

# Avaliação dos regimes de dosagem iniciais de vancomicina usados no tratamento de infecções em pacientes internados em uma unidade intensiva de tratamento de trauma

Milene BRAUN<sup>1</sup> , Rafael LINDEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduanda em farmácia, Universidade Feevale, Novo Hamburgo, Rio Grande do Sul; <sup>2</sup>Professor titular, Universidade Feevale, Novo Hamburgo, Rio Grande do Sul.

Autor correspondente: Braun M, milabraun1@gmail.com

Submetido em: 04-08-2022 Reapresentado em: 10-12-2022 Aceito em: 20-12-2022

Revisão por pares: revisores cegos

## Resumo

**Objetivo:** Verificar a exposição à vancomicina em pacientes internados na UTI de trauma de um hospital regional, em comparação com as faixas consensuais de exposição terapêutica. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo, com coleta de dados de prontuário eletrônico dos pacientes em uso de vancomicina internados na UTI de trauma do Hospital Pronto Socorro de Porto Alegre (RS) no período de janeiro de 2022 a maio de 2022. **Resultados:** Foram avaliados 28 pacientes que atenderam os critérios de inclusão no estudo, destes, treze (46,42%) apresentaram concentrações de vale subterapêuticas de vancomicina, seis (21,42%) apresentaram concentrações terapêuticas e nove (32,14%) apresentaram concentrações supratherapêuticas. Os maiores níveis de vancomicina ocorreram entre o 2 e 4 dias de tratamento. Dentre as doses de ataque aplicadas, sete (41,17%) receberam doses dentro da faixa recomendada (média de 28,80 mg/kg) e quinze (53,6%) a dose inicial estava na faixa recomendada pelas guias internacionais. Menos de 25% dos indivíduos apresentaram exposição terapêutica à vancomicina. **Conclusão:** A monitorização terapêutica de fármacos para a vancomicina associado a um programa farmacocinético que estime os ajustes de doses favorece a otimização da terapia, aumenta a eficiência e os benefícios do tratamento.

**Palavras-chaves:** Vancomicina, monitoramento terapêutico, farmacocinética, farmacodinâmica, trauma.

## Evaluation of initial dosing regimens of vancomycin used in the treatment of infections in patients into a trauma intensive care unit

## Abstract

**Objective:** To verify the exposure to vancomycin in patients admitted to the ICU of trauma from a regional hospital compared to consensus exposure ranges therapy. **Methods:** Retrospective cross-sectional study, with data collection from electronic medical records of the patients using Vancomycin admitted to the trauma ICU at Hospital Pronto Socorro de Porto Alegre (RS) from January 2022 to May 2022. **Results:** We evaluated 28 patients who met the inclusion criteria in the study, of these, thirteen (46.42%) presented subtherapeutic trough concentrations of vancomycin, six (21.42%) had therapeutic concentrations and nine (32.14%) had supratherapeutic concentrations. The highest levels of vancomycin occurred between the 2nd and 4th day of treatment. Among the applied attack doses, seven (41.17%) received doses within the recommended range (average of 28.80 mg/kg) and fifteen (53.6%) the initial dose was within the range recommended by international guidelines. Less than 25% of subjects had therapeutic exposure to vancomycin. **Conclusion:** Therapeutic drug monitoring for vancomycin associated with a pharmacokinetic program that estimates dose adjustments favors the optimization of the therapy, increases the efficiency and benefits of the treatment.

**Keywords:** Vancomycin, therapeutic monitoring, pharmacokinetics, pharmacodynamics, trauma.

## Introdução

Bactérias Gram-positivas são patógenos frequentemente presentes em pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva. As infecções causadas por estes agentes, caso não tratadas adequadamente no âmbito hospitalar, estão relacionadas com o desenvolvimento de microrganismos multirresistentes, o que conseqüentemente amplia o tempo de internação e aumenta

morbi-mortalidade do paciente além de aumentar os custos dos serviços de saúde<sup>1,2</sup>. A vancomicina, utilizada na prática clínica há mais de 50 anos, é um antibiótico glicopeptídico tricíclico aplicado na terapia de infecções graves provocada por bactérias Gram-positivas, principalmente *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MRSA), com ação bactericida<sup>3,4</sup>. A vancomicina é considerada um fármaco criticamente importante, visto que as infecções por MRSA são um problema para a medicina mundial<sup>5,3</sup>.



O emprego de vancomicina é particularmente importante em pacientes de trauma, visto que sua efetividade tem sido demonstrada no tratamento de septicemia, infecções ósseas, infecções do trato respiratório inferior e infecções na pele e suas estruturas<sup>6</sup>. Indivíduos expostos a um trauma possuem um sistema imunológico ativado, aumentando a atividade metabólica e celular no local da lesão a fim de recuperar a homeostase<sup>7</sup>. Sendo assim, a farmacocinética da vancomicina poderá ser modificada em pacientes com trauma, especialmente aqueles internados em unidades de terapia intensiva, os quais podem apresentar alterações diárias na estabilidade hemodinâmica; que provocam mudanças em parâmetros farmacocinéticos como o aumento do volume de distribuição e o aumento da depuração renal do fármaco<sup>8,9</sup>.

Monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) é definido como uma especialidade clínica multidisciplinar que objetiva melhorar o cuidado com os pacientes através do ajuste individual de doses de fármacos. A experiência clínica ou ensaios clínicos demonstraram que esta abordagem melhora os resultados terapêuticos, podendo ser baseado em informações clínicas, demográficas ou farmacogenéticas. Essas são conhecidas antes do início do tratamento ou em medidas de concentrações do fármaco ou de outros biomarcadores, obtidas após o início do tratamento, de acordo com as recomendações da *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* (IATDMCT). A atuação no MTF é uma das atribuições clínicas do farmacêutico, regulamentadas pelo Conselho Federal de Farmácia<sup>10</sup>.

O MTF se baseia no fato de que a resposta terapêutica está melhor relacionada à concentração do fármaco, na corrente sanguínea do paciente, do que à dose administrada. O uso de doses regulares em intervalos periódicos não resulta em níveis constantes em todos os pacientes, principalmente devido às diferenças individuais na absorção, distribuição, biotransformação, excreção e biodisponibilidade do fármaco administrado, que pode influenciar o efeito terapêutico. Em particular, uma grande variabilidade farmacocinética é observada entre os pacientes críticos<sup>11</sup>.

A primeira diretriz de consenso para monitoramento terapêutico de vancomicina em pacientes adultos foi publicada em 2009<sup>12</sup>. Esse consenso estabeleceu objetivos farmacocinéticos baseados nas concentrações séricas de vale de vancomicina, com sugestão de concentrações de 15 a 20 mg/L para infecções graves devido a MRSA como um marcador substituto para a relação entre a área sob a curva e a concentração inibitória mínima do patógeno (ASC/CIM), considerando concentrações inibitória mínima  $\leq 1$  mg/L e função renal normal<sup>13,14</sup>. Recentemente, um novo consenso foi publicado, o qual estabeleceu que o alvo farmacocinético de exposição à vancomicina deve ser uma ASC<sub>0-24h</sub>/CIM superior a 400 e inferior a 600. Atualmente, é possível estimar a área sob a curva (ASC) com exatidão aceitável com amostragem limitada, usualmente com duas concentrações plasmáticas no mesmo intervalo de dose. Esta estimativa pode ser realizada preferencialmente com o uso de software de inferência bayesiana para estimar o valor de ASC da vancomicina com amostragem mínima, ou seja, 1 ou 2 concentrações séricas<sup>12</sup>.

Apesar do monitoramento terapêutico de vancomicina ser prática comum em muitos centros internacionais que tratam de pacientes com trauma, poucos hospitais brasileiros possuem programas de individualização farmacocinética de tratamentos com vancomicina. Uma etapa prévia à implantação de um serviço hospitalar de MTF é o diagnóstico das práticas de utilização do fármaco e das exposições ao fármaco obtidas com as formas

usuais de utilização, quando dados de concentrações plasmática estão disponíveis.

Dessa forma, este estudo objetiva descrever e avaliar os regimes de dosagem de vancomicina empregados em pacientes críticos vítimas de trauma a fim de caracterizar as práticas de utilização deste fármaco em um hospital brasileiro especializado em atendimento de emergência.

## Métodos

Tratou-se de estudo transversal retrospectivo realizado com dados de prontuário de pacientes atendidos na UTI de trauma do Hospital Pronto Socorro de Porto Alegre (RS).

Neste estudo, foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, acometidos por traumatismo, internados na UTI de trauma, com infecções por Gram-positivos, em uso de vancomicina como monoterapia ou associado a outros antibióticos, que dispuserem de pelo menos uma concentração sérica de vancomicina. Foram excluídos pacientes admitidos na UTI com quadro de insuficiência renal crônica ou submetidos à hemodiálise. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre (CEP SMSPA) e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Feevale, sob o parecer número 5.395.510.15.

A pesquisa abrangeu a coleta de dados e análise de prontuários eletrônicos destes pacientes atendidos no período de 01/01/2022 a 23/05/2022. Esses dados incluíram informações sobre o uso e o monitoramento do fármaco, tal como as concentrações séricas de vancomicina realizadas rotineiramente pelo local de execução da pesquisa e dados complementares como: doses utilizadas, frequência e horários de administração, horário de coleta da amostra de sangue para determinação da vancominemia e variáveis clínicas e demográficas. As concentrações de vancomicina foram determinadas por método imunológico pelo laboratório de patologia clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram registrados os seguintes dados: idade, sexo, peso, altura, creatinina sérica, exame de cultura bacteriana, tipo de trauma/ indicação, posologia e tempo de uso da vancomicina.

O clearance de creatinina (CrCL) dos pacientes foi calculado empregando a fórmula de Cockcroft-Gault, utilizando o peso corporal total, ideal ou ajustado, de acordo com os dados do paciente<sup>15</sup>. O menor valor de creatinina sérica empregado para calcular o CrCL foi de 0,68 mg/dL para evitar superestimativas do valor de CrCL<sup>16</sup>. O clearance de vancomicina foi estimado empregando a fórmula  $CL_{\text{vancomicina}} \text{ (L/h)} = 1,08 * (\text{CrCl}_{\text{CG}} \text{ (mL/min)} * 0,06)$  e o volume foi calculado empregando a fórmula  $V_{\text{vancomicina}} \text{ (L)} = 0,98 * \text{peso corporal}$ , ambas obtidas de BUELGA et al. (2005)<sup>17</sup>. A constante de eliminação de vancomicina (k) foi obtida dividindo o valor do  $CL_{\text{vancomicina}}$  pelo  $V_{\text{vancomicina}}$ . O intervalo entre dose inicial foi calculado pela equação 1, onde o termo  $t_{\text{cmáx}}$  representa o tempo desde o final da infusão em que a  $C_{\text{máx}}$  desejada é obtido, usualmente de 2 h, e  $t_{\text{inf}}$  é a duração da infusão. Valores de  $C_{\text{máx}}$  de 22 mg/L e de  $C_{\text{min}}$  de 10 mg/L são usualmente compatíveis com os alvos de ASC<sub>0-24h</sub> de 450 mg\*h/L. Foram selecionados intervalos entre as seguintes opções: 8, 12 e 24 h.

$$\text{Intervalo (h)} = \left( \frac{1}{k_e} * (\text{LN}(C_{\text{min}}) - \text{LN}(C_{\text{máx}})) \right) + t_{\text{cmáx}} + t_{\text{inf}}$$

Equação 1



A dose de ataque foi determinada de acordo com as guias de monitoramento terapêutico de vancomicina da *Vancomycin therapeutic guidelines* e do governo da Austrália do Sul<sup>12,18</sup>. A dose de manutenção inicial foi calculada empregando a equação 2, onde  $ASC_{0-24h}$  é 450 mg/L\* h.

$$\text{Dose (mg)} = ASC_{0-24h} \text{ desejada} * CL_{\text{vancomicina}} * (\text{intervalo de doses} / 24)$$

Equação 2

Os dados foram analisados por meio de estatísticas descritivas. Considerando a indisponibilidade de dados para cálculo da  $ASC_{0-24h}$  de vancomicina dos pacientes, os valores de vancocinemia foram avaliados de acordo com valores-alvo para a concentração de vale levando em conta as coletas realizadas imediatamente antes da administração de qualquer dose a partir da terceira<sup>13</sup>. Desta forma, vancocinemia inferior a 10 mg/L foram consideradas subterapêuticas, entre 10 e 20 mg/L, terapêuticas e superiores a 20 mg/L, supratrapêuticas.

## Resultados

No período de janeiro de 2022 a maio de 2022, 28 pacientes atendidos no HPS de Porto Alegre atenderam os critérios de inclusão e foram inseridos no estudo. Destes, 25 eram do sexo masculino (89,3%) e 3 do sexo feminino (10,7%), com idades entre 18 a 83 anos (média 43,8 anos). Aos motivos de internação mais comuns foram trauma por ferimento de arma de fogo (FAF) em tórax, abdômen e/ou crânio 32,14%, traumatismo crânio encefálico (TCE) 28,57%, politrauma (17,86%), trauma em membros superiores (MsSs) e/ou inferiores (Msls) 14,28% e trauma por ferimento de arma branca (FAB) tórax e abdômen 7,14%. As principais indicações para prescrição de vancomicina compreenderam infecções pulmonares, cutâneas ou sepse, tanto suspeitas quanto confirmadas. As características demográficas e clínicas dos pacientes estão apresentadas na tabela 1.

Os tratamentos aplicados, assim como os primeiros valores de vancocinemia medidas e resultados dos cálculos farmacocinéticos estão apresentados na tabela 2.

**Tabela 1.** Dados demográficos e clínicos dos participantes do estudo

Paciente	Idade (anos)	Sexo (M/F)	Altura (cm)	Peso (kg)	Clearance de creatinina (mL/min)	Tipo de trauma/indicação
1	52	F	1,70	83	105,5	Trauma em MSE/Leucocitose e PCR aumentada e sustentada
2	50	M	1,68	55	77,2	Politrauma/sinais de infecção conforme resultado de exames
3	38	M	1,79	100	130	FAF/choque séptico foco pulmonar
4	68	M	1,76	69	79,3	TCE/MRSA foco pulmonar
5	40	M	1,66	69	70,9	TCE/ MRSA aspirado traqueal
6	74	M	1,69	62	22,1	TCE/sepse
7	42	M	1,70	65	102,9	FAB/ Cocos Gram positivos em aspirado traqueal
8	34	M	1,83	110	130	Politrauma/ MRSA aspirado traqueal
9	41	M	1,65	63	65	TCE/ tomografia: PAV
10	55	F	1,55	48	21	Trauma em MID/ Pneumonia
11	69	M	1,70	87	78,8	Trauma em MID/lesão cultânea
12	59	M	1,70	81	69,3	TCE /HMC Staphylococcus aureus
13	27	M	1,75	49	113,1	FAF/ HMC: MRSA
14	56	M	1,73	68	39,9	FAB+Tuberculose pulmonar/sepse
15	57	M	1,70	90	53,8	Politrauma/ RX de tórax com infiltrado pulmonar bilateral difuso
16	53	M	1,73	73	94,3	Politrauma/sepse
17	30	M	1,73	83	97,1	FAF/sepse foco abdominal
18	83	F	1,30	45	22,1	TCE+ Meningite bacteriana/ Líquor- MRSA
19	56	M	1,75	94	60,1	FAF/ cobertura de SNC + PAV
20	34	M	1,74	80	99,4	FAF/ PAV
21	32	M	1,79	90	111,1	TCE/ Aspirado traqueal- Staphylococcus aureus
22	20	M	1,61	58	55,7	FAF/sepse
23	43	M	1,75	120	130	Politrauma/sepse foco cultâneo
24	17	M	1,65	62	130	TCE/ MRSA aspirado traqueal
25	30	M	1,68	64	92,2	FAF/ celulite abdominal
26	44	M	1,71	67	130	FAF tórax/sepse
27	22	M	1,70	94	130	FAF/ MRSA aspirado traqueal
28	44	M	1,66	62	113,2	FAF/ PAV

Abreviaturas: Hemocultura central (HMC); Pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV); Membro superior esquerdo (MSE), Ferimento por arma de fogo (FAF); Traumatismo crânio encefálico (TCE); Ferimento por arma branca (FAB); Membro superior direito ( MSD).



**Tabela 2.** Tratamentos administrados, vancomicenemias e tratamentos calculados com base em princípios farmacocinéticos.

Paciente	Tratamento administrado					Primeira vancomicinemia	Tratamento calculado				
	Dose de ataque		Dose de manutenção		Intervalo		Dose de ataque		Dose de manutenção		Intervalo
	mg	mg/kg	mg	mg/kg			H	mg	mg/kg	mg	
1	2000	24,1	1250	14,8	12	8,3	2500	30,1	1500	18,1	12
2	-	-	1000	18,2	12	11,6	1500	27,3	1250	22,7	12
3	-	-	1200	12	12	9,3	2500	25	2000	20	12
4	2000	28,9	1000	14,5	12	15,1	2000	28,9	1250	18,1	12
5	2000	28,9	1000	14,5	12	8,9	2000	28,9	1000	14,5	12
6	1750	28,2	1000	16,1	12	27,7	1500	24,2	750	12,1	24
7	-	-	1000	15,3	12	14,4	2000	30,7	1500	23,1	12
8	2000	18,2	1750	15,9	12	10,9	2500	22,7	2000	18,2	12
9	-	-	1500	23,1	12	43,5	1500	23,1	1000	15,4	12
10	2000	41,6	1000	20,8	12	33,0	1250	26	500	10,4	24
11	1750	20,1	1500	17,2	12	11,2	2500	28,7	1250	14,3	12
12	-	-	1000	12,3	12	10,3	2500	30,8	1000	12,3	12
13	2000	40,8	1000	20,4	12	3,6	1250	25,5	1750	35,7	12
14	2000	29,4	1000	14,7	12	38,5	2000	29,4	1250	18,3	24
15	-	-	500	5,5	12	8,3	2500	27,8	1500	16,6	24
16	2000	27,4	1000	13,7	12	21,7	2000	27,4	1250	17,1	12
17	2000	24,1	1250	15,1	12	5,5	2500	30,1	1500	18,1	12
18	-	-	1500	33,3	12	27,1	1250	27,7	750	16,6	24
19	2000	21,2	1500	15,9	12	24,3	2500	26,6	1750	18,6	24
20	2000	25	1250	15,6	12	9,0	2500	31,2	1500	18,7	12
21	2000	22,2	1500	16,6	12	42,1	2500	27,8	1500	16,6	12
22	-	-	1000	17,2	12	27,2	1500	25,8	750	12,9	12
23	-	-	2000	16,6	12	9,5	3000	25	2000	16,6	12
24	-	-	1000	16,1	8	5,6	1500	24,2	2000	32,2	12
25	-	-	1000	15,6	12	8,3	1500	23,4	1250	19,5	12
26	2000	29,8	1000	14,9	12	6,3	2000	24,2	2000	24,2	12
27	2000	21,2	1500	15,9	12	5,4	2500	26,6	2000	21,3	12
28	1500	24,2	1000	16,1	12	9,0	1500	24,2	1750	28,2	12

Doses de ataque foram administradas em 17 (60,7%) pacientes do estudo. Dentre as doses de ataque aplicadas, 7 pacientes (41,17%) receberam doses dentro da faixa recomendada (27,39 a 29,85 mg/kg, média de 28,22 mg/kg), 2 pacientes (11,76%) receberam doses de ataque acima desta faixa (40,81 e 41,66 mg/kg) e 8 pacientes receberam doses de ataque abaixo da faixa (18,18 a 24,19 mg/kg, média de 21,91 mg/kg).

A dose inicial oscilou de 5 a 33 mg/kg, sendo que para 9 pacientes (32,1%) a dose de manutenção inicial estava abaixo de 15 mg/kg (média de 13,01 mg/kg), para 15 (53,6%) a dose inicial estava na faixa recomendada pelas guias internacionais (média=16,30 mg/kg) e para 4 (14,3%) pacientes a dose de manutenção inicial estava acima de 20 mg/kg (média de 24,40 mg/kg). O peso do paciente é uma variável importante para cálculo utilizado na prescrição da vancomicina, avaliação nutricional se faz importante para obter este dado no ajuste correto da dose. Todos os pacientes do estudo continham pelo menos uma medida de níveis séricos da vancomicina e tempo de uso entre 3 a 17 dias, com a utilização de intervalos de doses de 8, 12 e 24 horas.

A vancomicina é um medicamento com estreita faixa terapêutica, assim sendo a monitorização dos níveis séricos contribui no ajuste da prescrição com o propósito de atingir concentrações terapêuticas adequadas, prevenir toxicidade e reprimir o crescimento de cepas resistentes<sup>11,3</sup>. As concentrações séricas de vale de vancomicina são a forma mais prática para monitorização, para tanto, as coletas devem ser realizadas em estado estacionário, ou seja, após um

mínimo de três doses (infundidas por via endovenosa de 12 em 12 horas). Para garantir o estado de “vale”, a coleta deve ser realizada 30 minutos antes da administração de qualquer dose a partir da terceira em pacientes com função renal normal<sup>3,14</sup>. Mais recentemente, os objetivos farmacocinéticos/farmacodinâmicos de exposição à vancomicina foram atualizados para uma ASC<sub>0-24</sub>/CIM superior a 400 e inferior a 600 para eficácia terapêutica com baixa probabilidade de toxicidade<sup>12</sup>.

Dentre os 28 pacientes estudados, 13 (46,4%) apresentaram concentrações de vale subterapêuticas de vancomicina, 6 (21,5%) apresentaram concentrações terapêuticas e 9 (32,1%) apresentaram concentrações supratrapêuticas. Desta forma, 6 pacientes (21,4%) tiveram exposição terapêutica à vancomicina. Os pacientes com níveis subterapêuticos de vancomicina apresentaram o valor de CrCL médio de 107,30 mL/min e dose média inicial de 14,87 mg/kg (5 a 14 mg/kg). Por outro lado, os pacientes com exposição supratrapêutica à vancomicina apresentaram um valor médio de CrCL de 54,6 mL/min e dose média diária de vancomicina de 19,06 mg/kg (16,12 a 33,33 mg/kg). E os pacientes com exposição terapêutica apresentaram o valor de CrCL 89,58 mL/min, na sua média, e dose diária de vancomicina de 15,71 mg/kg.

Os níveis de vale inferiores a 10 mg/L em pacientes críticos podem aumentar o risco de falha terapêutica e desenvolvimento de cepas resistentes.

A farmacocinética nos pacientes traumatizados varia muito devido a edema, sepse entre outros. Considerando variáveis tais como volume de distribuição do fármaco no organismo e depuração renal, tornam-se necessárias a monitorização da resposta clínica e a monitorização dos níveis séricos, nesses pacientes, a fim de evitar a falência terapêutica<sup>4,3</sup>.

A identificação precoce de níveis supratherapêuticos possibilita o ajuste de doses ou o intervalo da administração evitando a nefrotoxicidade e possíveis complicações clínicas resultando na redução das taxas de mortalidade<sup>4,3</sup>.

Importante observar que a aplicação de cálculos simples poderia identificar pacientes que seriam beneficiados com uma dose baseada em princípios farmacocinéticos. De fato, dos 13 pacientes que apresentaram vancocinemas subterapêuticos, 11 (84,6%) tiveram uma dose inicial diária calculada superior àquela utilizada. Também, dos 6 pacientes que apresentaram vancocinemia terapêutica, 4 (66,6%) tiveram uma dose diária calculada igual a utilizada e dos 9 pacientes com vancocinemas supratherapêuticos, 7 (77,7%) tiveram doses diárias calculadas inferiores àquelas aplicadas. Sendo assim dos 22 pacientes com concentrações séricas abaixo e/ou acima da faixa terapêutica, 18 (81,1%) usaram doses diárias superiores e/ou inferiores das calculadas. A partir desta avaliação percebemos que através de cálculos simples seria possível selecionar regimes de tratamento mais racionais para uma grande proporção dos pacientes que atualmente recebem tratamento inadequado.

## Discussão

Conforme diretriz para doentes críticos com infecções graves, a utilização de doses de ataque de 25-30 mg/kg é recomendada, com doses de manutenção entre 15-20 mg/kg sendo também recomendadas<sup>12</sup>.

Apesar de a literatura estar bem consolidada quanto à importância da utilização de uma dose de ataque, com o propósito de diminuir o tempo para atingir níveis terapêuticos, os dados deste trabalho mostram que dos 28 pacientes do estudo, 11 (39,28%) não receberam dose de ataque e dos 17 que receberam a dose de ataque, 11 (64,70%) apresentaram níveis doses fora das faixas recomendadas pelos guias internacionais atuais. O emprego de doses de ataque de vancomicina permite a obtenção mais rápida de concentrações terapêuticas do fármaco, resultando na melhora clínica dos pacientes críticos com graves infecções e reprime o desenvolvimento de resistência a antibióticos<sup>11</sup>.

A administração adequada da vancomicina até agora continua difícil, em razão aos diferentes coeficientes associados à adequação da dose para pacientes criticamente traumatizados, tanto quanto à farmacocinética do paciente como à farmacocinética da droga. Neste estudo uma percentagem mínima de 6 pacientes (21,4%) apresentaram níveis séricos adequados na fase estacionária acendendo um alerta para falha na terapia ou desenvolvimento de cepas resistentes. A resistência bacteriana corrobora com a piora do prognóstico dos pacientes limitando assim as chances de cura<sup>2</sup>.

O nosso estudo constatou a dificuldade em obter concentrações de vale adequadas de vancocinemia quando esquemas terapêuticos sem fundamentações farmacocinéticas são aplicados, com altas taxas de exposições subterapêuticas e supratherapêuticas ao fármaco. Uma dificuldade adicional para a aplicação de modelos farmacocinéticos para ajuste de doses é a obtenção de

informações exatas sobre os horários de administração do fármaco e das coletas de sangue para doseamento. A determinação dos níveis séricos da vancomicina, após um mínimo de três doses (infundidas por via endovenosa de 12 em 12 horas), possibilita adequação das doses ou do intervalo da administração, tanto para níveis supratherapêuticos prevenindo a nefrotoxicidade como para níveis subterapêuticos a fim de atingir o sucesso terapêutico. A avaliação dos dados e ajustes de doses depende dos registros da equipe multidisciplinar considerando as muitas variáveis tais como solicitação de exame vancocinemia e creatinina sérica por parte dos prescritores, data e horário da coleta da amostra por parte do coletador e o horário de administração da infusão da vancomicina por parte da enfermagem<sup>1</sup>.

Em pacientes críticos e acometidos por um trauma, as mudanças fisiológicas que ocorrem dificultam a seleção de tratamentos com vancomicina, pois tais pacientes frequentemente apresentam depuração renal e volume de distribuição do fármaco elevado alterando a biodisponibilidade do mesmo. Estas influências covariáveis dos parâmetros farmacocinéticos podem comprometer também as análises de vancocinemas, pois este fármaco é eliminado 75 a 90% pela via renal por filtração glomerular<sup>6</sup>.

Observamos que o CrCl é uma importante covariável nos modelos farmacocinéticos de vancomicina pois a mesma estima as alterações fisiológicas na taxa de filtração glomerular e estas devem ser consideradas para calcular esquemas de doseamentos apropriados<sup>12,9</sup>.

Assim sendo, a monitoração terapêutica da vancomicina e programas de individualização de doses contribuem para a melhora da efetividade do tratamento antimicrobiano, diminuindo tempo de internação, risco de intoxicação e efeitos adversos<sup>11</sup>. Entender a farmacocinética da população, identificar os preditores fisiológicos da disposição alterada do fármaco em pacientes de trauma viabiliza a individualização de dose de acordo com o paciente<sup>17,8</sup>.

## Conclusão

A maior parte dos tratamentos iniciais com vancomicina administrados a pacientes de trauma internados em uma unidade de terapia intensiva não atingiu exposições terapêuticas ao fármaco. A situação mais comum foi a subdosagem. Entretanto, o emprego de cálculos farmacocinéticos simples poderia permitir a seleção de tratamentos iniciais mais adequados às características dos pacientes, permitindo melhores resultados terapêuticos. Os resultados do estudo demonstram a necessidade da aplicação do monitoramento terapêutico para um uso mais racional deste importante fármaco antibiótico.

## Colaboradores

MB e RL participaram da elaboração do artigo desde a concepção do projeto, análise e interpretação dos dados, redação do artigo e revisão do trabalho final a ser publicado.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração da equipe de farmácia hospitalar e do Núcleo em Pesquisa Hospitalar do Hospital Pronto Socorro de Porto Alegre.



## Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

## Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflito de interesse a relatar.

## Referências

1. Heckler AM, Hahn SR. Implementation of a vancomycin therapeutic monitoring protocol in adults. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção* 2020; 10: 3. doi: 10.17058/jeic.v10i3.14582.
2. Lima FLO, Almeida PC, de Oliveira GL. Enterococcus spp. resistentes à vancomicina e a sua disseminação em infecções no ambiente hospitalar. *Research, Society and Development* 2020; 9:8. doi: 10.33448/rsd-v9i8.6404.
3. Obara VY, Zacas CP, Carrilho CMDM, et al. Esquema posológico atualmente utilizado para vancomicina falha em obter níveis terapêuticos em 40% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva. *Revista brasileira de terapia intensiva* 2016; 28:380-386. doi: 10.5935/0103-507X.20160071.
4. Almeida R. Vancomicina: avaliação do uso em pacientes internados na unidade de terapia intensiva [dissertação], 2011. Faculdade de Medicina, Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/30995>. Acessado em: 15 de maio 2022.
5. Terra R, da Silva RS. Vancomicina-um antimicrobiano de importância nosocomial. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* 2017; 19:3 76-80.
6. Vancomicina, cloridrato de vancomicina. São Paulo: Blau Farmacêutica S.A., 2017. Bula de remédio. Available in: <https://www.blau.com.br/storage/app/media/Bulas%20Novas%20%2029.08.17/bulapacienteclor-de-vancomicina.pdf>. Accessed on: 20th Mach 2022.
7. Medeiros AC, Filho AM. Resposta metabólica ao trauma. *Journal of Surgical and Clinical Research* 2017; 8:1 56-76. doi: 10.20398/jscr.v8i1.13036.
8. Medellín-Garibay SE, Ortiz-Martín B, Rueda-Nahharo A, et al. Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016; 71:2 471-479, 2016. DOI: 10.1093/jac/dkv372.
9. Villanueva RD, Tolledo O, Neely S, et al. Vancomycin dosing in critically ill trauma patients: The VANCTIC Study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2019; 87:5. doi: 10.1097/TA.0000000000002492.
10. BRASIL. RESOLUÇÃO nº 675, de 31 de outubro de 2019. "Regulamenta as atribuições do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva, e dá outras providências." Available in <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-n-675-de-31-de-outubro-de-2019-228899312>. Accessed on: 05th Apr 2022.
11. Dombroski V, da Silva MG, Silveira ME. Monitoramento terapêutico de vancomicina em uma unidade de terapia intensiva. *Revista médica da UFPR* 2015; 2:2. doi: 10.5380/rmu.v2i2.42233.
12. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections: A Revised Consensus Guideline and Review of 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. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2020. 9:3. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
13. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:3. doi: 10.1086/600877.
14. Eid KZ. Impacto do nível sérico da vancomicina no prognóstico de pacientes sépticos admitidos em unidade de terapia intensiva, 2018. Faculdade de Medicina de Botucatu, São Paulo, 2018. Available in: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/152994>. Accessed on: 22nd Mach 2022.
15. Barbosa FC, Ferreira TC, Filho NS. Avaliação do Desempenho das Equações de Cockcroft-Gault e do Estudo "Modification of Diet in Renal Disease" em Transplantados Renais. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2008; 30:3. 2008.
16. Kirkpatrick CMJ, Duffull SB, Begg EJ. Pharmacokinetics of gentamicin in 957 patients with varying renal function dosed once daily. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1997; 47:637-643. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00938.x.
17. Buelga DS, Gatta MDMF, Herrera EV, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Vancomycin in Patients with Hematological Malignancies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; 49:12. doi: 10.1128/AAC.49.12.4934-4941.2005.
18. SA Health - Government of South Australia. Vancomycin Dosing and Monitoring in Adults Clinical Guideline. Version 1.1. Available in: [https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/34ea68004f51be35ae5aeedd8959a390/Vancomycin\\_dosing\\_monitoring\\_guideline\\_v1.1](https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/34ea68004f51be35ae5aeedd8959a390/Vancomycin_dosing_monitoring_guideline_v1.1). Accessed in: 30th May 2022.

