

MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE VANCOMICINA EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

MONITORING OF THERAPEUTIC VANCOMYCIN IN A INTENSIVE CARE UNIT

DOI: 10.5380/rmu.v2i2.42233

Viviane Dombroski¹; Mônica Maria Gomes da Silva²; Mônica Evelise Silveira²

RESUMO

Introdução: Vancomicina é um antibiótico glicopeptídico utilizado no tratamento de infecções causadas por microrganismos gram-positivos, especialmente no tratamento de MRSA. **Objetivos:** Monitorar os níveis séricos de vancomicina nos pacientes internados na UTI do Hospital de Clínicas/UFPR, contribuindo para o ajuste individual da terapia. **Métodos:** Os pacientes incluídos no protocolo foram divididos em três grupos: função renal normal, disfunção renal e sob terapia de substituição renal. **Resultados:** foram incluídos 27 pacientes com idade média de 56,2 ± 14,1 anos. Seis pacientes (27,3%) apresentaram infecção causada por MRSA e 16 pacientes (59,2%) foram a óbito. A insuficiência renal foi observada em dez pacientes (37,1%), destes, seis (22,2%) necessitaram de terapia de substituição renal. Neste grupo foram realizadas doze dosagens (17,9%), sendo uma (8,3%) dentro da faixa adequada. Nos dezessete pacientes com função renal normal foram realizadas 36 dosagens, sendo que dez (27,8%) estavam dentro da faixa adequada de 15-20 µg/mL. Nos seis pacientes submetidos a terapia de substituição renal foram realizadas dezenove mensurações (28,4%), sendo que duas (10,5%) estavam dentro dos níveis desejados. Nos pacientes com infecção por MRSA e nos pacientes que foram a óbito, 17 (25,4%) e 36 (53,7%) dosagens foram realizadas e destas, três (17,6%) e quatro (11,1%) estavam dentro da faixa de 15-20 µg/mL, respectivamente. **Conclusão:** A monitorização sérica da vancomicina é necessária para o controle do processo infeccioso, devido ao estado crítico dos pacientes internados na UTI e a grande variedade de fatores que podem influenciar a sua farmacocinética.

Palavras-chaves: vancomicina, monitorização terapêutica, nefrotoxicidade, níveis séricos.

ABSTRACT

Background: Vancomycin is a glycopeptide antibiotic used for the treatment the gram-positive microorganisms, especially in the treatment of MRSA. **Objectives:** Monitor the serum levels of vancomycin in patients admitted to the ICU of the Clinical Hospital/UFPR, contributing to individually adjust the therapy. **Methods:** Patients included in the protocol were divided into three groups: normal renal function, renal impairment and renal replacement therapy. **Results:** Were included 27 patients with a mean age of 56,2 ± 14,1 years. Six patients (27,3%) had infection caused by MRSA and 16 patients (59,2%) died. Renal failure was observed in ten patients (37,1%), of these, six (22,2%) patients required renal replacement therapy. In this group, were performed twelve (17,9%) dosages and one (8,3%) within the proper range. In seventeen patients with normal renal function were performed 36 dosages, with ten (27,8%) were within the proper range 15-20 µg/mL. In the six patients submitted to renal replacement therapy were performed nineteen (28.4%) mensurations, two of which (10,5%) were within the desired range. In patients with MRSA infection and in patients who died, 17 (25,4%) and 36 (53,7%) measurements were performed and these, three (17,6%) and four (11,1%) were within the range of 15-20 µg/mL, respectively. **Conclusions:** The serum vancomycin monitoring is required to control of infection, due to the critical condition of the patients admitted to the ICU and the large variety of factors that may affect its pharmacokinetics.

Key words: vancomycin, therapeutic monitoring, nephrotoxicity, serum levels.

1-Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Contato do Autor / Mail to:

Viviane Dombroski –viviane-dombroski@hotmail.com

Rua General Carneiro, 181 - Alto da Glória Curitiba - PR, 80060-900, 3o Andar, Serviço de Infectologia.

INTRODUÇÃO

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico que, vem sendo utilizado no tratamento de infecções causadas por microrganismos gram-positivos, especialmente em cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Staphylococcus coagulase negativa* e *Enterococcus faecium*^{1,2,3,4,5}.

Através da monitorização das dosagens de vancomicina é possível obter concentrações séricas adequadas e eficientes para o tratamento de infecções, especialmente causadas por MRSA⁶. Porém, mesmo após mais de 45 anos da introdução de vancomicina no tratamento de infecções causadas por MRSA, ainda há controvérsias na determinação e interpretação de suas concentrações séricas³.

A mensuração dos níveis séricos de vancomicina (vancocinemia) pode auxiliar na prevenção da toxicidade e na manutenção adequada da concentração sérica terapêutica, evitando a baixa penetração nos tecidos e falência na eliminação do foco de infecção⁶.

A monitorização baseia-se no fato de que a resposta terapêutica depende da concentração da droga na corrente sanguínea do paciente e não da dose administrada. O uso de doses regulares em intervalos periódicos não significa níveis constantes em todos os pacientes, devido às diferenças na absorção, metabolismo, excreção e biodisponibilidade do fármaco administrado que influenciam o efeito terapêutico definitivo. Este processo traz a vantagem de ajustar as doses da droga, impedindo intoxicação, quando a concentração do fármaco for superior à faixa terapêutica; e garantir os efeitos farmacológicos, evitando uma concentração abaixo da eficácia do antibiótico³.

Em adição, a vancocinemia permite planejar e adequar as doses para cada paciente garantindo a segurança na terapia medicamentosa, diminuindo a incidência de nefrotoxicidade e aumentando a eficiência clínica do tratamento. Uma consequência direta pode ser a redução dos custos hospitalares uma vez que sem a monitorização, o ajuste das drogas é feito de forma inadequada em 70% a 80% dos casos^{3, 7, 8}.

Guidelines recomendam manter os níveis séricos de vancomicina no vale entre 15-20 µg/mL^{8,9}. O momento da coleta sanguínea é crucial e pode influenciar diretamente na interpretação dos resultados. Para monitorização terapêutica a coleta do nível sérico no vale é o método mais prático e deve ser obtido imediatamente antes da quarta ou quinta dose para os pacientes com função renal normal, momento em que é atingido o "steady state", ou seja, o estado de estabilidade farmacocinética da vancomicina no organismo do paciente. A monitorização no pico do antibiótico não é recomendada^{7,10,11}.

Antibióticos são comumente administrados em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI), onde casos de sepse são muito comuns, e pacientes internados com insuficiência renal aguda em hemodiálise apresentam mortalidade em torno de 60%^{4,12}. Para otimizar o tratamento das infecções nestes pacientes é necessário um ajuste adequado da vancomicina, considerando os princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos da droga¹⁰. Desta forma o objetivo deste trabalho foi monitorar os níveis séricos de vancomicina nos pacientes admitidos na UTI do Hospital de Clínicas/UFPR, contribuindo para o ajuste individual da terapia.

METODOLOGIA

Seleção de pacientes

Neste estudo foram incluídos pacientes maiores de 18 anos internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas/UFPR, que receberam infusão intravenosa de vancomicina para uso empírico ou específico (bacteremia ou pneumonia causada por MRSA) como monoterapia ou combinado com outros agentes antimicrobianos. Também foram incluídos pacientes com disfunção renal e que realizaram terapia de substituição renal. O período de coleta se estendeu de agosto a novembro de 2014.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012.

Monitoramento em pacientes com função renal normal:

O monitoramento terapêutico da vancomicina foi realizado através de uma amostra de sangue coletada no vale (período de concentração mais baixa do medicamento). A coleta de sangue foi realizada no terceiro dia de farmacoterapia, 30 minutos antes da quarta ou quinta dose (maior garantia de alcance do "steady state"). As doses subsequentes foram ajustadas de acordo com o nível sérico identificado.

Monitoramento em pacientes com disfunção renal:

O monitoramento terapêutico da vancomicina foi realizado no terceiro dia, 60 horas após a primeira dose, 30 minutos antes da terceira dose, considerando uma dose a cada 24 horas. Após resultado do nível sérico, foi definido as doses subsequentes.

Monitoramento em pacientes sob terapia de substituição renal

A dosagem sérica da vancomicina foi realizada antes da segunda dose, imediatamente antes do início da diálise. Nestes casos, a administração da vancomicina ocorreu após o final da diálise, corrigida de acordo com o nível sérico identificado.

As concentrações séricas de vancomicina foram determinadas pelo Imunoensaio no equipamento ARCHITECT com o KIT iVancomycin, micropartículas por quimioluminescência (CMIA) da Abbott.

Ajustes de doses

Os níveis terapêuticos de vancomicina foram considerados adequados na faixa de 15-20 µg/mL, e conforme os resultados das mensurações foram realizados os ajustes de doses.

Para os pacientes com função renal normal e disfunção renal as doses foram ajustadas da seguinte maneira:

•Vancocinemia:

- < 15 µg/mL, foi aumentada a dose diária em 20 a 30%;
- entre 15 e 20 µg/mL, foi mantido o esquema terapêutico;
- >20 µg/mL, foi reduzido a dose diária em 20 a 30%;
- 25 µg/mL suspendeu-se a próxima dose.

Para os pacientes sob terapia de substituição renal as doses foram ajustadas da seguinte maneira:

•Vancocinemia pré-diálise:

- < 10 µg/mL foi aumentada a próxima dose em 500 mg;
- entre 10-15 µg/mL foi aumentada a próxima dose em 250 mg;
- entre 15-20 µg/mL foi mantido a dose;
- >20 µg/mL foi reduzida a próxima dose em 250 mg;
- >25 µg/mL foi reduzido a próxima dose em 500 mg.

RESULTADOS

Foram incluídos no protocolo 27 pacientes internados na Unidade de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná que fizeram uso de vancomicina no período de junho a dezembro de 2014. Destes, 16 eram do sexo masculino (59%) e 11 do sexo feminino (41%), com idade média

de 56,2 ± 14,1 anos. A insuficiência renal foi observada em 10 pacientes (37,1%), sendo que 6 (22,2%) necessitaram de terapia de substituição renal. Durante o seguimento 16 pacientes (59,2%) foram a óbito.

Apenas 11,1% dos pacientes foram admitidos na UTI por complicações cirúrgicas e 88,9% devido a encaminhamento clínico, e a média de dias de internamento na UTI foi de 16,2 ± 9 dias.

A topografia das infecções tratadas com antibióticos e que incluiu vancomicina, estão representados no gráfico 1.1. Os dois principais diagnósticos encontrados foram pneumonia - PNM e infecção intra-abdominal complicada - IIAC. A média de dias de internamento até começar o tratamento com vancomicina foi de 6,4 ± 5 dias, e a média de dias utilizando vancomicina foi de 5,85 ± 3,6 dias.

Além da vancomicina, 22 pacientes (81,5%) utilizaram outros antibióticos em associação, sendo que 20 utilizaram meropenem (90,9%), 9 (40,9%) fizeram uso de polimixina B e 1 paciente (4,5%) utilizou ceftriaxona.

Todos os pacientes foram investigados com exames microbiológicos, sendo as culturas coletadas dos sítios que correspondiam ao diagnóstico clínico. Vinte e dois (81,5%) tiveram cultura positiva, confirmadas através de amostras de urina (1/22 [4,5%]), líquido peritoneal (3/22 [13,6%]), corrente sanguínea (8/22 [36,5%]), líquido cefalorraquidiano (1/22 [4,5%]), aspirado endotraqueal (6/22 [27,3%]) e transtraqueal (3/22 [13,6%]). Seis pacientes (27,3%) apresentaram PNM e IIAC causadas por MRSA, com uma Concentração Inibitória Mínima – MIC média, de 0,8 µg/mL, determinado pela técnica de E-test (tabela 1.0).

Das culturas positivas no aspirado endotraqueal e corrente sanguínea 02 pacientes (9,1%) tiveram PNM e IIAC causadas por *Staphylococcus aureus* sensível a meticilina - MSSA, e o uso da vancomicina foi substituído por oxacilina.

No total, foram realizados 67 exames de vancomicina sendo que, por paciente, houve variação de 1 a 7 dosagens, no acompanhamento de 3 a 8 dias. O menor nível sérico de vancomicina encontrado foi de 5,89 µg/mL e o maior de 93,72 µg/mL.

Nos pacientes com função renal normal foram feitas 36 dosagens (53,8%), e destas 14 (38,8%) estavam com valor abaixo de 15 µg/mL, 10 (27,8%) dentro da faixa adequada 15-20 µg/mL e 12 (33,3%) acima de 20 µg/mL. Nos pacientes com disfunção renal foram realizados 12 dosagens (17,9%), sendo 2 (16,6%) abaixo de 15 µg/mL, 1 (8,3%) dentro da faixa adequada e 9 (75,1%) acima de 20 µg/mL. Nos pacientes sob terapia de substituição renal foram feitas 19 mensurações (28,4%), sendo 2 (10,5%) abaixo de 15 µg/mL, 2 (10,5%) dentro dos níveis desejados e 15 (79,0%) acima de 20 µg/mL (tabela 1.1).

Nos pacientes com infecção por MRSA foram realizadas 17 dosagens (25,4%), e destas 8 (47,1%) estavam com valor abaixo de 15 µg/mL, 3 (17,6%) dentro da faixa adequada 15-20 µg/mL e 6 (35,3%) acima de 20 µg/mL (tabela 1.1).

Os pacientes que foram a óbito realizaram 36 dosagens (53,7%), sendo que 8 pacientes (29,6%) tinham disfunção renal e 2 (7,4%) estavam sob terapia de substituição renal. Oito dosagens (22,2%) estavam com valor abaixo de 15 µg/mL, 4 (11,1%) dentro da faixa adequada 15-20 µg/mL e 24 (66,7%) acima de 20 µg/mL (tabela 1.1). Dois pacientes tinham PNM causada por MRSA.

Considerando todas as dosagens realizadas apenas 13 (19,4%) estavam dentro da faixa adequada de 15-20 µg/mL, 18 (26,9%) estavam abaixo de 15µg/mL e 36 (53,7%) estavam acima de 20 µg/mL, sendo que 8 estavam com valores acima de 40 µg/mL. A cada determinação dos níveis séricos de vancomicina, a dose subsequente foi ajustada ou suspensa de acordo com os valores já especificados.

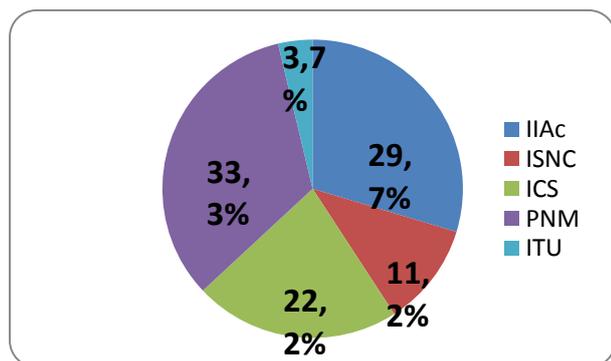


Figura 1 - Sítio de infecção dos pacientes internados na UTI. IIAC: infecção intraabdominal complicada; ISNC: infecção do sistema nervoso central; ICS: infecção de corrente sanguínea; PNM: pneumonia; ITU: infecção do trato urinário.

DISCUSSÃO

A vancomicina é um antibiótico administrado por via intravenosa, possui volume de distribuição de ~0,4 L/Kg e meia-vida de aproximadamente 6 horas. Em pacientes com função renal normal as doses recomendadas são de 15-20 mg/Kg/dose, administradas a cada 8-12 horas. Em pacientes críticos sugere-se uma dose inicial de 25-30 mg/Kg/dose com o objetivo de atingir níveis terapêuticos mais rapidamente, sem exceder 2 g por dose¹⁰. Uma ação terapêutica é atingida quando o nível é mantido acima do MIC, que é a menor quantidade da droga capaz de inibir o crescimento bacteriano³.

Pacientes admitidos em UTI's apresentam altas taxas de mortalidade devido às suas condições críticas e alta prevalência de infecções. Estratégias de ajuste das doses de antibióticos são úteis para a manutenção dos níveis séricos adequados e controle das infecções nos pacientes internados nessas unidades¹⁰.

Algumas situações como sepse, insuficiência renal, terapia de substituição renal, obesidade e processo inflamatório alteram a biodisponibilidade de alguns antimicrobianos. Desta forma a mensuração dos níveis séricos de vancomicina pode auxiliar na prevenção de toxicidade, no ajuste da prescrição a fim de se obter uma concentração terapêutica adequada e evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana¹⁰.

A coleta da amostra no vale é o método mais prático para monitorar a concentração de vancomicina¹⁰. Protocolos recomendam que a primeira amostra deve ser obtida no vale quando a droga atingir o "steady state" (30 minutos antes da 4ª ou 5ª dose em pacientes com função renal normal). Assim todas as coletas realizadas em pacientes com função renal normal foram obtidas 30 minutos antes da 4ª ou 5ª dose, a fim de evitar interpretações e condutas incorretas. O monitoramento deve ser semanal em pacientes com função renal normal, porém mais frequente em pacientes com instabilidade hemodinâmica, que estejam recebendo altas doses de vancomicina por um período prolongado, com alto risco de nefrotoxicidade ou com infecções graves até que se atinja a estabilidade farmacocinética¹³.

Há um evidente conflito em determinar qual é a faixa terapêutica adequada para pacientes em estado crítico. Guidelines atuais recomendam manter a concentração no vale entre 15-20 µg/mL, para aumentar a penetração nos tecidos, e conseqüentemente aumentar a probabilidade de obter concentrações séricas adequadas e melhorar os resultados clínicos, especialmente no tratamento de pacientes com graves infecções causadas por MRSA^{4,9,14}.

Nos pacientes com função renal normal foram realizadas 36 dosagens e apenas 10 estavam dentro da faixa terapêutica desejada, enquanto que, os pacientes com disfunção renal e em terapia de substituição renal tiveram apenas 1 e 2 dosagens no intervalo correto, respectivamente. A maioria das dosagens estavam acima de 20 µg/mL. Resultado que corrobora com Suryadevara et al. (2012) que avaliou as concentrações séricas de vancomicina em 253 pacientes onde apenas 51% estavam adequadas e após implantação de um protocolo para a monitorização, esta taxa aumentou para 78% (155/200 pacientes)¹¹.

Atingir níveis terapêuticos em pacientes com disfunção renal torna-se mais difícil uma vez que, a filtração glomerular é responsável pela excreção de 80% a 90% da vancomicina sérica. Na insuficiência

renal avançada, a meia-vida da vancomicina pode passar de 150-250 horas, o que causa aumento na concentração sérica da droga e consequente risco de toxicidade 3,10.

Já para os pacientes que realizam terapia de substituição renal, o tipo e a frequência de diálise devem ser levados em consideração, uma vez que esses pacientes tem diminuição no clearance da vancomicina e é necessário reduzir as doses ou aumentar os intervalos entre as mesmas 2,3.

Importante considerar que pessoas idosas também tem uma diminuição natural da filtração glomerular o que pode levar ao aumento da concentração sérica de vancomicina, colaborando com a importância de monitorização terapêutica para esses pacientes que devem ter a dose da droga ajustada 7.

As monitorizações em pacientes sob terapia de substituição renal devem ser realizadas antes das sessões de diálise, devido ao efeito rebote na concentração sérica de vancomicina ao final da sessão, pois a concentração diminui durante a diálise e aumenta no término provavelmente devido à recirculação nas ligações às proteínas plasmáticas 15.

Pesquisas demonstram que a monitorização de vancomicina está associada a uma diminuição da nefrotoxicidade, porém, só é efetiva em pacientes internados em UTI's recebendo outras drogas nefrotóxicas, ou em pacientes oncológicos 1.

Oito vancocinemas estavam acima de 40 µg/mL, e concentrações séricas de vancomicina entre 35-65 µg/mL, são fatores de risco que podem induzir a nefrotoxicidade 1. Normalmente, os pacientes recebendo altas doses de vancomicina ou quando associado com outros fármacos nefrotóxicos podem desenvolver insuficiência renal, já que a incidência de nefrotoxicidade secundária a monoterapia com vancomicina é < 5%, mas aumenta para 43% em casos onde os pacientes utilizam medicamentos nefrotóxicos concomitantemente 16,17. Esta complicação geralmente é reversível e acredita-se que é resultado do acúmulo do fármaco nas células renais. Em casos notificados de nefrotoxicidade induzida por vancomicina, as concentrações foram maiores do que as do intervalo terapêutico aceito 17. Segundo Zimmermann et al. (1995) nefrotoxicidade não ocorreu até as concentrações no vale ultrapassarem 20 µg/mL, em pacientes que receberam apenas vancomicina para tratamento 18.

Pacientes internados na UTI já possuem um elevado risco de desenvolver nefrotoxicidade independente do uso de vancomicina, devido à severidade das doenças, porém o risco é amplificado pela adição de vancomicina na terapia 19.

Em relação às culturas positivas, cinco pacientes tiveram infecção causada por MRSA, com uma prevalência de 27,3%, valores maiores quando

comparados com um estudo que avaliou 19 UTI's e encontrou uma prevalência de 16,9% de infecções causadas por MRSA 20.

A principal indicação do uso de vancomicina é para o tratamento de MRSA, mas apenas 3 dosagens estavam dentro da faixa desejada. O MIC médio de vancomicina encontrado foi de 0,8 µg/mL, e de acordo com Hydayat et al. (2006) as taxas de falência no tratamento de vancomicina de 22% e 27% foram observadas em pacientes com infecções causadas por MRSA com MIC de 0,5 e 1,0 µg/mL, respectivamente 21.

Falhas no tratamento de pacientes com infecções por MRSA tem sido cada vez mais relatadas nos últimos anos, desta forma altas concentrações de vancomicina são necessárias para garantir a eficácia clínica. Muitos estudos têm mostrado as altas proporções de pacientes não atingem o MIC, o que favorece o aumento de cepas resistentes 2,22.

Quanto aos pacientes que foram a óbito apenas 04 dosagens estavam dentro dos níveis estabelecidos, sendo que a maioria estava com os níveis mais altos.

Os níveis séricos de vancomicina determinados no vale mostram uma grande variabilidade inter-individual. Alguns estudos sugerem que concentrações séricas determinadas no vale menores que 10 µg/mL podem predizer falência terapêutica e emergência de cepas resistentes 10,14. Em nosso protocolo 6 vancocinemas estavam abaixo de 10 µg/mL e 12 dosagens estavam abaixo de 15 µg/mL, o que pode levar a uma falha no tratamento e ao surgimento de cepas resistentes.

Segundo Zimmerman et al. (1995), 273 pacientes que receberam vancomicina, em concentrações ≥ 10 µg/mL, foram mais susceptíveis de se tornarem afebris e com uma contagem de glóbulos brancos normal dentro de 72 horas 18.

Um estudo retrospectivo de Alves et al. (2012) analisou os níveis séricos de vancomicina em 259 pacientes e demonstrou que apenas 44% das determinações realizados no vale eram adequadas, evidenciando uma alta porcentagem de pacientes com concentração sérica ineficaz ou tóxica 3.

Devido ao grande número de fatores que podem influenciar os níveis séricos da vancomicina a monitorização está indicada para a) pacientes que recebem doses elevadas de vancomicina; b) curso prolongado da terapia (mais de 3-5 dias); c) risco de nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade (uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas); d) obesidade, pois a distribuição é menor e o clearance de vancomicina é maior, diminuindo a meia-vida do antibiótico e; e) instabilidade hemodinâmica 2,8,10,12.

Em uma meta-análise realizada por Ye et al. (2013) não foram encontrados dados suficientes para

avaliar se um determinado grupo de pacientes necessita de monitoramento terapêutico com mais

Tabela 1.0 -Dados gerais dos pacientes incluídos no protocolo.

Variável		Número	%	Média/Desvio Padrão
Sexo	Feminino	11	41%	
	Masculino	16	59%	
Idade				56,2 ± 14,1 anos
Função Renal Normal		17	63%	
Disfunção Renal		10	37%	
Terapia de Substituição Renal		06	22,2%	
Óbitos		16	59,2%	
Dias de Internamento				16,2 ± 9 dias
Dias até começar o uso de vancomicina				6,4 ± 5 dias
Duração do tratamento				5,85 ± 3,6 dias
Antibióticos utilizados em associação	Meropenem	20	90,9%	
	Polimixina B	09	40,9%	
	Ceftriaxona	01	4,5%	
Pacientes com cultura positiva		22	81,5%	
	MRSA	06	27,3%	

frequência. No entanto, é possível notar que alguns pacientes necessitaram de monitoramento mais frequente do que outros, como pacientes sob terapia de substituição renal. Conforme Ye et al. (2013, 2014) há uma grande variabilidade entre pacientes na farmacocinética, especialmente os pacientes críticos com sepse grave, queimaduras, submetidos a hemodiálise, obesos ou com baixo peso, com câncer, neonatais ou com queimaduras graves^{14,15}.

Os benefícios da monitoração terapêutica de drogas é universalmente reconhecido, principalmente para drogas com uma faixa terapêutica estreita e devido a uma significativa variabilidade inter e intra-pacientes com graves problemas de saúde. A monitorização com ajustes de doses aumenta a eficiência e os benefícios do tratamento diminuindo custos de hospitalização, evitando riscos de toxicidade e efeitos adversos³. Assim a monitorização de vancomicina com ajustes de doses permite que pacientes atinjam concentrações terapêuticas alvo, aumentando a eficácia clínica do tratamento.

Tabela 1.1 Estratificação dos níveis séricos de vancomicina entre os pacientes com função renal normal, disfunção renal, sob terapia de substituição renal, e pacientes que tiveram infecção causada por MRSA e os que foram a óbito

Estratificação dos níveis séricos	Frequência	Porcentagem	
Função Renal Normal	< 10	06	16,8
	10-14,99	08	22,2
	15-19,99	10	27,7
	20-29,99	05	13,9
	30-39,99	04	11,1
	>40	03	8,3
TOTAL	36	100	
Disfunção Renal	< 10	00	00
	10-14,99	02	16,7
	15-19,99	01	8,3
	20-29,99	04	33,3
	30-39,99	03	25,0
	>40	02	16,7
TOTAL	12	100	
Terapia de Substituição Renal	< 10	00	00
	10-14,99	02	10,5
	15-19,99	02	10,5
	20-29,99	09	47,4
	30-39,99	03	15,8
	>40	03	15,8
TOTAL	19	100	
Infecções causadas por MRSA	< 10	02	11,8
	10-14,99	06	35,4
	15-19,99	03	17,6
	20-29,99	03	17,6
	30-39,99	03	17,6
	>40	00	00
TOTAL	17	100	
Pacientes que foram a óbito	< 10	03	8,3
	10-14,99	05	13,9
	15-19,99	04	11,1
	20-29,99	13	36,1
	30-39,99	06	16,7
	>40	05	13,9
TOTAL	36	100	

CONCLUSÃO

A vancomicina é um antibiótico de baixo custo e eficaz no tratamento de infecções causadas por MRSA, contudo, a sua utilização requer uma monitorização para adequar as doses individualmente de acordo com as características de cada paciente, tendo em vista que muitos fatores podem alterar a sua farmacocinética e a dificuldade de atingir os níveis séricos adequados.

Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que a vancominemia deve ser realizada nos pacientes em estado crítico, principalmente os internados em UTI e com disfunção renal, a fim de ajustar as doses para

evitar falhas no tratamento e reduzir o risco de desenvolvimento de resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

1. THOMSON AH, STAATZ CE, TOBIN CM, GALL M, LOVERINGAM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009; 63 (5): 1050-1057. PubMed; PMID 19299472.
2. MINNE L, ESLAMI S, KUIPER RA, ABU-HANNA A, DOGELMANS DA. Five years of therapeutic drug monitoring in the intensive care did not change vancomycin prescription behavior: perceived needs for decision support. *Minerva Anestesiologica*. 2012; 78 (6): 684-692.
3. ALVES MLP, MELO GAN, YAMADA SS, NISHIYAMA P. Therapeutic monitoring of vancomycin. *Acta Scientiarum. Health Sciencis*. 2012; 34 (2): 199-204.
4. ALVES AMDSRP. Monitorização das concentrações séricas de Vancomicina em Doentes sujeitos a Hemofiltração Arteriovenosa contínua. [dissertação]. Portugal: Universidade de Lisboa; 2007.
5. RYBAK M, LOMAESTRO B, ROTSCHAFFER JC, MOELLER JR R, CRAIG W, BILLETTER M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2009; 66 (1): 82-98. PubMed; PMID 19106348.
6. SWARTLING M, GUPTA R, DUDAS V, GUGLIELMO BJ. Short term impact of guidelines on vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2012; 34 (2): 282-285. PubMed; PMID 22331444.
7. PIEDRAS ALR, LÓPEZ EHG. Therapeutic drug monitoring of Vancomycin. *Proc. West. Pharmacologic Soc*. 2009; 52: 21-23.
8. MARTINEZ EO, PENACCINI L, SCOLLETA S, ABDELHADII A, DEVIGILI A, CIANFERONI S, et al. Determinants of early inadequate vancomycin concentrations during continuous infusion in septic patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012; 39 (4): 332-337. PubMed; PMID 22333933.
9. MOFFETT BS, EDWARDS MS. Analysis of Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Trend at Pediatric Hospitals. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32 (1): 32-35. PubMed; PMID 22926218.
10. ALMEIDA R. Vancomicina: Avaliação do uso em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva. [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011.
11. SURYADEVARA M, STEIDL KE, PROBST LA, SHAW J. Inappropriate vancomycin therapeutic drug monitoring in hospitalized pediatric patients increases pediatric trauma and hospital costs. *Journal Pediatric Pharmacologic Therapy*. 2012; 17 (2): 159-165. PubMed; PMID 23118668.
12. MARTIM JH, NORRIS R, BARRAS M, ROBERTS J, MORRIS R, DOOGUE M, et al. Therapeutic Monitoring of Vancomycin in Adult Patients: A Consensus Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacist. *Clinical Biochemist Review*. 2010; 31 (1): 21-24. PubMed; PMID 20179794.
13. TOUFEN JR C, HOVNANIAN ALD, FRANCA SR, CARVALHO, CRR. Prevalência de infecção em unidades de terapia intensiva de um hospital escola terciário. *Revista Hospitalar Clínica*. 2003; 58 (5): 254-259.
14. YE ZK, TANG HL, ZHAI SD. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 2013; 8 (10): 1-10. PubMed; PMID 24204764.
15. YE ZK, TANG HL, ZHAI SD. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. *Plos One*. 2014; 9 (6): 1-8. PubMed; PMID 24932495.
16. JEFFRES MN, ISAKOW W, DOHERTY JA, MICEK ST, KOLLEF MH. A Retrospective Analysis of Possible Renal Toxicity Associated with Vancomycin in Patients with Health Care-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *Clinical Therapeutics*. 2007; 29 (6): 1107-1115. PubMed; PMID 17692725.
17. HAZLEWOOD KA, BROUSE SD, PICHER WD, HALL RG. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity: Grave Concern or Death by Character Assassination?. *The American Journal of Medicine*. 2010; 123 (2): 182-187. PubMed; PMID 20103028.
18. ZIMMERMANN AE, KATONA BG, PLAISANCE KI. Association of vancomycin serum concentrations with outcomes in patients with gram-positive bacteremia. *Pharmacotherapy*. 1995; 15 (1): 85-91. PubMed; PMID 7739950.
19. JAMES CW, TURNER CG. Recommendations for monitoring serum vancomycin Concentrations. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2001; 14 (2): 189-190. PubMed; PMID 16369617.
20. LODISE TP, PATEL N, LOMAESTRO BM, RODVOLD KA, DRUSANO GL. Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 49 (4): 507-514. PubMed; PMID 19586413.
21. HYDAYAT LK, HSU DI, QUIST R, SHRINER KA, BERINGER AW. High-dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. Efficacy and Toxicity. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (19): 2138-2144. PubMed; PMID 17060545.
22. LAUNAY-VACHER V, IZZEDINE H, MERCADAL L, DERAY G. Clinical review: Use of vancomycin in hemodialysis patients. *Critical Care*. 2002; 6 (4): 313-316. PubMed; PMID 12225605.