostras para vancocinemia.
2. Padronizar horário de coleta pelo laboratório.
3. Propor a correção das doses de vancomicina conforme concentração sérica.
4. Padronizar horários de aprazamento da vancomicina.

## **4. JUSTIFICATIVAS**

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico complexo amplamente utilizado no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-positivas resistentes a outros agentes antibacterianos. Descoberta no final da década de 1950, a vancomicina tornou-se um fármaco importante no tratamento de infecções graves e potencialmente fatais, especialmente aquelas causadas por organismos resistentes aos antibióticos de escolha, principalmente *Staphylococcus aureus*

resistente à meticilina (MRSA, na sigla em inglês), *Enterococcus* e *Streptococcus*. Essas bactérias são frequentemente associadas a infecções graves em ambientes hospitalares, como a sepse, pneumonias, infecções de pele e tecidos moles, endocardite e osteomielite (LEVINE, 2006).

A vancomicina é um dos fármacos de escolha para o tratamento de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina e o monitoramento terapêutico representa uma estratégia útil para evitar falhas terapêuticas por subdosagem. O desenvolvimento de resistência bacteriana e a toxicidade por superdosagem, portanto, a monitorização adequada das concentrações séricas de vancomicina e da função renal são essenciais para otimizar a eficácia do tratamento e minimizar os riscos associados.

#### **4.1 MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE VANCOMICINA**

O monitoramento regular das concentrações séricas de vancomicina é essencial para garantir uma terapia eficaz e minimizar o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana (RYBAK et al., 2020). Consiste na verificação regular de concentrações séricas de vancomicina com a finalidade de ajustar a dose, garantindo uma exposição terapêutica adequada e evitando a ocorrência de falha terapêutica por subdose e ocorrência de efeitos adversos por sobredose.

Após o fármaco atingir o estado de equilíbrio, que corresponde aproximadamente ao momento anterior à quarta dose, a obtenção da concentração sérica imediatamente antes da administração de uma dose (vale da concentração sérica), é recomendada para orientar os ajustes de dose com base nas concentrações séricas mínimas a serem atingidos e que deve estar acima dos alvos terapêuticos, geralmente na faixa de 10 a 20 mg/L (RYBAK et al., 2020).

#### **4.2 DOSE DE ATAQUE E MANUTENÇÃO**

Em geral, a vancomicina é frequentemente administrada em doses que variam de **15 a 20 mg/kg** de peso corporal divididas em doses múltiplas a cada 8 ou 12 horas para adultos não excedendo 2.000 mg por dose e 15 mg/kg por via endovenosa. No entanto, de acordo com as diretrizes atuais, para alcançar rapidamente as concentrações-alvo em pacientes gravemente

enfermos com infecções graves suspeitas ou confirmadas por MRSA, uma dose de ataque de vancomicina de **20 a 35 mg/kg** pode ser considerada quando for importante alcançar rapidamente a concentração alvo em pacientes críticos. É importante notar que as doses de ataque devem ser calculadas com base no peso corporal real do paciente e não devem exceder 3.000 mg (RYBAK et al., 2020).

#### **4.3 PACIENTES OBESOS**

Uma dose de ataque de vancomicina de **20 a 25 mg/kg** usando o peso corporal real com um máximo de 3.000 mg pode ser considerada em pacientes adultos obesos com infecções graves, não excedendo 4.500 mg ao dia (RYBAK et al., 2020), onde a dosagem inicial com base no peso corporal total pode ser um indicador mais preciso da concentração mínima de vancomicina do que o ajuste pelo peso corporal real do paciente (ELRGGAL et al, 2023).

#### **4.4 PACIENTES COM PROBLEMAS RENAIIS**

Relativamente às lesões renais, é necessário distinguir as lesões renais agudas (de aparecimento rápido e de múltiplas etiologias) e as lesões renais crônicas (em geral decorrente da evolução de doenças crônicas).

As lesões renais agudas são classificadas de acordo com critérios como o KDIGO (KELLUN et al., 2012) que considera a creatinina sérica superior a 0,3mg/dL em um período de 48 horas ou um aumento superior a 1,5 vezes o valor base da creatinina sérica em 7 dias.

As lesões renais crônicas englobam vários estágios de uma deterioração progressiva e da redução da capacidade de filtração glomerular. Neste contexto, é importante conhecer o estágio da doença já que este é um critério de ajuste das doses de manutenção da vancomicina.

De acordo com a taxa de filtração glomerular, os estágios da doença renal crônica podem ser definidas abaixo (ROMÃO JUNIOR, 2004):

**Quadro 1.** Estágios da doença renal crônica.

<b>Estágio</b>	<b>TFG (mL/min)</b>	<b>Descrição</b>
1	≥ 90	Função renal normal com sinais de lesão renal (ex. proteinúria)
2	60 – 89	Lesão renal leve
3	30 – 59	Lesão renal moderada
4	15 – 29	Lesão renal moderada a severa
5	≤ 15	Lesão renal severa

Referência: adaptado de Romão Junior (2004).

Admite-se que em pacientes com função renal reduzida a manutenção das doses de vancomicina deve levar em consideração a taxa de filtração glomerular e que a variação do intervalo tem resultados superiores à variação de doses nos pacientes com diferentes estágios da doença (ZAMONER et al., 2019).

As doses em pacientes com problemas renais podem ser assim recomendadas, de acordo com Liu et al. (2011):

**Quadro 2.** Doses de vancomicina recomendadas em pacientes com doenças renais.

<b>Taxa De Filtração Glomerular (mL/min)</b>	<b>Posologia</b>
> 90	1500 mg a cada 12 horas
60 – 90	1000 mg a cada 12 horas
20 – 59	1000 mg a cada 24 horas
< 20	1000 mg a cada 48 horas

Referência: adaptado de Liu (2011).



#### **4.5 PACIENTES DIALÍTICOS**

Na hemodiálise, a vancomicina é prontamente eliminada por dialisadores de alto fluxo (até 40% em uma sessão de 4 horas), com eliminação insignificante por dialisadores de baixo fluxo (HO et al., 2023).

No cenário de hemodiálise de alto fluxo, recomenda-se uma dose de ataque com base no peso seguida de concentração alvo de vancomicina pré-diálise de 15 a 20 mg/L. Ao administrar uma dose de ataque com base no peso de 20 a 35 mg/kg, as concentrações séricas alvo são alcançadas mais rapidamente e o risco de concentrações subterapêuticas no início do tratamento é reduzido (RYBAK et al, 2020). Para estes pacientes, essa abordagem resulta em uma maior proporção de pacientes com concentrações pré-diálise entre 15 e 20 mg/L (HUI et al., 2018).

As dosagens séricas de vancomicina em pacientes dialíticos devem ser realizadas antes da sessão de diálise e o ajuste de dose realizado a partir da próxima dose, pós diálise, de preferência em todas as sessões (RYBAK et al., 2020).

#### **4.6 APRESENTAÇÕES PADRONIZADAS**

O HU-UFSC/Ebserh dispõe das seguintes apresentações padronizadas (HU-UFSC/EBSERH, 2023):

- Frasco-ampola de 500mg;
- Frasco-ampola de 1000mg.

#### **4.7 GUIA DE PREPARO E ADMINISTRAÇÃO**

Conforme Manual de Preparo e Administração de Medicamentos Injetáveis (HU-UFSC/EBSERH, 2023), foi padronizado a seguinte forma uso:

**Quadro 3.** Guia de preparo e administração de vancomicina padronizado no HU/UFSC.

<b>Vancomicina</b>			
<b>Apresentação / Nome Comercial</b>	<b>500 mg – FA Vancomicina (G Blau )</b>	<b>500 mg – FA Vancomicina (G ABL)</b>	<b>1g – FA Vancocina® CP (G ABL)</b>
<b>Via de administração</b>	Endovenosa		
<b>Veículo para reconstituição</b>	Água para injetáveis		
<b>Volume para reconstituição</b>	10mL		20mL
<b>Estabilidade após reconstituição</b>	24h TA	24h TA 14 dias TR	24h TA, 14 dias TR
<b>Solução para infusão</b>	SF 0,9%, SG 5%	SF 0,9%, SG 5%, ringer lactato	SF 0,9%, SG 5%, ringer lactato
<b>Volume/concentração para diluição</b>	250 mL  (Volume mínimo 100 mL, concentração máxima 5 mg/mL).  Orientação institucional HU-UFSC: concentração até 5 mg/mL	100 mL  Concentração máx. 5 mg/mL  Orientação institucional HU-UFSC: concentração até 5 mg/mL	200 mL  Concentração máxima 5 mg/mL  Orientação institucional HU-UFSC: concentração até 5 mg/mL
<b>Estabilidade após diluição</b>	SF 0,9% e SG 5%: 24h TA e 14 dias TR	SF 0,9% e SG 5%: 24h TA e 14 dias TR.  Ringer Lactato 24h TA e 96h TR	SF 0,9% e SG 5%: 24h TA e 14 dias TR. Ringer lactato 24h TA e 96h TR
<b>Tempo de administração</b>	Infusão: mínimo de 60 min. Não exceder a velocidade de 10 mg/min.  Orientação institucional HU-UFSC para infusão EV: mín., 1h	Infusão: mínimo de 60 min. Não exceder a velocidade de 10 mg/min.  Orientação institucional HU-UFSC para infusão EV: mín., 1h	Infusão: 120 min. Não exceder a velocidade de 10 mg/min.  Orientação institucional HU-UFSC para infusão EV: mín., 1h
<b>Risco de Flebite</b>	Sim		
<b>Medicamento potencialmente perigoso</b>	Não		

Referência: Manual de Preparo e Administração de Medicamentos Injetáveis (HU-UFSC/EBSERH, 2023).

A administração intravenosa de vancomicina pode desencadear uma reação semelhante à histamina, caracterizada por sintomas como rubor, formigamento, prurido, taquicardia e erupção cutânea eritematosa que afeta principalmente a face, pescoço, parte superior do tronco, costas e braços. Este efeito adverso é comumente conhecido como *síndrome do homem vermelho*. Além disso, pode ocorrer hipotensão arterial sistêmica ou até mesmo choque. Geralmente, essa síndrome pode ser prevenida através da administração lenta da vancomicina, a uma taxa não superior a **15 mg/min**, ou pela pré-medicação com um anti-histamínico. A tromboflebite é outra complicação associada ao uso de vancomicina, que pode ser evitada reduzindo-se a concentração da solução para **5 mg/mL ou 10 mg/mL** ao administrar por cateter periférico ou central, respectivamente (MURPHY, 2017).

## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Estão contemplados neste protocolo pacientes adultos que:

- Prescrição de mais do que 2g/dia de vancomicina;
- Presença de infecções graves (p.ex. meningite, osteomielite aguda, endocardite, sepse grave, pneumonia, neutropenia, possível ou provável bacteremia por MRSA);
- Pacientes oncológicos em tratamento;
- Idosos ( $\geq 60$  anos);
- Indivíduos com insuficiência renal aguda ou crônica (ClCr  $< 60$  mL/min);
- Pacientes obesos ou desnutridos;
- Pacientes amputados;
- Pacientes queimados;
- Pacientes em uso concomitantemente de outras drogas nefrotóxicas;

Não estão contemplados neste protocolo:

- Pacientes em uso de vancomicina por via oral (tratamento de *Clostridium difficile*).

## **6. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS, RESPONSABILIDADES**

### **6.1 PRÉ-ANÁLISE**

#### **6.1.1 Padronização do aprazamento e horários de coleta**

Ao iniciar terapia com vancomicina, sugere-se utilizar horários de aprazamento presentes neste protocolo para que fiquem próximos à rotina de coleta de sangue para a vancocinemia às 07h30 (para resultado no mesmo dia) e 13h30 (para resultado no dia seguinte), contribuindo para a organização das equipes envolvidas e alcance dos objetivos aqui propostos.

#### **6.1.2 Solicitação do exame**

O médico poderá solicitar a dosagem sérica de vancomicina a qualquer tempo a partir do início do tratamento, porém deve especificar data e horário para a coleta de acordo com as recomendações para este tipo de exame. A solicitação deve ser feita pelo Sistema AGHU no módulo solicitação de exames e as instruções de data e horário para coleta devem constar nas observações para a organização da equipe de coleta e enfermagem.

A equipe de farmácia clínica que acompanha o paciente em uso de vancomicina pode auxiliar no gerenciamento do processo que envolve a dosagem sérica de vancomicina, cabendo intervenções a respeito da elegibilidade do paciente e do momento oportuno para coleta de amostra para vancocinemia. O farmacêutico pode ainda sugerir ao prescritor a inclusão da solicitação da vancocinemia no sistema, auxiliar a enfermagem no aprazamento, informar o laboratório sobre solicitações de dosagens séricas atuais e futuras, e outras dúvidas que vierem a surgir decorrente do processo pré e pós-análise.

**Quadro 4.** Guia de horário de coleta e previsão de resultados.

<b>Horário da coleta</b>	<b>Resultado</b>
07h30*	Final da tarde do mesmo dia
13h30*	Meio da tarde do dia seguinte
Outros horários de coleta	A depender da chegada da amostra no laboratório para processamento.*

\* Considerando horário de funcionamento do laboratório de toxicologia, segunda à sexta-feira das 7h às 19h, exceto feriados.

Para fins de otimização do processo e adequação às rotinas de coleta e processamento da amostra, recomenda-se o aprazamento pelos enfermeiros conforme o quadro abaixo.

**Quadro 5.** Recomendação de padronização de horários de administração de vancomicina.

<b>Posologia</b>	<b>Horários</b>
1x ao dia	08h
2x ao dia	08h - 20h
3x ao dia	08h - 16h - 00h
4x ao dia	08h - 14h - 20h - 02h

Ressalta-se que o início imediato do tratamento é recomendado e a dose de ataque deve ser realizada independente do horário, sendo sugerido o ajuste dos horários seguintes de acordo com o quadro de horários abaixo:

**Quadro 6.** Sugestão de ajuste de doses de vancomicina após dose de ataque.

<b>Posologia</b>	<b>Dose de ataque</b>	<b>Aprazamento da próxima dose</b>
1x ao dia	Qualquer horário	24 horas após, horários pares
2x ao dia 12/12 horas	Entre 17h e 23h	08h
	Entre 23h e 05h	14h
	Entre 05h e 11h	20h
	Entre 11h e 17h	02h
3x ao dia 8/8 horas	Qualquer horário	Mais próximo de 08h , 16h ou 00h
4x ao dia 6/6 horas	Qualquer horário	Mais próximo de 08h , 14h , 20h ou 02h

### 6.1.3 Coleta da amostra

A coleta de amostra se dará em momento oportuno de acordo com o perfil do paciente (**dialítico, não dialítico**) e de acordo com a previsão do estado de equilíbrio do fármaco no sangue após o início do tratamento.

O estado de equilíbrio (*steady state*) é o momento onde a taxa de eliminação do fármaco tende a ser equivalente à taxa de biodisponibilidade. Para a vancomicina estima-se que de quatro a cinco meias-vidas contadas a partir da primeira dose de manutenção, momento este que varia de acordo com o estado de saúde do paciente e também com a literatura. Sendo assim para coleta em momento de vale deve-se observar a posologia (esta orientação é válida para a primeira vancocinemia do paciente e para o momento pós ajuste):

- Se prescrita a cada 24 horas, após 48h do início do tratamento;
- Se prescrita de 12/12 horas: 30 minutos antes da próxima administração, a partir da 4ª dose;

- Se prescrita de 8/8 horas: 30 minutos antes da próxima administração, a partir da 5ª dose;
- Se prescrita de 6/6 horas: 30 minutos antes da próxima administração, a partir da 6ª dose;

Deve-se coletar 5 mL em tubo seco de tampa amarela (soro), anotar o horário da coleta no tubo e encaminhar ao laboratório em seguida. Ressalta-se que 30 minutos antes da próxima dose prescrita após o fármaco estar em estado de equilíbrio, corresponde a uma amostra contendo o nível mínimo de concentração circulante de vancomicina atingida no indivíduo, ou seja, o vale de concentração. Sendo assim, preconiza-se 30 minutos antes da próxima administração para dosar exatamente o vale. Caso a coleta seja realizada alguns minutos antes ou depois, sendo ainda antes da dose, não há implicações práticas que impeçam a análise, contando que conste o horário exato da coleta no tubo da amostra.

Para contribuir com a fluidez do processo, recomenda-se que a coleta seja feita pela manhã e encaminhada ao laboratório até às 13 horas, assim é possível obter o resultado no mesmo dia e a interpretação do resultado permitirá a definição de condutas baseadas no exame de forma mais ágil.

## **6.2 ANÁLISE PELO LABORATÓRIO**

As análises de vancocinemia são processadas pelo Laboratório de Pesquisas Toxicológicas (LPTox-II) do hospital pela metodologia de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector de ultravioleta (CLAE-UV) Shimadzu, com uma coluna C18 reversa (4,6mm x 15cm x 5um) e detector UV na faixa de comprimento de onda de 215 a 254 nm. Como preparo de amostra, será utilizado um método simples de extração líquido-líquido com acetonitrila, seguido de secagem e determinação da concentração.

No laboratório a amostra é processada de acordo com protocolos e procedimentos padrão do setor.

O horário do laboratório de toxicologia é das 07h às 19h, de segunda à sexta-feira, exceto feriados. Amostras recebidas das 07h às 13h serão processadas no mesmo dia (de segunda a sexta-feira), exceto feriados; após às 13h, as amostras serão processadas

no dia seguinte. É conveniente observar estes horários de funcionamento para o planejamento das solicitações dos exames.

### 6.3 PÓS-ANÁLISE

Ao término do processo de análise, será emitido o laudo com o resultado da concentração sérica de vancomicina do paciente e disponibilizado para acesso no sistema AGHU, a partir do prontuário do paciente.

#### 6.3.1 Interpretação do resultado e ajuste de dose:

Considerando a metodologia proposta, de monitoramento e ajuste a partir da vancocinemia em momento de vale, considera-se a faixa terapêutica de 15 a 20 mg/L. Concentrações abaixo de 15 mg/L e acima de 21 mg/L estão fora da faixa e podem ser ajustadas conforme os quadros 7 e 8 abaixo (HSL, 2021).

**Quadro 7.** Sugestão de ajuste de doses de vancomicina a partir da concentração sérica

Concentração sérica	Ajuste de dose
Até 9,9 mg/L	Aumentar a dose em 50%
De 10mg/L a 14,9 mg/L	Aumentar a dose em 25%
De 15mg/L a 20,9 mg/L	Manter a dose
De 21mg/L a 24.9 mg/L	Reduzir em 25% a dose
De 25mg/L a 30 mg/L	Reduzir em 50% a dose
Maior que 31 mg/L	Suspender a próxima dose e repetir a vancocinemia após 24h (ver a próxima tabela)

Referência: Adaptado de HSL (2021).



**Quadro 8.** Interpretação e ajuste com base na vancocinemia pós suspensão por 24 horas.

<b>Concentração sérica</b>	<b>Ajuste de dose</b>
Até 9,9 mg/L	Reduzir em 25% da última dose administrada
De 10mg/L a 19,9 mg/L	Reduzir em 50% da última dose administrada
De 20 mg/L a 24.9 mg/L	Reduzir em 75% da última dose administrada
Maior que 25 mg/L	Não administrar e repetir novamente a vancocinemia após 24h

Referência: Adaptado de HSL (2021).

### **6.3.2 Interpretação e ajuste de doses para pacientes com problemas renais**

De acordo com Golightly (2013), o ajuste das doses de vancomicina para pacientes com problemas renais pode ser feito da seguinte forma:

Administrar uma dose de 15 mg/kg de peso corporal real (arredondado para 250 mg mais próximo) e fazer uma coleta de vancocinemia em qualquer horário 24 horas após a dose.

**Quadro 9.** Sugestão de conduta para pacientes com problemas renais.

<b>Concentração sérica</b>	<b>Ajuste de dose</b>
Até 20 mg/L	Repetir a dose inicial
Maior que 20 mg/L	Não repetir a dose, fazer nova coleta após 12 horas

Referência: Adaptado de Golightly (2013).

### 6.3.3 Interpretação e ajuste de doses para pacientes em hemodiálise intermitente

De acordo com Golightly (2013), o ajuste das doses de vancomicina para pacientes em hemodiálise intermitente pode ser feito da seguinte forma:

Administrar uma dose de 15 mg/kg de peso corporal real (arredondado para 250 mg mais próximo) e fazer uma coleta para vancocinemia 2 horas após a hemodiálise.

**Quadro 10.** Sugestão de conduta para pacientes em hemodiálise intermitente.

Concentração sérica	Ajuste de dose
Até 20 mg/L	Repetir a dose inicial
Maior que 20 mg/L	Não repetir a dose, fazer nova coleta após a próxima diálise

Referência: Adaptado de Golightly (2013).

## 7. REFERÊNCIAS

ELRGGAL, Mahmoud E.; HASEEB, Abdul; ALGETHAMY, Manal; AHSAN, Umar; SALEEM, Zikria; ALTHAQAFI, Areej Sultan; ALSHUAIL, Sattam Saad; ALSIDDIQI, Zohair Ahmad; IQBAL, Muhammad Shahid; ALZHRANI, Albaraa Faraj; ALQARNI, Abdullmoin; RADWAN, Rozan Mohammad; QUL, Ameer Khalid Saab; MAHROUS, Ahmad Jamal; ALSHARIF, Jumana Majdi; ALQURASHI, Mayyasah Khalid; FAIDAH, Hani Saleh; ALDURDUNJI, Mohammed. **Dose optimization of vancomycin in obese patients: A systematic review.** *Frontiers in Pharmacology*, V14, 2023. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.965284>

Acesso em: 01 Mar. 2024.

GOLIGHTLY, Larry K.; TEITELBAUM, Isaac ; KISER, Tyree H.; LEVIN, Dimitriy A.; BARBER, Gerard R.; JONES, Michael A.; STOLPMAN, Nancy M.; LUNDIN, Katherine S. **Renal Pharmacotherapy: Dosage Adjustment of Medications Eliminated by the Kidneys.** 2013th ed. New York, NY: Springer New York, 2013. Disponível em:

<https://rudiapt.files.wordpress.com/2017/11/renal-pharmacotherapy-dosage-adjustment-of-medications-eliminated-by-the-kidneys.pdf> Acesso em: 12 Out. 2023

HO, Enya; GLEESON, Sarah; ROBERTS, Sarah; BONDESIO, Kristen; SALMON, Andrew. **Vancomycin use for haemodialysis patients - Development of a new dosing protocol.** Nephrology. 2023; 28(4): 227-233. 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nep.14144>. Acesso em 20 Jul. 2023

HSL - Hospital Sírio Libânes. **Protocolo de Monitoramento dos níveis séricos de vancomicina.** Disponível em:

<https://guiafarmaceutico.hsl.org.br/SiteAssets/vancomicina/Protocolo%20Vancomicina-v02.pdf>. Acesso em: 20 Jun. 2023

HUI, Katrina; UPJOHN, Lydia; NALDER, Michelle; BUISING, Kirsty; PEDAGOGOS, Eugenie; NELSON, Craig; KIRKPATRICK, Carl M. J.; KONG, David C. M. **Vancomycin dosing in chronic high-flux haemodialysis: a systematic review.** Int J Antimicrob Agents. May;51(5):678-686. 2018. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29284156/> Acesso em: 10 Jul. 2023

KELLUN, John A.; LAMEIRE, Norbert; ASPELIN, Peter; BARSOUM, Rashad S.; BURDMAN, Emmanuel A.; GOLDSTEIN, Stuart L.; HERZOG, Charles A.; JOANNIDIS, Michael; KRIBBEN, Andreas; LEVEY, Andrew S. MACLEOD, Alison M.; MEHTA, Ravindra L.; MURRAY, Patrick T.; NAICKER, Saraladevi; OPAL, Steven M.; SCHAEFER, Franz; SCHETZ, Miet; UCHINO, Shigehiko. **Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group.** KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1–138. Disponível em:

<https://experts.umn.edu/en/publications/kidney-disease-improving-global-outcomes-kdigo-acute-kidney-injur> Acesso em: 01 Mar. 2024

LEVINE, Donald P. **Vancomycin: a history.** Clin Infect Dis; 42(1):S5–12, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16323120/> Acesso em: 10 Jun. 2023.

LIU, Catherine; BAYER, Arnold; COSGROVE, Sara E.; DAUM, Robert S.; FRIDKIN, Scott K.; GORWITZ, Rachel J.; KAPLAN, Sheldon L.; KARCHMER, Adolf W.; LEVINE, Donald P.; MURRAY, Barbara E.; RYBAK, Michael J.; TALAN, David A.; CHAMBERS, Henry F. **Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children.** Clinical Infectious Diseases, v. 52, n. 3, p. e18-e55, 2011.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208910/> Acesso em: 12 Dez. 2023

HU-UFSC. Manual de Preparo e Administração de Medicamentos Injetáveis do Hospital Universitário de Santa Catarina (HU-UFSC/Ebserh Março/2023).

MURPHY, John E. **Clinical pharmacokinetics**. 6th ed. Bethesda: ASHP; 2017. Disponível em: <https://www.ashp.org/-/media/store-files/p5365-frontmatter.ashx>

ROMÃO JUNIOR, João Egidio. **Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação**. Braz. J. Nephrol., v. 26, n. 3 suppl. 1, p. 1-3, Sep. 2004. Disponível em: [https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn\\_v26n3s1a02.pdf](https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n3s1a02.pdf) Acesso em: 12 Dez. 2023

RYBAK, Michael J.; LE, Jeniffer; LODISE, Thomas P.; LEVINE, Donald P.; BRADLEY, John S.; LIU, Catherine; MUELLER, Bruce A.; PAI, Manjunath P.; WONG-BERINGER, Annie; ROTSCHAFER, John C.; RODVOLD, Keith A.; MAPLES, Holly D.; LOMAESTRO, Benjamin M. **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 Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists**. American Journal of Health-System Pharmacy, 77(11), 835-864, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191793/> Acesso em: 10 Jun. 2023

ZAMONER, Welder; PRADO, Iara Ranona S.; BALBI, André Luis; PONCE, Daniela. **Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice**. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019;46(4):292–301. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30623980/> Acesso em: 01 Dez. 2023