

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÂMICA DA VANCOMICINA EM PACIENTES
INTERNADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE MANAUS

LARISSA FEITOSA DA HORA

MANAUS-AM

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
LARISSA FEITOSA DA HORA

FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÂMICA DA VANCOMICINA EM PACIENTES
INTERNADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE MANAUS

Dissertação de Mestrado a ser apresentada no Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas, como requisito obrigatório para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador:

Prof. Dr. Igor Rafael dos Santos Magalhães

Co-orientador:

Profa. Dra. Karen Carim da Costa Magalhães

MANAUS

2021

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

H811f Hora, Larissa Feitosa da
Farmacocinética-farmacodinâmica da vancomicina em pacientes internados em um hospital universitário de Manaus / Larissa Feitosa da Hora . 2021
76 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Igor Rafael dos Santos Magalhães
Coorientadora: Karen Carim da Costa Magalhães
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -
Universidade Federal do Amazonas.

1. Hospital Universitário. 2. Vancomicina. 3. Monitoramento Terapêutico. 4. Staphylococcus sp.. I. Magalhães, Igor Rafael dos Santos. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

LARISSA FEITOSA DA HORA

FARMACOCINÉTICA-FARMACODINÂMICA DA VANCOMICINA EM PACIENTES
INTERNADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE MANAUS

Dissertação de Mestrado a ser apresentado no
Programa de Pós Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal do
Amazonas, como requisito obrigatório para
obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Aprovado em _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Igor Rafael dos Santos Magalhães

Dra. Ana Cyra dos Santos Lucas

Dra. Patrícia de Carvalho Mastroianni

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me manter firme ao longo desta caminhada e pelas bênçãos concedidas.

Aos meus orientadores Prof. Dr. Igor Rafael dos Santos Magalhães e Profa. Dra. Karen Regina Carim da Costa Magalhães, pela oportunidade e orientação.

Aos farmacêuticos do Hospital Getúlio Vargas, por todo o apoio e incentivo.

Aos técnicos de laboratório do Hospital Getúlio Vargas pela valiosa parceria na realização deste trabalho.

À minha querida família por todo amor e acolhimento.

Ao meu companheiro, por compartilhar a vida comigo e por sempre me incentivar a ser uma pessoa melhor.

Aos pacientes que aceitaram participar deste projeto.

À CAPES, por acreditar e incentivar a pós-graduação e pesquisa no país.

Aos meus amigos que torceram por mim. Em especial minha amiga querida Eloise de Souza e Silva por sempre se fazer presente, pelos conselhos e pelas descontrações.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ASC – Área sob a Curva

C_{max} – Concentração Máxima

C_{IM} – Concentração Inibitória Mínima

DRESS - Erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos

DP – Desvio Padrão

EBSERH - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

FCF – Faculdade de Ciências Farmacêuticas

FDA - *Food and Drug Administration*

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

HUGV – Hospital Universitário Getúlio Vargas

IDSA - *Infectious Diseases Society of America*

IMC – Concentração Inibitória Mínima

IRA – Insuficiência Renal Aguda

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

NePK - Núcleo de Estudos em Farmacocinética

NIA - Nefrite Intersticial Aguda

NTA - Necrose Tubular Aguda

PD - Farmacodinâmica

PI – Padrão Interno

PRSA - *S. aureus* resistente à penicilina

PK - Farmacocinética

PTZ – Piperacilina/Tazobactam

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDM – Monitoramento de Drogas Terapêuticas

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TSA - Ágar Triptona de Soja

V_d – Volume de Distribuição

VISA - *S. aureus* intermediário à vancomicina

VRSA - *S. aureus* com resistência à vancomicina

VSSA - *S. aureus* suscetíveis à vancomicina

UFAM – Universidade Federal do Amazonas

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da Vancomicina.	16
Figura 2. Mecanismo de ação da Vancomicina.	18
Figura 3. Relação entre parâmetro farmacocinético e farmacodinâmico.	24
Figura 4. Fluxograma do plano de recrutamento de pacientes.	34
Figura 5. Fluxograma do processo bioanalítico para determinação de vancomicina em plasma.	38
Figura 7. Cromatograma representativo da análise de amostra branco de plasma.	46
Figura 8. Cromatograma representativo de amostra de plasma fortificado com vancomicina (Tempo de retenção ~ 6,5 minutos) e o padrão interno zidovudina (Tempo de retenção ~ 8,5 minutos).	46
Figura 9. Cromatograma representativo da amostra de plasma de paciente.	46
Figura 10. Distribuição do resultado da (ASC/CIM) nos pacientes do estudo.	53

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1. Protocolo para coleta da amostra	36
Tabela 2. Concentração dos calibradores para obtenção da curva bioanalítica.....	39
Tabela 3. Caracterização sócio-demográfica dos pacientes estudados (n=50).....	43
Tabela 4. Dados clínico-laboratoriais dos pacientes estudados (n=50).....	43
Tabela 5. Doses médias de vancomicina de acordo com a faixa de peso corporal dos pacientes.	44
Tabela 6. Interações medicamentosas verificadas nos pacientes de estudo (n=50).	48
Tabela 7. Potenciais nefrotóxicos utilizados durante o tratamento com vancomicina em pacientes incluídos no estudo.	49
Tabela 8. Distribuição dos microrganismos isolados de cultura sanguínea incluídos no estudo.	51
Tabela 9. Perfil de suscetibilidade à vancomicina das amostras de S. aureus e Staphylococcus Coagulase Negativo isoladas de ICS	52
Tabela 10. Características clínicas e demográficas em relação à evolução ou não para óbito.	53

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 2. Curva bioanalítica para determinação da concentração plasmática de Vancomicina.	47
Gráfico 1. Distribuição de concentração de vancomicina nos pacientes e ocorrência de polifarmácia.	48
Gráfico 3. Distribuição de concentração de vancomicina nos pacientes de acordo com o uso de agentes nefrotóxicos ($p=0,08$)	50
Gráfico 4. Distribuição de concentração plasmática de vancomicina em pacientes com IRA e não IRA ($p=0,02$).	51

RESUMO

A vancomicina é um antibiótico fundamental no tratamento de infecções Gram-positivas, causadas principalmente por *Staphylococcus* sp e a posologia inadequada está associada à falha terapêutica, resistência bacteriana e toxicidade. Segundo a literatura, o monitoramento terapêutico de vancomicina é essencial para garantir a obtenção de resultados clínicos e minimizar a toxicidade. A partir dessa evidência, este trabalho objetivou avaliar a relação farmacocinética-farmacodinâmica da vancomicina em pacientes internados em um hospital universitário. Tratou-se de um estudo analítico-observacional com corte transversal que utilizou os registros clínicos e quantificou os níveis plasmáticos de vancomicina juntamente com o isolamento de bactérias destes indivíduos, no período de janeiro a outubro de 2020, totalizando 50 pacientes incluídos na investigação. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (60%) e idade média observada foi de $50,76 \pm 19,47$ anos. A concentração média de vancomicina no período de vale foi de 40,3mg/L, com maior ocorrência de níveis elevados em pacientes em regime de polifarmácia e com insuficiência renal aguda. Dos 50 pacientes, 12 obtiveram cultura positiva para *Staphylococcus* sp e houve relato de dois isolados resistentes à vancomicina. Além disso, aproximadamente 66,6% dos pacientes alcançaram o alvo terapêutico ASC/CIM $>400\text{mg/h/L}$. Finalmente, 40% dos pacientes evoluíram para óbito e não houve relação entre os valores do nível sérico e este desfecho desfavorável. Diante do exposto, recomenda-se a implantação de protocolos para o acompanhamento da terapia envolvendo vancomicina neste hospital universitário.

Palavras-Chave: Hospital Universitário, Vancomicina, Monitoramento Terapêutico, *Staphylococcus* sp.

ABSTRACT

Vancomycin is a key antibiotic in the treatment of Gram-positive infections, caused mainly by *Staphylococcus* sp and inadequate dosage is associated with therapeutic failure, bacterial resistance and toxicity. According to the literature, therapeutic monitoring of vancomycin is essential to ensure the achievement of clinical results and minimize toxicity. Based on this evidence, this study aimed to evaluate the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of vancomycin in patients admitted to a university hospital. This was an analytical-observational cross-sectional study that used clinical records and quantified the plasma levels of vancomycin together with the isolation of bacteria from these individuals, from January to October 2020, totaling 50 patients included in the investigation. Most patients were male (60%) and the average age observed was 50.76 ± 19.47 years. The average vancomycin concentrations in the valley period were 40.3mg / L, with a higher occurrence of high levels in patients on polypharmacy and with acute renal failure. Of the 50 patients, 12 obtained a positive culture for *Staphylococcus* sp and there were reports of two isolates resistant to vancomycin. In addition, approximately 66.6% of patients reached the therapeutic target $ASC / MIC > 400mg / h / L$. Finally, 40% of the patients died and there was no relationship between the serum level values and this unfavorable outcome. In view of the above, it is recommended to implement protocols for monitoring therapy involving vancomycin in this university hospital.

Keywords: University Hospital, Vancomycin, Therapeutic Monitoring, *Staphylococcus* sp.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Vancomicina.....	16
2.1.1 Farmacocinética	18
2.1.2 Farmacodinâmica	18
2.1.3 Pacientes Obesos	20
2.1.4 Pacientes Críticos	21
2.1.5 Controle Terapêutico.....	22
2.1.6 Toxicidade.....	25
2.2 Bacteriologia.....	27
3. OBJETIVOS.....	31
3.1 Objetivo Geral.....	31
3.2 Objetivos Específicos.....	31
4. METODOLOGIA	32
4.1 Tipo De Estudo	32
4.2 Local de Estudo.....	32
4.3 População de Estudo	32
4.4 Considerações éticas	32
4.5 Tamanho da Amostra.....	32
4.6 Critérios de Inclusão	33
4.7 Critérios de Exclusão	33
4.8 Plano de Recrutamento	33
4.9 Instrumento de Coleta de Dados.....	35
4.9.1 Cálculo da Taxa de Filtração Glomerular.....	35

	12
4.9.2 Identificação de Potenciais Fármacos Nefrotóxicos	36
4.9.3 Identificação de Interações Medicamentosas	36
4.10 Protocolo Clínico	36
4.11 Etapa Analítica.....	37
4.11.1 Padrões e Reagentes	37
4.11.2 Preparação dos padrões	37
4.11.3 Determinação de Vancomicina em Plasma.....	38
4.11.4 Curva Bioanalítica.....	39
4.12 Hemocultura.....	39
4.13 Determinação da CIM.....	40
4.14 Modelagem Farmacocinética-Farmacodinâmica	41
4.15 Análise Estatística.....	41
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
5.1 Adesão à Pesquisa.....	42
5.2 Características Sócio-Demográficas	42
5.3 Características de Saúde	42
5.4 Características de Tratamento.....	43
5.5 Concentrações Plasmáticas de Vancomicina	45
5.6 Identificação dos microrganismos causadores de infecção da corrente sanguínea....	51
5.7 Perfil de suscetibilidade à vancomicina.....	52
5.8 Desfecho clínico.....	53
6. CONCLUSÃO	54
7. REFERÊNCIAS	55
8. ANEXOS.....	64
ANEXO I.....	64
ANEXO II.....	72

ANEXO III.....	13
	74

1. INTRODUÇÃO

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo produzido pelo *Streptomyces orientalis*, aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 1958, sendo indicada contra microorganismos resistentes a outros antimicrobianos, para pacientes alérgicos aos demais antibióticos, além de primeira opção no tratamento de infecções por *Staphylococcus spp.* resistente à meticilina (STEINMETZ et al, 2015).

O amplo espectro de atividade antibacteriana contra patógenos Gram-positivos talvez seja a principal razão de sua manutenção no arsenal terapêutico moderno. Os principais pontos polêmicos sobre a vancomicina dizem respeito a sua eficácia e segurança (EYLER et al, 2011; OKANO et al, 2017).

Quanto à eficácia, a preocupação no paciente crítico é a alteração da sua farmacocinética, geralmente relacionada à distribuição, metabolismo e eliminação da substância o que pode levar a concentrações subterapêuticas, e ao surgimento da resistência bacteriana pela ineficácia do tratamento, e conseqüentemente, levando à maior mortalidade. Em relação à segurança, a ênfase tem sido dada à nefrotoxicidade, a qual é o principal efeito adverso do fármaco e pode agravar o quadro clínico e contribuir para o desfecho desfavorável (LEWIS et al, 2016).

Um estudo prospectivo, multicêntrico, avaliou se havia uma diferença na incidência de nefrotoxicidade associada a altas concentrações de vancomicina no vale ($>15\text{mg/L}$) e aquela associada a menores concentrações de vale ($\leq 15\text{mg/L}$), evidenciou que as concentrações mínimas de vancomicina $>15\text{mg/L}$ parecem estar associadas a um risco três vezes maior de nefrotoxicidade (BOSSO et al. 2011). Outro estudo de coorte prospectivo identificou que níveis mínimos de vancomicina acima de 20mg/L foram independentemente associados com Insuficiência Renal Aguda (DE ALMEIDA et al., 2019). Outro estudo retrospectivo concluiu que concentrações séricas $\geq 40\text{mg/L}$ foi independentemente associado à lesão renal aguda (LACAVE et al, 2017). Portanto, valores inadequados dos níveis de vancomicina podem levar a agravamento do quadro clínico ou mesmo óbito. Somado a isso, falhas no tratamento de infecções tem sido cada vez mais relatados, onde os pacientes acabam não atingindo o intervalo terapêutico do fármaco, influenciando assim na eficácia clínica do tratamento e desenvolvendo cepas cada vez mais resistentes (MONTEIRO et al., 2018).

O nível sérico adequado de vancomicina está associado a maiores taxas de eficácia clínica, risco reduzido de nefrotoxicidade e menor taxa de mortalidade (YE et al., 2016). O controle terapêutico de fármacos foi apresentado como uma ferramenta para reduzir as taxas

de ineficácia terapêutica e é recomendado principalmente para pacientes que necessitam de tratamentos de longa duração, pacientes que precisam de altas doses para tratar infecções em tecidos onde a vancomicina tem baixa penetração ou pacientes recebendo tratamento concomitante com outras substâncias nefrotóxicas (MEDELLÍN-GARIBAY et al, 2017).

Atualmente, o Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) não possui um protocolo de uso de vancomicina estabelecido. Nesse contexto, esta proposta pretende contribuir para a aquisição de informações relativas à farmacocinética-farmacodinâmica de vancomicina em pacientes críticos atendidos em um hospital escola da cidade de Manaus bem como descrever a ocorrência de cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina nos isolados clínicos, visto que, na revisão da literatura efetuada, nenhum estudo desta natureza foi efetuado na região amazônica, apesar da grande preocupação desta temática no meio científico.

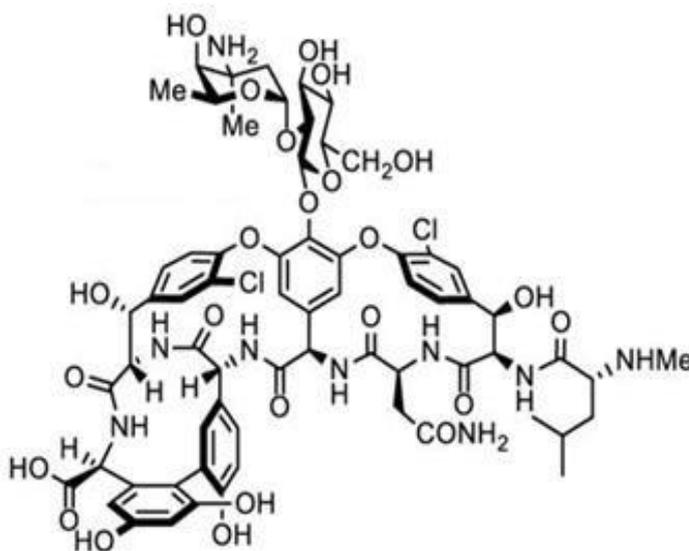
2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Vancomicina

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico descoberto em 1952 pelo laboratório “Elli Lilly”. Este glicopeptídeo foi isolado a partir da fermentação por bactérias da família Actinomicetes, *Streptomyces orientalis* e foi inicialmente denominado composto-05865. Após alguns estudos clínicos foi renomeado para “Mississippi Lud” devido à alta porcentagem de impurezas e coloração marrom, e após a purificação recebeu o nome atual de vancomicina, derivado da palavra “*Vanquish*” que significa vencer, superar, conter, dominar (LEVINE, 2006).

A vancomicina é um composto polipeptídico de peso molecular 1448 Da. Sua fórmula molecular é $C_{66}H_{75} Cl_2 N_9 O_{24}$. Este glicopeptídeo tricíclico apresenta duas unidades de p-hidroxiclouro-tirosina, três anéis de fenilglicina substituídos e amida de ácido aspártico (N-metil-leucina), três anéis aromáticos e um dissacarídeo formado por uma molécula de glicose e um amino de açúcar, a vancosamina. (Figura 1) (OKANO et al., 2018).

Figura 1. Estrutura química da Vancomicina.



Fonte: Okano et al., 2018

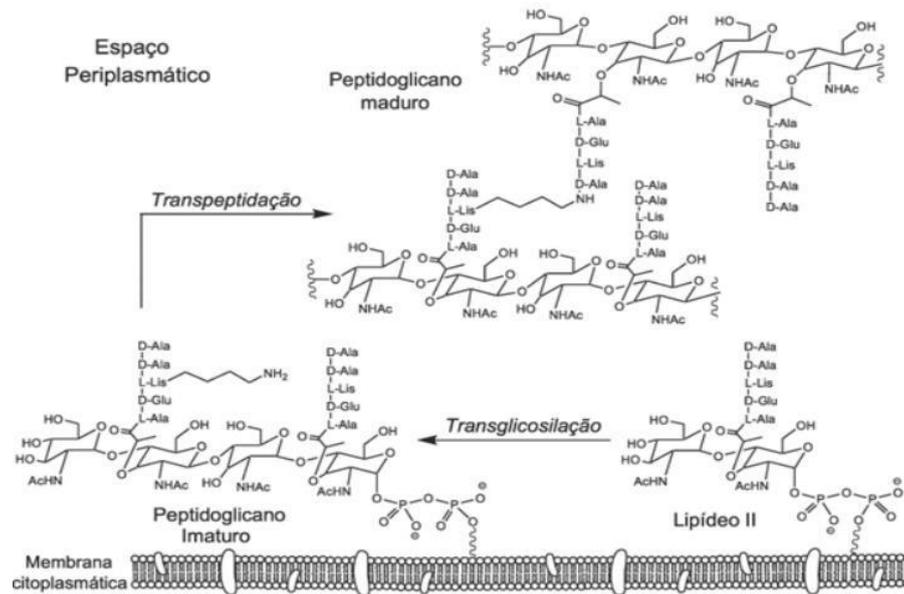
Os antibióticos glicopeptídicos estão atualmente entre os principais membros dos produtos naturais clinicamente importantes descobertos por meio do isolamento de metabólitos bacterianos, pois possuem um amplo espectro de atividade antibacteriana contra patógenos Gram-positivos. Desde a sua introdução clínica, a vancomicina tornou-se o

medicamento de primeiro recurso quando são encontradas infecções bacterianas resistentes em bactérias Gram-positivas. Com o surgimento do *Staphylococcus aureus* resistente à *meticilina* (MRSA), a vancomicina tem sido amplamente utilizada na clínica como o tratamento ideal. Atualmente, o cloridrato de vancomicina é comercializado como um pó branco estéril solúvel em água. A recomendação é que o liofilizado seja reconstituído, diluído e infundido por no mínimo uma hora, para evitar reações adversas (OKANO et al, 2018).

A infusão rápida de vancomicina pode ocasionar reações eritematosas, urticárias, rubor, taquicardia e hipotensão. O extremo rubor que pode ocorrer, é denominado de síndrome do “pescoço vermelho” ou “homem vermelho”. Esse evento não é considerado reação adversa, mas um processo tóxico da vancomicina intermediado por mastócitos, causando a liberação de histamina. Esta reação adversa pode ser reduzida administrando a dose durante sessenta minutos ou por período mais prolongado (DARKO et al, 2003). As reações adversas menos frequentes podem ocorrer como febre, exantema e neutropenia reversível (PAI et al, 2006).

A vancomicina exerce sua ação bactericida interrompendo a síntese adequada da parede celular nas bactérias suscetíveis. Os alvos da atividade são os aminoácidos terminais dos pentapeptídeos do peptidoglicano. A polimerização do lipídeo II catalisada pela enzima transglicosilase é responsável pela produção do peptidoglicano imaturo, constituído de cadeias longas de polissacarídeos, os quais são transversalmente conectados por transpeptidases para formar o peptidoglicano maduro. A vancomicina liga-se fortemente à extremidade terminal D-ala-D-ala dos pentapeptídeos e este complexo leva à uma alteração conformacional que bloqueia a etapa de transpeptidação impedindo o crescimento da cadeia de peptidoglicano e a síntese da parede celular com posterior morte bacteriana (Figura 2)(HU et al, 2016).

Figura 2. Mecanismo de ação da Vancomicina.



Fonte: Silveira, 2006.

2.1.1 Farmacocinética

Após a administração endovenosa, a vancomicina é distribuída rapidamente para vários tecidos por meio de difusão passiva, com um volume de distribuição de 0,4-1,0L/kg. Dentre as causas de variabilidade farmacocinética, encontram-se as mudanças nos níveis das proteínas de ligação devido à doença e à idade dos pacientes, podendo variar de 10 a 50%. A concentração de albumina, à qual a vancomicina se liga predominantemente, é influenciada pela inflamação e doença renal (KOSMISKY et al, 2015). A vancomicina não sofre metabolismo e é eliminada, primariamente, por via renal, sendo 80-90% do fármaco excretado de forma inalterada na urina dentro de 24h em pacientes com função renal normal. A meia-vida de eliminação sérica é de cerca de 6h em pacientes com função renal normal (FILIPPONE et al, 2017).

2.1.2 Farmacodinâmica

Embora vários parâmetros farmacodinâmicos tenham sido propostos para determinar a atividade da vancomicina, dados de estudos experimentais e clínicos recomendam a relação ASC_{0-24}/CIM (área sob a curva dividido pela concentração inibitória mínima) como o melhor parâmetro para prever a eficácia da vancomicina, com um limite mínimo descrito em torno de 400mg/h/L, para um organismo para o qual a CIM é ≤ 1 mg/L,

enquanto que $ASC/CIM >700\text{mg/h/L}$ foi associado a maior toxicidade renal e, além disso, dados *in vitro* sugerem que $ASC <400\text{mg/h/L}$ potencializam o surgimento de cepas de *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (PERIN et al., 2020; ÁLVAREZ et al., 2016; SINGH et al., 2018; MEN et al., 2016; KHALIFA et al., 2019).

Deste modo, o índice de predição é dado pela razão $ASC_{0-24}/CIM >400$, onde *ASC* é a área sob a curva integrada e *CIM* é concentração inibitória mínima do patógeno isolado. Com isso, o fármaco é mais eficaz se a razão *PK/PD* for igual ou superior a 400. Neste caso, o parâmetro farmacocinético é o dado *in vivo*, que é obtido a partir da análise das concentrações do antimicrobiano no plasma, enquanto o parâmetro farmacodinâmico é medido *in vitro*, através da concentração inibitória mínima bactericida do antimicrobiano nas culturas realizadas no laboratório (RYBAK, 2006).

Em uma metanálise, realizada por Men e colaboradores, concluiu-se que altos valores de *ASC/CIM* tiveram vantagens significativas em comparação com valores baixos em termos de taxa de mortalidade e taxa de falha no tratamento de infecções, atingindo o ponto de corte de 400mg/h/L (MEN et al., 2016). Em um estudo de corte realizado por Zasowski e colaboradores, incluindo 323 pacientes demonstrou que pacientes que apresentaram nefrotoxicidade tiveram exposição a vancomicina com $ASC/CIM >700\text{mg/h/L}$ (ZASOWSKI et al., 2018). Neely e colaboradores, em um estudo prospectivo, que incluiu 252 adultos, identificou que há uma maior chance de alcance terapêutico quando se leva em consideração *ASC/CIM* em vez de concentração mínima como alvo (NEELY et al., 2018).

A dosagem adequada de vancomicina é fundamental para atingir níveis terapêuticos sem piorar a função renal. No entanto, alguns fatores de farmacocinética devem ser levados em consideração (ÁLVAREZ et al., 2016). As diretrizes francesas e as diretrizes americanas anteriores de 2009 recomendavam um vale de $15\text{-}20\text{ mg/L}$ em pacientes graves quando a vancomicina era administrada por infusão intermitente. Atualmente, as novas diretrizes americanas recomendam um vale de $20\text{-}25\text{ mg/L}$ em pacientes graves quando a vancomicina é administrada por infusão contínua, com uma dose de ataque de vancomicina de $25\text{ a }30\text{ mg/kg}$ em pacientes críticos, seguida por uma dose de manutenção de 15 mg/kg a cada 8 a 12 horas. A dosagem deve ser baseada no peso corporal total e ajustada de acordo com as concentrações séricas de vancomicina (RYBAK et al., 2020; KOSMISKY et al., 2015; DONNELL et al., 2017).

Em adultos, o uso de infusão contínua após uma dose de ataque inicial encurta o tempo para atingir a concentração terapêutica, demonstra uma duração mais longa acima das

concentrações-alvo e reduz a toxicidade, particularmente entre pacientes criticamente enfermos e aqueles com infecções graves (GIRAND, 2020).

Em metanálise conduzida por Hao-Jing e colaboradores, concluíram que apenas um estudo relatou que a incidência de nefrotoxicidade da vancomicina foi significativamente menor em pacientes recebendo infusão contínua do que paciente recebendo infusão intermitente, enquanto os outros estudos não demonstraram significância estatística (HAO et al., 2015).

Um estudo de coorte observacional, conduzido por Maarseveen e colaboradores incluiu pacientes gravemente enfermos internados em uma unidade de terapia intensiva, no qual foram separados em dois grupos: pacientes tratados com vancomicina por infusão intermitente e pacientes tratados com vancomicina por infusão contínua. A taxa de alcance de ASC terapêutica ($ASC_{24h} \geq 350$ mg.h.L), variações na concentração sérica e área estimada sob a curva foram comparadas entre os dois grupos. Concluiu-se que a taxa de alcance da meta para a exposição terapêutica à vancomicina foi maior no grupo tratado com infusão contínua do que em pacientes tratados com infusão intermitente. Além disso, a variação na concentração sérica de vancomicina foi quase duas vezes maior em pacientes com infusão intermitente em comparação com pacientes com infusão contínua (MAARSEVEEN et al., 2016).

2.1.3 Pacientes Obesos

A obesidade produz um aumento do volume de distribuição para a maioria dos antibióticos e diferentes taxas de metabolismo hepático e de excreção renal. Além disso, está associado a um aumento de certas proteínas circulantes, o que resulta em concentrações alteradas de vancomicina sérica livre. O aumento do fluxo sanguíneo secundário ao aumento do débito cardíaco e do volume sanguíneo também ocorre, resultando em aumento da depuração da vancomicina. Atingir níveis séricos de vancomicina adequados e eficácia semelhante sem um alto risco de toxicidade é um desafio atual (ÁLVAREZ et al, 2016).

As diretrizes apontam o uso do peso corporal real para o cálculo da dose, não excedendo 2g para cada dose, e ajustando as doses subsequentes com base nas concentrações séricas de vancomicina para atingir níveis terapêuticos. O controle terapêutico de vancomicina demonstrou que a subdosagem e a sobredosagem ocorrem com mais frequência

e os níveis eficazes são atingidos com menos frequência, em pacientes com obesidade moderada a severa (IMC superior a 35kg/m²), o que aumenta o risco de falha no tratamento e resistência bacteriana. (KOSMISKY et al, 2015; MONTEIRO et al., 2018).

Um estudo de coorte retrospectivo, realizado por Richardson e colaboradores., incluiu 108 pacientes, dos quais 37 eram obesos. Os autores concluíram que pacientes obesos tinham concentrações séricas de vancomicina maiores que 20mg/L, em comparação a pacientes não obesos (RICHARDSON et al., 2015). Outro estudo de coorte retrospectivo evidenciou que IMC mais alto foi um forte fator de risco para níveis supratrapêuticos (ZONOZI et al., 2019).

2.1.4 Pacientes Críticos

Pacientes criticamente enfermos são aqueles cujas condições apresentam risco de vida e requerem atendimento especializado na UTI. Esses pacientes requerem monitoramento e tratamento intensivos devido à falha das funções de órgãos vitais, decorrente de doenças agudas e/ou crônicas, ou devido às sequelas de cirurgia ou outro tratamento intensivo associado a condições de risco de vida. A doença crítica é caracterizada por mudanças homeostáticas marcantes, impulsionadas tanto pelo processo da doença subjacente quanto pelas intervenções necessárias. Essas características afetam profundamente a função do órgão, resultando em um estado fisiopatológico que não é encontrado em um ambiente ambulatorial. Além disso, a presença de comorbidades crônicas pode exacerbar ainda mais as alterações fisiopatológicas comumente encontradas durante a doença crítica (MARRIOTT et al., 2020).

Esses pacientes podem apresentar volumes de distribuição (Vd) elevados, bem como eliminação alterada de fármacos. A depuração renal aumentada foi frequentemente observada em pacientes criticamente enfermos, como consequência, dois terços desses pacientes apresentam concentrações subterapêuticas de vancomicina, apesar de receberem doses de manutenção mais altas e várias doses de ataque (HIRAI et al., 2016).

Um estudo observacional prospectivo, seguido por Bakke et al., foi realizado em duas UTI, incluindo 83 pacientes, dos quais 80% apresentaram níveis subterapêuticos de vancomicina nas primeiras 72 horas. Este estado pode resultar em falha terapêutica, com o aumento do risco de desenvolvimento de bactérias com susceptibilidade reduzida ao antibiótico (BAKKE et al., 2017).

A posologia apropriada é especialmente problemática em pacientes que possuem função renal alterada, uma vez que a vancomicina é excretada principalmente na forma alterada na urina e a função renal é o fator determinante mais importante para a

farmacocinética da vancomicina. Sem um ajuste racional da dose, essas alterações podem predispor à falha clínica, surgimento de resistência antimicrobiana ou mesmo à toxicidade do medicamento (CHU et al, 2016).

Recomendações de posologia ideal de vancomicina são necessárias, mas os prescritores devem sempre considerar as variáveis específicas do paciente, tempo de administração, coleta de amostra e aspectos técnicos do procedimento realizados. Os regimes de dosagem de vancomicina individualizados e controle terapêutico são necessários para pacientes que recebem hemodiálise intermitente para garantir que os níveis séricos ideais de vancomicina sejam alcançados para tratar adequadamente uma infecção (CREW et al, 2015).

Para pacientes com função renal alterada, recomenda-se uma dose de ataque de 20-25mg/kg e doses de manutenção de 15–25 mg/kg sendo administradas de 12 em 12 horas, de acordo com a função renal. Para pacientes em hemodiálise, anteriormente o recomendado era doses de 7,5–10 mg/kg após cada tratamento, como doses de manutenção (CREW et al 2015; CARTER et al., 2015; ARAÚJO et al., 2016). Atualmente, recomenda-se a dose de ataque de 1700mg para um paciente pesando aproximadamente 70kg, administrada durante os últimos 60 minutos da sessão de hemodiálise e dose de manutenção de 700 mg administrada durante os últimos 30 ou 60 minutos da sessão de hemodiálise (WESTRA et al, 2019).

2.1.5 Controle Terapêutico

Apesar das inúmeras inovações terapêuticas, a mortalidade relacionada à infecção em pacientes gravemente enfermos persiste como uma preocupação significativa de saúde (MOUTON et al., 2015). Portanto, é essencial aperfeiçoar o uso de agentes antimicrobianos não apenas para maximizar o sucesso terapêutico, mas também para prolongar a vida clínica desses medicamentos atualmente disponíveis, limitando o surgimento de resistência bacteriana (JASON et al, 2014; DATTA et al., 2019).

Com um conhecimento cada vez maior acerca das relações entre níveis de antimicrobianos, a abordagem farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) e os resultados dos pacientes, há evidências consistentes para individualizar a posologia de antimicrobianos em pacientes criticamente enfermos com o auxílio de controle terapêutico (MARRIOTT et al. 2020).

O controle terapêutico de fármacos é uma prática clínica multidisciplinar utilizada para a otimização e individualização da terapia medicamentosa em populações gerais e

especiais que tem sido predominantemente utilizada para prevenir ou minimizar eventos adversos produzidos por medicamentos, melhorar a eficácia e segurança da terapia medicamentosa, além de determinar se o fármaco é absorvido adequadamente, principalmente de fármacos com janela terapêutica estreita (CARO et al, 2020).

As principais indicações para a aplicação do controle terapêutico são as seguintes: resposta anormal à terapia, toxicidade inesperada; suspeita de abuso crônico; falta de adesão; automedicação; uso de outros medicamentos; efeitos colaterais observados semelhantes aos sintomas da doença; alterações na função hepática ou renal; pacientes que podem apresentar metabolismo alterado, como, gestantes, crianças, idosos e obesos, impossibilidade de monitorar a evolução do paciente por exame físico ou análise bioquímica comum, e administração de medicamentos com um intervalo terapêutico estreito (ROMERO et al., 2016).

Um intervalo terapêutico definido é um requisito essencial para aperfeiçoar a farmacoterapia por controle terapêutico. Se o nível do fármaco permanecer dentro dessa faixa, uma resposta terapêutica combinada com boa tolerabilidade pode ser presumida. Se o valor medido permanecer abaixo do intervalo terapêutico alvo, há uma grande probabilidade de que a resposta ao tratamento não difira significativamente do placebo. Para realizar o controle terapêutico com eficácia, é necessário estabelecer uma dependência entre a concentração do medicamento (farmacocinética) e o efeito farmacológico (farmacodinâmica), que pode ser eficácia e/ou toxicidade (KUHLIN et al, 2018; TUZIMSKI, 2020).

A ideia do controle terapêutico é fundamentada no fato de que a administração de doses iguais de um mesmo fármaco em intervalos regulares sofrem diferenças individuais quanto à absorção, ao metabolismo, à excreção, de forma que a resposta terapêutica passa a ser dependente da concentração sérica do fármaco e não da dose administrada (TUZIMSKI, 2020).

A polêmica entre a aplicação de menores doses de vancomicina, com maiores chances de falha terapêutica e geração de resistência bacteriana, e o uso de doses mais elevadas, com risco de efeitos adversos mais graves, como a lesão renal aguda, resultou a necessidade de estudos e desenvolvimento de protocolos de administração baseados no controle do fármaco (YE et al., 2016).

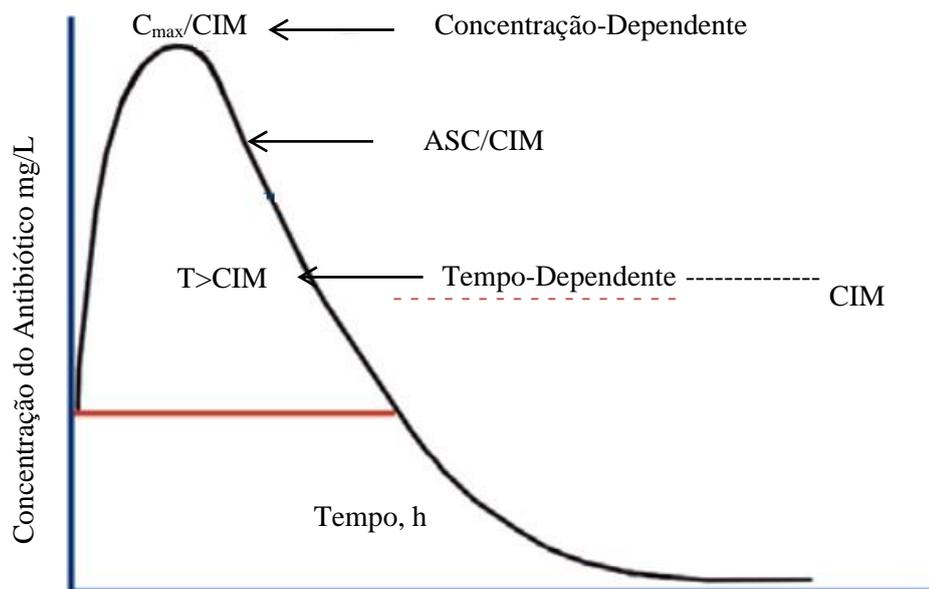
Recomenda-se que o controle terapêutico da vancomicina deva ser realizado em pacientes com alto risco de disfunção renal, criticamente doentes; naqueles que estejam recebendo doses elevadas do fármaco ou tratamento por mais de 3 a 5 dias; uso concomitante com outros fármacos nefrotóxicos; obesos ou baixo peso corporal; idosos; pacientes com

grande variação do volume de distribuição; com doença renal crônica prévia ou com lesão renal aguda ou naqueles que estejam com terapias dialíticas (ROSINI et al., 2016; ROSINI et al., 2015; SHAHRAMI et al. 2016).

Cada grupo farmacológico de antimicrobiano possui seu mecanismo de ação peculiar, e os parâmetros farmacodinâmicos devem ser avaliados com a finalidade de se obter a melhor eficácia terapêutica. Os antibióticos podem ser classificados como tendo a morte dependendo da concentração (C_{max}/CIM), no qual a capacidade bactericida é maior quando são utilizadas concentrações mais elevadas, tempo dependente ($T > CIM$), em que o micro-organismo fica exposto por um tempo prolongado com uma concentração em torno de quatro vezes maior do que a CIM, e concentração tempo dependente (ASC/CIM), ou seja, a concentração elevada dependente do tempo (FEDERICO et al, 2017).

O parâmetro farmacológico mais adequado para o controle da vancomicina é a área sob a curva (ASC) pela concentração inibitória mínima (ASC/CIM) dependente de tempo, por correlacionar a concentração sérica do fármaco e o tempo em que a mesma permanece acima da CIM, uma vez que a vancomicina é um antibiótico concentração e tempo-dependente, ou seja, a morte bacteriana não depende do alcance de altos picos, mas sim da manutenção da concentração superiores a CIM do patógeno no intervalo de dose (DROEGE et al.,2016). (Figura 3).

Figura 3. Relação entre parâmetro farmacocinético e farmacodinâmico.



Fonte: Droege et al.,2016

Assim, a *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* recomenda o controle terapêutico por meio da quantificação sanguínea em um momento de equilíbrio estável, denominado 'steady-state', no qual a taxa de excreção é semelhante à taxa de biodisponibilidade, de forma que a concentração sérica do fármaco é constante. Para a vancomicina, esse estado é alcançado após 4-5 meias-vidas, ou seja, 24 a 48 horas após a administração da primeira dose em pacientes com função renal normal, cuja meia-vida de eliminação varia de 6-12h (YE et al., 2016; HAESEKER et al, 2016).

As estratégias do controle terapêutico dependem cada vez mais de métodos analíticos precisos e exatos, especialmente para baixas concentrações de amostra. Além disso, automação, instrumentos de alto rendimento, robustez e baixos custos são pré-requisitos para selecionar um método analítico adequado. Muitos métodos para a quantificação de vancomicina em fluidos biológicos foram desenvolvidos e validados, estes incluem radioimunoensaio (RIA), imunoensaio multiplicado por enzima (EMIT), imunoensaio de polarização de fluorescência (FPIA) e métodos de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) usando detecção UV (LIU et al, 2018).

As técnicas de imunoensaio são amplamente utilizadas na prática clínica devido à sua rapidez e simplicidade. No entanto, os imunoensaios usados na prática clínica têm a desvantagem de reatividade cruzada com substâncias relacionadas, como interferência de metabólitos ou efeito de matriz. Quando baixos níveis de vancomicina são esperados, a técnica de HPLC por ser mais sensível é a mais adequada. Concentrações mais elevadas de vancomicina também são de interesse no desenvolvimento de novos regimes de dosagem e essas altas concentrações não são quantificadas de forma confiável pelos métodos imunológicos. Portanto, HPLC pode ser uma abordagem analítica melhor para quantificação de vancomicina em fluidos biológicos, a fim de determinar a farmacocinética de vancomicina, particularmente quando concentrações muito pequenas são esperadas (USMAN, 2016).

2.1.6 Toxicidade

Desde 1958, há relatos de toxicidade relacionada à administração da vancomicina. As preparações iniciais eram chamadas de "Mississippi mud" e tinham significativa quantidade de impurezas (70% pura), consideradas a principal razão para a toxicidade (FILIPPONE et al, 2017.)

A vancomicina atravessa a membrana basolateral do epitélio tubular proximal via sistema de transporte de ácidos orgânicos e também via transporte mediado pelo receptor

megalina na superfície apical. Na sequência, sua agressão ao túbulo é mediada por estresse oxidativo, ativação de vias inflamatórias e complemento. Outro potencial mecanismo de lesão é obstrução tubular com cilindros contendo precipitados de vancomicina (STOKES, 2017).

Estudos de experimentação em animais sugerem que o estresse oxidativo induzido pela vancomicina nas células do túbulo proximal pode levar a isquemia tubular e dano túbulo intersticial agudo (GUPTA et al, 2011). Tanto o acúmulo de vancomicina nas células renais quanto a alteração da função mitocondrial nas células do túbulo proximal têm sido propostos como fatores principais da nefrotoxicidade (ELYASI et al., 2012).

As duas formas mais comuns de acometimento renal pela vancomicina são a necrose tubular aguda (NTA) e a nefrite intersticial aguda (NIA). A NIA é uma reação imunomediada que apresenta sintomas e sinais de hipersensibilidade: aumento de temperatura, síndrome de DRESS (Erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos), eosinofilia, sedimentos urinários, linfócitos atípicos e acometimento visceral (PAZHAYATTIL et al, 2014; BAMGBOLA, 2016).

Dentre os fatores associados ao paciente destacam-se principalmente a idade avançada, a função renal diminuída, a desidratação, gênero (mulheres apresentam menor massa muscular e quantidade de água corporal), obesidade e hipoalbuminemia. Em primeiro lugar, a redução da massa muscular reflete-se na redução da creatinina sérica. Dependendo do tipo de equação de estimativa usada para aproximar a taxa de filtração glomerular (TFG), isso pode ser interpretado erroneamente como TFG alta, levando a dosagem do fármaco inadequadamente alta. Em segundo lugar, a diminuição da água corporal total aumenta a concentração sanguínea da substância. Ambos os fatores atuam em conjunto para elevar a concentração sérica do fármaco a níveis potencialmente tóxicos. Além desses fatores, a hipoalbuminemia também acarreta o risco de induzir níveis tóxicos do fármaco ao aumentar a fração não ligada do fármaco no sangue (GUPTA et al, 2011; PAZHAYATTIL et al, 2014).

Enquanto dentre os fatores de risco relacionados ao fármaco encontram-se a administração concomitante com outros fármacos nefrotóxicos como aminoglicosídeos, diuréticos da alça, anfotericina B, piperacilina-tazobactam, aciclovir, vasopressores e meios de contraste intravenosos, a longa duração do tratamento (BAMGBOLA, 2016).

A nefrotoxicidade associada ao tratamento com vancomicina foi relatada por vários estudos. Por exemplo, uma coorte retrospectiva desenvolvida por Gomes e colaboradores estudaram 224 adultos que receberam vancomicina associada a piperacilina- tazobactam e cefepima e encontraram uma incidência de IRA significativamente maior quando este antibacteriano foi adicionado (GOMES et al, 2014).

Hanrahan e colaboradores, avaliaram a prevalência de insuficiência renal aguda em pacientes que receberam vancomicina ao longo de cinco anos. A análise de regressão logística multivariada identificou a prescrição simultânea de aminoglicosídeo como preditores significativos de IRA (HANRAHAN et al., 2015).

Um estudo de metanálise mostrou que vales mais elevados ($>15\text{mg/L}$) foram associados a maiores chances de nefrotoxicidade àqueles comparados com vales mais baixos de vancomicina ($<15\text{mg/L}$), e que pacientes na UTI eram mais propensos a desenvolver nefrotoxicidade induzida por vancomicina do que os pacientes em enfermarias não-UTI. Hal et al, 2013. Além disso, Neely e colaboradores, observaram que o tempo médio de internação foi de 20 dias para aqueles que desenvolveram nefrotoxicidade devido à vancomicina e foi de 6 dias para aqueles sem nefrotoxicidade (NEELY et al., 2018).

2.2 Bacteriologia

As bacteremias são definidas como a presença de bactérias viáveis na corrente sanguínea que podem desencadear uma disfunção orgânica grave, provocada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. Anualmente são relatados cerca de 200.000 casos de bacteremias com taxas de mortalidade variando de 20 a 50%, no mundo todo (ALEMNEW et al., 2020). O padrão de organismos que causam infecções varia entre diferentes países e hospitais, portanto, é importante que toda unidade de saúde gere antibiogramas para orientar os profissionais de saúde durante o tratamento com a escolha ideal de antibióticos (SINGH; WULANSARI, 2018).

O sangue é normalmente um local estéril, no qual uma hemocultura tem um alto valor preditivo positivo e é uma ferramenta chave para um diagnóstico preciso de infecção sanguínea. As hemoculturas são normalmente solicitadas quando os médicos suspeitam da possibilidade de micro-organismos na corrente sanguínea e resultados positivos para micro-organismos patogênicos são indicadores altamente específicos de infecções de corrente sanguínea. Os métodos em uso requerem de horas a dias de incubação e não há um sistema comercial ou meio de cultivo que permita a detecção de todos os potenciais patógenos. Em caso de suspeita de infecção da corrente sanguínea, devem ser realizadas duas ou três hemoculturas, sendo que a primeira amostra deve ser colhida antes da administração de antimicrobianos e preferencialmente no início dos pródomos febris ou ascensão do pico (ALEMNEW et al., 2020).

Os tipos mais comuns de bactérias causadoras de infecções na corrente sanguínea são bactérias Gram-positivas tais como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* e *Enterococcus faecium* e bactérias Gram-negativas como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Klebsiella* (KHURANA et al. 2018; BHABHOR et al., 2018).

S. aureus, é um patógeno Gram-positivo e coagulase-positivo pertencente à família *Staphylococcaceae*, é uma bactéria esférica de aproximadamente 1 µm de diâmetro formando cachos semelhantes a uvas. *S. aureus* é um comensal que geralmente está presente de forma assintomática em partes do corpo humano e não causa infecções no estado imunológico normal. Aproximadamente 25-30% dos indivíduos saudáveis são colonizados por *S. aureus* em suas peles e membranas nasofaríngeas, além das glândulas cutâneas e membranas mucosas, incluindo intestinos de indivíduos saudáveis (LAKHUNDI et al, 2018; DAYAN et al., 2016). No entanto, pode causar uma variedade de manifestações clínicas, desde infecções relativamente benignas da pele e dos tecidos moles até doenças sistêmicas graves e com risco de vida ao invadir a corrente sanguínea ou os tecidos internos (CONG et al., 2020).

As infecções graves causadas por *S. aureus* são um grande problema de saúde mundial, além, de estar associada à permanência hospitalar prolongada, necessidade de cuidados intensivos, necessidade de intervenção cirúrgica e aumento de custos para pacientes e o sistema de saúde. Clinicamente, um grande problema associado ao *S. aureus* é o notável nível de aquisição de resistência contra várias classes de antibióticos, dificultando o tratamento (SONG et al. 2017; KALIL et al., 2015).

Historicamente, a resistência do *S. aureus* surgiu dois anos após a introdução da penicilina, por Alexander Fleming. Em meados da década de 40 foi caracterizada a primeira cepa de *S. aureus* resistente à penicilina (PRSA). As cepas de PRSA se tornaram pandêmicas no início dos anos 1950 e foram significativamente controladas pela introdução do antibiótico semissintético metecilina em 1959. No entanto, a primeira cepa de *S. aureus* resistente à metecilina (MRSA) foi rapidamente gerada e isolada em 1961. As cepas de MRSA são inerentemente resistentes a praticamente todos os antibióticos β-lactâmicos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, carbapenênicos e vancomicina (LAKHUNDI et al, 2018; HU et al, 2016).

Um isolado de MRSA com susceptibilidade diminuída à vancomicina foi relatado pela primeira vez no Japão em 1997. O isolado de uma infecção de ferida cirúrgica de um

indivíduo de quatro meses de idade que foi submetido à cirurgia cardíaca tinha apenas um valor modestamente aumentado de concentração inibitória mínima para a vancomicina, na faixa de 3-8 mg/L, e tornou-se conhecido como *Staphylococcus aureus* de resistência intermediária à vancomicina (VISA). Isolados de VISA, que estão associados à hospitalização, infecção persistente, prolongamento e/ou falha da terapia com vancomicina já foram recuperados em todo o mundo (GARDETE et al., 2014; CONG et al., 2020). Uma metanálise conduzida por Shariati e colaboradores relatou a prevalência de VRSA, VISA em todo o mundo, com prevalência global de 1,5%, 1,75%, respectivamente (SHARIATI, et al, 2020). Embora as linhagens genéticas variem, as cepas VISA geralmente exibem fenótipos comuns, incluindo parede celular espessada, atividade autolítica reduzida e virulência diminuída (MCGUINNESS et al., 2017).

Na última década, a suscetibilidade reduzida de isolados de *S. aureus* à vancomicina tem sido uma grande preocupação. Os isolados de *S. aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina são classificados em três grupos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute*. São *S. aureus* suscetíveis à vancomicina (VSSA) com CIM ≤ 2 ug/mL, *S. aureus* intermediário à vancomicina (VISA) com CIM de 4-8 ug/mL e *S. aureus* com resistência à vancomicina (VRSA) com CIM ≥ 16 ug/mL. Ao confirmar se um isolado pertence a VRSA, a presença do gene *vanA* ou outros determinantes de resistência de *van* deve ser demonstrada por métodos moleculares (BAXI et al., 2016; FILIPPONE et al, 2017).

A resistência à vancomicina em bactérias é mediada por grupos de genes *van* que são encontrados em patógenos, e podem ser classificadas em vários grupos de genes com base na sequência de DNA do gene ligase *van* que codificam a enzima chave para a síntese de D-alanil– D -lactato (D -Ala– D -Lac) ou D -alanil– D -serina (D -Ala– D -Ser). Dois eventos principais são necessários para a resistência à vancomicina mediada pelo operon *vanA* : 1) hidrólise dos precursores do peptidoglicano dipeptídeo D-Ala-D-Ala, que se ligam à vancomicina, e 2) síntese dos precursores do peptidoglicano D-Ala-D-lac ou D-Ala-D-Ser, que não podem se ligar vancomicina . Pelo menos 11 grupos de genes *van* que conferem resistência à vancomicina, respondendo por fenótipos *VanA*, *VanB*, *VanD*, *VanF*, *VanI*, *VanM*, *VanC*, *VanE*, *VanG*, *VanL* e *VanN*, foram descritos até o momento (FALCÓN et al., 2016; MCGUINNESS et al. 2017).

Três genes são considerados essenciais para a resistência à vancomicina mediada por D- Al- D - Lac : *vanH* , *vanA* e homólogos e *vanX* . Para fazer isso, *VanH* atua como uma desidrogenase que reduz o piruvato para formar D- Lac, *VanX* atua como

uma D, D -dipeptidase que hidrolisa o D-Ala–D-Ala nativo para evitar que seja usado na síntese de peptidoglicano e *VanA* liga D-Lac a D-Ala para produzir o resistente D-Ala-D-Lac, que substitui D-Ala–D-Ala na síntese de peptidoglicano (MCGUINNESS et al., 2017; CONG et al., 2020; KRUSE et al., 2014). Desta forma, considerando o exposto, este estudo objetivou avaliar a relação farmacocinética-farmacodinâmica da vancomicina em um hospital universitário de Manaus.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a relação farmacocinética-farmacodinâmica da vancomicina em um hospital universitário da cidade de Manaus.

3.2 Objetivos Específicos

Caracterizar a população estudada;

Determinar os níveis plasmáticos de vancomicina nos pacientes;

Isolar os micro-organismos e determinar a concentração inibitória mínima dos isolados;

Identificar as variáveis associadas com os níveis de vancomicina.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo De Estudo

Tratou-se de um estudo analítico-observacional com corte transversal.

4.2 Local de Estudo

A etapa clínica do estudo foi desenvolvida nas Unidades de Terapia Intensiva, Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Unidade de Cirurgia Geral, Unidade do Sistema Músculo Esquelético, Unidade do Sistema Neuromuscular, Unidade do Laboratório de Análises Clínicas e Anatomia Patológica do Hospital Universitário Getúlio Vargas. As etapas analítica e estatística foram desenvolvidas no Laboratório de Núcleo de Estudos em Farmacocinética da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas.

4.3 População de Estudo

A população de estudo foi composta por pacientes internados no Hospital Universitário Getúlio Vargas e que tiveram terapia medicamentosa com Vancomicina.

4.4 Considerações éticas

O termo de consentimento livre e esclarecido foi aprovado previamente pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas no presente estudo (ANEXO I). Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram incluídos no estudo. O termo de consentimento assinado pelo paciente/familiar, e pelo pesquisador responsável foi arquivado, ficando sob a guarda desse último (ANEXO II).

4.5 Tamanho da Amostra

A amostragem foi realizada por conveniência e foram abordados cerca de 70 pacientes internados no Hospital Universitário Getúlio Vargas no período de Janeiro à Outubro de 2020

que preencheram os critério de inclusão e exclusão. 50 pacientes foram incluídos no estudo.

4.6 Critérios de Inclusão

1. Pacientes de ambos os gêneros, com idade superior a 18 anos;
2. Paciente em terapia com Vancomicina.

4.7 Critérios de Exclusão

1. Menos de quatro meias vidas de vancomicina disponíveis;
2. Grávidas;
3. Pacientes Indígenas;
4. Pacientes diagnosticados com HIV;
5. Pacientes diagnosticados com Tuberculose;
6. Pacientes diagnosticados com Hepatite;
7. Portadores de intolerância ao medicamento em estudo ou aos excipientes de sua formulação;
8. Dados incompletos com relação ao início da antibioticoterapia;
9. Pacientes sem responsáveis legais ou impossibilitados de emitir a informação.

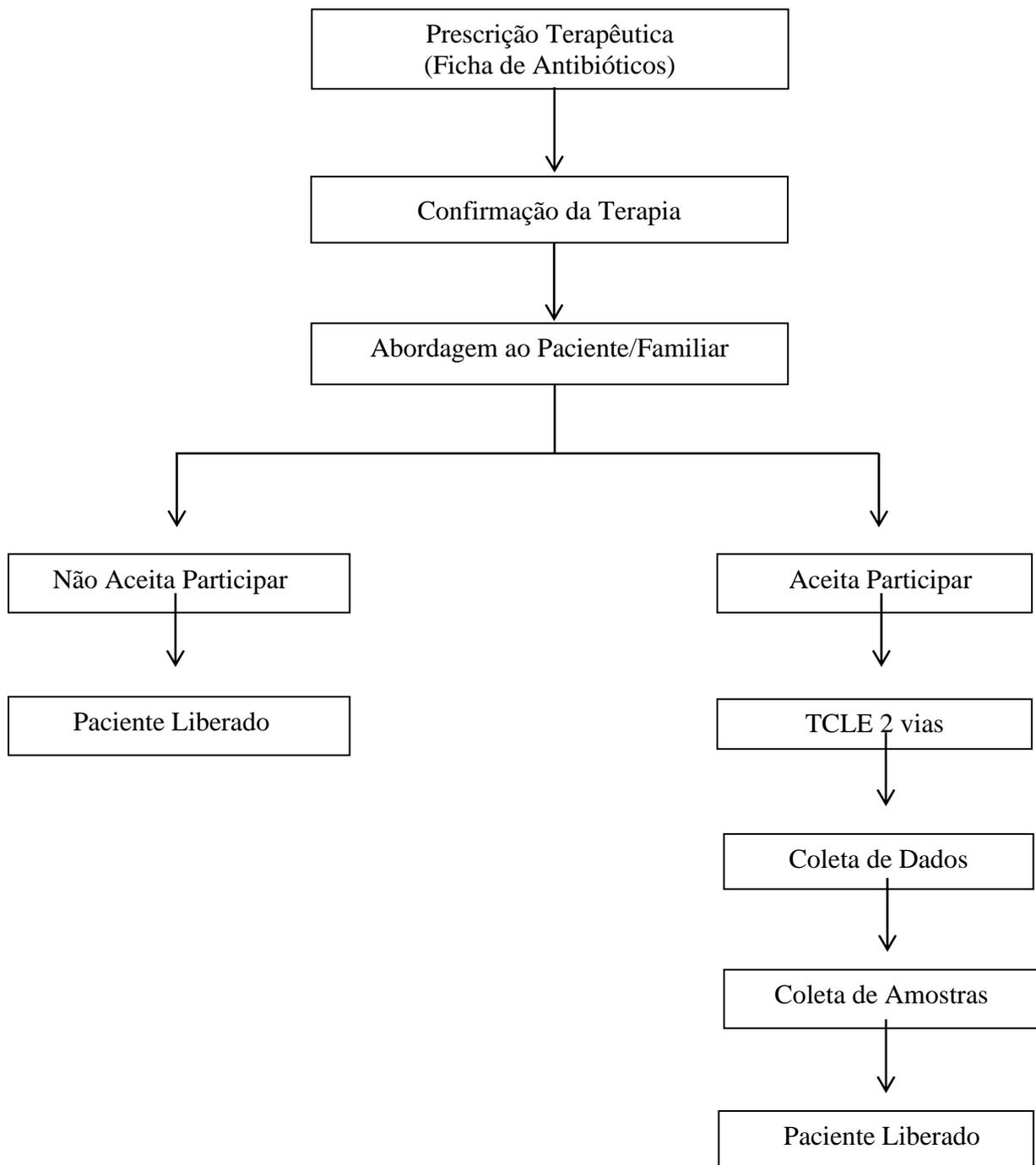
4.8 Plano de Recrutamento

O pesquisador deste estudo realizou parceria com o Setor de Farmácia Hospitalar que recebia a ficha de antibioticoterapia dos pacientes. Assim sendo, logo após o início da terapia com vancomicina e a confirmação da continuidade do tratamento mediante prontuário médico, o pesquisador responsável abordava o paciente ou acompanhante, em caso de sedação, identificava-se com o seu nome e instituição a qual a pesquisa era vinculada e explicava-lhe os detalhes da pesquisa, objetivos, metodologia a ser aplicada, a importância, que a participação era voluntária e que o participante poderia se retirar da pesquisa a qualquer momento e sem qualquer tipo de prejuízo, elucidaram-se seus riscos e benefícios e garantia do sigilo dos participantes.

Após paciente compreendendo e aceitando participar do estudo, o mesmo recebeu duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que continha todas as informações

necessárias da pesquisa, que foi lido e ao concordar, o paciente o assinou, sendo uma via entregue ao paciente e outra via arquivada pelo pesquisador. Após o aceite do paciente/familiar foram coletadas algumas informações através do prontuário médico. Em seguida, após a obtenção do estado de equilíbrio, foi coletada a amostra sanguínea (Figura 4).

Figura 4. Fluxograma do plano de recrutamento de pacientes.



Fonte: Elaborada pelo autor.

4.9 Instrumento de Coleta de Dados

Antes da aplicação do formulário, o pesquisador explicou os objetivos da pesquisa e o paciente/familiar teve livre arbítrio para decidir em participar do presente trabalho. Os que concordaram em participar assinaram o TCLE, em duas vias, ficando uma em seu poder.

O instrumento de coleta de dados realizado foi um formulário (ANEXO III), desenvolvido pelo próprio pesquisador, em que as informações foram obtidas através do prontuário físico e eletrônico do hospital.

As informações obtidas foram:

- Controle Interno;
- Gênero;
- Idade;
- Naturalidade;
- Grau de Instrução;
- Início de tratamento;
- Tempo de última dosagem;
- Dose diária do antibiótico;
- Regime de Dose;
- Resultado de Cultura;
- Peso Corporal;
- Altura;
- Ventilação Mecânica;
- Suporte Nutricional Enteral e Parenteral;
- Nível Sérico de Creatinina;
- Taxa de filtração glomerular;
- Uso concomitante de Furosemida;
- Uso concomitante de Vasopressores;

4.9.1 Cálculo da Taxa de Filtração Glomerular

A taxa de filtração glomerular foi estimada a partir da creatinina sérica, equação abaixo referida, utilizando o nomograma de Cockcroft e Gault disponível no site da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN, 2021).

$$\text{Clearance de Creatinina} = (140 - \text{idade}) \times \text{Peso (kg)} / 72 \times \text{Cr (mg/dL)}$$

No caso de mulheres, utilizou-se na mesma equação o fator de correção de 0,85, em decorrência de uma menor produção de creatinina em função da massa muscular reduzida.

4.9.2 Identificação de Potenciais Fármacos Nefrotóxicos

Fármacos descritos na literatura com potencial associação de lesão renal aguda, contribuindo assim, para a piora clínica do paciente foram identificados (FILIPPONE, 2017; LUIZ 2011).

4.9.3 Identificação de Interações Medicamentosas

O prontuário médico do paciente foi avaliado para identificar a utilização de algum fármaco que possa interferir na concentração plasmática de vancomicina. Neste caso, a base de dados Micromedex foi utilizada para pesquisar possíveis interações medicamentosas (MICROMEDEX, 2021).

4.10 Protocolo Clínico

Para a quantificação plasmática de vancomicina, foram coletadas por meio de punção venosa, com auxílio de escalpe e seringa descartável, respeitando o estado de equilíbrio na fase de eliminação (VERAS; NÓBREGA, 2019)(Tabela 1):

Tabela 1. Protocolo para coleta da amostra.

Tempo da Coleta	Nº da Dose	Intervalo da Dose
48h após	1º dose	24/24h
30 minutos antes	4º dose	12/12h
30 minutos antes	5º dose	8/8h
30 minutos antes	6º dose	6/6h

Fonte: Veras; Nóbrega, 2019.

As amostras foram codificadas, incluindo data e horário da coleta realizada. As coletas foram realizadas exclusivamente pela equipe do Laboratório de Análises Clínicas e Anatomia Patológica. O volume de sangue coletado na seringa foi transferido para os tubos contendo EDTA sódico, seguido de homogeneização, três vezes por inversão. Durante as coletas, as

amostras foram mantidas em refrigeração, e ao término, os tubos foram transportados para o laboratório de Núcleo de Estudos em Farmacocinética (NePK) para realização das etapas analíticas.

No laboratório, o sangue foi centrifugado em 3000rpm por 15 minutos, o plasma separado e distribuído em microtubo devidamente identificado. Em seguida, as amostras foram armazenadas em congelador -70°C para análise posterior da concentração plasmática de vancomicina.

4.11 Etapa Analítica

4.11.1 Padrões e Reagentes

A quantificação de vancomicina nas amostras de plasma coletadas foi realizada através da técnica de HPLC-UV (*High Performance Liquid Chromatography – UV*) padronizada no laboratório do Núcleo de Estudos em Farmacocinética da Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

A água ultrapura obtida através do sistema Millipore, foi utilizada na preparação da solução tampão para a fase móvel. Toda a vidraria, e demais materiais utilizado nas análises foi lavada previamente com ácido nítrico 20%, seguindo o procedimento operacional padrão do Laboratório do Núcleo de Estudos em Farmacocinética da FCF-UFAM. O monitoramento do pH da fase móvel foi efetuado através de medidor de pH com eletrodo específico.

Foi utilizada como referência o padrão primário de vancomicina (cloridrato) obtido da Farmacopeia Europeia e o padrão interno primário de zidovudina adquirida da Supelco. Os padrões de referência foram armazenados em recipiente com tampa, ao abrigo da luz e da umidade, sob refrigeração, na temperatura de -4°C.

4.11.2 Preparação dos padrões

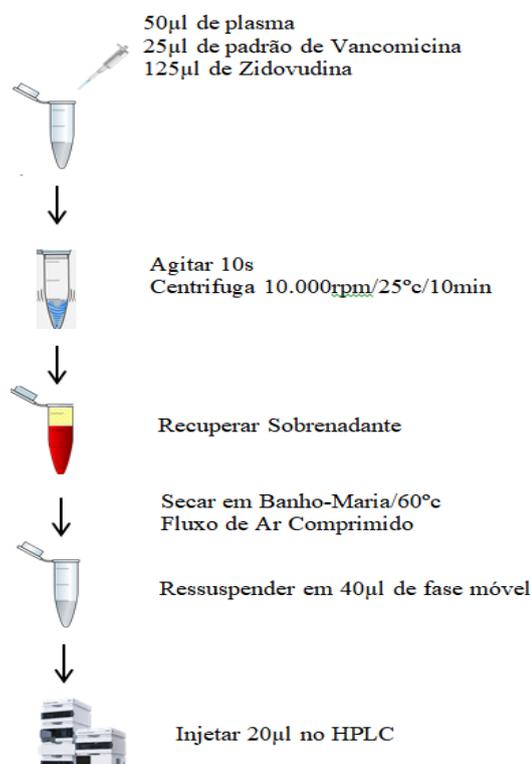
A solução mãe foi preparada pela pesagem de 10,25mg de cloridrato de vancomicina em balão volumétrico de 10mL, utilizando balança analítica, seguida de dissolução solvente adequado (água ultrapura), para obter a concentração final de 1000ug/mL.

Para o padrão interno utilizado em cada procedimento analítico preparou-se a solução de estoque de 1000ug/mL, a partir da pesagem de 10mg de zidovudina em balão volumétrico de 10mL, utilizando balança analítica, seguida de diluição em acetonitrila para obtenção da concentração final de 10ug/mL e armazenou-se em congelador -20°C.

4.11.3 Determinação de Vancomicina em Plasma

O método bioanalítico empregado foi desenvolvido, validado e previamente publicado por Lima et al., (2018). Em microtubos foram adicionados 125 μ L de zidovudina (PI) na concentração de 10 μ g/mL e 50 μ L de amostra biológica. Esta mistura foi agitada em vórtex por 10 segundos para precipitação homogênea das proteínas plasmáticas. Após agitação, as amostras foram centrifugadas a 10.000rpm à 25°C por 10 minutos. Volumes de 100 μ L de sobrenadante foram aspirados e transferidos para microtubos para evaporação à secura em banho-maria à 60°C sob fluxo de ar comprimido. Em seguida, o extrato seco foi dissolvido em 40 μ l de fase móvel e o volume de 20 μ L foram injetados manualmente no cromatógrafo Shimadzu, cujo sistema cromatográfico foi constituído de coluna octadecilsilano Agilent (150x4,6mm, 5 μ m) e fase móvel solução-tampão acetato de amônio: ácido acético 20mM pH4,0:metanol (88:12, v/v); com vazão 1,5mL/min e detecção UV em 240nm. Também foi empregada uma coluna de guarda com a mesma composição da coluna analítica para a proteção do sistema (Figura 5).

Figura 5. Fluxograma do processo bioanalítico para determinação de vancomicina em plasma.



4.11.4 Curva Bioanalítica

A curva de calibração foi preparada a partir da solução estoque de vancomicina (1000ug/mL). A partir desta solução mãe, foram preparadas as soluções de trabalho nas concentrações de 100, 50, 20, 10, 5, 1ug/mL, representando os cinco pontos da curva respectivamente, que foram estocadas a -20°C até o momento do ensaio (Tabela 2).

Tabela 2. Concentração dos calibradores para obtenção da curva bioanalítica.

Calibrador	Concentração (ug/mL)
C1	1ug/mL
C2	5ug/mL
C3	10ug/mL
C4	20ug/mL
C5	50ug/mL
C6	100ug/mL

Fonte: Elaborada pelo Autor

Abreviatura: C: calibrador do antimicrobiano.

Plotou-se o valor nominal para cada concentração plasmática de vancomicina *versus* a respectiva razão da área do pico obtida do fármaco e seu padrão interno, obtendo-se o coeficiente de correlação linear ($r^2= 0,98$) e sua equação respectiva ($Y = aX + b$).

A curva de calibração foi preparada em duplicata e analisada durante cada corrida analítica para garantir a aceitação da mesma. Uma vez aprovada, a curva de calibração foi utilizada para a quantificação de vancomicina nas amostras dos pacientes investigados neste protocolo clínico, conforme a RDC ANVISA 27/2012 e RDC ANVISA 166/2017.

4.12 Hemocultura

A coleta de hemocultura foi realizada após observação dos sinais e sintomas de infecção da corrente sanguínea no paciente e foi executada pela equipe do Laboratório de Análises Clínicas e Anatomia Patológica, seguindo o procedimento operacional padrão fornecido pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Este documento recomenda, pelo menos, duas amostras de sangue periférico de sítios diferentes, em condições

assépticas, antes da antibioticoterapia. Neste estudo foi coletada uma amostra de veia periférica.

As culturas microbiológicas das amostras foram realizadas no sistema automatizado BACTEC BD 9050 do laboratório de Análises Clínicas e Anatomia Patológica. Os resultados obtidos eram semeados em ágar tripton de soja (TSA) e transportados para a Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

A partir deste momento, todas as culturas bacterianas provenientes de infecções de corrente sanguínea positivas para *Staphylococcus ssp.* foram encaminhadas ao Laboratório de Bacteriologia Clínica para os testes subsequentes. As culturas bacterianas, semeadas em ágar TSA recém-chegadas ao laboratório, eram repicadas em caldo BHI, incubadas à 37°C por 24 horas e em seguida armazenadas em bacterioteca.

4.13 Determinação da CIM

Os isolados de *Staphylococcus* foram avaliados quanto à susceptibilidade à vancomicina pela técnica de microdiluição em caldo, realizada de acordo com a padronização publicada no documento CLSI M00-ED30: Padrões de desempenho 2020 para suscetibilidade antimicrobiana do *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI).(CLSI, 2018).

A solução estoque de vancomicina foi preparada a partir da forma em pó diluída em água destilada, conforme os dados de potência e volume constante no certificado de análise. A partir da solução estoque foram preparadas as soluções testes em caldo Mueller-Hinton (Sigma-Aldrich) em concentrações finais variando de 0,125 a 64ug/mL.

As soluções testes de cada concentração foram dispensadas em sequência em placas de 96 poços, de fundo chato, estéreis, em volume de 100uL/poço cada diluição. Desta forma os poços das colunas 02 à 11 continham as 10 diferentes concentrações de forma decrescente.

A suspensão inicial do inóculo foi preparada em água destilada, equivalente à escala 0,5 de McFarland, utilizando colônia de 24h. A viabilidade e a pureza do inóculo foram controladas por cultivo de alíquota da suspensão em caldo Mueller-Hinton, incubadas a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por 24h. A suspensão inicial de cada isolado de *Staphylococcus* foi diluída 1:1000 em caldo Miller-Hinton conforme protocolo do CLSI e 100uL foram depositados nos poços das colunas 2 a 11 e 200uL nos poços da coluna 12, que foi utilizada como controle do inóculo. Os poços da coluna 1 foram utilizados como controle de meio, sendo neles depositados 200uL de caldo Mueller-Hinton. As microplacas foram incubadas a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 24h. A leitura

foi realizada visualmente, comparando-se o crescimento do poço número 12 com os demais poços referentes a diferentes concentrações da droga.

A menor concentração capaz de inibir qualquer crescimento visualmente detectado foi considerada a CIM. Todos os isolados foram testados em triplicata. Os pontos de corte adotados foram os estabelecidos do documento CLSI-M100-ED30 *Zone Diameter and MIC Breakpoints for Staphylococcus spp.* (CLSI, 2018).

4.14 Modelagem Farmacocinética-Farmacodinâmica

Os procedimentos de simulação farmacocinética-farmacodinâmica foram realizados somente para os casos com dados de CIM disponíveis e foram executados por intermédio da ferramenta TDMx, a qual emprega abordagem bayesiana para a realização dos cálculos (WICHA et al, 2015).

4.15 Análise Estatística

Aplicou-se análise univariada para descrição da amostra. Para variáveis contínuas foram avaliadas medidas de tendência central (média e/ou mediana) e as respectivas medidas de dispersão (desvio padrão) e intervalo de confiança 95%; para variáveis categóricas foram apresentadas porcentagens.

As concentrações plasmáticas de vancomicina foram avaliadas quanto à normalidade pelo Teste de Shapiro-Wilk. Na análise bivariada, o teste de Mann Whitney foi empregado para verificação de diferenças entre os grupos e o teste do qui-quadrado seguido do teste exato de Fisher foram utilizados para verificação da associação entre variáveis qualitativas. O nível de significância adotado para todas as análises foi de 5% ($p < 0,05$) e todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa STATA.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Adesão à Pesquisa

O trabalho foi realizado no Hospital Universitário Getúlio Vargas no período de Janeiro à Outubro de 2020. Neste intervalo, 70 pacientes se enquadravam nos critérios de inclusão. No entanto, 20 pacientes não foram incluídos no estudo, dos quais 8 por óbito, 7 por alta hospitalar, 3 por suspensão do tratamento e 2 não aceitaram participar da investigação.

5.2 Características Sócio-Demográficas

As análises realizadas demonstraram que a maioria dos participantes eram homens (60%), com idade média de $50,76 \pm 19,47$, sendo o paciente mais jovem com 18 anos e o mais idoso com 90 anos. Neste sentido, resultado semelhante foi encontrado em um estudo realizado no Paraná, em que 68,4% dos pacientes eram do sexo masculino (ALVES et al, 2012).

A maior parte dos participantes era natural da cidade de Manaus (58%), seguidos por interior e outras cidades do Brasil, 34% e 8% respectivamente. Além disso, 72% dos participantes possuía o ensino médio completo. A Tabela 3 dispõe dos dados encontrados com relação às características sócio-demográficas dos pacientes.

5.3 Características de Saúde

Os participantes do estudo apresentaram uma média de peso de $68,2 \pm 15,29$, altura $1,59 \pm 6,14$ e IMC $26,96 \pm 6,09$, sendo 19 pacientes do estudo considerados sobrepeso (IMC entre 24,9 e 30kg/m^2) e 11 obesos ($>30\text{kg/m}^2$)(Tabela 4).

Dos 50 pacientes avaliados, 13 apresentaram insuficiência renal aguda (IRA), no qual, 10 evoluíram para insuficiência renal dialítica, com média de creatinina basal de $1,63 \pm 1,73$ e uréia $64,82 \pm 44,23$.

O motivo de internação foi clínico em 86% (n= 43) dos pacientes e cirúrgicos em 14% (n=7), com média de $40,42 \pm 34,28$ dias de internação. Houve destaque para os diagnósticos de neoplasias, transtornos do aparelho circulatório, transtorno do sistema nervoso e COVID-19. No que se refere à distribuição dos pacientes, 42% estavam internados na Unidade de Terapia Intensiva, 24% na Clínica cirúrgica, 24% na Clínica médica e 10% na Unidade do Sistema Neuromuscular.

Tabela 3. Caracterização sócio-demográfica dos pacientes estudados (n=50).

Variável	Frequência Absoluta	%
Gênero		
Feminino	20	60
Masculino	30	40
Idade (anos)		
18-25	9	18
26-35	4	8
36-45	5	10
46-65	18	36
66-75	10	20
76-85	2	4
86-95	2	4
Naturalidade		
Interior	17	34
Manaus	29	58
Outros	4	8
Grau de Instrução		
Não Analfabetizado	0	0
Fundamental	9	18
Médio	36	72
Superior	5	10

Fonte: Elaborada pelo Autor

Tabela 4. Dados clínico-laboratoriais dos pacientes estudados (n=50).

Variável	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	95% Intervalo de Confiança	
Peso (kg)	68,2	15,29	47	124	56,79	73,87
Altura (cm)	159,3	6,14	151	175	154,89	164,77
IMC (kg/m ²)	26,96	6,09	16,03	44,46	21,97	29,59
Creatinina (mg/dL)	1,63	1,73	0,39	9,26	1,02	2,79
TFG(mL/min/1,73m ²)	98,97	71,01	10,44	263,74	31,43	130,53
Uréia (mg/dL)	64,82	44,23	17	196	53,92	105,40

Fonte: Elaborada pelo Autor

5.4 Características de Tratamento

A distribuição das doses iniciais de vancomicina administradas foram as seguintes: 500mg em 11 pacientes (22%), 750mg em 1 paciente (2%), 1000mg em 36 pacientes (72%), 2000mg em 2 pacientes (4%) e nenhum paciente recebeu dose de ataque antes da

administração da dose de manutenção. Em 7 pacientes (14%), as doses foram administradas de 6/6h, 1 paciente recebeu dose de 8/8h (2%), 35 de 12/12h e 7 pacientes receberam 1 dose diária. Quanto ao tempo de infusão, em 2 pacientes a vancomicina foi infundida por 15 minutos, em 29 pacientes por 1 hora, 15 pacientes por 2 horas, 1 paciente por 4 horas, 1 por 6 horas e 2 durante diálise. Ao total, 3 pacientes obtiveram tempo de infusão inadequados, uma vez que é recomendado um período de 30 minutos para 500mg de vancomicina administrada, visando melhorar a eficácia terapêutica e diminuir reações adversas.

A avaliação da dose de vancomicina foi verificada em relação ao peso corporal do paciente. A maioria dos pacientes ficou dentro da faixa de 61-90 kg no índice de peso corporal (54%), na qual 2 pacientes receberam a dose de vancomicina apropriada. Daqueles com peso entre 30-60 kg (36%), apenas 9 apresentaram a dosagem padrão estabelecida pelas diretrizes, que recomendam uma dose de ataque de 25 a 30 mg/kg em pacientes críticos, seguida por uma dose de manutenção de 15 mg/kg a cada 8 a 12 horas para atingir os níveis mínimos desejados de 15 a 20 mg/L (Tabela 5).

Tabela 5. Doses médias de vancomicina de acordo com a faixa de peso corporal dos pacientes.

Faixa de peso corporal (kg)	Frequência Absoluta	Dosagens Médias de Vancomicina (mg/kg)
30-60	18	14,62
61-90	27	14,17
91-120	5	14,06

Fonte: Elaborada pelo Autor

Em estudo clínico, prospectivo, randomizado e controlado, avaliou dois grupos paralelos, onde o primeiro grupo (n=49) recebeu uma dose inicial de 15mg/kg de vancomicina e o segundo grupo (=50) recebeu uma dose inicial de 30mg/kg e após 12h da primeira dose os dois grupos receberam 15mg/kg a cada 12h por 3 doses. Após a dose de vancomicina foi realizado o controle terapêutico. Rosini e colaboradores (2016) concluíram que uma porcentagem significativamente maior de níveis terapêuticos foram atingidos 12h após a primeira dose inicial daqueles que receberam a dose de ataque de 30mg/kg. No entanto, após 36h não houve diferença na porcentagem que atingiram o nível-alvo entre os dois grupos.

O uso de polifarmácia foi observado em 46 pacientes (92%). A utilização de muitos fármacos, principalmente na UTI é muito comum, principalmente por se tratar de pacientes

em estado crítico e com muitas comorbidades a ser tratadas. Pacientes submetidos à polifarmácia estão especialmente sujeitos a eventos adversos, como interações medicamentosas e reações adversas.

O tempo de tratamento médio com vancomicina dos cinquenta pacientes foi de 8,94 dias, sendo o mais longo de 45 dias. Após análise estatística, foi identificada associação entre pacientes com insuficiência renal aguda e maior período de tratamento ($p=0,001$). Na análise retrospectiva desenvolvida por Pritchard e colaboradores, foi verificada a associação entre a duração do tratamento com vancomicina e a nefrotoxicidade, e concluíram que a duração da terapia com vancomicina >7 dias está associada a um risco aumentado de nefrotoxicidade. Além disso, um estudo de coorte observacional, retrospectivo, unicêntrico desenvolvido por Jeffres e colaboradores, concluíram que uma terapia prolongada >14 dias apresenta um risco aumentado de nefrotoxicidade (PRITCHARD et al., 2010; JEFFRES et al., 2007).

5.5 Concentrações Plasmáticas de Vancomicina

A separação cromatográfica para a determinação dos analitos é ilustrada nas Figuras 6, 7 e 8, contendo cromatograma obtido pela injeção de um extrato de plasma branco, plasma branco adicionado de vancomicina e padrão interno.

Figura 6. Cromatograma representativo da análise de amostra branco de plasma.

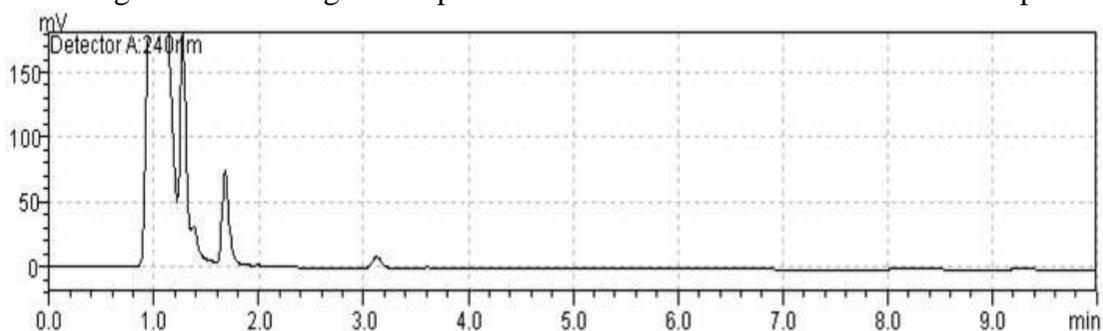


Figura 7. Cromatograma representativo de amostra de plasma fortificado com vancomicina (Tempo de retenção ~ 6,5 minutos) e o padrão interno zidovudina (Tempo de retenção ~ 8,5 minutos).

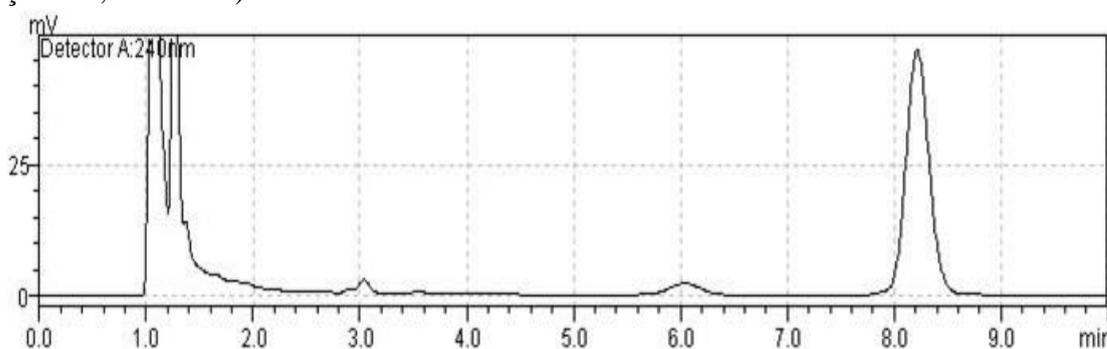
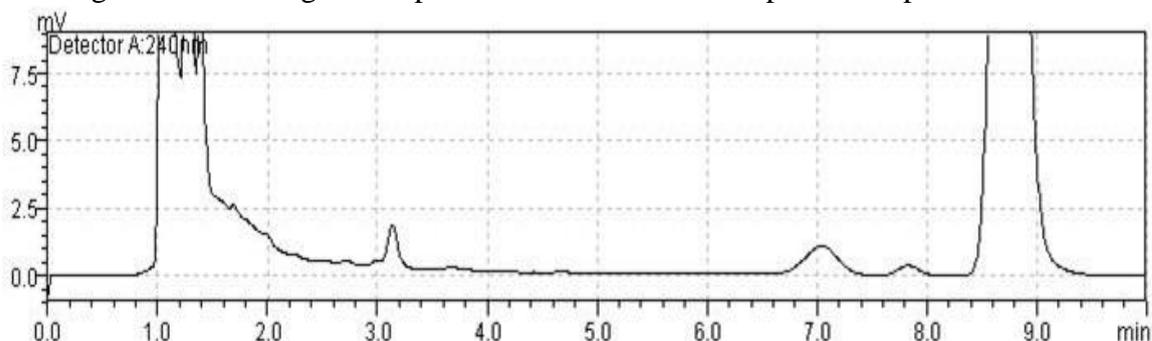


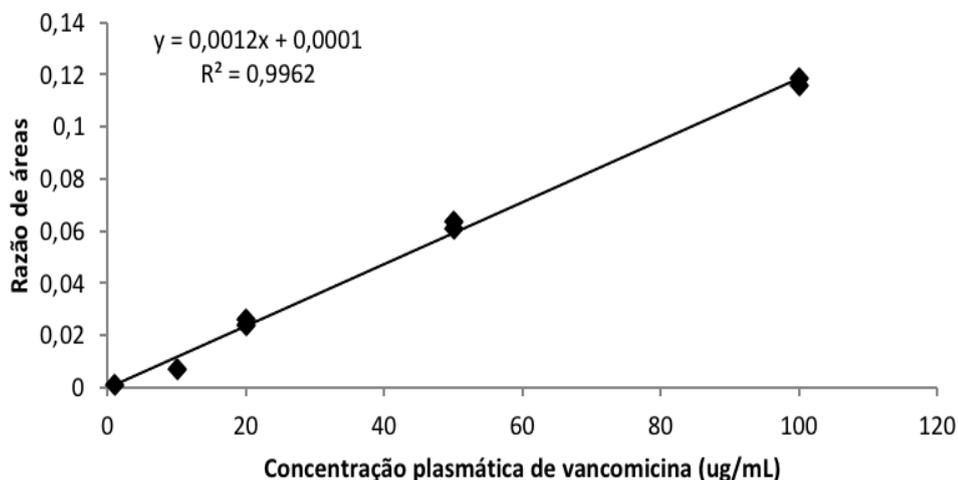
Figura 8. Cromatograma representativo da amostra de plasma de paciente.



Não foi verificada interferência dos componentes endógenos precedentes de plasma branco, que foram eluídos da coluna cromatográfica nos tempos e condições da análise. Os picos desses componentes eluídos diferiram dos tempos de retenção do antimicrobiano estudado e seu respectivo padrão interno, de acordo com as Figuras 6, 7 e 8.

Foi verificada boa correlação linear entre as razões da área e as respectivas concentrações do analito. A curva de calibração diária foi aceita a partir dos controles internos analisados em duplicata, com a rejeição de no máximo um dos seis controles preparados, conforme RDC ANVISA 27/2012. A curva bioanalítica utilizada para determinar a concentração plasmática de vancomicina é demonstrada no Gráfico 2.

Gráfico 1. Curva bioanalítica para determinação da concentração plasmática de Vancomicina.



A determinação plasmática de vancomicina foi realizada com a técnica de HPLC-UV, cujo resultado apresentou uma alta variação de concentração do fármaco de 5,2 a 91,1mg/L, com média de 40,34 mg/L. \pm 24,21. Neste sentido, resultado semelhante foi encontrado em um estudo realizado no Hospital Universitário Francisca Mendes, também localizado em Manaus, cujas concentrações médias de vancomicina foram 41,0 mg/L (DA SILVA, 2019). Dos 50 pacientes, 30 pacientes (60%) apresentaram níveis considerados tóxicos de vancomicina (acima de 30 mg/L), fator de risco para o desenvolvimento de nefrotoxicidade, conforme um estudo de coorte retrospectivo desenvolvido por Zonozi e colaboradores que observaram uma forte associação entre níveis plasmáticos de vancomicina elevados e IRA subsequente (ZONOZI. et al., 2020).

A posologia de vancomicina deve ser ajustada individualmente, usando como apoio um *software* farmacocinético. Em situações em que não houver disponibilidade do programa para a realização do ajuste de dose, o consenso da *American Society of Health-System Pharmacists* de 2009 sugere um plano alternativo. Nesse caso, é recomendado que, para concentrações plasmáticas de vancomicina <10 mg/L e intervalo maior que 12 horas, deve-se diminuir o tempo de 6 intervalo das doses. Caso a concentração plasmática estiver <10 mg/L e o intervalo for a cada 12 horas, deve-se reduzir 4 horas do tempo de intervalo das doses ou, ainda, considerar terapia alternativa. Para concentrações plasmáticas acima de 20 mg/L, recomenda-se aumentar em 12 horas o tempo de intervalo entre as doses ou considerar terapia alternativa (HAN et al, 2019).

Ao confrontar a variável gênero com a concentração plasmática obtida, não houve diferença entre os grupos ($p=0,7968$). Neste sentido, estudo semelhante realizado por Bosso e colaboradores, demonstrou similarmente não possuir correlação entre níveis plasmáticos de vancomicina superiores a 15mg/L e gênero (BOSSO et al., 2011).

No entanto, foi verificada diferença estatística entre os grupos na ocorrência de polifarmácia e concentrações plasmáticas ($p=0,0415$)(Gráfico 2). A seguir, foram identificadas as interações medicamentosas que clinicamente importantes que poderiam influenciar, direta ou indiretamente, nos níveis plasmáticos de vancomicina (Tabela 6).

Gráfico 2. Distribuição de concentração de vancomicina nos pacientes e ocorrência de polifarmácia.

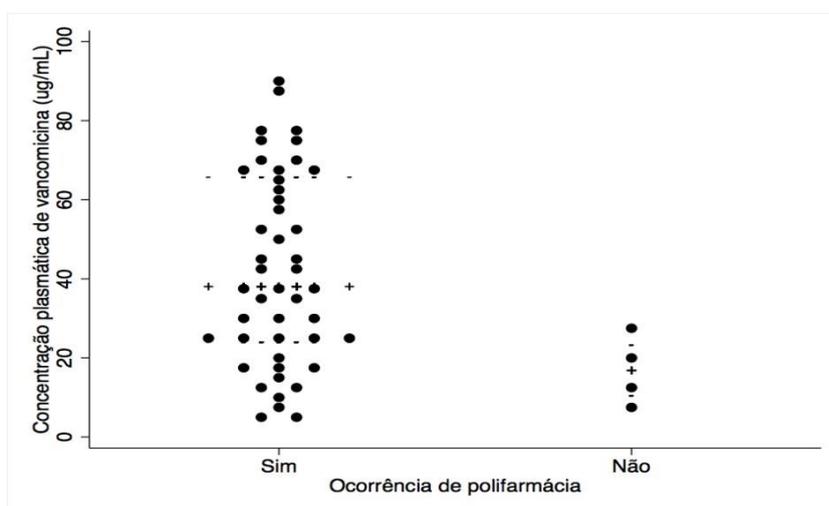


Tabela 6. Interações medicamentosas verificadas nos pacientes de estudo (n=50).

Interação	Frequência	Classificação
Amicacina/Vancomicina	1	Grave
Gentamicina/Vancomicina	1	Grave
Gentamicina/Furosemida	1	Grave
Dipirona/Hidroclorotiazida	3	Leve
Furosemida/Ceftriaxona	1	Moderado
Furosemida/Dipirona	2	Leve
Midazolam/Fentanil	3	Moderado
Dexametasona/Vancomicina	3	Moderado
Ibuprofeno/Vancomicina	1	Grave

Fonte: Queiroz et al, 2015.

Além da vancomicina, 16 (32%) dos pacientes utilizaram potenciais nefrotóxicos concomitantemente. Vários fármacos capazes de diminuir a função renal são frequentemente administrados a pacientes que recebem vancomicina, especialmente em pacientes de UTI. Potenciais nefrotóxicos incluem: aminoglicosídeos, anfotericina, aciclovir, inibidores da calcineurina, quimioterapia e contrastes intravenosos. Outros agentes capazes de afetar a função renal incluem vasopressores, diuréticos de alça e bloqueadores do sistema renina-angiotensina e quando associados à vancomicina aumentam o risco de incidência de nefrotoxicidade (FILIPPONE et al, 2017). Os fármacos potencialmente nefrotóxicos, que pudessem interferir negativamente nas concentrações plasmáticas dos pacientes e consequentemente com os resultados terapêuticos foram identificados (Tabela 7).

Tabela 7. Potenciais nefrotóxicos utilizados durante o tratamento com vancomicina em pacientes incluídos no estudo.

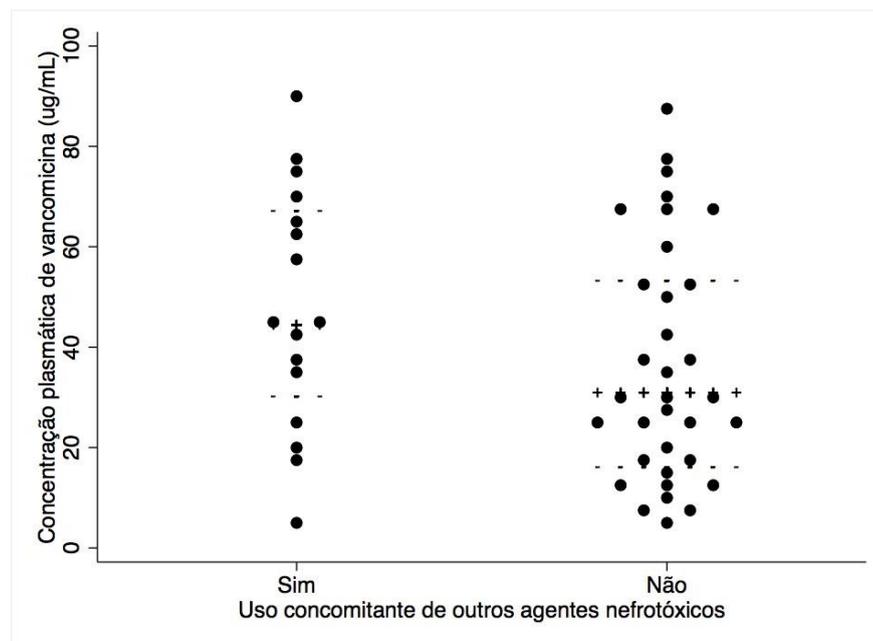
Potencial Nefrotóxico	Frequência	RAM
Amiodarona	1	Lesão Renal Aguda
Piperacilina e Tazobactam	2	Lesão Renal Aguda
Omeprazol	20	Aumento de Creatinina
Captopril	5	Lesão Renal Aguda
Carvedilol	1	Lesão Renal Aguda
Propranolol	1	Aumento de Creatinina
Tramadol	8	Aumento de Creatinina
Anlodipino	2	Nefrite Intersticial Aguda
Fentanila	3	Lesão Renal Aguda
Amicacina	1	Necrose Tubular
Imipeném	2	Aumento de Creatinina
Dipirona	4	Lesão Renal Aguda
Ciprofloxacino	2	Lesão Renal Aguda
Furosemida	6	Redução de TFG
Gentamicina	2	Lesão Renal Aguda
Ibuprofeno	1	Aumento da concentração de Vancomicina

Abreviaturas: RAM:Reação Adversa Medicamentosa.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Estudos demonstram que a concentração plasmática de vancomicina está diretamente associada a uso de nefrotóxicos. Fármacos com efeitos nefrotóxicos podem induzir lesão renal por vários mecanismos, dentre eles, o mais comum são os efeitos tóxicos diretos nos túbulos renais, induzindo lesão celular e necrose tubular aguda, ou induzir inflamação no interstício renal e nefrite intersticial aguda. Como a filtração glomerular é responsável por 80% a 90% da excreção da vancomicina sérica, os pacientes que utilizam vancomicina com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos correm o maior risco de nefrotoxicidade (HAZLEWOOD et al., 2010). Entretanto, testes realizados neste estudo em particular demonstram que não há significância estatística se comparados à concentração do fármaco e uso de outros agentes nefrotóxicos ($p=0,0881$)(Gráfico 3).

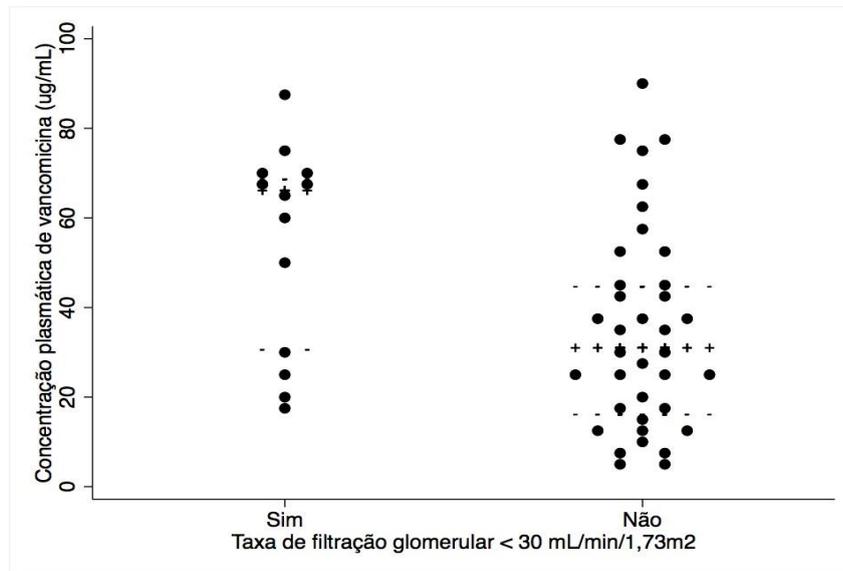
Gráfico 3. Distribuição de concentração de vancomicina nos pacientes de acordo com o uso de agentes nefrotóxicos ($p=0,08$).



Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto a idade, obesidade, uso concomitante de furosemida, dias de tratamento, diabetes, uso concomitante de vasoativo, suporte nutricional, suporte de ventilação, óbito e níveis plasmáticos de vancomicina. No entanto, observou-se significância estatística quando associados níveis plasmáticos de vancomicina e insuficiência renal aguda (valores de TFG abaixo de 30 mL/min/1,73m²)($p=0,0241$)(Gráfico 4).

Um estudo de coorte retrospectivo desenvolvido por Zonozi e colaboradores., investigaram a frequência, os fatores de risco e os níveis elevados de vancomicina, e concluíram que houve uma tendência a uma proporção maior de níveis elevados de vancomicina em menor TFG. A proporção com níveis elevados foi de 8,3% entre pessoas com TFG ≥ 90 ml/min /1,73 m² e 12,7% entre pessoas com TFG < 30 ml/min/1,73 m² (ZONOZI. et al., 2020).

Gráfico 4. Distribuição de concentração plasmática de vancomicina em pacientes com IRA e não IRA (p=0,02).



5.6 Identificação dos microrganismos causadores de infecção da corrente sanguínea

Os cocos Gram positivos foram identificados em 12 (24%) culturas de sangue. Dentre os isolados (n=12), obteve-se a seguinte frequência de distribuição: *S. aureus* (50%) e *S. coagulase negativa* (50%) (Tabela 8). Os microrganismos do gênero *Staphylococcus*, isolados em 24% (n=12) das hemoculturas, tiveram sua identificação confirmada no Laboratório de Análises Clínicas e Anatomia Patológica do Hospital Universitário Getúlio Vargas.

Tabela 8. Distribuição dos microrganismos isolados de cultura sanguínea incluídos no estudo.

Microrganismos	Frequência Absoluta	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	50
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	6	50

Fonte: Elaborada pelo Autor

5.7 Perfil de suscetibilidade à vancomicina

O perfil de suscetibilidade à vancomicina dos isolados de *Staphylococcus* spp foi determinado conforme os pontos de corte determinados pelo CLSI, 2018. Neste estudo, foram recuperados isolados de *S. aureus* resistente à vancomicina (33,33%), assim como isolados com perfil intermediário e sensível, todos os isolados de *Staphylococcus* coagulase negativos foram sensíveis à vancomicina (Tabela 9).

Tabela 9. Perfil de suscetibilidade à vancomicina das amostras de *S. aureus* e *Staphylococcus* Coagulase Negativo isoladas de ICS.

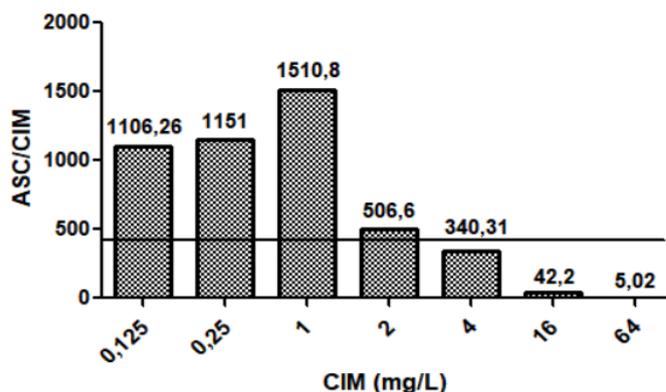
Micro-organismo	Categorias		
	Sensível < 2ug/mL	Intermediário 4-8ug/mL	Resistente >16ug/mL
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	2
<i>Staphylococcus</i> coagulase negativa	6	0	0

Fonte: Elaborada pelo Autor

A atividade bactericida para a vancomicina depende do tempo e da concentração, sendo a razão ASC/CIM o melhor parâmetro de predição de eficácia. A modelagem PK-PD foi aplicada no presente estudo para a vancomicina, considerando-se a área sob a curva na razão com a concentração inibitória mínima.

A aplicação da modelagem PK-PD indicou que os valores de referência para a predição de eficácia da vancomicina (ASC/CIM>400) foram atingidos nos seguimentos realizados considerando-se a concentração inibitória mínima de 2ug/mL, com maior cobertura para infecções causadas por *Staphylococcus* coagulase negativa. No entanto, para valores superiores, como 4ug/mL, 16ug/mL e 64ug/mL, observados para *S. aureus*, os valores necessários para o parâmetro de predição não foram alcançados.

Figura 9. Distribuição do resultado da (ASC/CIM) nos pacientes do estudo.



5.8 Desfecho clínico

Dos 50 pacientes, 20 evoluíram para óbito. A relação entre a porcentagem de nível plasmático fora da janela terapêutica e o resultado terapêutico, recuperação ou óbito, foi investigada. No grupo de recuperação, 60% das determinações estavam fora da janela terapêutica, enquanto que, no óbito 63% das determinações plasmáticas estavam fora da janela terapêutica. Portanto, não foi observada relação do nível plasmático fora da janela terapêutica do fármaco com o desfecho óbito ($p=0,6136$). Por outro lado, outros fatores como suporte nutricional ($p=0,001$), uso de vasoativo ($p=0,003$) e suporte de ventilação ($p=0,001$) foram significativos, o que pode ser justificado pelas condições críticas que os pacientes se encontravam.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade, gênero, idoso, obeso, insuficiência renal aguda, uso de furosemida, dias de tratamento, diabetes, uso de polifarmácia, uso de outros fármacos nefrotóxicos e nível plasmático tóxico, conforme a Tabela 10:

Tabela 10. Características clínicas e demográficas em relação à evolução ou não para óbito.

Variáveis	Óbito	Não Óbito	p
Gênero	8F/12M	12F/28M	1,000
Idoso	7	8	0,763
Obeso	3	8	0,317
IRA	6	6	0,744
Furosemida	3	3	0,672
Dias de tratamento	8,86	8,94	0,720
Diabetes	10	12	0,774
Polifarmácia	19	27	0,641
Outros Nefrotóxicos	7	9	0,763
Nível Tóxico	11	19	0,572

Fonte: Elaborada pelo Autor

6. CONCLUSÃO

A vancomicina é um antibacteriano largamente empregado na terapia de infecções ocasionadas por *S. aureus* resistente à meticilina. No entanto, diversos autores relatam a necessidade de individualização da posologia com o objetivo de evitar a ocorrência de eventos adversos e o surgimento de cepas resistentes ao fármaco.

Neste estudo, a maioria dos pacientes teve níveis plasmáticos de vancomicina considerados tóxicos e pacientes com insuficiência renal aguda e em regime de polifarmácia tiveram concentrações significativamente maiores em relação aos demais. Com isso, há a necessidade do acompanhamento mais estrito da terapia, principalmente em pacientes críticos e com disfunção renal. Além disso, houve o relato de cepas resistentes à vancomicina, o que requer a substituição da farmacoterapia empregada para a resolução da infecção bacteriana.

Diante dos resultados encontrados, recomenda-se a implantação do controle terapêutico deste fármaco no Hospital Universitário associada com a realização do ensaio de microdiluição em caldo, estratégia fundamental para a determinação da concentração inibitória mínima do patógeno. Com isso, acredita-se que haverá um grande avanço no cuidado de pacientes com infecções bacterianas graves, consequentemente diminuindo o tempo de internação e custos hospitalares.

É importante ressaltar que praticamente todo o estudo, incluindo a coleta de dados e de amostras, foi executado durante a vigência da pandemia de Covid-19. Desta forma, desconhece-se o impacto das alterações ocasionadas pela pandemia na assistência hospitalar prestada na unidade de saúde.

7. REFERÊNCIAS

ALEMNEW, B. et al. Bacterial Profile among Patients with Suspected Bloodstream Infections in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Microbiology**, v. 2020, p. 1–12, 2020.

ÁLVAREZ, R. et al. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 5, p. 2601–2609, 2016.

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

ARAÚJO, L. K. R. P. et al. Laboratory correlation between vancomycin levels and serum creatinine in the nephrotoxicity of vancomycin. **Cogent Medicine**, v. 34, n. 3, p. 1–9, 2016.

BAKKE, V. et al. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 61, p. 627–635, 2017.

BAMGBOLA, O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 7, n. 3, p. 136–147, 2016.

BAXI, S. M. et al. Vancomycin MIC Does Not Predict 90-Day Mortality, Readmission, or Recurrence in a Prospective Cohort of Adults with Staphylococcus aureus Bacteremia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 9, p. 5276–5284, 2016.

BHABHOR, H. et al. Bacteriological study of blood stream infection (BSI) in ICU patients. **Indian Journal of Microbiology Research**, v. 5, n. 3, p. 368–373, 2018.

BOSSO, J. A. et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: A prospective multicenter trial. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 12, p. 5475–5479, 2011.

BRASIL, RDC nº 27, de 17 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. Diário oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 17 mai. 2012.

BRASIL, RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 25 jul. 2017.

CÂMARA, M. S.; ZAN, M. M. DE. A review of bioanalytical methods for the

therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in critically ill patients: Evaluation of the approaches used to develop and validate quality attributes. **Talanta**, v. 20, p. 120619, 2020.

CARO, Y. S.; CÁMARA, M. S.; ZAN, M. M. DE. A review of bioanalytical methods for the therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in critically ill patients: Evaluation of the approaches used to develop and validate quality attributes. **Talanta**, v. 20, p. 120619, 2020.

CARTER, B. L. et al. A Systematic Review of Vancomycin Dosing and Monitoring in Burn Patients. **Journal of Burn Care & Research**, v. 36, p. 641–650, 2015.

CHU, Y. et al. Application of vancomycin in patients with varying renal function , especially those with augmented renal clearance. **Pharmaceutical Biology ISSN:**, v. 54, n. 12, p. 2802–2806, 2016.

CLSI. Padrões de CLSI. 2018. Disponível em: <https://clsi.org/standards/>. Acesso em 01 abr 2021.

CREW, PAGE ;HEINTZ, SHANNON J.; HEINTZ, B. H. Vancomycin dosing and monitoring for patients with end-stage renal disease receiving intermittent hemodialysis. **Am J Health-Syst Pharm**, v. 72, n. 21, p. 1856–1864, 2015.

CONG, Y.; YANG, S.; RAO, X. Vancomycin resistant Staphylococcus aureus infections : A review of case updating and clinical features. **Journal of Advanced Research**, v. 21, p. 169–176, 2020.

DA SILVA, R.V.A. Avaliação do serviço de vancocinemia em um hospital universitário da cidade de Manaus, Amazonas. Trabalho de conclusão de curso. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Amazonas, Amazonas, p.45, 2019.

DE ALMEIDA, C. D. C. et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity in non-critically ill patients admitted in a Brazilian public hospital: A prospective cohort study. **PLoS ONE**, v. 14, n. 9, p. 1–14, 2019.

DARKO, W.; MEDICIS, J.J.; SMITH, A. A Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of cancomycin to prevnt nephrotoxicity. **Pharmacotherapy**, v.23, n.5, p.643-650, 2003.

DAYAN, G. et al. Staphylococcus aureus: The current state of disease , pathophysiology and strategies for prevention. **Expert Review of Vaccines**, v. 15, n. 11, p. 1373–1392, 2016.

DATTA, C. et al. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram - Negative Bacteria? A Systematic Review. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 58, n. 11, p. 1407–1443, 2019.

DONNELL, A. J. N. O. et al. Doses, durations, and gender predict vancomycin-induced kidney injury in pre-clinical studies. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 51, n. 2, p. 239–243, 2017.

DROEGE, M. E.; VAN FLEET, S. L.; MUELLER, E. W. Application of antibiotic pharmacodynamics and dosing principles in patients with sepsis. **Critical Care Nurse**, v. 36, n. 2, p. 22–32, 2016.

ELYASI, S. et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: Mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 9, p. 1243–1255, 2012.

EYLER, R. F.; MUELLER, B. A. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. **Nature Reviews Nephrology**, v. 7, n. 4, p. 226–235, 2011.

FALCÓN, R. et al. High vancomycin MICs within the susceptible range in *Staphylococcus aureus* bacteraemia isolates are associated with increased cell wall thickness and reduced intracellular killing by human phagocytes. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 47, n. 5, p. 343–350, 2016.

FEDERICO, M. P. et al. Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd**, v. 15, n. 3, p. 201–205, 2017.

FILIPPONE, E. J.; KRAFT, W. K.; FARBER, J. L. The Nephrotoxicity of Vancomycin. **CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS**, v. 102, n. 3, p. 459–469, 2017.

GARDETE, S.; TOMASZ, A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 124, n. 7, p. 2836–2840, 2014.

GIRAND, H. L. Continuous Infusion Vancomycin in Pediatric Patients : A Critical Review of the Evidence. **J Pediatr Pharmacol Ther**, v. 25, n. 3, p. 198–214, 2020.

GOMES, D. M. et al. Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime. **Pharmacotherapy**, v. 34, n. 7, p. 662–669, 2014.

GUPTA, A.; BIYANI, M.; KHAIRA, A. Vancomycin nephrotoxicity: Myths and facts. **Netherlands Journal of Medicine**, v. 69, n. 9, p. 379–383, 2011.

HAESEKER, M.; CROES, S.; NEEF, C. Evaluation of Vancomycin Prediction Methods Based on Estimated Creatinine Clearance or Trough Levels. **Ther Drug Monit**, v. 38, n. 1, p. 120–126, 2016.

HAL, VAN S. J.; PATERSON, D. L.; LODISE, T. P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 2, p. 734–744, 2013.

HAN, E. S.; GOLEMAN, DANIEL; BOYATZIS, RICHARD; MCKEE, A. Implementação de um protocolo de monitorização terapêutica de vancomicina em adultos.

Journal of Chemical Information and Modeling, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2019.

HANRAHAN, T. P. et al. Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 43, n. 5, p. 594–599, 2015.

HAO, J.; CHEN, H.; ZHOU, J. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 47, n. 1, p. 28–35, 2015.

HAZLEWOOD, K. A. et al. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity: Grave Concern or Death by Character Assassination? **American Journal of Medicine**, v. 123, n. 2, p. 1–11, 2010.

HIRAI, K. et al. Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 38, n. 6, p. 706–710, 2016.

HU, Q.; PENG, H.; RAO, X. Molecular Events for Promotion of Vancomycin Resistance in Vancomycin Intermediate Staphylococcus aureus. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 1601–1619, 2016.

JASON A. ROBERTS, SANJOY K. PAUL , MURAT AKOVA , MATTEO BASSETTI , JAN J. DE WAELE , GEORGE DIMOPOULOS , KIRSI-MAIJA KAUKONEN , DESPOINA KOULENTI , CLAUDE MARTIN , PHILIPPE MONTRAVERS, JORDI RELLO , ANDREW RHODES , THERESE STARR , STEVEN C. WALLIS , JEFFR, A. Ö.

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: Are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? **Clinical Infectious Diseases**, v. 58, n. 8, p. 1072–1083, 2014.

JEFFRES, M. N. et al. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. **Clinical Therapeutics**, v. 29, n. 6, p. 1107–1115, 2007.

KALIL, A. C. et al. Association Between Vancomycin Minimum Inhibitory

Concentration and Mortality Among Patients With. **Original Investigation Research**, v. 312, n. 15, p. 1552–1564, 2015.

KHALIFA, F. et al. Clinical and Pharmacokinetic Outcomes of Peak – Trough - Based Versus Trough - Based Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Approaches : A Pragmatic Randomized Controlled Trial. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 44, n. 5, p. 639–652, 2019.

KHURANA, S. et al. Prevalence, etiology, and antibiotic resistance profiles of bacterial bloodstream infections in a tertiary care hospital in Northern India: A 4-year study. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 10, n. 04, p. 426–431, 2018.

KOSMISKY, D. E. et al. Evaluation of a New Vancomycin Dosing Protocol in Morbidly Obese Patients. **Hospital Pharmacy**, v. 50, n. 9, p. 789–797, 2015.

KRUSE, T. et al. vanI: a novel D -Ala- D -Lac vancomycin resistance gene cluster found in *Desulfitobacterium hafniense*. **Microbial Biotechnology**, v. 7, n. 5, p. 456–466, 2014.

KUHLIN, J. et al. Clinical Mass Spectrometry Mass spectrometry for therapeutic drug monitoring of anti-tuberculosis drugs. **Clinical Mass Spectrometry**, v. 14, n. October, p. 34–45, 2018.

LACAVE, G. et al. Incidence and risk factors of acute kidney injury associated with continuous intravenous high-dose vancomycin in critically ill patients: A retrospective cohort study. **Medicine (United States)**, v. 96, n. 7, 2017.

LAKHUNDI, S.; ZHANG, K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. **American Society for Microbiology**, v. 31, n. 4, p. 1–103, 2018.

LEVINE, D.P. Vancomycin: a history. **Clinical Infectious Diseases**. v, 42, n.1, p.5-12, 2006.

LEWIS, S. J.; MUELLER, B. A. Antibiotic Dosing in Patients with Acute Kidney Injury. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 3, p. 164–176, 2016.

LIMA, T.M. et al. A rapid and Simple HPLC Method for Therapeutic Monitoring of Vancomycin. **Journal of Chromatographic Science**, v.56, n.2, p.115-121, 2018.

LIU, M.; YANG, Z. H.; LI, G. H. A novel method for the determination of vancomycin in serum by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application in patients with diabetic foot infections. **Molecules**, v. 23, n. 11, p. 1–12, 2018.

LUIZ, M.V.S.J. Vancomicina e Insuficiência Renal: Problemas relacionados ao seu

uso em pacientes submetidos à hemodiálise. Dissertação de Mestrado. Instituto de Ciências Biológicas. Universidade de São Paulo. São Paulo, p.114, 2011.

MAARSEVEEN, E. M. VAN et al. Switching From Intermittent to Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients : Toward a More Robust Exposure. **Ther Drug Monit**, v. 38, n. 3, p. 398–401, 2016.

MARRIOTT, D. et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients : a Position . **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 6, p. 1127–1153, 2020.

MCGUINNESS, W. A.; MALACHOWA, N.; DELEO, F. R. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 90, p. 269–281, 2017.

MEDELLÍN-GARIBAY, S. E. et al. Influence of mechanical ventilation on the pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 12, p. 1–10, 2017.

MEN, P. et al. Association between the AUC 0-24 / MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness : A Systematic Review and Meta-Analysis. **Plos One**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2016.

MICROMEDEX. Drug Interactions. 2021. Disponível em [:https://www.micromedex.com](https://www.micromedex.com)

MONTEIRO, J. F. et al. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. **Pharmacol Res Perspect**, v. 6, n. 4, p. 1–14, 2018.

MOUTON, P. J. W. et al. Challenges and Potential Solutions – Individualised Antibiotic Dosing at the Bedside for Critically Ill Patients: a structured review. **Lancet Infect Dis**, v. 14, n. 6, p. 498–509, 2015.

NEELY, M. N. et al. Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 2, p. 1–12, 2018.

OKANO, AKINORI; ISLEY A., NICHOLAS; BOGER, L. D. Total Syntheses of Vancomycin Related Glycopeptide Antibiotics and Key Analogues. **Chem. Rev**, v. 117, n. 18, p. 11952–11993, 2018.

PAI, M.P.; MERCIER, R.C.; KOSTER, S.S. Epidemiology of vancomycin induced neutropenia in patients receiving home intravenous infusion therapy. *Annals of Pharmacotherapy*, v.40, n.2, p.224-228, 2006.

PAZHAYATTIL, G. S.; SHIRALI, A. C. Drug-induced impairment of renal function. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, v. 7, p. 457–468, 2014.

PERIN, N. et al. Vancomycin Serum Concentration after 48 h of Administration : A 3-Years Survey in an Intensive Care Unit. **Antibiotics**, v. 9, n. 11, p. 793, 2020.

PRITCHARD, L. et al. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. **American Journal of Medicine**, v. 123, n. 12, p. 1143–1149, 2010.

QUEIROZ, K. C. B. DE et al. Análise de Interações Medicamentosas Identificadas em Prescrições da UTI Neonatal da ICU-HGU. **Journal of Health Sciences**, v. 16, n. 3, p. 203–208, 2015.

RICHARDSON, JANICE; SHEETZ, MARC; DONNELL O', P. The association of elevated trough serum vancomycin concentrations with obesity. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 1, p. 139–148, 2016.

ROMERO, E. J.; ALBIOL-CHIVA, J.; PERIS-VICENTE, J. A review on development of analytical methods to determine monitorable drugs in serum and urine by micellar liquid chromatography using direct injection. **Analytica Chimica Acta**, v. 926, p. 1–16, 2016.

ROSINI, J. M. et al. High Single-dose Vancomycin Loading Is Not Emergency Department Sepsis Patients. **Academic Emergency Medicine**, v. 23, n. 6, p. 744–746, 2016.

ROSINI, J. M. et al. A Randomized Trial of Loading Vancomycin in the Emergency Department. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 49, n. 1, p. 6–13, 2015.

RYBAK, M.J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. **Clinical Infectious Diseases**, v.42, n.1, p.35-39, 2006.

RYBAK, MICHAEL J.; LE, JENNIFER.; LODISE, T. P. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious A revised consensus guideline and review by the American Society of America , the Pediatric Infectious Diseases Society ., **Am J Health-Syst Pharm.**, v. 77, n. 11, p. 835–863, 2020.

SBN. Calculadoras Nefrológicas. Disponível

em: <https://www.sbn.org.br/profissional/utilidades/calculadoras-nefrologicas/>. Acesso em 01 Abr de 2021.

SILVEIRA, Gustavo Pozza et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Quím. Nova**, v. 29, n. 4, p. 844-855, 2006.

SHAHRAMI, B. et al. Achievement of Vancomycin Therapeutic Goals in Critically Ill Patients : Early Individualization May Be Beneficial. **Critical Care Research and Practice**, v. 2016, p. 1–7, 2016.

SHARIATI, A. et al. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant , vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* clinical isolates : a systematic review and meta - analysis. **Scientific Reports**, v. 10, p. 1–16, 2020.

SINGH, N. B. et al. Impact of Cefazolin Co-administration with Vancomycin to Reduce Development of Vancomycin Intermediate *Staphylococcus*. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 91, n. 4, p. 363–370, 2018.

SINGH, G.; WULANSARI, S. G. Pattern of bacterial and fungal pathogen in patients with high risk for invasive fungal disease in an indonesian tertiary care hospital: An observational study. **Pan African Medical Journal**, v. 29, p. 1–12, 2018.

SONG, K. et al. Impact of Vancomycin MIC on Treatment Outcomes in Invasive *Staphylococcus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 3, p. 1–11, 2017.

STEINMETZ, T. et al. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 7, p. 665–673, 2015.

STOKES, M. B. Vancomycin in the kidney-A novel cast nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 28, n. 6, p. 1669–1670, 2017.

TUZIMSKI, T; PETRUCZYNIK, A. Review of Chromatographic Methods Coupled with Modern Detection Techniques Applied in the. **Molecules**, v. 25, n. 17, p. 4026, 2020.

USMAN, M.; HEMPEL, G. Development and validation of an HPLC method for the determination of vancomycin in human plasma and its comparison with an immunoassay (PETINIA). **SpringerPlus**, v. 5, n. 1, p. 1–7, 2016.

VERAS, A.M.P.F; NÓBREGA, M.V.D. **Protocolo Clínico** - ajuste da vancomicina de acordo com os níveis séricos (vancocinemia). Ceará, 2019.

WESTRA, N. et al. Vancomycin pharmacokinetic model development in patients on intermittent online hemodiafiltration. **PLoS ONE**, v. 14, n. 5, p. 1–13, 2019.

WICHA, S. G. et al. TDMx: A novel web-based open-access support tool for optimising antimicrobial dosing regimens in clinical routine. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 45, n. 4, p. 442–444, 2015.

YE, Z. K. et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: A guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 11, p. 3020–3025, 2016.

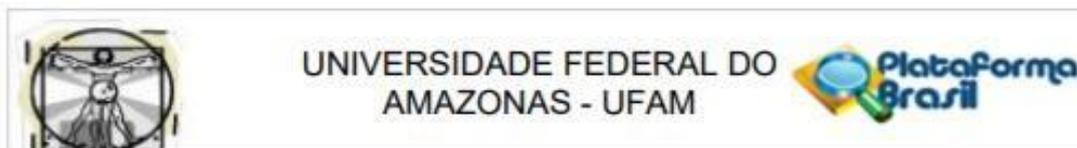
ZASOWSKI, E. J. et al. Identification of Vancomycin Exposure-Toxicity Thresholds in Hospitalized Patients Receiving Intravenous Vancomycin. **Antimicrobial Agents and**

Chemotherapy, v. 62, n. 1, p. 1–9, 2018.

ZONOZI, R. et al. Elevated vancomycin trough levels in a tertiary health system: Frequency, risk factors, and prognosis. **Mayo Clin Proc.**, v. 94, n. 1, p. 17–26, 2020.

8. ANEXOS

ANEXO I



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Concentrações séricas de vancomicina em pacientes críticos

Pesquisador: IGOR RAFAEL DOS SANTOS MAGALHÃES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 25424919.3.0000.5020

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE DO AMAZONAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.858.967

Apresentação do Projeto:

Dentre os antimicrobianos de destaque no cenário hospitalar, a vancomicina tem papel importante no tratamento de infecções ocasionadas por cocos Gram-positivos, principalmente cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (ORSA) e espécies de *Staphylococcus* coagulase-negativos resistentes à oxacilina. Com o objetivo de aumentar a eficácia, recomenda-se empregar técnicas de monitorização terapêutica deste fármaco para promover o ajuste da dose empregada. Além disso, pacientes críticos devem receber atenção especial para a obtenção de um desfecho favorável, principalmente com o emprego da abordagem farmacocinética-farmacodinâmica. Embora a vancomicina seja rotineiramente empregada no tratamento de infecções ocasionadas por ORSA, a emergência de cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina (VRSA) tem despertado atenção da comunidade científica. Desta forma, esta proposta pretende contribuir para a aquisição de informações relativas à relação farmacocinética-farmacodinâmica de vancomicina em pacientes críticos atendidos em um hospital escola da cidade de Manaus bem como descrever a ocorrência de cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina nos isolados clínicos, visto que, na revisão da literatura efetuada, nenhum estudo desta natureza foi efetuada na região amazônica, apesar da grande preocupação desta temática no meio científico. Segundo Gomes (2001, apud Menezes et al, 2007) A infecção hospitalar pode ser caracterizada como qualquer infecção obtida após a internação do paciente, que se exhibe no período da

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Telefone: (92)3305-1181

Município: MANAUS

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS - UFAM



Continuação do Parecer: 3.858.967

internação ou mesmo após a alta, e que pode estar associada com a internação e/ou procedimentos hospitalares. Essa infecção pode ter como causa microrganismos do próprio paciente, ou pela microbiota encontrada no ambiente em que ele vivia. No Brasil, entre aproximadamente 5 e 15% dos pacientes hospitalizados e 25 a 35% dos pacientes encaminhados para Unidades de Terapia Intensiva contraem infecção hospitalar, sendo esta a quarta causa de mortalidade. Apesar de o número de leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) representar, geralmente, cerca de 5 a 10% dos leitos de um hospital, estima-se que nesse setor ocorram aproximadamente 25% de todas as infecções hospitalares (Eggimann et al, 2001). Segundo Cavalcante (2000, apud Leicer, 2007), O índice de infecção hospitalar nas UTIs tende a ser elevado quando comparados àqueles encontrados nos demais setores do hospital, o que pode estar diretamente ligado aos procedimentos invasivos utilizados ao longo do tempo de internação gravidade, as patologias de base e ao comprometimento imunológico, o que torna os pacientes mais propensos à aquisição de doenças infecciosas. Pneumonias hospitalares ocasionadas por bactérias multirresistentes em pacientes com infecções

do trato urinário, sob ventilação mecânica, infecções de sítio cirúrgico e de tecidos moles têm sido as mais frequentemente diagnosticadas em UTIs. Em um quadro infeccioso, a efetividade de seu tratamento é obtida pela descoberta do foco da infecção e dos agentes etiológicos responsáveis. A conduta terapêutica mais apropriada também depende de outros fatores: a idade do paciente, as suas comorbidades e os microrganismos normalmente isolados na UTI (Ozkurt et al, 2005). Os antibióticos oferecem um grande benefício para pacientes com doenças infecciosas. No entanto, a prescrição incorreta de antibióticos expõe os pacientes individualmente a possíveis complicações da antibioticoterapia, sem qualquer benefício terapêutico. A administração antimicrobiana inclui não apenas limitar o uso inadequado, mas também aperfeiçoar a seleção antimicrobiana, dose, via e duração da terapia para maximizar a cura clínica ou a prevenção da infecção, limitando as consequências não intencionais, como o surgimento de resistência, efeitos adversos de medicamentos e custo. Dado o surgimento de patógenos multirresistentes e seu impacto no atendimento clínico, o uso apropriado de agentes antimicrobianos tornou-se um foco de segurança do paciente e garantia de qualidade, juntamente com erros de medicação, identificação de alergia e interações medicamentosas (Burke, 2003). Dentre os antimicrobianos de destaque no cenário hospitalar, a vancomicina tem papel importante no tratamento de infecções ocasionadas por cocos grampositivos, principalmente cepas de *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (ORSA) e espécies de *Staphylococcus coagulase-negativos* resistentes à oxacilina (Schilling, 2011).

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS - UFAM



Continuação do Parecer: 3.858.967

A vancomicina é um fármaco glicopeptídico e suas principais aplicações no campo clínico são as infecções do trato respiratório causadas por *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis* resistentes à metilicina e colite pseudomembranosa, podendo ser usada também como profilaxia contra endocardite e na profilaxia cirúrgica durante a implantação de próteses (Valle et al, 2008). Portanto, tendo em vista o grande número de antimicrobianos disponíveis, a complexidade de determinados tipos de infecção, especialmente as que acometem pessoas imunossuprimidas, e os diversos mecanismos de resistência apresentados pelos microrganismos, passou também a ser mais complexa a correta avaliação da sensibilidade aos agentes antimicrobianos (Menezes et al, 2003 & 2004). Em razão da enorme importância da evolução da resistência dos microrganismos, da necessidade de um controle das infecções hospitalares em áreas que apresentam maior risco e da pouca informação a respeito de PK/PD é recomendado a monitoração terapêutica (TDM) de vancomicina, uma vez que estudos prévios indicam que a TDM está associada a taxas significativamente mais altas de eficácia clínica e a taxas mais baixas de nefrotoxicidade em pacientes tratados com vancomicina para infecções por organismos Gram-positivos. Nesse contexto, esta proposta pretende contribuir para a aquisição de informações relativas à farmacocinética-farmacodinâmica de vancomicina em pacientes críticos atendidos em um hospital escola da cidade de Manaus bem como descrever a ocorrência de cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina nos isolados clínicos, visto que, na revisão da literatura efetuada, nenhum estudo desta natureza foi efetuada na região amazônica, apesar da grande preocupação desta temática no meio científico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar as concentrações séricas de vancomicina em pacientes críticos de um hospital universitário de Manaus

Objetivo Secundário: -Caracterizar a população estudada;

-Determinar os níveis plasmáticos de vancomicina nos pacientes; Isolar os micro-organismos e

-Determinar a concentração inibitória mínima dos isolados;

-Identificar as variáveis que afetam os perfis de vancomicina em uma amostra representativa de pacientes de UTIs;

-Avaliar a relação farmacocinética-farmacodinâmica das amostras.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: -De acordo com a resolução 466/12, toda pesquisa com seres humanos tem riscos, e os pesquisadores tomarão todas as providências para minimiza-los, bem como manter o anonimato e sigilo dos dados dos pacientes. Podem ocorrer risco biológico na coleta do sangue e desconforto da

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

CEP: 69.057-070

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

E-mail: cep.ufam@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS - UFAM



Continuação do Parecer: 3.858.967

agulha, medo, edema, hematoma e dor, que também será minimizado sendo realizada por técnicos treinados. Caso haja alguma intercorrência durante ou

após a coleta sanguínea, será imediatamente atendido por médicos presentes na instituição.

Benefícios:- Avaliação dos fatores relacionados aos níveis plasmáticos de vancomicina em pacientes da unidade de tratamento intensiva do HUGV, podendo auxiliar no seu tratamento, com ajuste da dose do medicamento e assim obter uma resposta terapêutica desejável.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Tipo de Estudo: Trata-se de um estudo analítico-observacional com corte transversal para a avaliação do perfil farmacocinético da vancomicina. **Área de Estudo:** Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), localizado na cidade de Manaus -AM. **Amostragem:** O recrutamento de pacientes será por conveniência durante o período de 12 meses. As amostras serão coletadas na UTI do HUGV após confirmação da prescrição e aceitação do estudo através do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). **Coleta de dados dos pacientes:** Será elaborado um formulário próprio, especialmente concebido para a coleta de dados dos pacientes a partir do prontuário médico. As informações a serem obtidas envolvem desde dados demográficos, como: gênero, idade, naturalidade, como clínicos: peso corporal total, estado de ventilação mecânica, suporte nutricional, albumina e níveis séricos de creatinina, se há administração concomitante de albumina, aminoglicosídeos, diuréticos e vasopressores, resultados de culturas, informações relacionadas com a suspeita da infecção, bem como dose diária do antibiótico, regime de dosagem e tempo da última dose administrada. Serão registrados o início do tratamento com vancomicina bem como organismo infeccioso, se conhecido. Todos dados coletados serão identificados pelas iniciais do paciente e número de alocação e arquivados em local de acesso restrito ao pesquisador responsável, em armário com chave por um período de cinco anos. **Coleta de Material Biológico e Quantificação da Vancomicina em Plasma:** Todos os participantes da pesquisa serão submetidos a uma punção venosa para coleta de 5 mL de sangue periférico em tubo tipo vacutainer contendo anti-coagulante EDTA (ácido etileno diamino tetra-acético). Estas amostras serão coletadas antes da quarta dose de tratamento com vancomicina, com o intuito de obter a amostra representativa do vale no equilíbrio estacionário deste fármaco. Após serem coletadas, as amostras serão armazenadas em gelo e posteriormente encaminhadas a Faculdade de Ciências

Farmacêuticas-UFAM para a realização dos procedimentos necessários. As amostras de plasma de cada paciente serão devidamente identificadas com o número de alocação e ordem sequencial das

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Município: MANAUS

CEP: 69.057-070

Telefone: (92)3305-1181

E-mail: cep.ufam@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS - UFAM



Continuação do Parecer: 3.858.967

coletas realizadas, armazenadas em congelador (-70°C) até o ensaio no Laboratório do Núcleo de Estudos em Farmacocinética (NePK) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM).A

quantificação de vancomicina em matriz biológica (plasma) será realizada através da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) ultravioleta visível (UV/VIS) no modo reverso. Será utilizado o sistema de CLAE da marca Shimadzu, constituído por bomba LC-10AT, detector UV SPDVis10A, controladora SCL-10A, desgaseificadora DGU-12A e forno de coluna CTO-10ASVP. Para tanto, um método bioanalítico de análise de vancomicina previamente validado será utilizado (Usman, 2016). Neste método, a amostra de plasma é pré-tratada por intermédio de desproteinização com ácido perclórico e extração líquido-líquido com acetato de etila para posterior análise no sistema cromatográfico.

Hemocultura:-Todos os praticantes da pesquisa serão submetidos a punção venosa para coleta de 5 a 10ml de sangue por frasco em cada punção, totalizando 20ml sangue periférico. Após serem coletadas, as amostras serão transferidas para os frascos de hemocultura, colocando primeiramente o sangue no frasco, depois para os frascos aeróbios e incubados por cinco dias em no BD BACTEC™. Determinação da CMI: Os dados microbiológicos utilizados no modelo farmacodinâmico serão obtidos de bactérias isoladas de materiais biológicos (sangue) provenientes dos pacientes incluídos no

estudo. A determinação da MIC será realizada pela técnica de microdiluição em caldo conforme descrito no documento M07-A11 do Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI)Critério de Inclusão:-Pacientes com idade superior a 18 anos e em uso de vancomicina por, pelo menos, quatro meias vidas deste fármaco.

Critério de Exclusão:-Paciente menor de 18 anos, menos de quatro meias vidas de vancomicina disponíveis, grávidas, pacientes indígenas, pacientes diagnosticados com

HIV, tuberculose e hepatites, interrupção do antibiótico antes da amostragem de sangue, portadores de intolerância ao medicamento em estudo ou aos excipientes de sua formulação. Dados incompletos com relação ao início da antibioticoterapia e pacientes sem responsáveis legais ou impossibilitados de emitir a informação.

Metodologia de Análise de Dados:-A modelagem farmacocinética será realizada através do software Pmetrics, que combina um método paramétrico a um não paramétrico, sendo eles o Bayesiano paramétrico interativo em duas etapas e a grade adaptativa não paramétrica (NEELY et al., 2012). Serão seguidas três estratégias:- seleção básica do modelo populacional; seleção da covariável e validação do modelo. Modelos de um e dois compartimentos abertos com absorção e

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS - UFAM



Continuação do Parecer: 3.858.967

eliminação de primeira ordem serão avaliados. As variabilidades interindividuais serão assumidas como logaritmos normalmente distribuídos. Simulações de Monte Carlo (1000 simulações) utilizando o modelo farmacocinético do fármaco livre e ligado serão realizadas para investigar o alcance do alvo PK/PD. As análises estatísticas serão realizadas por programa SPSS v.19. A estatística descritiva será realizada a partir dos dados individuais e o resultado será expresso através dos valores populacionais. Na estatística descritiva, os dados serão expressos através de médias, desvio padrão, faixa de variação IC95% (intervalo de confiança 95% delimitada pelos limites inferior e superior), mediana e interquartil, bem como o valor mínimo e máximo obtidos para todos os parâmetros estudados na população de pacientes de acordo com antimicrobiano utilizado.

Cronograma de Execução

Hemocultura	30/12/2019	30/08/2020
Coleta da Amostra	30/12/2019	30/08/2020
Determinação da CMI	30/12/2019	30/08/2020
Quantificação de Vancomicina	30/12/2019	30/08/2020

Orçamento Financeiro Total em R\$ R\$ 5.397,80

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto em tela é a versão 3 de uma Dissertação de Mestrado propondo uma emenda ao projeto original para aumentar o N amostral porque apenas na UTI onde foi proposto por motivos de baixa ocupação seria muito difícil de consegui-lo. Então a viabilização deste projeto de Mestrado está com esta emenda tornando-o factível.

Folha de Rosto- Adequada. Termos de Anuência - Contemplados; Riscos e Benefícios - Contemplados; TCLE- Contemplado; Critérios de Inclusão e Exclusão - Contemplados; Instrumentos de coleta de dados- Apensado nesta versão; Introdução- Contemplada; Objetivos -Contemplados; Metodologia- Contemplada.

Recomendações:

Não se Aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto somos de parecer pela Aprovação, SMJ.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

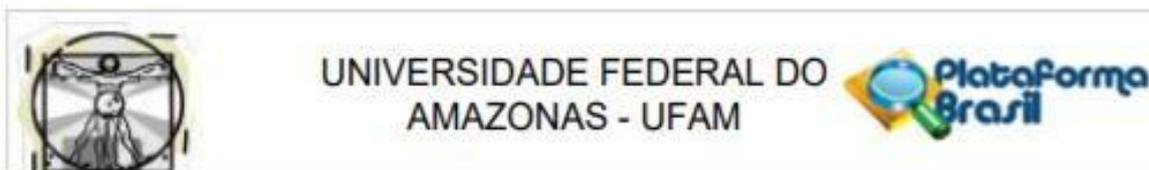
UF: AM

Telefone: (92)3305-1181

CEP: 69.057-070

Município: MANAUS

E-mail: cep.ufam@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS - UFAM



Continuação do Parecer: 3.858.967

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1510508_E1.pdf	18/02/2020 17:25:56		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	18/02/2020 17:24:27	Larissa Feltosa	Aceito
Outros	Emenda.pdf	18/02/2020 17:22:55	Larissa Feltosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodeanuencia_hugv.pdf	22/11/2019 15:40:56	Larissa Feltosa	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	22/11/2019 14:23:17	Larissa Feltosa	Aceito
Outros	carta_resposta.docx	22/11/2019 14:14:12	Larissa Feltosa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_anuencia_diretora.pdf	22/11/2019 13:59:07	Larissa Feltosa	Aceito
Outros	instumento_de_coleta_de_dados.docx	22/11/2019 13:45:11	Larissa Feltosa	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Dissertacao.docx	29/10/2019 20:46:31	Larissa Feltosa	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	29/10/2019 20:43:04	Larissa Feltosa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 27 de Fevereiro de 2020

Assinado por:

**Eliana Maria Pereira da Fonseca
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

CEP: 69.057-070

UF: AM Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

E-mail: cep.ufam@gmail.com



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETÚLIO VARGAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

Rua Tomas de Vila Nova, nº 04 - Bairro Praça 14 de Janeiro

Manaus-AM, CEP 69020-170

- <http://www.hugv.ufam.edu.br/>

Termo - SEI nº 25/2020/SGPIT/GEP/HUGV-UFAM-EBSERH

Manaus, 06 de abril de 2020.

TERMO DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que estamos de acordo com a execução do Projeto de Pesquisa nº 101/2019-HUGV intitulado **“VANCOCINEMIA EM PACIENTES CRÍTICOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE MANAUS”** que tem por pesquisadora **Larissa Feitosa da Hora**, a ser desenvolvido nas Unidades de: Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Unidade de Cirurgia Geral, Unidade do Sistema Musculoesquelético, Unidade do Sistema Neuromuscular, Unidade de Laboratório de Análises Clínicas e Anatomia Patológica do Hospital Universitário Getúlio Vargas /HUGV no período de **março a julho de 2020**. Na oportunidade solicitamos que após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP seja apresentado ao Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica o **parecer consubstanciado com o número de aprovação do CEP** para emissão dos encaminhamentos da pesquisadora aos Serviços em que a pesquisa será realizada.

(assinado eletronicamente)

Dr. Júlio Mario de Melo e Lima

Superintendente do HUGV.



Documento assinado eletronicamente por **Julio Mario de Melo e Lima, Superintendente**, em 14/04/2020, às 13:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6092208** e o código CRC **663784D7**.

ANEXO II



Poder Executivo
Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Núcleo de Estudos de Farmacocinética



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convidamos o (a) Sr (a) para participar da pesquisa intitulada “Vancocinemia em pacientes críticos de um hospital universitário de Manaus”, sob a responsabilidade da pesquisadora Larissa Feitosa da Hora. Muitos pacientes não apresentam uma resposta terapêutica esperada com o uso do medicamento vancomicina. A pesquisa é pioneira nesta área no Estado do Amazonas e tem como objetivo avaliar os fatores relacionados aos níveis plasmáticos de vancomicina em pacientes do Hospital Universitário Getúlio Vargas.

Sua participação é voluntária e se dará por meio da aplicação de um formulário e coleta sanguínea garantindo sua privacidade. O formulário contém dezessete campos, que serão respondidos pelo pesquisador. Se o Sr(a) concordar em participar estará autorizando também o pesquisador a ter acesso ao seu prontuário médico para buscar dados relacionados à doença. Após o preenchimento do formulário, o Sr(a) será convidado a fazer a coleta de 20ml de sangue, que será coletado através do acesso venoso presente no paciente, para verificar a dosagem sérica da vancomicina e exame de hemocultura. As amostras serão analisadas no Laboratório do Núcleo de Estudos em Farmacocinética – UFAM, guardadas por um curto período de tempo sendo utilizadas exclusivamente para realização desta pesquisa e no final descartadas, seguindo normas de biossegurança.

Os possíveis riscos decorrentes de sua participação na pesquisa envolvem o anonimato, o risco biológico na coleta do sangue e desconforto da agulha, medo, edema, hematoma e dor. Para minimizar estes riscos, a identificação do paciente será codificada, mantendo sua confidencialidade e privacidade. Normas de biossegurança serão adotadas e a coleta será realizada por uma pessoa experiente. Observa-se que estão assegurados o direito a indenização e cobertura material para reparação e dano causado pela pesquisa ao participante da pesquisa. Se o Sr(a) aceitar em participar, estará contribuindo para seu próprio benefício, podendo auxiliar no seu tratamento, com ajuste da dose do medicamento e assim obter uma resposta terapêutica desejável. Os

Rubricas _____ (participante)

_____ (pesquisador)



Poder Executivo
Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Núcleo de Estudos de Farmacocinética



benefícios da adesão ao tratamento se estendem aos pacientes, às famílias, aos sistemas de saúde e à economia do país.

O (a) Sr (a) tem a garantia de plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma ou falta de tratamento. O (a) Sr (a) terá acompanhamento e assistência imediata e integral para atender complicações e danos decorrentes dos procedimentos da pesquisa. Se julgar necessário, o(a) Sr(a) dispõe de tempo para que possa refletir sobre sua participação, consultando, se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam ajudá-los na tomada de decisão livre e esclarecida. Além disso, há total garantia do ressarcimento das despesas do participante da pesquisa e do seu acompanhante, quando necessárias ao estudo, o qual será providenciado em dinheiro pelo pesquisador responsável, quando comprovados. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas será mantida a privacidade e o sigilo dos participantes durante todas as fases da pesquisa. Os dados obtidos a partir dos participantes da pesquisa não poderão ser usados para outros fins além dos previstos nesta pesquisa.

Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço: Laboratório do Núcleo de Estudos em Farmacocinética da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UFAM – Av. General Rodrigo Otávio, Campus Universitário, Manaus-AM, pelo telefone (92) 3305-1181 Ramal 2007 ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEP/UFAM, na Rua Teresina, 495, Adrianópolis, Manaus-AM, telefone (92) 3305-1181 Ramal 2004. O CEP/UFAM é um colegiado multi e transdisciplinar, independente, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Este documento (TCLE) será elaborado em duas VIAS, que serão rubricadas em todas as suas páginas, exceto a com as assinaturas, e assinadas ao seu término pelo(a) Sr(a)., ou por seu representante legal, e pelo pesquisador responsável, ficando uma via com cada um.

Consentimento Pós-Informação

Li e concordo participar da pesquisa.

Rubricas _____ (participante)

_____ (pesquisador)

ANEXO III

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

DADOS DEMOGRÁFICOS DO PACIENTE

Controle interno	
Idade	
Gênero	
Escolaridade	M () F ()
Naturalidade	

DADOS CLÍNICOS DO PACIENTE

Início do tratamento	
Tempo da última dosagem	
Dose diária do antibiótico	
Regime de dosagem	
Resultado de Culturas	SIM () NÃO (), qual ? _____
Peso Corporal (kg)	
Altura (m)	
Ventilação Mecânica	SIM () NÃO ()
Suporte Nutricional	SIM () NÃO (), qual ? _____
Níveis Séricos de Albumina	
Níveis Séricos de Creatinina	
Uso concomitante de Albumina	
Uso concomitante de Aminoglicosídeos	
Uso concomitante de Diuréticos	
Uso concomitante de Vasopressores	