

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**VANCOMICINA: AVALIAÇÃO DO USO EM PACIENTES INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

**RAFAEL DE ALMEIDA**  
**PROFº ORIENTADOR: ELVINO BARROS**  
**PROFº CO-ORIENTADOR: FERNANDO THOME**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**  
**PORTO ALEGRE, 2011**

**VANCOMICINA: AVALIAÇÃO DO USO EM PACIENTES INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

**RAFAEL DE ALMEIDA**

---

A apresentação desta dissertação de mestrado é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

---

Orientador: Prof. Dr. Elino Barros

**PORTO ALEGRE 2011**

A447v **Almeida, Rafael de**

Vancomicina: avaliação do uso em pacientes internados na unidade de terapia intensiva / Rafael de Almeida ; orient. Elvino Barros ; co-orient. Fernando Thomé. – 2011.

48 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Vancomicina 2. Staphylococcus aureus resistente à metilina 3. Terapia 4. Pacientes internados 5. Cuidados intensivos 6. Agentes antibacterianos I. Barros, Elvino José Guardão II. Thomé, Fernando III. Título.

NLM: QV 350

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

**DEDICATÓRIA**

---

Dedico este trabalho às pessoas que amo, meus companheiros incondicionais e razão da minha vida: minha esposa Roberta, meus pais Julio e Eliane e minhas irmãs Juliane e Fabiane.

## AGRADECIMENTOS

---

O desenvolvimento de um trabalho acadêmico não é resultado do esforço isolado, mas decorrência da cooperação de muitas pessoas. Assim, cabe agradecer a todos que deram sua contribuição para a construção deste trabalho.

A Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela formação e crescimento profissional.

Ao prof. Dr Elvino Barros pela dedicação, incentivo, amizade e exemplo profissional como pesquisador e educador.

Aos acadêmicos Maria Elisandra Gonçalves, Stefania Ciatto, Iلسis Miozo e Ângela Bagattini que acompanharam e colaboraram ativamente na evolução do projeto.

A todos que auxiliaram nesse estudo de alguma forma e não foram lembrados, minhas desculpas e muito obrigado.

### LISTA DE ABREVIATURAS

US-FDA	United States food and drug administration
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
MIC	Minimum inhibitory concentration
AUC	Área sob a curva concentração x tempo
Mg	Miligramas
Mg/Kg	Miligramas por quilograma de peso
g	Gramas
L/Kg	Litros por quilograma de peso
Mg/l	Miligrama por litro
Kg	Quilograma de peso
Mg/dl	Miligramas por decilitro
ISDA	Infectious Diseases Society of America
GISA	Glycopeptide intermediate Staphylococcus aureus
VISA	Vancomycin intermediate Staphylococcus aureus
hVISA	Heteroresistant Vancomycin intermediate S.aureus
UTI	Unidade de tratamento intensivo
VRE	Enterococos Resistente a Vancomicina
SIRS	Síndrome resposta inflamatória sistêmica

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Falência do controle da infecção em pacientes com MRSA ou hVISA e níveis séricos baixos.....	17
Tabela 2: Determinantes da filtração de drogas durante hemodiálise.....	21

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Número de artigos publicados em inglês com título "vancomicina" de 1995 a 2004.....	14
Figura 2: Relação do MIC da vancomicina com falência ao tratamento em pacientes com infecção por MRSA.....	18



## SUMÁRIO

1	RESUMO.....	11
2	INTRODUÇÃO.....	13
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
	3.1 ADMINISTRAÇÃO.....	14
	3.2 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA.....	15
	3.3 TOXICIDADE.....	15
	3.4 RESISTÊNCIA BACTERIANA.....	17
	3.5 MONITORIZAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS.....	19
	3.6 VANCOMICINA E INSUFICIÊNCIA RENAL.....	20
	3.7 USO DE ANTIBIÓTICOS NOS PACIENTES CRÍTICOS.....	21
	3.8 USO DE VANCOMICINA NOS OBESOS.....	22
4	OBJETIVOS.....	23
	4.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	23
	4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
6	ARTIGO VERSÃO PORTUGUÊS.....	28
7	ARTIGO VERSÃO INGLÊS.....	38
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
9	ANEXOS.....	49

“Nossos arsenais para combater as bactérias são tão poderosos... que estamos mais ameaçados por eles do que pelos invasores.”

Lewis Thomas

## 1. RESUMO

A vancomicina é um glicopeptídeo amplamente utilizado na prática clínica, especialmente nos pacientes criticamente enfermos. No entanto, nos últimos anos tem ocorrido aumento nas taxas de falência terapêutica da vancomicina. Algumas situações clínicas podem alterar a farmacocinética e farmacodinâmica da vancomicina como a sepse, a insuficiência renal e a hemodiálise. A obtenção do nível sérico é o método mais prático para monitorar o tratamento e pode auxiliar na manutenção da concentração sérica terapêutica do antibiótico e na prevenção de toxicidade.

O objetivo deste trabalho é avaliar a adequação dos níveis séricos de vancomicina através da monitoração sérica do antibiótico. O delineamento do estudo é uma coorte prospectiva e observacional realizada na Unidade de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os pacientes acima de 18 anos que receberam vancomicina por 48 horas ou mais foram analisados. Os grupos analisados foram divididos entre pacientes com e sem o diagnóstico de sepse, com e sem insuficiência renal, nos pacientes que realizaram e ou não terapia renal substitutiva e nos pacientes com e sem o diagnóstico de obesidade. Além disso, foi analisada a adequação no tempo da coleta do nível sérico da droga.

Observamos que as doses utilizadas entre os diferentes grupos variaram de 0,5 g/dia a 3 g/dia e o total de amostras coletadas foi de 289. Considerando o total de amostras, o número de amostras abaixo do esperado, de 15 mg/L, foi de 106 (37%) da amostra. Níveis séricos abaixo de 10 mg/L foram observados em 57 (20%) das coletas. Analisando o momento de cada coleta, considerando adequado as amostras obtidas uma hora antes da administração do antibiótico, verificou-se que apenas 41 (14%) do total as amostras foram obtidas imediatamente antes da dose do antibiótico.

A análise e interpretação dos resultados dependem diretamente da coleta no tempo correto, conseqüentemente os resultados do estudo assim como a interpretação clínica do nível sérico foram prejudicados. Sugerimos maior rigor na coleta sanguínea para este exame uma vez que as coletas não realizadas no vale da dose de vancomicina podem acarretar interpretações equivocadas e levar ao uso errático do antibiótico. Em conclusão, os pacientes incluídos neste estudo foram expostos a doses sub terapêuticas do antibiótico. Monitorar a concentração sérica de vancomicina é recomendada a fim de otimizar o sucesso terapêuticos.

Palavras-chave: vancomicina, MRSA, antibióticos, cuidados intensivos

## ABSTRACT

The vancomycin is a highly used glycopeptide in clinical practice, specially in critically ill patients. However, in the last few years there has been an increase in the vancomycin treatment failure rates. Some clinical situations may cause change to the vancomycin pharmacokinetic and pharmacodynamic such as sepsis, renal failure and hemodialysis. The obtaining of the serum trough concentration level is the most practical method to monitor the treatment and it may help in the maintenance of the antibiotic therapeutic serum concentration and in the prevention of toxicity.

The purpose of the present work is to evaluate the adequacy of vancomycin serum levels through the antibiotic serum monitoring. The study outline is a prospective and observational cohort performed in the Intensive Care Unit at the Porto Alegre Clinical Hospital. All patients above 18 years old who were medicated with vancomycin for 48 hours or more were analyzed. The analyzed groups were divided in patients with and without a sepsis diagnosis, with and without renal failure, in patients who took replacement renal therapy or not and in patients diagnosed obese or not. Besides this, the adequacy at the time of collecting the drug serum level was analyzed.

The administered dose of vancomycin ranged from 0,5 g/day to 3 g/day and the total of the samples collected was of 289. Considering the dosages of serum levels in a total samples, the number of those below the expected level, of 15 mg/L, was of 106 (37%). Serum level samples below 10 mg/L were observed in 57 (20%) of the collections. Analyzing the moment of each collection, considering adequate the obtained samples one hour before the antibiotic administration, we highlight that only in 41 (14%) of the obtained samples were collected in this period of time.

The analysis and interpretation of the results depend directly on the material collection at the correct time. Therefore the study results as well as the clinical interpretation of the serum level were affected. We suggest a better control when the blood is collected for this exam as the collections not performed properly concerning the vancomycin dosage may result in mistaken interpretations which may lead to a wrong use of the antibiotic.

In conclusion, the patients included in this study were exposed to antibiotic subtherapeutic doses. Considering the increased risk of selecting resistant microorganisms, monitoring of serum vancomycin levels is recommended.

Keywords: vancomycin, MRSA, antibiotics, intensive care

---

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde, disponível em [www.decs.bvs.br](http://www.decs.bvs.br)

## 2. INTRODUÇÃO

O uso clínico da vancomicina tem sido utilizado no mundo há mais de 50 anos, mesmo sendo um dos antibióticos mais antigos ainda ocupa uma posição de destaque, em especial, nos pacientes graves internados nas unidades de tratamento intensivo. Embora muito efetivo contra bactérias gram positivas seu uso fora, por muitos anos, preterido em favor de outros antibióticos mais efetivos e menos tóxicos.

Em 1950, o laboratório “Eli Lilly and Company” começou uma intensa investigação por novos antibióticos em decorrência da escassez de opções para o tratamento de infecções por Estafilococos penicilina resistentes. Suas pesquisas tinham como principais objetivos encontrar novas classes de antibióticos mais efetivos contra bactérias gram positivas já resistentes a penicilina, em uso há poucos anos, mas já com um perfil de resistência dos Estafilococos aureus.<sup>1</sup>

Em 1952, o laboratório “Eli Lilly and Company” isolaram a partir da fermentação por bactérias de um membro da família Actinomicetes, *Amycolatopsis orientalis*, uma substância ativa em muitas bactérias gram-positivas incluindo o Estafilococos penicilina resistente. Esta substância foi denominada “Composto 05865”, e também apresentava atividade contra organismos anaeróbios como Clostridium.<sup>2,3</sup> Após o início dos estudos clínicos o composto passou a ser chamado de “Mississippi mud” (Lodo do Mississippi) em virtude do aspecto marrom, com a purificação do composto, a droga começou a receber o nome de vancomicina, originária da palavra “Vanquish”( vencer, superar, conter, dominar) <sup>1</sup>.

Com a difusão do sucesso terapêutico da vancomicina, estudos foram organizados e encaminhados a US-FDA sendo seu uso foi aprovado em 1958.<sup>2</sup> No entanto, nessa mesma época com o advento das novas Penicilinas semi-sintéticas, também aprovadas pelo US-FDA em 1958, e a toxicidade associada à Vancomicina, seu uso manteve-se reservado a casos de pacientes alérgicos aos beta-lactâmicos ou as infecções causadas por organismos resistentes aos novos antibióticos.<sup>1</sup>

Em 1980 dois eventos foram responsáveis pelo aumento expressivo da utilização vancomicina. Primeiro, o surgimento e diagnóstico da enterocolite pseudomembranosa também chamada, na ocasião, de “ileocolite estafilocócica aguda”, causada pelo Clostridium difficile, sensível ao tratamento com vancomicina, com excelente resposta clínica.<sup>3,4</sup> O Clostridium difficile é o agente primário causador da colite pseudomembranosa, mas o Estafilococos aureus foi causa ocasional desta desordem na época do diagnóstico.<sup>5</sup> O segundo evento foi o surgimento de patógenos resistentes como os Estafilococos meticilina resistentes (MRSA) e o Estreptococos Pneumonie Penicilina resistente. Estes dois episódios abriram um espaço maior para o uso da vancomicina. Por causa da crescente resistência dos Estafilococos aureus a penicilina e outros betalactâmicos e, em especial, pelas características próprias da vancomicina, com eficiência bem demonstrada no combate a cepas de MRSA, este antibiótico tornou-se a droga de escolha nessas infecções, e iniciamos uma nova era na história da vancomicina a partir dos anos 80 .<sup>1</sup>

O número de publicações recentes sobre a vancomicina reflete o aumento significativo do seu uso nos últimos 30 anos e o interesse do meio científico em compreender melhor as suas indicações e principalmente o uso correto

desse importante antibiótico no arsenal terapêutico antimicrobiano nos dias de hoje. A evolução no número de artigos publicados sobre a vancomicina pode ser observado na figura 1.<sup>1</sup>

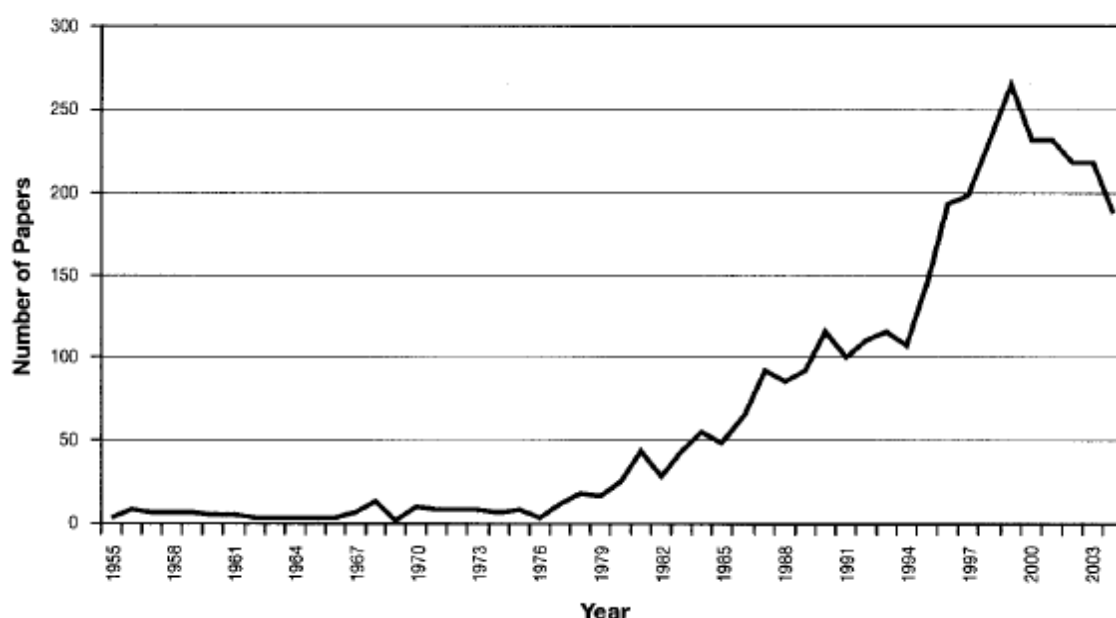


Figura 1. Número de artigos publicados em Inglês com título "Vancomicina" de 1995 a 2004.

Fonte: Levine<sup>1</sup>

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1. ADMINISTRAÇÃO

A vancomicina é um antibiótico especialmente disponível para uso parenteral devendo ser administrada por via intravenosa. É recomendado que o tempo de infusão acima de 1 hora, com diluição em solução fisiológica ou glicosada no volume de 100-250 ml, concentração máxima de 5 mg/ml. As doses recomendadas são de 15-20 mg/Kg/dose baseados no peso atual do paciente, administradas a cada 8-12 horas para aqueles com função renal normal e, considerando, infecções por *Estafilococos aureus* com um MIC < 1mg/L.<sup>6</sup>

Nos pacientes criticamente enfermos sugere-se uma dose inicial de 25-30 mg/Kg/dose com objetivo de atingir níveis terapêuticos mais rapidamente. Nestes casos quando a dose inicial é alta, não exceder 2g por dose, recomenda-se que o tempo de infusão superior, entre 1.5 a 2 horas.<sup>6</sup>

Regimes de infusão contínua têm sido sugeridos por vários autores nos últimos anos, mas ainda não há evidências significativas de sua utilidade até o presente momento. Os trabalhos que utilizaram esse esquema de tratamento não demonstraram diferenças nos desfechos dos pacientes comparados com o tratamento convencional de doses intermitentes.<sup>6</sup> James et al<sup>7</sup> não encontraram diferenças entre as duas formas de infusão quando mensuraram atividade bactericida *in vitro*, entretanto a capacidade de manter títulos de atividade bactericida foi maior com a infusão contínua da droga.

Da mesma forma Wysocki et al<sup>8</sup> acompanharam 160 pacientes com infecção *Estafilocócica* comparando a infusão contínua com a administração intermitente da droga e não encontraram diferenças nos desfechos.

### 3.2. FARMACOCINÉTICA E FARMOCODINÂMICA

A absorção da vancomicina quando administrada via oral é limitada, o uso terapêutico é restrito a administração intravenosa. O volume de distribuição do antibiótico é de 0.4-1 L/Kg.<sup>6</sup> Em pacientes com função renal normal, a meia vida de distribuição, meia vida  $\alpha$ , é de aproximadamente 30 minutos a 1 hora, e a meia vida de eliminação, meia vida  $\beta$ , de 6 a 12 horas. O grau de ligação a proteínas varia de 50%-55%.<sup>6</sup>

A penetração tecidual da vancomicina é variável e pode ser afetada pelo estado inflamatório do paciente e sitio da infecção. Por exemplo, a presença de meningite altera a concentração da droga no líquido cérebro-espinhal de 0-4 mg/L na ausência de inflamação para 6.4 a 11.1 mg/L durante processo de infecção e inflamação.<sup>6</sup> A penetração epitelial é significativamente baixa em diabéticos (média de 0.1 mg/L) comparada com pacientes não diabéticos (média 0.3 mg/L).<sup>9</sup> A penetração no tecido pulmonar, do mesmo modo, é bastante variável, de 5% a 41% da concentração sérica do antibiótico.<sup>10,11</sup> No líquido pleural a penetração é limitada, com concentração em torno de 6:1 em relação a concentração sérica.<sup>12</sup>

A vancomicina exibe atividade bactericida tempo dependente contra muitos germes gram-positivos. Entretanto possui atividade bacteristática nos Enterococos.<sup>13</sup> Estudos in-vitro evidenciaram atividade pós-antibiótica de pequena a moderada quantidade em cocos gram positivos.<sup>14</sup> Vários parâmetros têm sido propostos para monitorar as características farmacodinâmicas da vancomicina, incluindo tempo de concentração acima da concentração inibitória mínima ( $T > MIC$ ), a máxima concentração da droga acima da MIC ( $C_{max} > MIC$ ) e a área sob curva acima da MIC ( $AUC/MIC$ ).<sup>6</sup> Alguns estudos têm sugerido que o melhor parâmetro para se avaliar a eficácia da vancomicina é aquele obtido da equação  $AUC/MIC$ .

Moise-Broder et al<sup>15</sup> estudaram o uso da  $AUC/MIC$  como preditor de sucesso clínico e biológico no tratamento de pneumonia associada a ventilação mecânica causada por *Estafilococos aureus* e sugeriram o alvo da  $AUC/MIC$  de 345 para desfecho clínico e  $AUC/MIC$  de 850 para desfecho microbiológico. Para MIC de 1  $\mu g/mL$ , uma  $AUC/MIC$  de aproximadamente 250 pode ser atingida com a prescrição de vancomicina de 1g a cada 12 horas, considerando função renal normal e peso corporal de 80 Kg. No entanto, para o alvo de  $AUC/MIC$  de 850 doses muito elevadas do antibiótico seriam necessárias aumentando, assim, o risco de toxicidade.<sup>6</sup>

Baseados nisso, especialistas defendem a  $AUC/MIC > 400$  como alvo para resposta clínica efetiva. Em razão da dificuldade de se calcular a  $AUC$  devido à necessidade de múltiplas determinações séricas, tem se utilizado o nível sérico como parâmetro mais simples e prático para monitoração do tratamento.

### 3.3. TOXICIDADE

A vancomicina foi considerada um antibiótico muito tóxico e associado à alta incidência de efeitos adversos, especialmente quando foi utilizado pela primeira vez nos anos de 50. Hoje sabemos que muito desta toxicidade se devia a impurezas das primeiras formulações.<sup>1</sup> Os efeitos adversos mais comuns não estão relacionados à concentração sérica e sim a infusão da droga; e incluem tremores, febre e rash.<sup>16</sup>

Febre e rash ocorrem em 1% a 3% dos pacientes, flebite afeta 13% dos pacientes e necessita descontinuação da terapia em 2% dos casos.<sup>1</sup> A Síndrome do “homem vermelho” pode estar associada a liberação histamínica e manifesta-se com eritema, prurido, hipotensão e angioedema de face, pescoço e dorso, sendo mais comum devido a infusão rápida da droga (>500 mg em tempo inferior a 30 minutos).<sup>1,6,16</sup> Neutropenia ocorre em 2% dos pacientes e, também é reversível.<sup>17</sup>

Estudos recentes têm sugerido que a vancomicina tem pouco potencial para nefrotoxicidade ou ototoxicidade quando usada em doses convencionais adequadas (exemplo 1g a cada 12 horas ou 15mg/kg a cada 12 horas) a não ser que esteja sendo usada concomitantemente com outras drogas nefrotóxicas.<sup>18,19</sup> Ototoxicidade, usualmente é acompanhada da presença de zumbido e foi observada em pacientes com insuficiência renal crônica. Estes problemas foram relatados mais freqüentemente associados às antigas preparações da droga.<sup>1</sup> Traber et al relataram presença de zumbido e perda de audição após sete dias do início de vancomicina em pacientes que recebiam concomitantemente outras drogas ototóxicas.<sup>20</sup> Estudos subseqüentes indicaram que vancomicina induzindo ototoxicidade é uma ocorrência infreqüente e controversa.<sup>21,22</sup>

Nefrotoxicidade é infreqüente (5% dos pacientes), reversível e possivelmente potencializada pelo uso concomitante de outras drogas como os aminoglicosídeos. . O risco de nefrotoxicidade atribuído a vancomicina quando em monoterapia pode variar de 0% a 17%, já quando administrada com aminoglicosídeo varia de 7% a 35%.<sup>17</sup> Longos cursos de tratamento, níveis séricos de vale elevados (30-65 mg/L) e idade são os principais fatores de risco para indução de nefrotoxicidade com vancomicina.<sup>17</sup> Rybak et al encontraram a presença de nefrotoxicidade de 6 (seis) a 7 (sete) vezes mais comum quando a vancomicina fora administrada com aminoglicosídeo comparada a vancomicina em monoterapia. Além disso, administração por mais de 21 dias foi fator de risco adicional para o desenvolvimento de toxicidade renal.<sup>18</sup> Entretanto, a definição de nefrotoxicidade na literatura é bastante variável, fato que dificulta a quantificação e comparação dos efeitos adversos.

Jeffres et al<sup>23</sup> conduziram estudo prospectivo investigando a presença de nefrotoxicidade em 94 pacientes , definindo como nefrotoxicidade como aumento de 50% ou de 0.5 mg/dL da creatinina basal durante a administração do antibiótico e concluíram que 42.6% dos pacientes atingiram critérios de nefrotoxicidade. Além disso, os pacientes deste estudo foram estratificados de acordo com os seus níveis séricos, vale <15 mg/L (n=43) e vale >15 mg/L (n=51). A nefrotoxicidade ocorreu mais freqüentemente nos pacientes com níveis séricos de vale mais elevados (68% versus 41%; p=0.01) e naqueles pacientes que receberam terapia por tempo mais prolongado, acima de 14 dias (45% versus 20.%, p=0.011). Lodise et al<sup>24</sup> usando os mesmos critérios de nefrotoxicidade, observaram a incidência de nefrotoxicidade com a utilização de doses elevadas de vancomicina e com uso de linezolida. Os pacientes que receberam vancomicina, >4 g/dia, apresentaram nefrotoxicidade em aproximadamente de 35%, aqueles que receberam vancomicina na dose <4 g/dia 11% e o uso isolado de linezolida em apenas 7%, observando-se uma diferença significativa entre os diversos grupos, evidenciando que uma dose elevada de vancomicina pode estar associada a um aumento da nefrotoxicidade. O exato mecanismo e a incidência de nefrotoxicidade pela vancomicina têm sido investigado em animais e humanos. Estudos adicionais são necessários para definir o potencial nefrotóxico, especialmente porque os estudos disponíveis apresentam amostras pequenas, delineamento retrospectivo e a presença de inúmeros fatores de confusão.<sup>6</sup>



Altas doses de vancomicina têm sido administradas com objetivo de atingir níveis séricos propostos pelos consensos recomendados pela IDSA baseadas nas opiniões de especialistas e nos parâmetros farmacológicos, porém sem validação clínica.<sup>25</sup> A definição dos fatores de risco e da incidência de toxicidade com altas doses são de extrema importância para avaliar o uso da vancomicina, assim como agentes alternativos para tratamento de pacientes infectados com MRSA.<sup>25</sup>

### 3.4. RESISTÊNCIA BACTERIANA

O sucesso terapêutico pode não ser garantido mesmo quando a suscetibilidade in vitro é favorável. A resistência aos antibióticos é, certamente, um forte preditor de falência ao tratamento antibacteriano, mas muitos outros fatores podem contribuir para a falha terapêutica da vancomicina.<sup>10</sup> A emergência de cepas GISA e VISA isoladas entre pacientes com infecção grave estão associados a altas taxas de falha terapêutica assim como as bacteremias prolongadas e os baixos níveis séricos de vancomicina. A tabela 1 mostra a falência dos tratamentos em pacientes com infecções por hVISA e baixos níveis séricos de vancomicina.<sup>26</sup>

Tabela 1: Falência do controle da infecção em pacientes com MRSA ou hVISA e níveis séricos baixos

Falência clínica	Bacteremia hVISA	Bacteremia MRSA
Falência tratamento, Nº episódios/total casos Bacteremia (%)	5/5(100)	1/48(2,1)
Duração bacteremia, média, dias	39	6,4
Baixos NS vale de vancomicina Nº episódios/total de bacteremia (%)	5/5(100)	11/36(31)

Nota: Níveis séricos de vancomicina < 10 µg/mL nos primeiros 7 dias de tratamento foram definidos com baixos.

Fonte: Charles PG<sup>26</sup>.

Desde 1990 têm sido descritas cepas vancomicina resistentes especialmente nos pacientes com exposição prévia à droga.<sup>27</sup> Os VRE foram demonstrados na Europa em 1986 e nos Estados Unidos em 1987.<sup>1</sup> Cepas de Enterococos têm mostrado tolerância a vancomicina através de seis padrões de resistência conhecidos e designados de "VanA" até "VanG".<sup>28</sup> Estes múltiplos genes são responsáveis pela apresentação de diferentes fenótipos.

No entanto, a resistência é reproduzida através de dois padrões de apresentação associados à alteração do complexo D-alanil-D-alanina, alvo do acoplamento da vancomicina nos polímeros de peptidoglicanos da parede celular da bactéria. Nos organismos vancomicina resistentes, este complexo é alterado para D-alanil-D-lactato (VanA, VanB e VanD) ou D-alanil-D-serina (VanC, VanE e VanG). A alteração dos alvos de ligação reduz a afinidade da parede celular bacteriana pela molécula de vancomicina, resultando no aumento da MIC.<sup>1</sup>

Nos *Estafilococos aureus*, a primeira redução de suscetibilidade a vancomicina foi relatada no Japão em 1997 e posteriormente outras cepas foram reportadas nos Estados Unidos.<sup>1, 29</sup> Os organismos isolados foram denominados VISA e o MIC foi de 4-8 µg/mL. Essa resistência foi causada por alterações no complexo D-alanil-Dalanila, e não devido transferência de material genético dos *Enterococos*<sup>1</sup>, entretanto, a transferência de resistência do *Enterococos* para *Estafilococos* fora demonstrada *in vitro* em 1992.<sup>30</sup> As cepas mais comuns de MRSA são hVISA, porém, não existem métodos padronizados de identificação dessas cepas, o que acarreta dificuldade na interpretação de resultados nos diversos estudos. Apesar disso, muitas publicações indicam que a vancomicina não é efetiva no tratamento de cepas hVISA.<sup>1</sup>

Lodise et al<sup>31</sup> estudaram a relação entre o MIC de vancomicina e falência ao tratamento. As análises dos dados encontraram como ponto de corte a presença de vancomicina com MIC acima de 1.5 µg/mL associados a aumento na probabilidade de falência do tratamento. Pacientes apresentando infecção por MRSA e com MIC de vancomicina acima de 1.5 µg/mL tinham aumento 2.4 vezes do risco de falência comparada com pacientes com vancomicina MIC menor de 1 µg/mL (36.4% versus 15.4% respectivamente; p = 0.049).

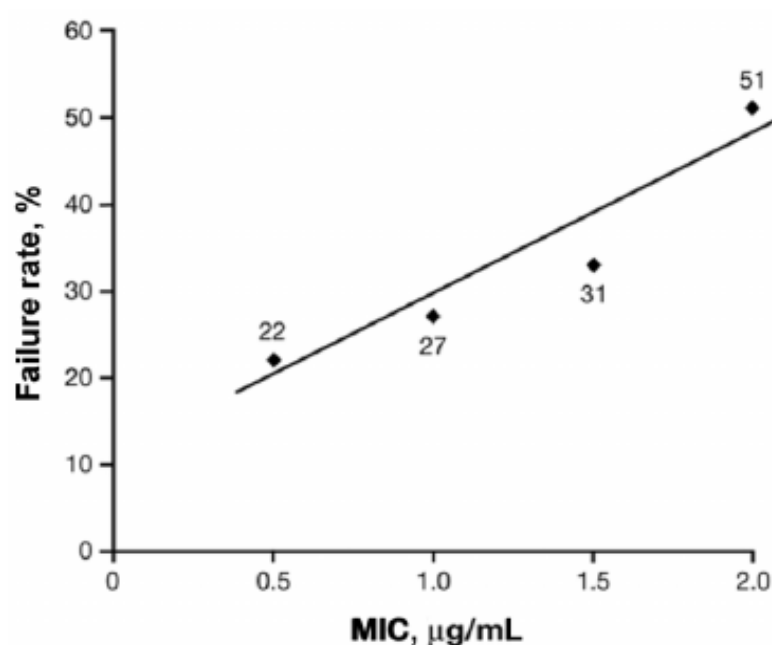


Figura 2: Relação do MIC da vancomicina com falência ao tratamento em pacientes com infecções por MRSA. Adaptado de Moise-Broder et al.<sup>15</sup>

A probabilidade de atingir o alvo da AUC/MIC de 400, com as doses preconizadas é de 100% para MIC de vancomicina de 0,5 µg/mL e 0% para MIC de 2 µg/mL mesmo com o uso de doses com estratégias agressivas de tratamento.<sup>32</sup>

Em 2006 foi proposto uma mudança nos valores de MIC para definir a susceptibilidade do *Estafilococos aureus* à vancomicina. O limite sugerido pela CLSI diminuiu o ponto de corte para definir a susceptibilidade e resistência. Com isso, o MIC da vancomicina passou a ser definido da seguinte forma:

- de  $\leq 4$  para  $\leq 2$  µg/ml para os *Estafilococos aureus* susceptíveis a vancomicina– VSSA
- de 8-16 µg/dl para 4-8 µg/ml para susceptibilidade intermediária a vancomicina – VISA ou GISA
- de  $\geq 32$  para  $\geq 16$  µg/ml para os resistentes a vancomicina - VRSA

Esta decisão foi devido à observação de menor sucesso no controle das infecções por *Estafilococcus aureus* com MIC  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ <sup>15,33</sup> e a elevada mortalidade associada à bacteremia por MRSA com o uso de vancomicina em cepas de *Estafilococcus* com MIC  $> 1\mu\text{g/mL}$ .<sup>34</sup> O MIC entre de 1 – 2  $\mu\text{g/mL}$  encontram-se os *Estafilococcus aureus* heterorresistentes a vancomicina – hVISA.

Os níveis de vale  $< 10\text{mg/L}$  não são efetivos no controle da infecção e tem potencial da emergência de cepas mais resistentes dos *Estafilococcus aureus*.<sup>6</sup> É sugerido que os níveis de vale da vancomicina devem estar acima de  $>10\text{mg/L}$  para serem efetivos e diminuir a seleção de cepas resistentes. Nas infecções graves como endocardite, osteomielite e pneumonia hospitalar os níveis de vale devem estar entre 15 e  $20\text{mg/L}$ .<sup>6</sup> No entanto, o suporte clínico para manutenção de NS elevados são limitados. Um vale  $\geq 15 \text{ mg/L}$  não está claramente associado a melhora no desfecho durante mortalidade ou bacteremia.<sup>31,32,36</sup>

Nos últimos anos, novos antibióticos anti-MRSA como linezolida, tigeciclina e daptomicina têm sido desenvolvidos, porém os custos e a ausência de evidência clínica demonstrando superioridade em relação à vancomicina mantém este antibiótico como primeira escolha na suspeita ou no diagnóstico de infecções por MRSA.<sup>35</sup> Entretanto, a falência ao tratamento com vancomicina não é incomum, mesmo com cepas MRSA suscetíveis.<sup>34</sup> Cepas com vancomicina MIC  $> 2 \mu\text{g/mL}$  (VISA ou VRSA) um antibiótico alternativo a vancomicina deveria ser usado.<sup>32</sup>

### 3.5. MONITORIZAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS

A mensuração dos níveis séricos de vancomicina pode auxiliar na prevenção da toxicidade e na manutenção adequada da concentração sérica terapêutica. A coleta do nível sérico de vale é o método mais prático de monitorar a concentração do antibiótico e deve ser obtido imediatamente antes da dose do estado de estabilidade do antibiótico, ou seja, anterior a quarta ou quinta dose da vancomicina. A monitorização do pico do antibiótico não é recomendado.<sup>6</sup>

Entretanto, não há estudos relatando concentração sérica da vancomicina com o desfecho clínico.<sup>1</sup> Hydayat et al<sup>36</sup> e Lodise et al<sup>31</sup> não relacionaram sucesso terapêutico com a obtenção de níveis séricos de vancomicina acima de  $15 \text{ mg/L}$ .

O uso apropriado da vancomicina baseado nas suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, na suscetibilidade dos *Estafilococcus aureus* e *Streptococcus* (MIC  $< 1 \mu\text{g/mL}$ ) é a administração intermitente na dose de  $1\text{g}$  a cada 12 horas.<sup>6</sup> No entanto, não existem dados indicando tolerância ou segurança na manutenção de níveis séricos mais elevados indicados para durante o tratamento em algumas situações clínicas como sepse, endocardite, meningite, pneumonia em pacientes criticamente enfermos.<sup>6</sup>

Devido a falta de consenso, muitos médicos optam pelo uso de normogramas sem mensuração de níveis séricos de vancomicina, outros escolhem tratamentos individualizados com a coleta de níveis séricos.<sup>1</sup> O uso de normogramas é um método alternativo para prescrição médica, entretanto, a maioria não provaram efetividade clínica.<sup>6</sup>

Ribak et al<sup>6</sup> recomendam a manutenção dos níveis séricos acima de 10 mg/dL afim de evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana. Para patógenos com MIC de 1 µg/mL, a concentração sérica vale mínima deve ser de pelo menos 15 mg/L para gerar AUC/MIC de 400.

O aparecimento de hVISA produziu questionamentos sobre o uso corrente de normogramas. A manutenção de níveis séricos inadequados durante o tratamento com vancomicina estão diretamente relacionados à emergência de cepas hVISA.<sup>37</sup>

A monitorização dos níveis séricos está indicada em pacientes recebendo doses elevadas de vancomicina, curso prolongado da terapia (mais de 3-5 dias de uso), presença de risco de nefrotoxicidade (uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas), de obesidade ou instabilidade hemodinâmica. A frequência de monitoramento é variável. Para cursos de antibiótico de curta duração com doses baixas da droga em pacientes com função renal normal e não obesos não é recomendado, já para cursos prolongados (3-5 dias) ao menos um nível sérico de vale é necessário e repetido quando necessário. A monitoração semanal é recomendada para pacientes estáveis hemodinamicamente. Nos pacientes graves, especialmente naqueles internados na Unidade de Tratamento Intensivo com perda de função renal e hemodinamicamente instáveis necessitam de dosagens mais frequentes.<sup>6</sup>

Outra dificuldade clínica com a coleta dos níveis séricos de vancomicina é o momento da coleta sanguínea o que pode influenciar na interpretação dos resultados.<sup>38</sup> Não existem dados na literatura que suportem as diversas indicações da coleta do nível sérico, sendo os critérios clínicos individuais guias imprescindíveis para decisão quanto a frequência de monitoramento do nível sérico.<sup>6</sup>

### **3.6. VANCOMICINA E INSUFICIÊNCIA RENAL**

A vancomicina é um excelente exemplo das significativas diferenças na meia-vida e na depuração entre os pacientes com insuficiência renal e naqueles submetidos aos diferentes tipos de diálise. Nos pacientes com função renal normal para atingir alvos de AUC/MIC de 400 podem ser necessários doses de até 3 a 4 g/dia de vancomicina.<sup>32</sup> A filtração glomerular é responsável pela excreção de até oitenta por cento da vancomicina sérica.

No entanto, na insuficiência renal avançada a meia-vida  $\beta$  da vancomicina pode passar para 150-250 horas.<sup>39</sup> Por outro lado, a depuração da vancomicina nos pacientes com insuficiência renal aguda realizando terapia renal substitutiva contínua encontra-se significativamente elevada.<sup>40,41</sup>

Nos pacientes em hemodiálise, o uso da vancomicina tem sofrido modificações motivadas principalmente pela mudança no perfil de sensibilidade bacteriano, monitoração dos níveis séricos, avanços tecnológicos (exemplo filtros de alto fluxo), frequência e duração da terapia dialítica. As diferentes modalidades de hemodiálise, por exemplo: hemodiálise contínua, hemofiltração contínua, hemodiafiltração contínua, hemodiálise diária estendida podem alterar de forma significativa os níveis séricos de vancomicina, comprometendo a eficácia da terapia.<sup>42,43</sup>

Além disso, a tecnologia dos filtros de hemodiálise está em constante evolução. A utilização de membranas de alto fluxo podem remover substâncias de alto peso molecular como a vancomicina, uma molécula de 1500 Da<sup>44</sup>, diferentemente das membranas de baixo fluxo (ex.<sup>o</sup> Celulose) que não removiam a droga durante a hemodiálise intermitente ou convencional.<sup>45,46</sup>

Portanto, atualmente os filtros de alto fluxo podem alterar a distribuição e a disponibilidade deste antibiótico no organismo. Foote et al<sup>47</sup> relataram uma redução de 46% no nível sérico de vancomicina durante uma sessão de hemodiálise usando filtro de Polisulfona com alta permeabilidade. Entretanto, após 3-6 horas do final da sessão de diálise, ocorre um aumento variável no nível sérico da droga através da liberação de parte da droga ligada às proteínas plasmáticas. Para muitos autores este rebote é de aproximadamente 16%.<sup>48</sup>

A filtração de diferentes antibióticos pode variar bastante dependendo das características dos antibióticos e da diálise (tabela 2).<sup>49</sup>

Tabela 2. Determinantes da filtração de drogas durante hemodiálise

Característica das drogas	Características da HD	Outras
Peso molecular	Membrana do filtro	Perfusão tecidual
Ligação com proteínas	Tamanho dos poros	Acidose/alcalose
Hidrofilia	Superfície do filtro	Eliminação extra-renal
Eliminação renal	Fluxo de sangue	
	Ultrafiltração	
	Pós-diluição/pré-diluição	

Fonte: Böhler J.<sup>48</sup>

A insuficiência renal aguda com necessidade de hemodiálise nos pacientes internados em Unidades de Tratamento Intensivo é de 6 a 30%, com uma mortalidade em torno de 60%.<sup>49</sup> Para otimizar o tratamento das infecções nestes pacientes necessitamos ajuste adequado das drogas antimicrobianas, especialmente naqueles com insuficiência renal aguda em terapia renal substitutiva. O uso racional da terapia antimicrobiana nos pacientes com insuficiência renal deve considerar os princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos das drogas, o estado clínico do paciente e a modalidade de diálise.

### 3.7. USO DE ANTIBIÓTICOS NOS PACIENTES CRÍTICOS

Pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva apresentam alta prevalência de infecção e estratégias de ajuste nos antibióticos para o controle da doença são motivos de constante estudo para o aperfeiçoamento na prescrição médica. As múltiplas complicações e comorbidades nos pacientes criticamente enfermos apresentam grande impacto nos parâmetros farmacocinéticos. Os mais importantes parâmetros farmacocinéticos afetados são o volume de distribuição e a depuração dos medicamentos usados.<sup>50</sup>

O *Estafilococos aureus* é um dos patógenos mais comumente encontrado como causa de infecção em UTI, assim, a vancomicina é freqüentemente utilizada nestes pacientes.<sup>51</sup> Entretanto, existem estudos limitados sobre os padrões farmacocinéticos desta droga neste grupo particular de pacientes.

Devido a modificações farmacocinéticas relacionada aos pacientes críticos, altas doses do antibiótico podem ser necessárias até mesmo na presença de MIC com valores típicos de microorganismos suscetíveis.<sup>52</sup> Garcia et al<sup>51</sup> analisaram o perfil farmacocinético e farmacodinâmico da vancomicina em pacientes internados em UTI e reportaram a necessidade do uso de 3 a 4 g de vancomicina por dia para atingir o alvo terapêutico da AUC/MIC de 400 com MIC de 1 µg/mL. Para cepas GISA ou VISA, doses de 5 g/dia acarretaram probabilidade de 80% em atingir o mesmo alvo.

O uso de doses padrão de vancomicina freqüentemente estão associadas com níveis séricos baixos, acarretando risco de até 33% dos pacientes não apresentarem o alvo terapêutico desejado, através da simulação de Monte Carlo.<sup>51</sup> Roberts et al<sup>53</sup> relataram que a administração contínua de vancomicina atingiu níveis terapêuticos mais rápidos e consistentes comparadas a administração em bolus intermitente, entretanto os benefícios clínicos não mostraram-se conclusivos.

Rello et al<sup>54</sup> relataram redução na mortalidade entre pacientes recebendo vancomicina em infusão contínua (25% versus 55%; P=0.03). Os estudos sobre o regime de utilização da vancomicina, especialmente nos pacientes internados em UTI, ainda não apresentaram resultados conclusivos sobre qual o melhor regime terapêutico para esses pacientes.

As infecções e suas complicações permanecem como uma das principais causas de óbito hospitalar. O status inflamatório presentes na sepse e na SIRS, a insuficiência renal aguda e as mudanças patofisiológicas evidenciadas nesta população de pacientes podem estar associadas à crescente resistência bacteriana, as altas doses necessárias para atingir o alvo terapêutico, baixos níveis terapêuticos dos antimicrobianos e altas taxas de falência terapêutica associada a alta mortalidade.

### **3.8. USO DE VANCOMICINA EM OBESOS**

O Brasil tem cerca de 18 milhões de pessoas consideradas obesas, somando o total de indivíduos acima do peso, o montante chega a 70 milhões; o dobro de há três décadas.<sup>55</sup> Existe uma escassez de estudos avaliando o perfil farmacocinético e farmacodinâmico de muitos antimicrobianos nos pacientes obesos.<sup>56</sup>

Como mencionado anteriormente, as doses de vancomicina são baseadas no peso corporal atual do paciente. Apesar disto, muitos pacientes continuam recebendo doses fixas de 2 g vancomicina/dia divididas em duas doses. Hall et al<sup>57</sup> encontraram, conforme índice de massa corporal (IMC), uso dessas doses fixas em 82% dos pacientes abaixo do peso ideal, 90% nos pacientes com peso normal, 86% nos pacientes com sobrepeso e 91% nos pacientes obesos. Apenas 1% dos pacientes com sobrepeso e 0,6% dos obesos receberam doses de 15 mg/Kg/dose como recomendado. Além disso, somente 3,5% dos obesos tiveram suas doses corrigidas.

Bauer et al<sup>58</sup> concluíram que doses de 30 mg/Kg/dose baseado no peso corporal atual podem ser necessárias para pacientes obesos e sugere intervalos mais curtos de administração de vancomicina com objetivo de atingir níveis terapêuticos e concentração sérica adequada. O uso de doses sub terapêuticas nos pacientes com sobrepeso ou obesidade além de propiciar falência terapêutica, podem contribuir para o desenvolvimento de cepas resistentes.

#### **4. OBJETIVOS**

- **OBJETIVO PRINCIPAL**

Avaliar a adequação dos níveis séricos de vancomicina.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Comparar as doses e os níveis séricos de vancomicina nos pacientes criticamente enfermos, com e sem insuficiência renal, nos pacientes realizando terapia renal substitutiva e nos obesos;
- Verificar a adequação da coleta do nível sérico da vancomicina.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levine DP. Vancomycin: A history. *Clin Infect Dis* 2006; 42(suppl 1): S5-S12.
2. Anderson RCGR, Higgins HM Jr, Pettinga CD. Symposium: how a drug is born. *Cincinnati J Med* 1961; 42:49-60
3. Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR, Ross GT, Wellman WE. Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic, vancomycin. *Mayo Clin Proc* 1956; 31:564-82
4. Geraci JE. Vancomycin. *Mayo Clin Proc* 1977;52:631-4
5. Gravet A, Rondeau M, Harf-Monteil C, et al. Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and biocomponent toxin LukE-LukD. *J Clin Microbiol* 1999;37:4012-9
6. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Disease Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66:82-96.
7. James JK, Palmer SM, Levine DP et al. Comparasion of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:696-700
8. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45:2460-7
9. Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T et al. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50:1372-5.
10. Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis.* 2006;42(suppl 1):S51-7.
11. Ribak MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(suppl 1):S35-9
12. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother.* 1996; 38:865-9
13. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 589-596
14. Knudsen JD, Fursted K, Raber S, et al. Pharmacodynamics of glycopeptides in the mouse peritonitis model of *Streptococcus pneumoniae* or *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob agents Chemother* 2000; 44:1247-1254.
15. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM et AL. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:1700-5
16. Darko W, Medicis JJ, Smith A. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy.*2003;23:643-50



17. Farber BF, Moellering RC Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:138-41
18. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC et al. Nephrotoxicity of vancomycin alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25:679-87.
19. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J et al. Larger vancomycin doses ( $\geq 4$  grams/day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52:1330-6.
20. Traber PG, Levine DP. Vancomycin ototoxicity in patient with normal renal function. *Ann Intern Med* 1981;95:458-60
21. Brummett RE, Fox KE. Vancomycin and erythromycin-induced hearing loss in human. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33 791-6
22. Brummett RE. Ototoxicity of Vancomycin and analogues. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:821-8
23. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA et al. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia. *Clin Ther.* 2007;29:1107-15
24. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J et al. Larger vancomycin doses ( $\geq 4$  grams/day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52:1330-6.
25. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD et al. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity: Grave concern or death by character assassination? *The American Journal of Medicine.* 2010; 123:182e1-182e7
26. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis* 2004; 38:448-51
27. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2001;1:147-55
28. Depardieu F, Bonora MG, Reynolds PE, Courvalin P. The vanG glycopeptides resistance operon from *Enterococcus faecalis* revisited. *Mol Microbiol* 2003;50:931-48
29. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Reduced susceptibility of Staphylococcus aureus to vancomycin-Japan, 1996. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1997; 46:624-6
30. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to Staphylococcus aureus. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 72:195-8
31. Lodise TP, Graves J, Graffunder E et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3315-20
32. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Disease Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus infectious in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2011; 52:1-38
33. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin interpretive criteria for Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1208-15.
34. Soriano A, Marco F, Martinez JA et al. Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193-200

35. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standart therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006;355:653-65
36. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistance Staphylococcus aureus infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med. 1996;166:2138-44.
37. Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA et al. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in a patients with recurrent bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2006;57:699-704
38. Cunha BA. Vancomycin revisited: a reappraisal of clinical use. Crit Care Clin. 2008; 24:393-420
39. Dollery C. Vancomycin. Therapeutis Drugs, 2º ed. London: Churchil Livingstone, 1999: V6-V10
40. Joy MS, Matzke GR, Fyre RF, et al. Determinats of Vancomycin clearence by continuous venovenous hemofiltration an continuous venovenous hemodialysis. Am J Kidney Dis 1998; 31(6): 1019-1027
41. Bugge JF. Influence of renal replacement therapy on pharmacokinetics in critically ill patients. Best Practice & Research Clinical anaesthesiology 2004; 18:175-187.
42. Pallota KE, Manley HJ: Vancomycin use in patients requiring hemodialysis: A literature review. Seminars in Dialysis 2008; 21: 63-70.
43. DeSoi CA, Sahm DF, Umans JG: Vancomycin elimination during high-flux hemodialysis: kinetic model and comparison of four membranes . Am J Kidney Dis 1992; 20: 354-360.
44. American Pharmaceutical Partners: Vancomycin Package Insert. Schaumberg, IL, 2003.
45. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF: Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother 1984; 25: 433-437.
46. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. J Am Med Assoc 2005; 294: 813-818.
47. Foote EF, Dreitlein WB, Stewart CA, et al. Pharmacokinetics of Vancomycin when administred during high flux hemodialysis. Clin Nephrol 1998; 50: 51-55.
48. Böhler J, Reetze-Bonorden P, Keller E et al. Rebound of plasma vancomycin levels after haemodialysis with highly permeable membranes. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42:635-639.
49. Boumam CSC. Antimicrobial dosing strategies in critically ill patients with acute kidney injury and high-dose continuous veno-venous hemofiltration. Curr Opin Crit Care 2008; 14: 654-659.
50. Varghese JM, Roberts JÁ, Lipman J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill patients. Curr Opin Anaesthesiol. 2010; 23:472-478
51. Del Mar Fernández de Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. Intensive Care Med. 2006;33:279-85
52. Pea F, Porreca L, Baraldo M et al. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. J Antimicrob Chemother. 2000; 45:329-335
53. Roberts JA, Lipman J, Blot S et al. Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? Curr Opinion in Crit Care. 2008;14:390-96
54. Rello J, Sole-Violan J, As-Borges M et al. Pneumonia casused by oxacilin-resistant staphylococcus aureus treated with glycopeptides. Crit Care Med 2005; 33: 1983-1987.

55. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, dez 2010
56. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1081-91
57. Hall II RG, Payne KD, Bain AM et al. Multicenter evaluation of vancomycin dosing: emphasis on obesity. *The American Journal of Medicina*. 2008;121:515-518
58. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 54:621-25

## 6. ARTIGO – VERSÃO EM PORTUGUÊS

### INTRODUÇÃO

A vancomicina é um antibiótico bactericida do grupo dos glicopeptídeos usado há mais de 50 anos, amplamente utilizado para o tratamento de infecções graves por organismos gram-positivos, incluindo *Estafilococcus aureus* metilicina resistente (MRSA).<sup>1</sup> O aparecimento de cepas resistentes ou com redução na suscetibilidade e o aumento na falência terapêutica é um desafio ao uso terapêutico da vancomicina.

O nível sérico de vale é o método mais prático de monitorar a concentração sérica da vancomicina, no entanto, essa monitoração tem sido motivo de amplo debate.<sup>2</sup> A controvérsia é provocada pela dificuldade de demonstrar que a utilização dos níveis séricos possa prever ou prevenir a toxicidade ou medir a efetividade do tratamento.<sup>3,4</sup>

Não há muitos estudos relatando a associação da concentração sérica da vancomicina e o desfecho clínico.<sup>5</sup> Hydayat et al<sup>6</sup> e Lodise et al<sup>7</sup> não relacionaram sucesso terapêutico com a obtenção de níveis séricos de vancomicina acima de 15 mg/L. Ribak et al<sup>8</sup> recomendam a manutenção dos níveis séricos de vancomicina acima de 10 mg/L afim de evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana e nos pacientes criticamente enfermos sugerem manter níveis séricos mais elevados, entre 15-20 mg/L.

Vários fatores podem interferir na concentração sérica da vancomicina como: o estado inflamatório do paciente crítico, a insuficiência renal, as formas de terapia renal substitutiva e a obesidade.<sup>9,10,11</sup> Além disso, o momento da coleta sanguínea é crucial e pode influenciar diretamente a interpretação dos resultados.<sup>12</sup> A coleta do nível sérico de vale deve ser obtida imediatamente antes da dose seguinte, após o estado de estabilidade farmacocinética do antibiótico no organismo do paciente, ou seja, depois da quarta ou quinta dose da vancomicina. A monitoração é recomendada durante o tratamento de infecções graves, na presença de insuficiência renal ou obesidade.<sup>4</sup>

A vancomicina é um excelente exemplo dessas variações na concentração sérica e um dos antibióticos mais utilizados no meio hospitalar, especialmente nas Unidades de Tratamento Intensivo; sendo o tratamento de escolha para infecções por MRSA. As infecções são comuns no ambiente hospitalar e uma das principais causas de óbito, especialmente em UTI. Logo necessitamos controles rígidos no uso dos principais antimicrobianos assim como adequação do monitoramento do nível sérico, quando possível, a fim de evitar o surgimento de cepas resistentes e aumentar a probabilidade de sucesso terapêutico.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a adequação dos níveis de vancomicina através da monitoração sérica do vale e comparar as doses utilizadas e os níveis séricos de vancomicina entre os pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva com diagnósticos de sepse, insuficiência renal, obesidade e naqueles realizando terapia renal substitutiva.

## MATERIAL E MÉTODOS

### *Delineamento*

Esta é uma Coorte prospectiva, observacional, conduzida na Unidade de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. O hospital é uma instituição universitária com total de 661 leitos de internação e 39 leitos nas unidades de tratamento intensivo.

A comissão de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre aprovou o protocolo do estudo. O consentimento informado do paciente não foi necessário por ser um estudo observacional, sem interferência na terapêutica e rotina clínica do atendimento do paciente.

### *Seleção de pacientes*

Todos os pacientes maiores de 18 anos tratados com vancomicina (Novamicin® laboratório Novafarma) por mais de 48 horas e internados nas UTI foram selecionados para o estudo. Os fatores de exclusão foram: mortalidade nas primeiras 48 horas de internação na UTI, alta da unidade ou suspensão do antibiótico nas primeiras 48 horas. O período de coleta dos dados estendeu-se do dia 02 agosto de 2010 ao dia 02 de dezembro de 2010. A quantidade de vancomicina utilizada foi medida através da quantidade de frascos de 1 g administrados.

As informações coletas dos pacientes foram diagnóstico, idade, sexo, peso, altura, índice de massa corporal, creatinina, doses de vancomicina administradas, hora precisa da administração do antibiótico, valor e hora da coleta dos níveis séricos.

A insuficiência renal foi caracterizada pela presença de creatinina acima de 1,5 mg/dL ou pela realização de terapia renal substitutiva, hemodiálise intermitente (HDI) ou hemodiálise contínua (HDVVC). A hemodiálise intermitente foi realizada nos pacientes estáveis hemodinamicamente e sem a necessidade de vasopressores e a HDVVC foi realizada nos pacientes com necessidade de drogas vasopressoras. O índice de massa corporal (IMC) acima de 30 Kg/m<sup>2</sup> foi considerado como diagnóstico de obesidade. Pacientes com creatinina acima de 1,5 mg/dL e sem necessidade de terapia renal substitutiva não foram analisados.

O consumo de antibióticos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre é mensurado com dose definida dia (DDD) por 100 pacientes-dia, como recomendado pela classificação de sistemas e DDD índice da *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) versão 2005*.<sup>13</sup>

### *Mensuração dos níveis séricos*

A metodologia utilizada para a medida dos níveis séricos da vancomicina foi através de ensaio homogêneo turbidimétrico de imunoinibição (*Dimension RXL Max, Siemens*). A avaliação das doses utilizadas foi realizada conforme consenso da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (*Infectious Disease Society of America*).<sup>4</sup> A análise da correção do momento da coleta considerou como adequadas aquelas amostras obtidas com antecedência de até uma hora antes da administração da dose seguinte de vancomicina. Como a solicitação de níveis séricos é variável e pode ser mais freqüente especialmente nos pacientes criticamente enfermos, com disfunção renal ou hemodinamicamente instáveis não foram observadas apenas as doses de estabilização da vancomicina e sim todos os níveis solicitados independente do tempo de tratamento.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados e analisados no programa SPSS 18.0. Para a descrição das variáveis numéricas, utilizou-se média e desvio-padrão (DP), e as variáveis categóricas foram descritas sob a forma de proporções. A comparação da dose de vancomicina utilizado e do nível sérico conforme o status de insuficiência renal, hemodiálise, sepse, obesidade foi feita mediante o teste não paramétrico de Mann-Whitney. O teste ANOVA (*One-Way*) foi utilizado para comparação do nível sérico entre os pacientes com sepse que realizaram terapia renal substitutiva contínua versus aqueles que não apresentaram insuficiência renal. O nível de significância estatística empregado foi de 5% para testes bi-caudais.

## RESULTADOS

Durante o período do estudo o total de pacientes que internou na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi de 644, sendo que destes 237 (36,8%) receberam vancomicina em algum momento da internação, o que representou um total de 2.500 frascos de 1g do antibiótico durante o período estudado. De agosto de 2010 a novembro de 2010. A média total do consumo de vancomicina nos leitos clínicos do Hospital e na UTI foi 3,6 (3,06-4,26) e 12,6 (11,1-14,4) DDD por 100 pacientes-dia, respectivamente.

O número de pacientes analisados neste estudo foi de 98 (noventa e oito), destes 48 (49%) do sexo feminino e 50 (51%) do sexo masculino, com idade média  $56 \pm 19$  e cor branca predominante observada em 75 (76%) dos pacientes da amostra. A insuficiência renal foi observada em 54 pacientes (55%) da população estudada. Destes 46 pacientes (47%) necessitaram algum método dialítico. A hemodiálise intermitente foi indicada em 8 (8%) dos pacientes e a hemodiálise venovenosa contínua foi observada em 38 (39%) dos pacientes. O principal motivo da internação em UTI foi sepse, diagnosticada 82 (84%) pacientes. O número de obesos na amostra foi de 25 (26%) dos pacientes, tabela 1.

A dose administrada de vancomicina administrada variou de 0,5 g/dia a 3 g/dia. Na análise entre os diferentes grupos a dose administrada foi significativamente maior entre os pacientes sem diagnóstico de insuficiência renal comparados aos que realizaram terapia renal substitutiva contínua ou intermitente (média 1,71 g/dia vs 1,14 g/dia vs 1,08 g/dia;  $p < 0,001$ ) e nos pacientes obesos comparados aos não obesos (média 1,73 g/dia vs 1,39 g/dia;  $p < 0,001$ ), gráfico 1 e 2, respectivamente. A comparação da mediana dose de vancomicina realizada entre os pacientes com e sem o diagnóstico de sepse não mostrou diferença significativa (média 1,48 g/dia vs 1,57 g/dia;  $p = 0,72$ ), gráfico 3.

Os níveis séricos foram realizados em 85 (87%) dos pacientes da amostra, sendo que em 13 (13%) dos pacientes não foram obtidos nível sérico durante o período de acompanhamento. O total de amostras coletadas foi de 289 com uma média de 28,9 e mediana de 27,5. O mínimo de coletas realizadas por paciente foi de 0 (zero) e máximo de 11 (onze). O tempo mínimo de acompanhamento dos pacientes foi de 3 dias e o máximo de 16 dias.

A média dos níveis séricos mostrou-se significativamente mais elevada quando comparados nos pacientes com sepse aos sem diagnóstico de sepse (média 19,5mg/L vs 14,6 mg/L;  $p < 0,05$ ), gráfico 3. No entanto, o número de amostras entre os pacientes com sepse foi de 261, sendo que destas 88 encontravam-se abaixo de 15 mg/L,

enquanto o total de amostras dos pacientes sem sepse foi de 28, destas 18 abaixo de 15 mg/L. As médias dos níveis séricos não foram diferentes entre pacientes sem insuficiência renal e aqueles que realizaram terapia renal substitutiva (19,2mg/L vs 18,7mg/L;  $p = 0,5$ ) e entre obesos e não obesos (17,9mg/L vs 19,4mg/L;  $p=0,5$ ), gráfico 1 e 2.

Observamos que nos pacientes sem o diagnóstico de insuficiência renal, 49 (40,5%) amostras de vancomicina, de um total de 121 amostras coletadas, encontravam-se abaixo de 15 mg/L. Nos pacientes com insuficiência renal e em terapia renal substitutiva, em 57 (34%) amostras, de um total de 168, observamos que estavam abaixo dos níveis séricos desejados, de 15 mg/L. Nos pacientes que realizavam hemodiálise contínua (38) foram solicitadas 141 dosagens de níveis séricos, destes 46 encontravam-se abaixo de 15 mg/L. Dosagem de nível sérico entre 15-20 mg/L foram encontradas em 23% das amostras coletas tanto entre os pacientes sem insuficiência renal quanto nos pacientes com insuficiência renal, tabela 2.

Considerando as dosagens dos níveis séricos no total de 289 amostras, o número destas que estavam abaixo dos níveis desejados, de 15 mg/L, foi de 106 (37%), gráfico 4. Amostras com nível sérico abaixo de 10 mg/L foram observadas em 57 (20%) das coletas. Níveis acima de 40 mg/L foram encontrados em 12 (4%) amostras coletadas. Analisando o momento da coleta, considerando adequadas as amostras obtidas com antecedência de uma hora da administração do antibiótico, evidenciamos que em apenas 41 (14%) amostras obtidas foram coletadas neste período de tempo.

## DISCUSSÃO

Pacientes admitidos em Unidades de Tratamento Intensivo apresentam altas taxas de infecção. Estratégias de ajustes das doses dos principais antibióticos são úteis para a manutenção dos níveis séricos adequados, com isso o combate e controle dos processos infecciosos dos pacientes internados nessas unidades. Algumas situações clínicas como a sepse, a obesidade e a presença de insuficiência renal, com necessidade ou não, de terapia renal substitutiva, tem alterado a biodisponibilidade de alguns antimicrobianos no organismo.

O consumo de vancomicina varia de acordo com recomendações locais entre os hospitais, no nosso hospital o consumo de vancomicina não se alterou nos últimos anos.<sup>14</sup> Nosso estudo encontrou médias da dose de vancomicina mais elevadas entre pacientes sem insuficiência renal quando comparados aos pacientes que realizaram terapia renal substitutiva e entre pacientes obesos quando comparados os não obesos. Já a comparação da média dos níveis séricos não evidenciou diferença entre esses dois grupos. Quando avaliamos os pacientes com e sem o diagnóstico de sepse não encontramos diferença na dose de vancomicina administrada, mas evidenciamos que a média dos níveis séricos foi superior entre os pacientes com sepse quando comparados aos sem o diagnóstico de sepse. Porém, o número de pacientes sem sepse foi bastante inferior aos com diagnóstico de sepse possivelmente devido a características internas do Centro de Terapia Intensiva estudado.

No entanto, as doses administradas neste estudo não foram superiores a 3 g/dia. Estudos prévios analisaram o perfil farmacocinético e farmacodinâmico da vancomicina em pacientes internados em UTI e relataram a necessidade do uso de 3 a 4 g de vancomicina por dia para atingir alvo terapêutico.<sup>9</sup>

A monitoração dos níveis séricos de vancomicina é uma prática clínica necessária e importante, auxiliando na manutenção de concentrações séricas adequadas deste importante antibiótico. Estudo recente sobre a análise da

farmacocinética e farmacodinâmica da vancomicina em Unidade de Tratamento Intensivo evidenciou através da monitoração sérica de 46 pacientes que o uso de dose padrão de vancomicina acarreta risco de 33% dos pacientes não atingirem o alvo terapêutico recomendado da  $AUC_{24h}/MIC$  através da simulação de Monte Carlo.<sup>9</sup>

Os níveis de vale < 10mg/L não são efetivos no controle da infecção e tem potencial da emergência de cepas resistentes do *Estafilococo aureus*.<sup>4</sup> Nosso estudo identificou que 57 (20%) dos níveis séricos encontravam-se abaixo de 10 mg/L e em 106 (37%) o nível estava abaixo de 15 mg/L, porcentagem superior ao encontrado por Garcia et al<sup>9</sup>. Nas infecções graves, os níveis recomendados de vale devem estar entre 15 e 20mg/L.<sup>4,9</sup> Nesta faixa encontramos apenas 67 (23%) dos níveis séricos coletados.

Neste cenário, falência terapêutica e emergência de resistência têm sido relatadas. Entretanto, não existe consenso para o uso de doses definidas de vancomicina nos pacientes criticamente enfermos, tendo em vista as variáveis farmacocinéticas que ocorrem neste tipo de paciente. Por exemplo, a distribuição da droga no organismo destes pacientes sofre enorme variação, em geral devido à obesidade, edema, sepse, inflamação, etc. Assim, torna-se necessário a avaliação e prescrição individualizada da vancomicina e outros medicamentos neste tipo de paciente, sendo monitorizados através da resposta clínica e principalmente pela monitoração dos níveis séricos.

Entre as formas de terapia renal substitutiva, a hemodiálise veno-venosa contínua representou o principal método dialítico sendo realizada em 38 pacientes (39%) da amostra. Nesta modalidade, o aumento na depuração da vancomicina é substancial e contínuo, o que exige um controle rígido no monitoramento das doses. Somente entre os pacientes em terapia renal contínua foram solicitados 141 (49%) dos níveis coletados. No entanto, mesmo com esta vigilância, 33% dos níveis coletados desses pacientes estavam abaixo de 15 mg/L.

As doses de vancomicina são baseadas no peso corporal atual do paciente. Apesar disto, muitos pacientes continuam recebendo doses fixas de 2 g vancomicina/dia divididas em duas doses. Hall et al<sup>14</sup> encontraram, conforme índice de massa corporal (IMC), uso dessas doses fixas em 91% nos pacientes obesos e, apenas 0,6% dos obesos receberam doses de 15 mg/Kg/dose como recomendado. Bauer et al<sup>12</sup> concluíram que doses de 30 mg/Kg/dose baseado no peso corporal atual podem ser necessárias para pacientes obesos e sugere intervalos mais curtos de administração de vancomicina com objetivo de atingir níveis terapêuticos adequados.

A mensuração dos níveis séricos de vancomicina pode auxiliar na prevenção da toxicidade, no ajuste da prescrição a fim de obter uma concentração terapêutica adequada e evitar o desenvolvimento de resistência. A coleta do nível sérico de vale é o método mais prático de monitorizar a concentração do antibiótico<sup>4</sup>. No entanto, o momento da coleta dos níveis séricos pode influenciar na interpretação dos resultados.<sup>13</sup> Ribak et al<sup>4</sup> recomendam que a coleta sanguínea do nível sérico de vale deve ser obtida imediatamente antes da dose de estabilização da vancomicina. Nossos resultados demonstraram uma grande diversidade do momento da coleta do nível sérico com uma incidência bastante reduzida de coletas realizadas imediatamente antes da dose seguinte do antibiótico. Considerando o total dos níveis séricos solicitados no período apenas 14% as amostras foram obtidas com até uma hora de antecedência da administração da vancomicina. Coletas obtidas fora do vale da droga podem acarretar interpretações equivocadas, especialmente quando nos deparamos com níveis elevados, e condutas inapropriadas na prescrição do antibiótico podem ser tomadas inadvertidamente.

Este estudo permitiu conhecer melhor como é utilização da vancomicina e a monitoração dos níveis séricos na UTI de um Hospital terciário e universitário. Considerando que níveis séricos abaixo de 10 mg/L pode acarretar



falha terapêutica e o surgimento de cepas resistentes, evidenciamos que até 20% das amostras encontravam-se nesta faixa indesejada. Sendo que apenas 23% das coletas encontravam-se no alvo terapêutico.

Na análise do momento das coletas, a grande maioria não obedeceu ao tempo adequado para realização do exame, ou seja, não foram obtidas imediatamente antes da aplicação da droga. Assim, como a interpretação dos resultados depende da coleta no tempo correto, os resultados de coletas não obtidas no vale do antibiótico podem acarretar interpretações equivocadas. No entanto, os níveis séricos encontrados abaixo de 15 mg/L não são influenciados pelo tempo da coleta e representaram 37% da amostra.

É importante a obtenção do nível sérico, especialmente nos pacientes graves, como instrumento para ajuste e otimização da prescrição, evitando níveis sub terapêuticos ou níveis tóxicos. Sugerimos maior rigor no momento da coleta sanguínea.

## **CONCLUSÃO**

Os pacientes incluídos neste estudo foram expostos a doses sub terapêuticas de vancomicina, apresentando risco na seleção de microorganismos resistentes. Por isso, é necessário a monitorização dos níveis séricos deste antibiótico para manutenção de níveis séricos adequados e controle do processo infeccioso. Além disto, devemos manter um controle rigoroso na hora da coleta, motivo de má interpretação dos resultados em um número significativo de pacientes.

## **CONFLITO DE INTERESSE**

Nada a declarar.

Este estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, através do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Brasil (FAMED/UFRGS) e não teve qualquer fonte de financiamento.

Tabela 1: Dados gerais do total de pacientes acompanhados

Variável	Número	Média/ Desvio-padrão
Sexo	Feminino (%)	48 (49,0)
	Masculino (%)	50 (51,0)
Cor	Branco (%)	75 (76,5)
	Preto (%)	23 (23,5)
Sepse, sim	82 (83,7)	
Obesidade, sim (%)	25(25,5)	
Idade	98 (18-88)	56,2 ± 19,4
Peso	98 (30-103)	70,1 ± 15,3
Altura (m)	98 (1,42 - 1,82)	1,6 ± 0,1
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )*	98 (13,3 - 42,9)	26,4 ± 6,2

IMC\* : índice de massa corporal

Tabela 2: estratificação dos níveis séricos entre pacientes sem insuficiência renal (sem IR) e em terapia renal substitutiva (hemodiálise veno-venosa contínua – HDVVC – e hemodiálise intermitente – HDI)

Estratificação dos níveis séricos		Freqüência	Porcentagem	Porcentagem cumulativa
Sem IR	<10	25	20,7	20,7
	10-14,99	24	19,8	40,5
	15-19,99	29	24,0	64,5
	20-29,99	28	23,1	87,6
	30-39,99	10	8,3	95,9
	>=40	5	4,1	100,0
	Total	121	100,0	
HDVVC	<10	26	18,4	18,4
	10-14,99	20	14,2	32,6
	15-19,99	31	22,0	54,6
	20-29,99	46	32,6	87,2
	30-39,99	11	7,8	95,0
	>=40	7	5,0	100,0
	Total	141	100,0	
HDI	<10	6	22,2	22,2
	10-14,99	5	18,5	40,7
	15-19,99	7	25,9	66,7
	20-29,99	8	29,6	96,3
	30-39,99	1	3,7	100,0
	Total	27	100,0	

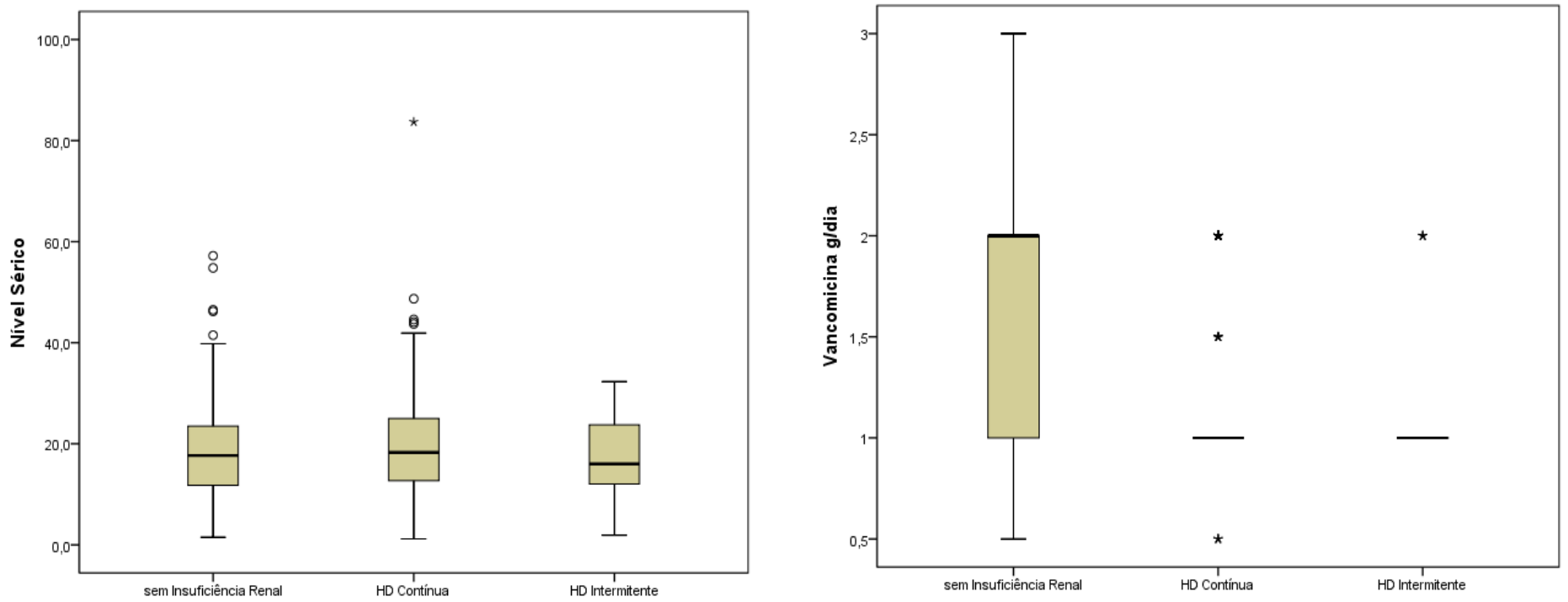


Gráfico 1: comparação das médias dos níveis séricos e das doses de vancomicina entre os pacientes sem insuficiência renal, hemodiálise veno-venosa contínua e hemodiálise intermitente.

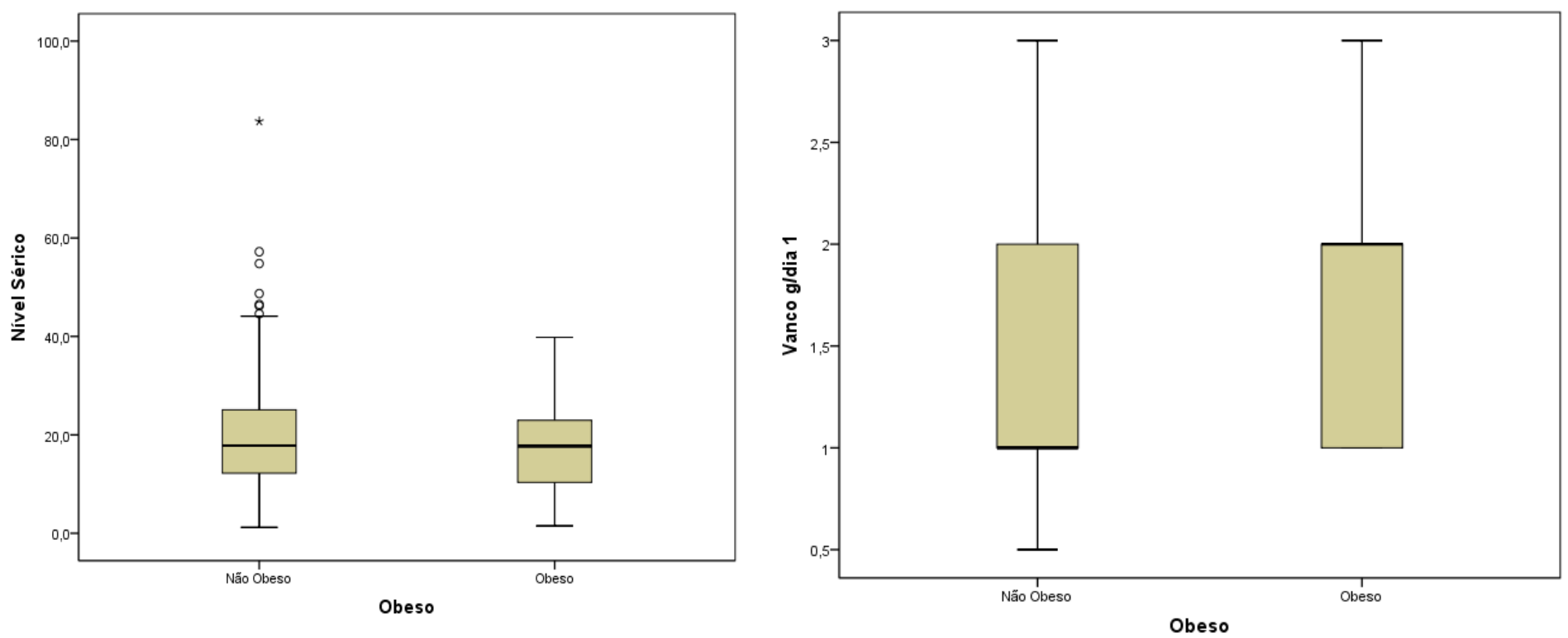


Gráfico 2: comparação das médias dos níveis séricos e das doses de vancomicina entre pacientes com e sem o diagnóstico de obesidade.

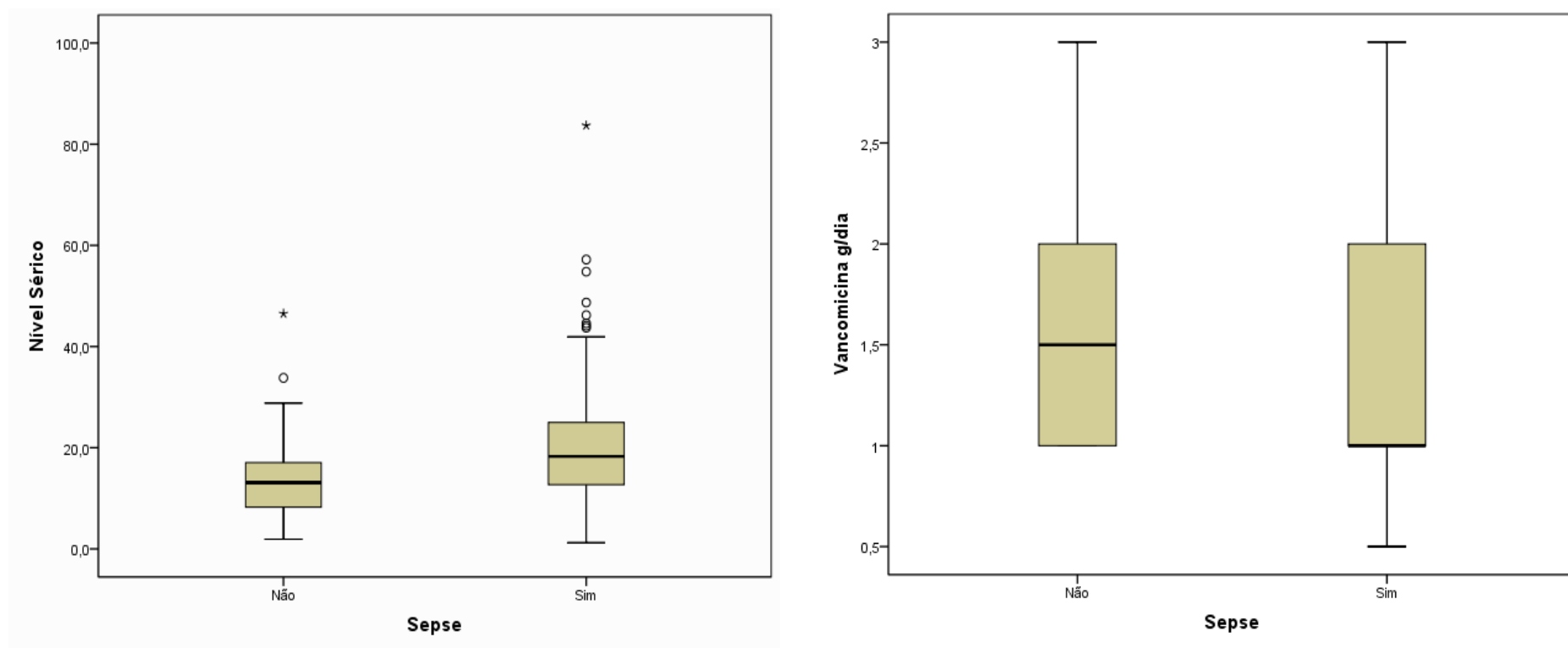


Gráfico 3: comparação das médias dos níveis séricos e das doses administradas de vancomicina entre pacientes com e sem o diagnóstico de sepse.

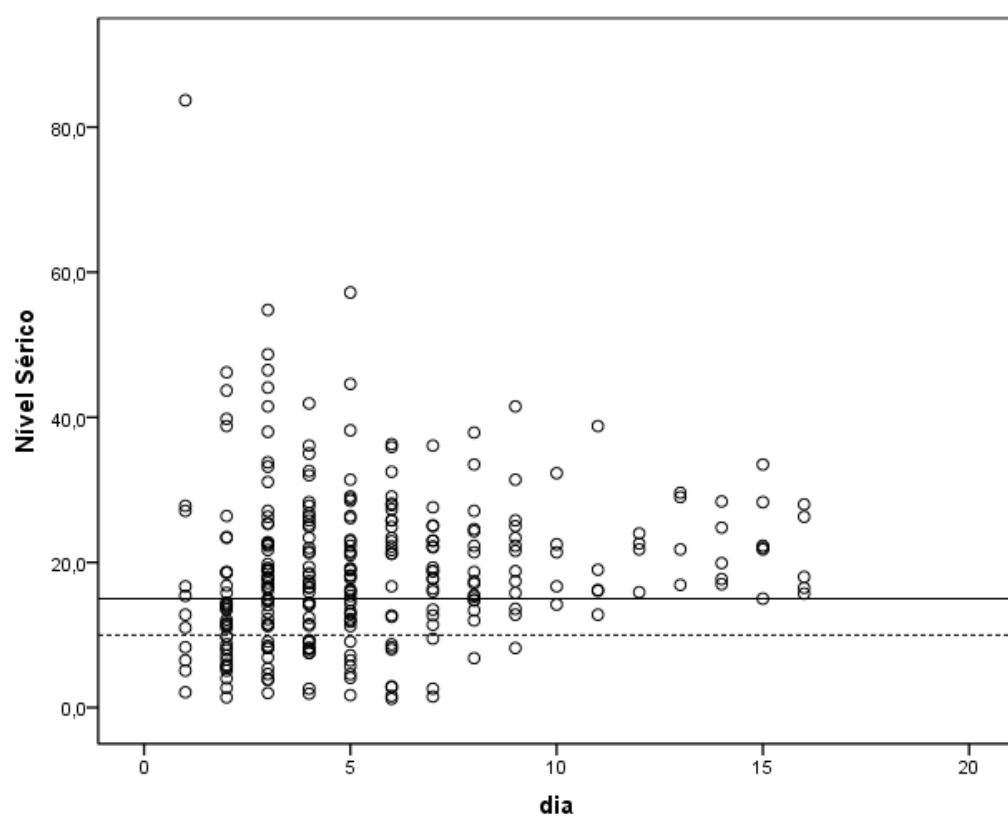


Gráfico 4: distribuição dos valores de nível sérico durante o acompanhamento.

## REFERÊNCIAS

1. American Pharmaceutical Partners: Vancomycin Package Insert. Schaumburg, IL, 2003.
2. Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2006;42(suppl 1):S51-7.
3. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1208-15.
4. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Disease Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66:82-96.
5. Levine DP. Vancomycin: A history. *Clin Infect Dis* 2006; 42(supplly 1): S5-S12.
6. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 1996;166:2138-44.
7. Lodise TP, Graves J, Graffunder E et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:3315-20
8. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 38:448-51
9. Garcia MDF, Revilla N, Calvo MV et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:279-85
10. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 54:621-25
11. Cunha BA. Vancomycin revisited: a reappraisal of clinical use. *Crit Care Clin*. 2008; 24:393-420
12. Hall II RG, Payne KD, Bain AM et al. Multicenter evaluation of vancomycin dosing: emphasis on obesity. *The American Journal of Medicina*. 2008;121:515-518
13. Rogues AM, Dumartin C, Amade'o B, et al. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals. *Infect control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1389-1395
14. Jacoby TS, Kuchenbecker RS, Dos Santos RP, et al. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2010; 75:23-7.

## 7 . ARTIGO – VERSÃO INGLÊS

### INTRODUCTION

The vancomycin is a bactericide antibiotic from the glycopeptide groups used for over 50 years, widely used for the treatment of serious infections caused by gram-positive organisms, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).<sup>1</sup> The appearance of resistant strains or with reduction in the susceptibility and the increase of therapeutic failure is a challenge for the therapeutic use of vancomycin.

The serum vancomycin trough concentration is the most practical method to monitor the treatment. However, this monitoring has been a topic of debate.<sup>2</sup> The controversy is caused by the difficulty to demonstrate that the use of serum levels may predict or prevent the toxicity or measure the effectiveness of the treatment.<sup>3,4</sup>

There are not many studies reporting the association of serum levels of vancomycin and the clinical outcome.<sup>5</sup> Hydayat et al<sup>6</sup> and Lodise et al<sup>7</sup> did not relate therapeutic success with the obtainment of serum levels of vancomycin above 15 mg/L. Ribak et al<sup>8</sup> recommend the maintenance of serum levels of vancomycin above 10 mg/L in order to avoid the development of bacterial resistance and in patients critically ill they suggest keeping higher serum levels, between 15-20 mg/L.

Several factors may interfere in the serum concentration of vancomycin such as: the inflammatory state of the critical patient, renal failure, the forms of renal replacement therapy and the obesity.<sup>9,10,11</sup> Besides this, the moment of blood collection is crucial and it may directly influence the interpretation of the results.<sup>12</sup> The collection of serum vancomycin trough concentration should be obtained immediately before the next dose, after the steady state pharmacokinetic of the antibiotic in the patient's organism, i.e., after the fourth or fifth dose of vancomycin. The monitoring is recommended during the treatment of serious infections, in the presence of renal failure or obesity.<sup>4</sup>

The vancomycin is an excellent example of these variations in the serum concentration and one of the most used antibiotic in hospital environment, specially in the Intensive Care Units; in which the treatment chosen for infections by MRSA. The infections are common in hospital environment and one of the main causes of death, specially in ICU. Therefore we need rigid control on the use of the main antimicrobials as well as an adequate monitoring of the serum level, whenever possible, in order to avoid the appearance of resistant strains and to increase the probability of therapeutic success.

The purpose of the present work was to evaluate the adequacy of vancomycin levels through and compare the dosage used and the serum levels of vancomycin among patients at Intensive Therapy Unit with diagnosis of sepsis, renal failure, obesity and in those taking renal replacement therapy.

### MATERIAL AND METHODS

#### *Study design*

This is a prospective, observational Cohort, conducted in the Intensive Care Unit at the Clinical Hospital of Porto Alegre, Rio Grande do Sul. The hospital is a university institution with a total of 661 hospital beds and 39 beds in the intensive care unit.

The ethics committee from the Clinical Hospital of Porto Alegre approved the study protocol. The informed consent from the patient was not necessary as it is an observational study, with no interference in the therapy and the clinical routine provided for the patient.

#### *Patients selection*

All patients above 18 treated with vancomycin (Novamicin® Novafarma laboratory) for over 48 hours and hospitalized in the ICU were selected for the study. The exclusion factors were: mortality within the first 48 hours in hospital in the ICU, release from the unit or suspension of the antibiotic in the first 48 hours. The period of data collection lasted from August 2<sup>nd</sup>, 2010 to December 2<sup>nd</sup>, 2010. The amount of vancomycin used was measured by the amount of 1g flasks which had been administered.

The information collected from the patients were diagnosis, age, sex, weight, height, body mass index, creatinine, administered vancomycin doses, accurate time of antibiotic administration, value and time of collection of serum levels.

The renal failure was characterized by the presence of creatinine above 1,5 mg/dL or by doing renal replacement therapy, intermittent hemodialysis (HDI) or continuous hemodialysis (HDVVC). The intermittent hemodialysis was performed in hemodynamically stable patients and without the need of vasopressors and continuous renal replacement therapy was performed in patients with the need of vasopressor drugs. The body mass index (BMI) above 30 Kg/m<sup>2</sup> was considered as a diagnosis of obesity. Patients with creatinine above 1,5 mg/dL and with no need for renal replacement therapy were not analyzed.

The consumption of antibiotics at the Clinical Hospital of Porto Alegre is measured with day defined dose (DDD) for 100 patients-day, as recommended by the classification of systems and DDD index from the *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) version 2005*.<sup>13</sup>

#### *Serum levels measurement*

The methodology used for the measurement of serum levels of vancomycin was through the homogeneous turbidimetric immune-assay (*Dimension RXL Max, Siemens*). The evaluation of the doses used was performed according to a consensus of the Infectious Disease Society of America.<sup>4</sup> The correction analysis at the moment of the collection considered as adequate those samples obtained up to one hour before the administration of the next dose of vancomycin. As the demand for serum levels ranges and it may be more frequent specially in critically ill patients, with renal dysfunction or hemodynamically unstable not only the vancomycin stabilization doses were observed but of all the levels required no matter how long the treatment lasted.

## **STATISTICAL ANALYSIS**

The data were entered and analyzed in the SPSS 18.0 program. To describe the numerical variables, the average and standard deviation were used, and the categorical variables were described under the form of proportions. The comparison of the vancomycin dose used and the serum level according to the renal failure status, hemodialysis, sepsis, obesity was done by the nonparametric Mann-Whitney test. The ANOVA (*One-Way*) test was used for

comparison of the serum level among the sepsis patients who were on continuous renal replacement therapy versus those who did not present any renal failure. The level of statistic significance used was of 5% for two-tailed tests.

## RESULTS

During the period of the study the total of patients who were hospitalized in the ICU at the Clinical Hospital of Porto Alegre was of 644, in which among them 237 (36,8%) were medicated with vancomycin sometime during the hospitalization, representing a total of 2.500 flasks of 1g of the antibiotic during the study. From August 2010 to November 2010. the total average of consumption of vancomycin in hospital beds at the Hospital and in the ICU was 3,6 (3,06-4,26) and 12,6 (11,1-14,4) DDD for 100 patients-day, respectively.

The number of patients analyzed in this study was of 98 (ninety-eight), from which 48 (49%) were women and 50 (51%) were men, with an average age of between  $56 \pm 19$  and white skin color predominantly observed in 75 (76%) of the patients from the sample. The renal failure was observed in 54 patients (55%) of the population studied. From these, 46 patients (47%) needed some dialysis method. The intermittent hemodialysis was indicated in 8 (8%) of the patients and the continuous renal replacement therapy was observed in 38 (39%) of the patients. The main reason for hospitalization in the ICU was sepsis, diagnosed in 82 (84%) patients. The number of obese ones in the sample was of 25 (26%) of the patients, table 1.

The administered dose of vancomycin ranged from 0,5 g/day to 3 g/day. In the analysis among different groups the administered dose was significantly higher among patients without a diagnosis of renal failure compared to those who underwent continuous or intermittent renal replacement therapy (average 1,71 g/day vs 1,14 g/day vs 1,08 g/day;  $p < 0,001$ ) and in obese patients compared to the non-obese ones (average 1,73 g/day vs 1,39 g/day;  $p < 0,001$ ), graphic 1 and 2, respectively. The comparison of the median dose of vancomycin used among the patients among the patients with and without the sepsis diagnosis did not show significant difference (average 1,48 g/day vs 1,57 g/day;  $p = 0,72$ ), graphic 3.

The serum levels were performed in 85 (87%) of the patients from the sample, in which 13 (13%) of the patients there was no serum level obtained during the follow-up period. The total of the samples collected was of 289 with an average of 28,9 and median of 27,5. The minimum of collections performed by patient was of 0 (zero) and the maximum of 11 (eleven). The minimum follow-up time of the patients was of 3 days and, at most, 16 days.

The average of serum levels was significantly higher when compared the patients with sepsis to those without a sepsis diagnosis (average 19,5mg/L vs 14,6 mg/L;  $p < 0,05$ ), graphic 3. However, the number of samples among the patients with sepsis was of 261, in which 88 of these were below 15 mg/L, while the total of samples of patients without sepsis was of 28, with 18 below 15 mg/L. The averages of serum levels were not different among renal failure patients and those who underwent renal replacement therapy (19,2mg/L vs 18,7mg/L;  $p = 0,5$ ) and among obese and non-obese patients (17,9mg/L vs 19,4mg/L;  $p=0,5$ ), graphic 1 and 2.

We observed that in the patients without the renal failure diagnosis, 49 (40,5%) vancomycin samples, from a total of 121 collected samples, were below 15 mg/L. In renal failure and renal replacement therapy patients, in 57 (34%) samples, from a total of 168, were below the expected serum levels of 15 mg/L. In continuous hemodialysis patients (38) 141 serum levels dosages were required and among these, 46 were seen below 15 mg/L. Serum level dosage



between 15-20 mg/L were found in 23% of the collected samples both in renal failure patients as well as in patients without such failure, table 2.

Considering the dosages of serum levels in a total of 289 samples, the number of those below the expected level, of 15 mg/L, was of 106 (37%), graphic 4. Serum level samples below 10 mg/L were observed in 57 (20%) of the collections. Levels above 40 mg/L were found in 12 (4%) collected samples. Analyzing the moment of each collection, considering adequate the obtained samples one hour before the antibiotic administration, we highlight that only in 41 (14%) of the obtained samples were collected in this period of time.

## DISCUSSION

Patients admitted into Intensive Care Units present high infection levels. Adjustment strategies for the dosage of the main antibiotics are useful for the maintenance of adequate serum levels, so it helps combatting and controlling the infectious processes of patients at these units. Some clinical situations such as sepsis, obesity and the presence of renal failure, with or without the need of renal replacement therapy, has changed the bioavailability of some antimicrobials in the organism.

The consumption of vancomycin ranges according to local recommendations among the hospitals. At our hospital, the consumption of vancomycin did not change in the last years.<sup>14</sup> Our study found higher averages of vancomycin dosage among patients without renal failure when compared to patients who underwent renal replacement therapy and other obese patients when compared to the non-obese ones. The comparison of serum level averages, on the other hand, did not highlight difference between these two groups. When we evaluated the patients with or without sepsis diagnosis we did not notice difference in the vancomycin administered dose but we highlighted that the average of serum levels was higher among patients diagnosed with sepsis than those without such diagnosis. However, the number of patients without sepsis was much lower than those with a sepsis diagnosis possibly due to internal characteristics of the Intensive Therapy Center studied.

However, the administered doses in this study were not above 3 g/day. Previous studies analyzed the pharmacokinetic profile and pharmacodynamic of vancomycin in patients hospitalized in ICU and reported the necessity of using from 3 to 4 g of vancomycin a day to reach the therapeutic target.<sup>9</sup>

The monitoring of serum levels of vancomycin is a necessary and importante clinical practice, helping in the maintenance of adequate serum concentrations of this important antibiotic. A recente study on the analysis of vancomycin pharmacokinetics and pharmacodynamics at Intensive Treatment Units highlighted through serum monitoring of 46 patients that the use of standard dosage of vancomycin may result in a risk that 33% of the patients might not reach the recommended therapeutic target from AUC<sub>24h</sub>/MIC through the Monte Carlo simulation.<sup>9</sup>

The trough concentration < 10mg/L are not effective in the control of infection and have a potential of strain appearance resistant to the *Staphylococci aureus*.<sup>4</sup> Our study identified that 57 (20%) of the serum levels were below 10 mg/L and in 106 (37%) the level was below 15 mg/L, a percentage higher than the one found by Garcia et al<sup>9</sup>. In serious infections, the recommended trough concentration should be between 15 and 20mg/L.<sup>4,9</sup> In this range we only have found 67 (23%) of the collected serum levels.

In this scenario, therapeutic failure and resistance emergence have been reported. However, there is no agreement concerning the use of defined doses of vancomycin in critically ill patients, because of the

pharmacokinetic variables which occur with this type of patient. For example, the distribution of the drug in the organism of these patients goes through several changes due to obesity, edema, sepsis, inflammation, etc. Thus, it is necessary to individualized evaluation and prescription of the vancomycin and other medication in this type of patient, as they are being monitored through clinical response and specially through serum levels monitoring.

Among the forms of renal replacement therapy, the continuous venovenous hemodialysis came to be the main dialytic method being performed in 38 patients (39%) of the sample. In this group, the increase in the clearance of vancomycin is substantial and continuous, which demands a rigid control on the monitoring of such dosages. Only among continuous renal therapy patients, 141 (49%) of collected levels were required. However, even with such control, 33% of the collected levels from these patients were below 15 mg/L.

The vancomycin doses are based in the present body weight of the patient. Despite this, many patients still receive set doses of 2 g vancomycin/day divided in two doses. Hall et al<sup>14</sup> found, according to body mass index (BMI), use of such doses in 91% of the obese patients and, only 0,6% of the obese ones were applied doses of 15 mg/Kg/dose as recommended. Bauer et al<sup>12</sup> conclude that doses of 30 mg/Kg/dose based on the present body weight might be necessary for obese patients and suggest shorter intervals for the administration of vancomycin aiming at reaching adequate therapeutic levels.

The measuring of vancomycin serum levels may help to prevent toxicity, in the adjustment of prescription in order to have an adequate therapeutic concentration and avoid the development of resistance. The collection of the trough concentration is the most practical method to monitor the antibiotic concentration<sup>4</sup>. However, the moment of serum level collection may influence in the interpretation of results.<sup>13</sup> Ribak et al<sup>4</sup> recommend that the blood collection of trough concentration should be obtained immediately before the stabilization dose of vancomycin. Our results showed a big variety concerning the moment of serum level collection with a quite reduced incidence of collections performed right before the next dose of the antibiotic. Considering the total of serum levels demanded in the period, only 14% of the samples obtained up to one hour previous the administration of vancomycin. Collections obtained out of the drug minimum serum trough concentration may result in mistaken interpretations, specially when we face high levels, and inappropriate conducts for the prescription of the antibiotic may be taken inadvertently.

This study enabled us to better understand the usage of vancomycin and the serum levels monitoring at an ICU from a tertiary and university hospital. Considering that serum levels below 10 mg/L may cause a therapeutic failure and the appearance of resistant strains, we highlight that up to 20% of the samples were found in this unwished group. On the other hand, only 23% of the samples were found within the therapeutic target.

When the moment of collection was analyzed, in most cases the adequate time to do exam was not properly observed, i.e., the collection were not performed immediately before the application of the drug. Thus, as the interpretation of the results depends on the collection at the right time, the results of collections which were not obtained in the minimum serum vancomycin trough concentration may result in mistaken interpretations. However, the serum levels found below 15 mg/L are not influenced by the time of the collection and represented 37% of the sample.

The obtaining of serum leve is important, specially in serious patients, as an adjustment tool and for prescription optimization, avoiding sub therapeutic levels or toxic levels. We suggest a better control at the moment of the blood collection.

## **CONCLUSION**

The patients included in this study were exposed to sub therapeutic doses of vancomycin, presenting a risk in the selection of resistant microorganisms. Therefore it is necessary to monitor the serum levels of this antibiotic to keep adequate serum levels and the control of an infectious process. Besides this, we should have a rigorous control at the time of collection, a reason for bad interpretation of results in a significant number of patients.

## **CONFLICT OF INTEREST**

Nothing to declare.

The present study was developed at the Clinical Hospital of Porto Alegre, through the Post Graduation Program in Medical Sciences at the Medical School from the Federal University of Rio Grande do Sul – Brazil (FAMED/UFRGS) and it had no financial fund.

Table 1: descriptive variables

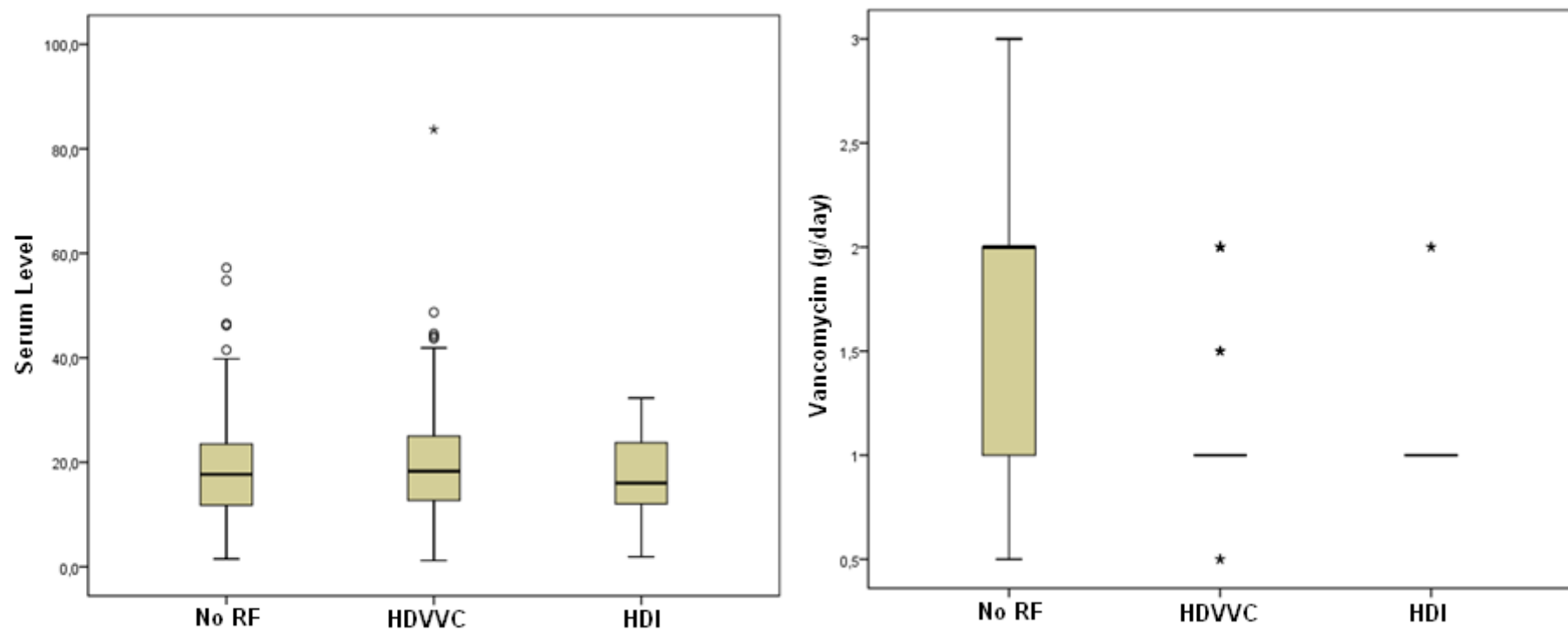
Variable	N	Average/ St. Deviation
Sex		
Female (%)	48 (49,0)	
Male (%)	50 (51,0)	
Color		
White (%)	75 (76,5)	
Black (%)	23 (23,5)	
Sepsis, yes	82 (83,7)	
Obesity, yes (%)	25(25,5)	
Age	98 (18-88)	56,2 ± 19,4
Weight	98 (30-103)	70,1 ± 15,3
Height (m)	98 (1,42 - 1,82)	1,6 ±, 0,1
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )*	98 (13,3 - 42,9)	26,4 ± 6,2

BMI\* : body mass index

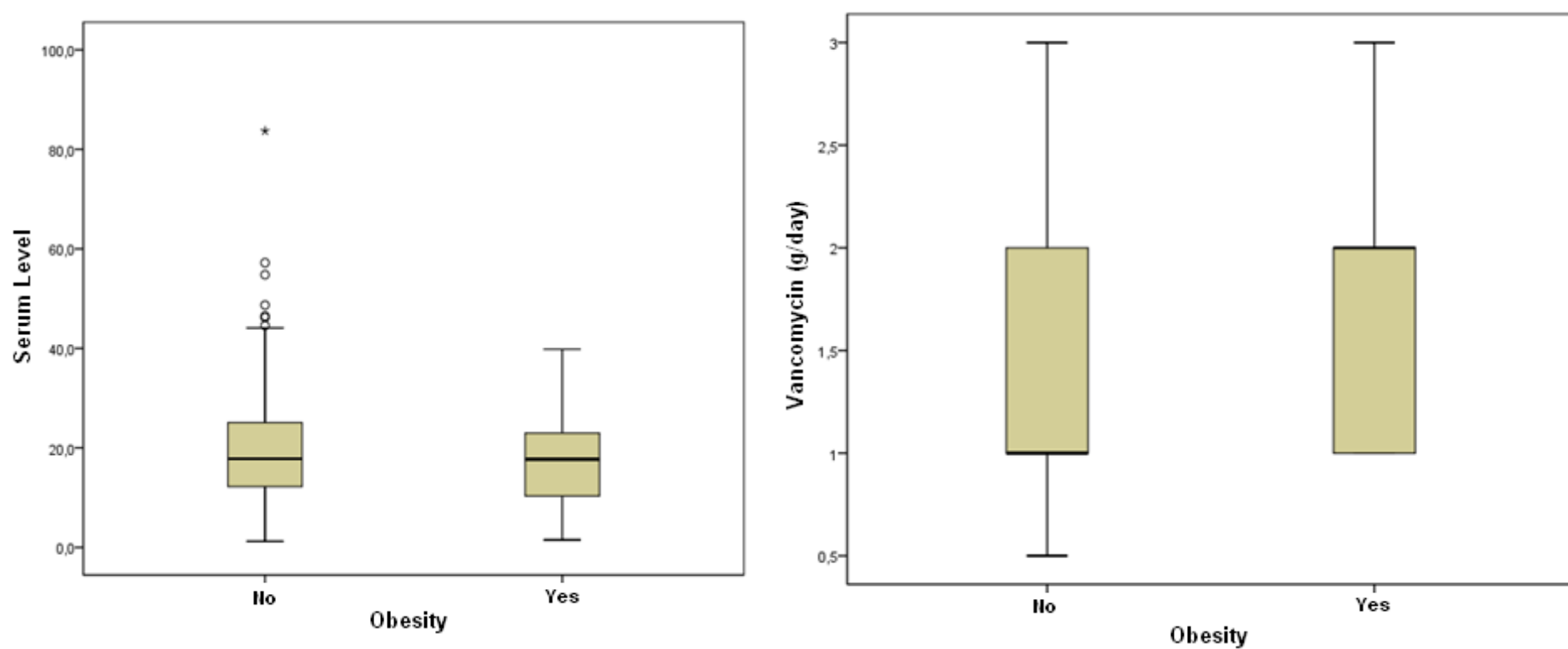
Table 2: stratification of serum levels among patients with no renal failure and in renal replacement therapy (continuous – CRRT - and intermittent hemodialysis – HDI)

Stratification of the serum levels	Frequency	Percentage	Cumulative percentage	
No RF*	<10	25	20,7	20,7
	10-14,99	24	19,8	40,5
	15-19,99	29	24,0	64,5
	20-29,99	28	23,1	87,6
	30-39,99	10	8,3	95,9
	>=40	5	4,1	100,0
	Total	121	100,0	
CRRT**	<10	26	18,4	18,4
	10-14,99	20	14,2	32,6
	15-19,99	31	22,0	54,6
	20-29,99	46	32,6	87,2
	30-39,99	11	7,8	95,0
	>=40	7	5,0	100,0
	Total	141	100,0	
HDI***	<10	6	22,2	22,2
	10-14,99	5	18,5	40,7
	15-19,99	7	25,9	66,7
	20-29,99	8	29,6	96,3
	30-39,99	1	3,7	100,0
	Total	27	100,0	

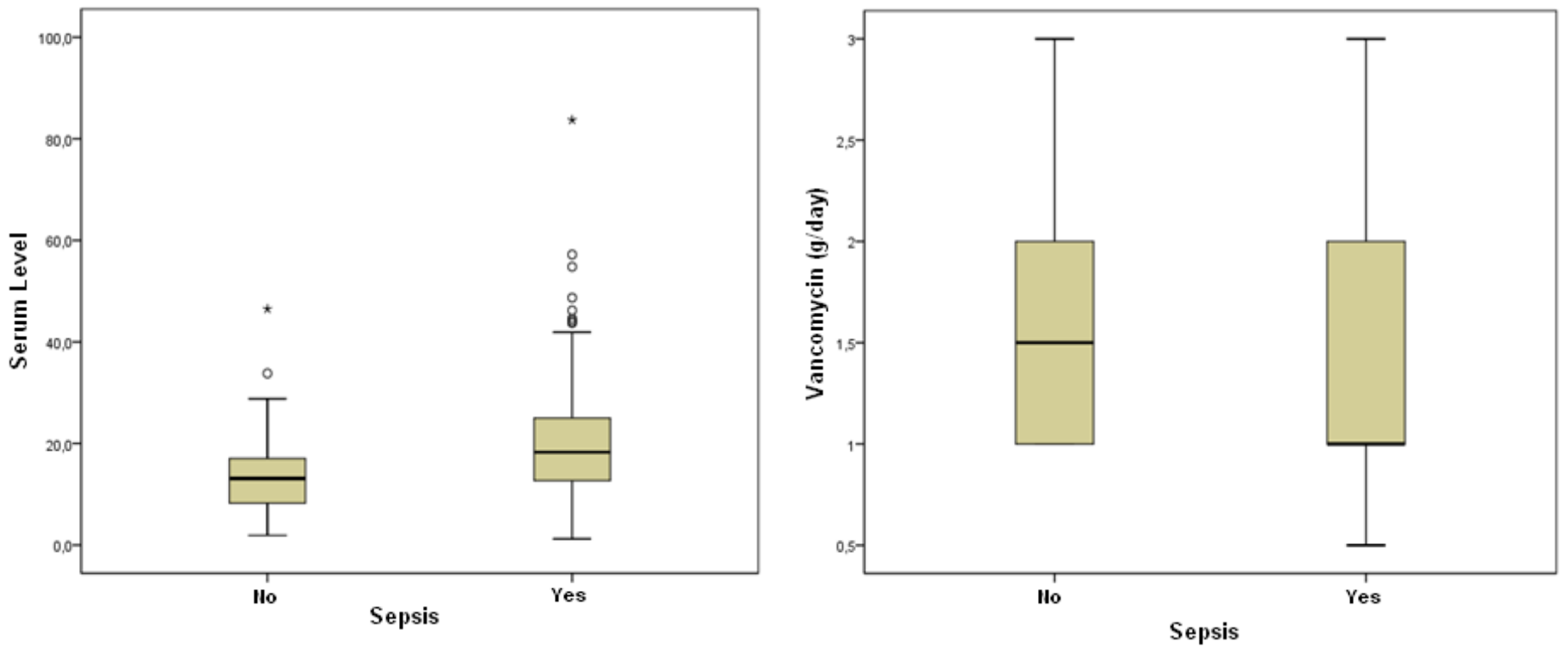
\*No renal failure, \*\* continuous renal replacement therapy, \*\*\* intermittent hemodialysis



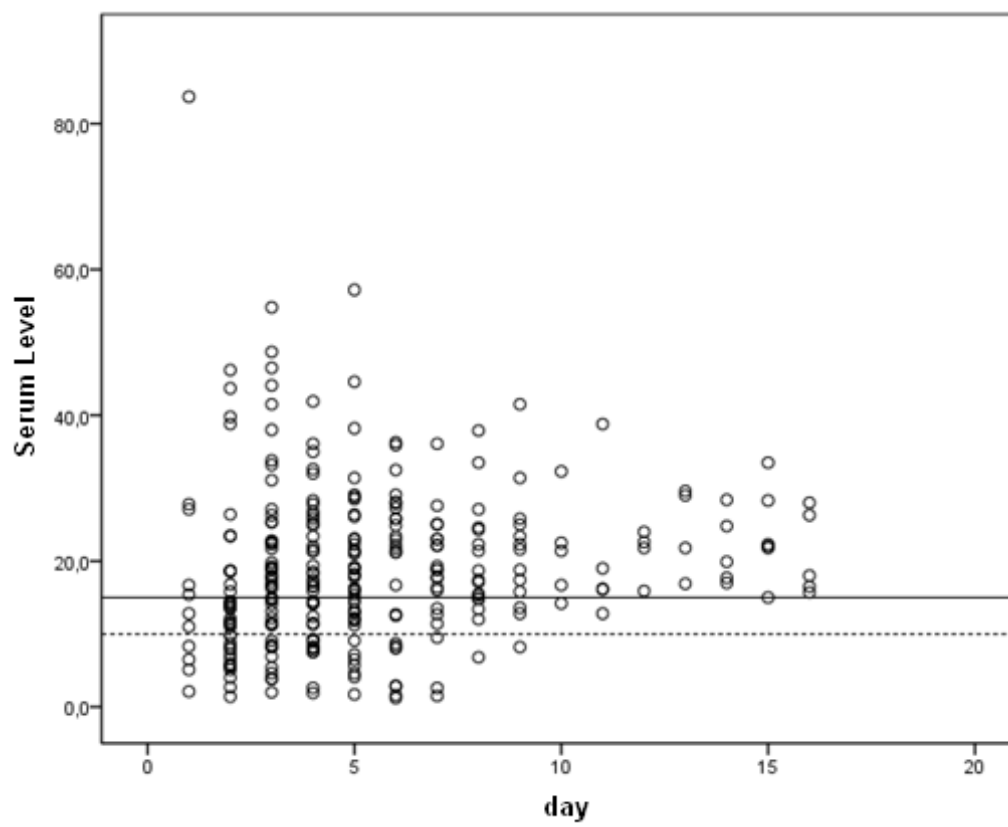
Graphic 1: serum level and vancomycin doses comparison among patients with no renal failure, continuous hemodialysis and intermittent hemodialysis patients.



Graphic 2: serum levels and vancomycin doses comparison among patients with and without a diagnosis of obesity.



Graphic 3: serum level averages and administered vancomycin doses comparison among patients with and without a diagnosis of sepsis.



Graphic 4: distribution of serum level values during the follow-up period.

## REFERENCES

1. American Pharmaceutical Partners: Vancomycin Package Insert. Schaumburg, IL, 2003.
2. Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2006;42(suppl 1):S51-7.
3. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1208-15.
4. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Disease Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66:82-96.
5. Levine DP. Vancomycin: A history. *Clin Infect Dis* 2006; 42(suppl 1): S5-S12.
6. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 1996;166:2138-44.
7. Lodise TP, Graves J, Graffunder E et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:3315-20
8. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 38:448-51
9. Garcia MDF, Revilla N, Calvo MV et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:279-85
10. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 54:621-25
11. Cunha BA. Vancomycin revisited: a reappraisal of clinical use. *Crit Care Clin*. 2008; 24:393-420
12. Hall II RG, Payne KD, Bain AM et al. Multicenter evaluation of vancomycin dosing: emphasis on obesity. *The American Journal of Medicina*. 2008;121:515-518
13. Rogues AM, Dumartin C, Amade'o B, et al. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals. *Infect control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1389-1395
14. Jacoby TS, Kuchenbecker RS, Dos Santos RP, et al. Impact of hospital-wide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2010; 75:23-7.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vancomicina é um antibiótico amplamente utilizado na prática clínica, especialmente nos pacientes criticamente enfermos. Nos últimos anos, foram propostas mudanças nas definições de suscetibilidade e resistência dos *Estafilococos aureus* uma vez observado o aumento da falência terapêutica e aumento da mortalidade relacionado a infecções por MRSA.

Através deste estudo pôde-se avaliar o uso da vancomicina nos pacientes internados na UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Observamos que as doses de vancomicina utilizadas oscilaram de 0,5 g/dia a 3 g/dia, o que representou a presença importante de níveis abaixo do recomendado e, com isso, risco de desenvolvimento de cepas resistentes.

No entanto, a maioria das coletas analisadas não foram obtidas imediatamente antes da administração da droga, acarretando um viés nos resultados obtidos. Deste modo, tornam-se necessários estudos futuros para melhor avaliar o uso da vancomicina, uma vez que há estudos demonstrando profundas alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que ocorrem nos pacientes analisados. Nosso estudo demonstrou que até 37% dos níveis séricos encontravam-se abaixo de 15 mg/L.

A utilização de normogramas para prescrição da vancomicina não provou efetividade clínica, sendo necessária avaliação individual dos pacientes para otimizar o uso do antibiótico e o sucesso terapêutico.



## 9. ANEXOS

Anexo 1:

### Banco de dados

Prontuário do paciente:

Data início de acompanhamento:

Idade: Cor: (0) Branca (1) Negra (2) Outra

Sexo: (0) F (1) M

Peso (Kg): Altura (cm):

Insuficiência renal: (0) Não (1) Sim

Hemodiálise (0) Não (1) Sim

Modalidade de diálise: (0) HDI (1) HDVVC (2) HDFVVC (3) HFVVC

Anticoagulação: (0) Ausente (1) Heparina (2) Citrato

Sepse (0) Não (1) Sim

Uso da droga: (1) contínuo (2) intermitente

Dia	1	2	3	4	5	6	7
Dose Vanco							
Hora adm Vanco							
Hora coleta NS							
NS							
Creatinina							
Droga vasoativa							
Ventilação mecânica							
Hemodialise							
Modo de diálise							
Anticoagulação							
Forma uso ATB							