

Artigo Original

Open Access

Farmácia clínica e vancocinemia: da monitorização terapêutica à mudança de conduta nas unidades de internação

Ligia Gada de SOUZA¹ , Ana Luiza Paula SOARES¹, Juliane Karin FARIA¹, Danielle HOELTGEBAUM¹, Ana Maria GUIDELLI¹, Wender Donizete FELIPES¹,

¹Hospital Santa Casa de Maringá

Autor correspondente: Souza LG, ligiapalmeira@outlook.com

Submetido em: 20-09-2021 Reapresentado em: 10-11/2021 Aceito em: 11-11-2021

Revisão por pares: Gabrielle Meriche Guatura e revisor cego

Resumo

Objetivo: Comparar, por meio da concentração plasmática, a dose prescrita (dose de ataque e dose plena) de vancomicina em pacientes submetidos a hemodiálise no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Maringá. **Método:** Estudo de coorte retrospectiva, com pacientes internados no período de julho/2020 à julho/2021 e que estavam em terapia renal substitutiva e fizeram uso de vancomicina. Os dados foram coletados do prontuário eletrônico considerando as concentrações séricas e informações clínicas dos pacientes, sendo organizados em planilhas e a comparação das medianas dos dois grupos realizadas pelo testes estatísticos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. **Resultado:** Um total de 51 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 13 que receberam dose de ataque média de 19,01 mg/kg e 38 pacientes com dose plena (1.000mg a cada 8- 12h) antes do ajuste para diálise, com mediana de idade de 55 anos e 64,5 anos, respectivamente. A quantidade de ajustes farmacêuticos realizados, considerando a concentração sérica e o número de vales realizados, foram semelhantes nos dois grupos. Já o primeiro vale obtido foi estatisticamente menor nos pacientes com dose de ataque (20 µg/mL) ao comparar com dose plena (33,2 µg/mL). Ademais, o grupo dose plena apresentou cerca de 60% dos resultados de vales, durante o tratamento, acima da faixa terapêutica recomendada. Não foi possível avaliar falha terapêutica e sobrevida dos pacientes. **Conclusão:** Os pacientes que receberam dose de ataque atingiram o nível sérico terapêutico de vancomicina mais rapidamente e com menor risco de toxicidade, mantendo-se dentro do alvo durante todo o tratamento.

Palavras-chaves: monitorização terapêutica, vancomicina; diálise renal; serviço de farmácia hospitalar.

Clinical pharmacy and serum concentration of Vancomycin: from therapeutic monitoring to change of conduct in inpatient units

Abstract

Objective: To compare, by means of plasma concentration, the prescribed dose (loading dose and full dose) of vancomycin in patients undergoing hemodialysis at Hospital Santa Casa de Misericordia in Maringa. **Method:** Retrospective cohort study with patients hospitalized from July/2020 to July/2021 who were on renal replacement therapy and used vancomycin. Data were collected from the electronic medical record considering the serum concentrations and clinical information of the patients, being organized in spreadsheets and the comparison of the medians of the two groups performed by the statistical tests of Mann-Whitney and Kruskal-Wallis. **Result:** A total of 51 patients were included in the study, 13 who received a mean loading dose of 19.01 mg/kg and 38 patients with full dose (1,000mg every 8- 12h) before adjustment for dialysis, with median aged 55 years and 64.5 years, respectively. The amount of pharmaceutical adjustments performed, considering the serum concentration and the number of vouchers performed, were similar in both groups. The first trough obtained was statistically lower in patients with a loading dose (20 µg/mL) when compared to a full dose (33.2 µg/mL). Furthermore, the full dose group presented about 60% of the results of vouchers, during treatment, above the recommended therapeutic range. It was not possible to assess therapeutic failure and patient survival. **Conclusion:** Patients who received a loading dose reached the therapeutic serum level of vancomycin more quickly and with a lower risk of toxicity, remaining within the target during the entire treatment.

Key words: drug monitoring, vancomycin; renal replacement therapy; hospital pharmacy service.



Introdução

O monitoramento terapêutico de medicamentos (MTM), principalmente daqueles com baixo índice terapêutico ou grande variabilidade farmacocinética, tem por objetivo manter as concentrações séricas de um fármaco dentro de uma faixa terapêutica, visando otimizar o efeito terapêutico e minimizar possíveis subdoses ou toxicidades.¹ Dentre os desafios encontrados da MTM, estão os pacientes recebendo Terapia Renal Substitutiva (TRS), uma vez que as alterações fisiológicas que ocorrem nessa população afetam significativamente as propriedades farmacocinéticas dos fármacos, como no caso da vancomicina, levando a uma ampla variação no tempo de meia-vida e consequente concentrações inadequadas do medicamento.¹

Na prática da MTM, a vancomicina é um dos medicamentos mais estudados, devido ao seu potencial efeito nefrotóxico, faixa terapêutica estreita e por sofrer grande variação da concentração sérica devido às alterações hemodinâmicas do paciente, possuindo, assim, recomendações atuais em diferentes populações como em paciente crítico, pediatria, insuficiência renal e obesos.²⁻⁴ A vancomicina é um glicopeptídeo voltado para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas, especialmente em cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Staphylococcus coagulase negativa* e *Enterococcus faecium*.⁵ Possui caráter hidrofílico, eliminação por filtração glomerular e meia-vida de eliminação de aproximadamente seis horas, em indivíduos com função renal preservada.²

Apesar do uso comum de vancomicina em pacientes recebendo hemodiálise, existem poucos resultados publicados e estudos que forneçam orientação sobre o alvos PK/PD ideais nesta população.⁴ Dessa forma, este estudo teve como objetivo comparar a concentração plasmática de vancomicina dos pacientes submetidos a hemodiálise que receberam dose de ataque ou dose plena.

Métodos

Trata-se de uma coorte retrospectiva, com pacientes internados no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Maringá no período de julho de 2020 à julho de 2021 e que estavam em TRS, a fim de avaliar a posologia prescrita de vancomicina e a concentração sérica desta. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Médica do hospital e pelo Comitê Permanente de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá (Parecer 4.942.548).

Para a realização do estudo foram incluídos, portanto, pacientes adultos, que estavam em uso de vancomicina e em TRS, e que iniciaram o uso da medicação com dose de ataque ou dose plena. Não foram incluídos pacientes com idade abaixo de 18 anos e que estavam em TRS na modalidade de diálise peritoneal ou diálise contínua. O Hospital Santa Casa de Misericórdia de Maringá é uma instituição de caráter filantrópico de alta complexidade, referência na região para obstetrícia, neurocirurgia e nefrologia, com cerca de 311 leitos, sendo mais de 60% para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

A Monitorização Terapêutica de Vancomicina (MTV) foi empregada neste hospital em 2018, na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) como piloto, se estendendo no ano seguinte às enfermarias e pediatria. A implantação desse serviço envolveu o apoio da diretoria, bem como a equipe multidisciplinar, tendo o farmacêutico clínico como o responsável por conduzir e sugerir todo o manejo no ajuste de dose do medicamento.

Após a implantação da MTV verificou-se que as concentrações séricas de vancomicina nos pacientes em TRS eram maiores do que nos demais, sendo proposto a utilização da dose de ataque de vancomicina (20; 35 mg/kg, máximo 2.000 mg/dose) seguida de dose de manutenção (500mg - 1.000mg após diálise) ao invés de dose plena (1.000 mg a cada 8- 12h) seguida de ajuste para diálise. Dessa forma, foram analisados os dados referentes a posologia prescrita de vancomicina, sendo incluídos no estudo pacientes em TRS, com prescrição de dose de ataque ou dose plena e que tiveram os níveis plasmáticos monitorados durante o tratamento.

Para a coleta da concentração plasmática de vancomicina (vale), estipulou-se na instituição deste estudo, preferencialmente, o momento da pré-diálise, sendo cerca de 12- 24 horas após a dose de ataque ou após término da dose plena e antes do ajuste para TRS. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo dose de ataque e grupo dose plena, e os dados como sexo, idade (anos), posologia prescrita, resultados da concentração sérica ($\mu\text{g/mL}$), número de ajustes farmacêuticos e tempo de tratamento (dias) foram coletados por meio do prontuário eletrônico do paciente e organizados em planilhas. Uma análise descritiva dos dados clínicos e antropométricos foi realizada utilizando o software Microsoft Excel.

Os resultados da mediana do grupo com dose de ataque e dose plena referentes a idade, número de ajustes, número de vales, tempo de tratamento e primeira concentração sérica de vancomicina foram comparados por meio dos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Já para a variável sexo, empregou-se o teste Qui-quadrado de Pearson. Para a realização das análises estatísticas, utilizou-se também o Excel, sendo consideradas, como estatisticamente significantes, as análises com o valor de $p < 0,05$.

Resultados

Ao todo, 196 pacientes adultos utilizaram vancomicina no período do estudo, no entanto apenas 72 estavam em TRS. Destes, 51 atingiram os critérios de inclusão e 21 foram excluídos da análise (Figura 1). Dos pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 13 pertenciam ao grupo dose de ataque, sendo 8 homens e 5 mulheres, e 38 pacientes ao grupo dose plena, com 25 homens e 13 mulheres. Os dados clínicos dos pacientes deste estudo são mostrados na Tabela 1.

Figura 1. Fluxograma da inserção dos pacientes no estudo.

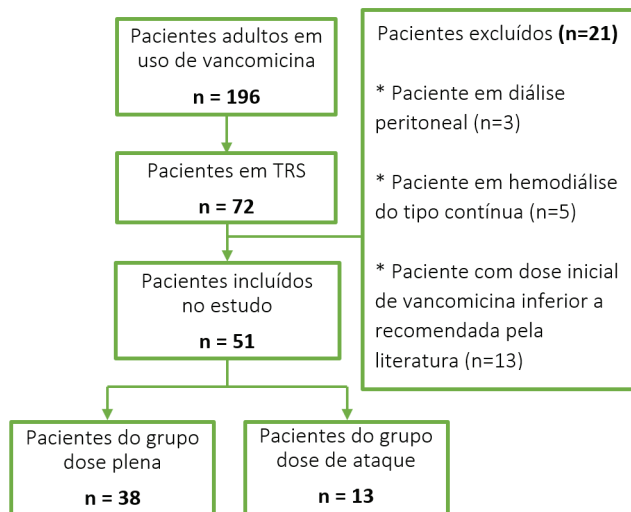


Tabela 1. Dados clínicos dos pacientes em hemodiálise que utilizaram dose de ataque ou dose plena de vancomicina no período de julho/2020 à julho/2021.

Informações	Dose plena N= 38	Dose de ataque N= 13	Valor p
Sociodemográficas			
Sexo masculino n (%)	25 (65,8)	8 (61,5)	0,9690
Idade (anos) Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)	64,5 (54,0; 74,2)	55,0 (43,5; 65,0)	0,0929
Farmacoterapia Mediana (P ₂₅ ; P ₇₅)			
Número de ajustes	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,5)	0,8765
Número de vales	4,0 (2,5; 6,0)	5,0 (2,5; 6,0)	0,5309
Tempo de tratamento (dias)	10,0 (5,0; 12,0)	13,0 (5,5; 16,0)	0,1233
Resultado 1º Vale (µg/mL)	33,2 (27,4; 42,4)	20,1 (14,3; 25,6)	0,0001

Com relação a mediana do número de vales realizados (4 dose plena e 5 dose de ataque) e ajustes farmacêuticos considerando a concentração sérica (2 dose plena e 2 dose de ataque) houve semelhança em ambos os grupos. Já o tempo de tratamento foi maior com a dose de ataque, sendo a mediana de 13 dias *versus* 10 dias do grupo de dose plena. A dose de ataque utilizada (20 a 35 mg/kg; máx. 2.000 mg/dose) foi calculada pelo médico prescritor, utilizando o peso real do paciente, sendo a média geral de 19,01 mg/kg (Figura 2).

Ao analisar a primeira concentração plasmática, esta foi estatisticamente menor nos pacientes que receberam dose de ataque ($p < 0,05$), conforme mostrado também na Tabela 1. Além disso, a quantidade de vales acima da faixa terapêutica ($> 25 \mu\text{g/mL}$), também, foi menor nos pacientes com dose de ataque, com uma redução de aproximadamente 80% ao comparar com dose plena. Para todos os pacientes incluídos neste estudo, a infecções foram consideradas como graves, sendo o alvo terapêutico de vancomicina de 15 - 25 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 3). Não foi possível avaliar e comparar a sobrevida dos pacientes após uso de vancomicina nos diferentes tipos de prescrição, bem como se houve falha terapêutica com as doses utilizadas.

Figura 2. (a) Distribuição da primeira concentração sérica de Vancomicina após dose de ataque considerando o peso real dos pacientes. Em verde dose de ataque de aproximadamente 15mg/kg, em laranja de 20mg/kg e em vermelho 25mg/kg. (b) Distribuição da primeira concentração sérica antes do ajuste de dose nos pacientes que receberam a dose de 1g 12/12h (azul) ou 1g 8/8h (roxo).

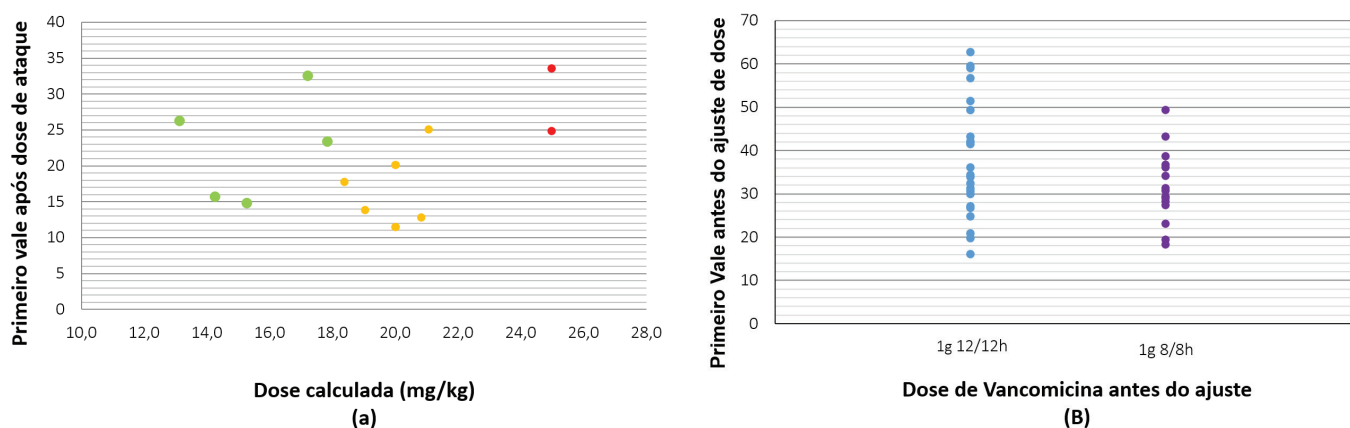
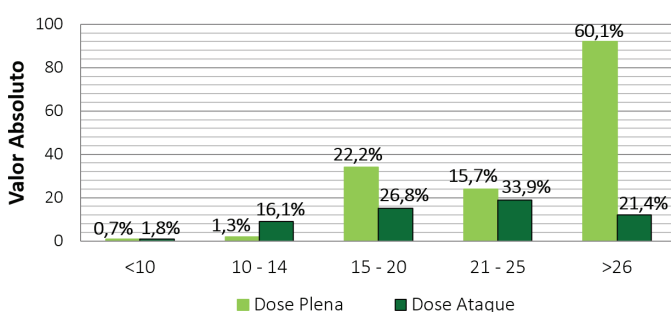


Figura 3. Resultados de vales ($\mu\text{g/mL}$) durante o tratamento dos pacientes em uso de vancomicina e em hemodiálise que receberam dose plena e dose de ataque.



Discussão

Entre as variabilidades que ocorrem na farmacocinética da vancomicina, afetando a concentração plasmática do fármaco e causando impacto na escolha da posologia, destacam-se os pacientes críticos com sepsis grave, submetidos a hemodiálise, obesos ou com baixo peso.^{6,7} Desta maneira, a MTV em pacientes críticos recebendo hemodiálise contínua sendo desafiadora na prática clínica. No presente estudo foi possível observar que a utilização de dose de ataque contribuiu para níveis terapêuticos mais adequados quando comparado com pacientes que utilizaram o esquema de dose plena.

Embora poucos sejam os estudos que elucidem a melhor abordagem para atingir o nível sérico terapêutico de vancomicina mais rapidamente nos pacientes em TRS, as diretrizes recentes recomendam doses de ataque de 20- 35 mg/kg, baseada no peso corpóreo real, para o alcance precoce do nível terapêutico e consequente estado de equilíbrio; steady state⁴ Tal conduta ainda diminui o risco de concentrações séricas fora da faixa terapêutica durante os primeiros dias de terapia (subdose ou sobredose), sendo, portanto, recomendados para essa população. Já no que diz respeito à concentração sérica terapêutica, os estudos defendem uma faixa entre 15-20 mg/L para infecções moderadas a grave, podendo se estender até 25 µg/mL em casos de meningite e endocardite.^{4,8}

Outro ponto a ser considerado, é o fato de que a resposta terapêutica da vancomicina depende da sua concentração sérica e não, necessariamente, da dose administrada, uma vez que os pacientes, principalmente com alteração na função renal, possuem respostas diferentes na absorção, metabolismo, excreção e biodisponibilidade do fármaco. Sendo assim, ajustar a dose de acordo com a concentração sérica garante melhor resposta ao fármaco, impede intoxicação e consequentes danos, desde que estas sejam obtidas e interpretadas corretamente.^{4,5}

As doses utilizadas nos pacientes em análise variaram de 15 - 25 mg/kg, sem exceder 2.000 mg/dose, conforme definido em protocolo institucional para pacientes em TRS, sendo um pouco abaixo do recomendado na literatura. Dessa forma, em alguns pacientes obesos, foi obtida uma primeira concentração sérica de vancomicina entre 10- 15 µg/mL, estando, portanto, abaixo da faixa terapêutica recomendada, considerando infecção grave.

A importância de selecionar uma dose apropriada que atinja uma exposição terapêutica farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) não pode ser subestimada, o que pode ter ocorrido nos pacientes obesos, uma vez que estudos recentes nesta população trazem uma referência com dose de ataque de até 3.000 mg. Além do mais, os estudos farmacocinéticos podem auxiliar os médicos na seleção de um regime de dosagem empírico apropriado, que pode atingir exposições terapêuticas no início do curso de tratamento e potencialmente melhorar a eliminação bacteriana, ao mesmo tempo que minimiza a nefrotoxicidade.^{3,7}

Com relação a mediana da concentração (20,07 µg/mL), referente a primeira monitorização no grupo que utilizou dose de ataque média de 19,01 mg/kg, foi próxima da adquirida por Brown e colaboradores (2011) de 17,8 µg/mL, porém, com uma dose média menor (13,6 mg/kg). Estes autores observaram também que a idade pode ser um preditor negativo significativo do nível de vancomicina em pacientes em hemodiálise, requerendo consideração ao escolher a dose de ataque.⁸

Além disso, a literatura considera também como indicador de eficácia importante, a razão entre a área do nível de vancomicina sob a curva (ASC), no período de 0- 24 horas, e a concentração inibitória mínima (CIM) do isolado de *S. aureus* (ASC/CIM).^{4,9-11} No entanto, dados que mostram um alvo de ASC ideal nos pacientes em hemodiálise não estão disponíveis, sendo recomendado, dessa forma, o monitoramento com base nas concentrações pré-dialise e extrapolar esses valores para estimar a ASC de 400 a 600 mg.h/L.⁴

O estudo apresenta algumas limitações a serem consideradas, sendo que a primeira está relacionada ao tamanho da população envolvida, podendo as estimativas estarem sujeitas a erros. Acredita-se que amostras maiores, principalmente do grupo dose de ataque dariam maior robustez para os achados e conclusão

das evidências. A segunda limitação trata-se da realização de uma pesquisa unicêntrica e retrospectiva, com dados retirados de prontuários, o que muitas vezes está preenchido de forma incompleta e não detalhada. Além disso, não são todas as concentrações séricas de vale que são coletadas imediatamente antes da hemodiálise. Já a terceira limitação refere-se à impossibilidade da realização da análise de sobrevida dos pacientes, bem como falha terapêutica a fim de comparar os diferentes tipos de prescrição (dose de ataque e dose plena).

Conclusão

Os pacientes que utilizaram dose de ataque alcançaram o alvo terapêutico mais rapidamente quando comparado com os que receberam dose plena pré ajuste para diálise, além de obterem menos concentrações acima de 25 µg/mL, reduzindo assim a toxicidade.

Fontes de financiamento

Este trabalho contou com o apoio do Hospital Santa Casa de Maringá; Paraná.

Colaboradores

LGS, ALPS, JKF, AMG, WDF foram responsáveis pela concepção do projeto. LGS, ALPS, DH foram responsáveis pela análise, interpretação dos dados e redação do artigo. Todos os autores tiveram aprovação final das versões submetidas e publicadas.

Agradecimentos

Agradecemos ao Hospital Santa Casa de Maringá pela autorização da realização da pesquisa na instituição e apoio durante o período da realização desta. Ademais, agradecemos a todos os farmacêuticos clínicos que estiveram envolvidos de forma indireta nesta pesquisa por meio da assistência prestada aos pacientes durante a monitorização terapêutica da vancomicina.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Oliveira MS, Machado AS, Mendes ET. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Vancomycin and Meropenem in Critically Ill Patients Receiving Sustained Low efficiency Dialysis. *Clinical Therapeutics*. 2020;42(4):625-633.
2. MacDougall C, Chambers HF. Inibidores da síntese de proteínas e agentes antibacterianos diversos. "In": Brunton L, Chabner BA, Knollman BC. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 12ª ed. New York: Mac Graw Hill, 2011:1539-1542.
3. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschfer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recom-



- mentations from the infectious diseases Society America, the American Society of Health-System Pharmacists and the Society of Infections Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis. 2009;49:325-327. DOI: 10.1086/600877
4. Rybak MJ, Le J, TP Lodise, *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health-Syst Pharm. 2020;77(11):835-864. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa036
 5. Dombroski V, Silva MMG, Silveira ME. Monitoramento Terapêutico de Vancomicina em uma Unidade de Terapia Intensiva. Rev. Med. UFPR. 2015;2(2):67-73.
 6. YE ZK, Tang HL, Zhai SD. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. Plos One. 2014;9(6): 1-8. DOI: 10.1371/journal.pone.0099044.
 7. Heffernan AJ, Germano A, Sime FB. Vancomycin population pharmacokinetics for adult patients with sepsis or septic shock: are current dosing regimens sufficient? Eur J Clin Pharmacol. 2019; 75(9):1219-1226. DOI: 10.1007/s00228-019-02694-1.
 8. Brown M, Polisetty R, Gracely EJ, Cuhaci B, Schlecht HP. Weight-based loading of vancomycin in patients on hemodialysis. Clin Infect Dis. 2011;53(2):164-166. DOI:10.1093/cid/cir322.
 9. Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL. Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant Staphylococcal infections. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(10):1077-9. DOI:10.1097/inf.0b013e318299f75c.
 10. Patel K, Crumby AS, Maples HD. Balancing vancomycin efficacy and nephrotoxicity: should we be aiming for trough or AUC/MIC? Pediatr Drugs. 2015;17(2):97-103. DOI 10.1007/s40272-015-0117-5.
 11. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet 2004;43:925-42. DOI: 10.2165/00003088-200443130-00005.

