

Protocolos de Monitorização Terapêutica de Vancomicina: Impacto nos Resultados Clínicos dos Doentes e Contributos para a sua Melhoria

Siomara Regina Hahn

D
2019

**Protocolos de Monitorização Terapêutica de
Vancomicina: Impacto nos Resultados Clínicos
dos Doentes e Contributos para a sua Melhoria**
Siomara Regina Hahn

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Siomara Regina Hahn

**Protocolos de Monitorização Terapêutica de Vancomicina:
Impacto nos Resultados Clínicos dos Doentes e Contributos para a
sua Melhoria**

**Tese do 3º Ciclo de Estudos Conducente ao Grau de Doutoramento em Ciências
Farmacêuticas - Especialidade de Farmacologia e Farmacoterapia**

Trabalho realizado sob a orientação da Professora Doutora Paula Maria Façanha da Cruz Fresco, Professora Associada da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e co-orientação do Professor Doutor Joaquim António Faria Monteiro, Professor Auxiliar do Instituto Universitário de Ciências da Saúde e do Professor Doutor Rafael Linden, Professor Titular da Universidade Feevale.

Mai de 2019

**DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, NÃO É PERMITIDA A
REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE**

***“Não podemos ter medo em não saber.
O que devemos recear é não termos inquietação para passarmos a saber.”***
Mia Couto

AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas participaram dessa jornada de meu doutoramento e sem o apoio delas não teria chegado até esse momento, muito obrigada à todos vocês.

Agradeço a Deus pela vida e pelas oportunidades de aprendizado constantes.

A Professora Doutora Paula Fresco pela oportunidade em me receber como sua aluna de doutoramento, pelo constante apoio, amizade e carinho nessa jornada, és uma pessoa muito especial.

Ao Professor Doutor Joaquim Monteiro pelo incentivo, pelo aprendizado constante e amizade.

Ao Professor Doutor Rafael Linden pela parceria com seus projetos na área de monitorização de fármacos.

Aos colegas da Universidade de Passo Fundo pelo apoio para a realização do doutoramento.

Ao Hospital São Vicente de Paulo, a equipa do Laboratório de Análises Clínicas e a equipa do Serviço de Controlo de Infecção Hospitalar pelo apoio na execução do projeto, especialmente a farmacêutica Lidiane Riva Pagnussat.

A equipa de farmacêuticos do Hospital Dr. Peset em Valência em nome da Dra Mónica, pela oportunidade de aprendizado na unidade de farmacocinética clínica e disponibilidade em compartilhar seus conhecimentos durante o período do estágio que realizei no hospital.

À minha família, especialmente a minha mãe, pelo amor, carinho e companheirismo que sempre me incentivaram a novos desafios.

Ao meu esposo Eduardo e aos meus filhos, Lucas e Artur, pelo amor, compreensão e apoio incondicional. Amo vocês infinitamente.

Aos amigos Maria Enea e Carlos pelo companheirismo de sempre.

ABSTRACT

The therapeutic monitoring of vancomycin is considered an important part of the therapeutic management of patients treated with this antibiotic.

This thesis aimed to analyse the impact of the vancomycin therapeutic monitoring protocols implemented in a Brazilian teaching hospital, on patients' clinical outcomes and to delineate and/or implement contributions for their improvement.

In order to achieve these goals, a retrospective evaluation of the clinical impact of vancomycin monitoring methodology use in the hospital was carried out (Phase 1). This evaluation allowed us to identify several weaknesses in the methodological aspects and opportunities for improvement of the process (Phase 2). These opportunities were translated into proposals (and actions) that sought to optimize the monitoring process and bring it closer to the international guidelines, increasing their efficiency (Phase 3). The clinical impact of the protocols used was investigated by evaluating the following clinical endpoints: therapeutic failure, nephrotoxicity, and death related to infection.

In Phase 1, 743 patients who met the criteria for inclusion in the study were selected. Of all the patients enrolled in the study only 61.9% (460 patients) had their plasmatic concentrations of vancomycin determined. Patients were grouped into four groups according to their age: newborns, children, adults and elderly patients. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics software (version 25) applying logistic regressions for the defined clinical endpoints and an analysis of generalized estimates models for the evaluation of the evolution of vancomycin plasmatic concentrations over time. Only 36.1% of the monitored patients achieved vancomycin plasmatic concentrations within the extended therapeutic range of 10-20 mg/L, on the first determination. The elderly patients group achieved a significant percentage of patients with values greater than 20 mg/L (56.7%, $p < 0.001$), unlike the group of newborns whose percentage of patients with plasmatic concentrations over 20 mg/L was significantly lower than the other population subgroups in the study. In the evaluation of the clinical endpoint - nephrotoxicity - we observed that was statistically significant: the presence of comorbidities [OR 1.87 (1.04 - 3.34; IC95), $p = 0.036$], patients in intensive care units [OR 4.5 (2.5 - 8.1; IC95); $p = 0.022$], and vancomycin plasma concentrations ($p = 0.027$), vancomycin use for more than seven days (OR 2.62 (1.10 - 3.83; IC95), $p = 0.022$) depending also on the actual plasmatic concentrations of vancomycin: ≥ 20 mg/L [OR 11.93 (1.42 - 100.09; IC95), $p = 0.022$] and ≥ 30 mg/L [OR 26.71 (2.47 - 2.88, 17; IC95), $p = 0.007$]. We also observed that plasma concentrations of vancomycin are higher [34.30 ± 2.03 mg/L (30.32 - 38.28 mg/L; IC95), $p = 0.004$] in patients with nephrotoxicity comparatively to patients without nephrotoxicity [20.07 ± 0.81 mg/L (18.48 - 21.67 mg/L; IC95)]. Regarding the clinical endpoint -

therapeutic failure - when the vancomycin plasmatic concentration profile *versus* therapeutic failure was assessed, we observed that these were lower in adult patients with therapeutic failure [20.66±1.45 mg/L (17.82 - 23.50 mg/L; IC95)] compared to values determined in adult patients without therapeutic failure [26.72±1.59 mg/L (21.642 - 31.80 mg/L; IC95)], and this was the only situation statistically significant for this clinical endpoint (P = 0.037). In the evaluation of the clinical endpoint - death related to the infection - we observed that presence of comorbidities [OR 4.35 (2.23 - 8.48; IC95), p = <0.001], hospitalization in intensive care units [OR 19.90 (9.75 - 40.64; IC95), p <0.001] and the use of vancomycin for more than seven days [OR 0.28 (0.14 - 0.56; IC95), p = <0.001] were the significant covariates. We also observed that plasma concentrations of vancomycin were higher in adult patients with death related to infection [38.07±2.75 mg/L (32.67 - 43.46 mg/L; IC95)] compared to adult patients without death related to infection [18.79±1.15 mg / L (16.54 - 21.03 mg/L; IC95)], the only statistically significant situation (P <0.001).

These results can be explained if the following has happened: *i*) incorrect collection of the samples (times not adequate and not translating to C_{mín}); *ii*) analytical technique with ineffective quality control; *iii*) ineffective follow-up protocol for patients, which does not seek to understand the reason for very high concentrations of plasmatic vancomycin concentrations; *iv*) reduced information from practitioners regarding Therapeutic Drug Monitoring (TDM), which may have led to a lower compromise in the better implementation of the protocol, and *v*) an inadequate dose adjustment method, not based on the determination of individual patient pharmacokinetic parameters. These points should be reviewed in order to improve the vancomycin monitoring protocol and thus meet the essential aim of TDM.

In Phase 2, it was possible to detect fragilities at the level: *i*) of the evidence used to elaborate the protocols and the health professionals adherence to those; *ii*) the pre-analytic phase (collection times and their relation with dosing schedules); *iii*) the analytical phase (quality control of the analytical technique); and *iv*) the post-analytical phase (dose adjustment methods and follow-up methodology for monitored patients). These weaknesses allowed us to define opportunities for improvement that were transformed into actual contributions carried out to improve the process (Phase 3).

This thesis allowed to define the minimum conditions for the efficient implementation of a vancomycin therapeutic monitoring protocol and revealed the importance of continuous and advanced training in the area of clinical pharmacokinetics for health professionals who work in hospitals.

Keywords: Clinical pharmacokinetics; Therapeutic Drug Monitoring; Vancomycin.

RESUMO

A monitorização terapêutica da vancomicina é considerada uma parte importante da gestão terapêutica de um doente em tratamento com este antibiótico.

Esta tese pretende analisar o impacto dos protocolos de monitorização terapêutica de vancomicina, implementados num hospital de ensino brasileiro, nos resultados clínicos dos doentes e delinear e/ou implementar contributos para a sua melhoria.

Para tal, efetuou-se uma avaliação retrospectiva do impacto clínico da metodologia de monitorização da vancomicina em utilização no hospital (Fase 1). Esta avaliação permitiu identificar fragilidades nos aspetos metodológicos e oportunidades de melhoria do processo (Fase 2). Estas oportunidades foram traduzidas em propostas e ações que pretenderam otimizar o processo de monitorização e aproximá-lo das directrizes internacionais, aumentando a eficiência do protocolo (Fase 3). O impacto clínico foi investigado avaliando os seguintes *endpoints* clínicos: falha terapêutica, nefrotoxicidade e morte relacionada com a infeção.

Na Fase 1 foram seleccionados 743 doentes que cumpriram os critérios de inclusão no estudo. Do total de doentes incluídos apenas 61,9% (460 doentes) efetuaram determinações das concentrações plasmáticas de vancomicina. Os doentes foram agrupados em 4 grupos em função da sua idade: neonatos, pediátricos, adultos e idosos. A análise estatística foi efetuada recorrendo ao *software* IBM SPSS Statistics (versão 25) aplicando regressões logísticas para os *endpoints* clínicos definidos e uma análise de modelos de estimativas generalizadas para a avaliação da evolução das concentrações plasmáticas de vancomicina ao longo do tempo. Apenas 36,1% dos doentes monitorizados obtiveram, na primeira determinação, valores de concentração plasmática de vancomicina dentro do intervalo terapêutico alargado de 10-20 mg/L. O grupo dos doentes idosos obteve uma percentagem significativa de doentes com valores superiores a 20 mg/L (56,7%, $p < 0,001$), ao contrário do grupo de doentes neonatos cuja percentagem de doentes com valores superiores a 20 mg/L foi significativamente inferior ao dos restantes subgrupos populacionais do estudo. Na avaliação do *endpoint* clínico - nefrotoxicidade - observámos que foram estatisticamente significativas: a co-morbilidade [OR 1,87 (1,04 - 3,34; IC95), $p = 0,036$], internamento em unidades de cuidados intensivos [OR 4,5 (2,5 - 8,1; IC95), $p < 0,001$], uso de vancomicina por mais de sete dias [OR 2,62 (IC95 1,10 - 3,83), $p = 0,022$] e valores de concentrações plasmáticas de vancomicina ($p = 0,027$), dependendo ainda da magnitude dos valores das concentrações plasmáticas de vancomicina: ≥ 20 mg/L [OR 11,93 (1,42 - 100,09; IC95), $p = 0,022$] e ≥ 30 mg/L [OR 26,71 (2,47 - 288,17; IC95), $p = 0,007$]. Observámos também que as concentrações plasmáticas de vancomicina são superiores [$34,30 \pm 2,03$ mg/L (30,32-38,28 mg/L; IC95), $p = 0,004$] nos doentes com nefrotoxicidade comparativamente aos doentes sem nefrotoxicidade [$20,07 \pm 0,81$ mg/L (18,48-21,67 mg/L; IC95)]. Relativamente ao *endpoint* clínico - falha terapêutica - quando avaliámos o perfil

de concentrações plasmáticas de vancomicina *versus* a falha terapêutica, observámos que estas foram inferiores nos doentes adultos com falha terapêutica [20,66±1,45 mg/L (17,82 - 23,50 mg/L; IC95)] comparativamente aos valores determinados nos doentes adultos sem falha terapêutica [26,72±1,59 mg/L (21,642 - 31,80 mg/L; IC95)], sendo a única situação estatisticamente significativa (P=0,037) para este *endpoint* clínico. Na avaliação do *endpoint* clínico - morte relacionada com a infeção - observamos que a co-morbilidade [OR 4,35 (2,23 - 8,48; IC95), p<0,001], o internamento em unidades de cuidados intensivos [OR 19,90 (9,75 - 40,64; IC95), p<0,001] e o uso de vancomicina por mais de sete dias [OR 0,28 (0,14 - 0,56; IC95), p<0,001] foram as covariáveis significativas. Observámos ainda que as concentrações plasmáticas de vancomicina são superiores nos doentes adultos com morte relacionada com a infeção [38,07±2,75 mg/L (32,67 - 43,46 mg/L; IC95)] comparativamente aos doentes adultos sem morte [18,79±1,15 mg/L (16,54 - 21,03 mg/L; IC95)], sendo a única situação estatisticamente significativa (P<0,001).

Estes resultados podem ser explicados por ter ocorrido: *i*) incorreta colheita das amostras (tempos não adequados e não traduzindo a C_{mín}); *ii*) uma técnica analítica com um ineficaz controlo de qualidade; *iii*) um protocolo de seguimento dos doentes ineficaz, que não procura entender o motivo de concentrações muito elevadas; *iv*) uma reduzida informação dos profissionais em relação à Monitorização Terapêutica de Fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring*; TDM) que pode ter levado a um menor compromisso na melhor execução do protocolo, e *v*) um método de ajuste de dose desadequado, não baseado na determinação dos parâmetros farmacocinéticos individuais dos doentes. Estes pontos devem ser revistos com o intuito de melhorar o protocolo de monitorização da vancomicina e assim cumprir o objetivo essencial da TDM.

Na Fase 2, foi possível detectar fragilidades ao nível: *i*) da evidência usada para elaboração dos protocolos e da adesão dos profissionais de saúde aos mesmos; *ii*) da fase pré-analítica (tempos de colheita e relação com esquemas posológicos); *iii*) da fase analítica (controlo de qualidade da técnica analítica) e *iv*) da fase pós-analítica (métodos de ajuste posológico e metodologia de seguimento dos doentes monitorizados). Estas fragilidades permitiram definir oportunidades de melhoria que foram transformadas em contributos realizados para melhoria do processo (Fase 3).

Esta tese permitiu definir condições mínimas para a eficiente implementação de um protocolo de monitorização terapêutica da vancomicina e revelou a importância de formação contínua e avançada na área da farmacocinética clínica para os profissionais de saúde que trabalham em hospitais.

Palavras-chave: Farmacocinética clínica; Monitorização Terapêutica de Fármacos; Vancomicina.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	v
ABSTRACT.....	vi
RESUMO.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
ÍNDICE DE TABELAS	xv
ÍNDICE DE ANEXOS	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xviii
CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO GERAL	21
1 INTRODUÇÃO.....	22
1.1 Descrição e História	22
1.2 Farmacodinâmica.....	23
1.2.1 Mecanismo de ação	23
1.2.2 Atividade antimicrobiológica e usos clínicos.....	23
1.2.3 Doses e vias de administração	24
1.2.4 Resistência bacteriana	25
1.2.5 Toxicidade.....	27
1.3 Farmacocinética	31
1.3.1 Absorção, Distribuição e Eliminação.....	31
1.3.2 Variabilidade farmacocinética em sobpopulações.....	32
1.3.3 Modelos e parâmetros farmacocinéticos populacionais.....	37
1.4 Relações farmacocinético-farmacodinâmicas (PK/PD)	37
1.5 Monitorização Terapêutica de Fármacos (<i>Therapeutic Drug</i> <i>Monitoring; TDM</i>).....	38
1.5.1 Relevância da TDM.....	38
1.5.2 Critérios para a TDM	41
1.5.3 Custos com a TDM.....	42
1.5.4 Administração e colheita de amostras	43
1.6 Metodologias de TDM.....	45
1.7 Contextualização	45
2 OBJETIVOS	47
2.1 Objetivo geral	47
2.2 Objetivos específicos	47
3 VISÃO GLOBAL DA TESE.....	47
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

CAPÍTULO II - ESTUDO RETROSPETIVO DA MONITORIZAÇÃO

	TERAPÊUTICA DA VANCOMICINA.....	65
1	INTRODUÇÃO.....	66
2	METODOLOGIA.....	66
2.1	Desenho e população do estudo.....	66
2.2	Recolha de dados.....	67
2.3	Variáveis	67
2.3.1	Variáveis antropométricas	67
2.3.2	Variáveis clínicas.....	67
2.3.3	Variáveis posológicas	68
2.3.4	Variáveis da monitorização da vancomicina	68
2.3.5	Endpoints clínicos.....	69
2.3.6	Determinação analítica da vancomicina.....	69
3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	70
4	RESULTADOS	70
5	DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	88
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101

CAPÍTULO III - FRAGILIDADES, PROPOSTAS E CONTRIBUTOS PARA A

	MELHORIA DO PROCESSO DE MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA	
	VANCOMICINA	111
1	FRAGILIDADES, PROPOSTAS E CONTRIBUTOS DE MELHORIA	112
1.1	Protocolos de Monitorização Terapêutica	112
1.2	Adesão aos protocolos	114
1.3	Colheita das amostras de sangue para a monitorização plasmática de	
	vancomicina	114
1.4	Qualidade das formulações de vancomicina	117
1.5	Registos eletrónicos das informações nos processos clínicos dos	
	doentes.....	118
1.6	Doseamento analítico das amostras	120

CAPÍTULO IV - REVISÃO DAS DIRECTRIZES CLÍNICAS DE

	MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA VANCOMICINA.....	121
1	INTRODUÇÃO.....	123
2	METODOLOGIA.....	123
3	MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA.....	125
3.1	Indicação e Relevância	125

3.2	Dosificação	128
3.2.1	Dose de Carga (Loading Dose; LD).....	129
3.2.2	Dose de manutenção	129
3.3	Métodos analíticos	136
3.4	Colheita das amostras	138
3.5	Efetividade	139
3.5.1	Parâmetros farmacocinéticos – farmacodinâmicos (PK-PD).....	139
3.5.2	Parâmetro para monitorizar a efetividade.....	140
3.5.3	Concentração no vale ótima.....	142
3.5.4	Tempo da monitorização	144
3.6	Nefrotoxicidade.....	146
3.6.1	Definição	147
3.6.2	Parâmetro farmacocinético-farmacodinâmico (PK/PD).....	147
3.6.3	Parâmetro ideal para monitorizar	149
3.6.4	Tempos para a monitorização da nefrotoxicidade.....	150
3.7	Ototoxicidade	153
3.8	Limitações.....	155
4	PERSPETIVAS FUTURAS	155
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	156
CAPÍTULO V - ERROS DE MEDICAÇÃO ASSOCIADOS À ADMINISTRAÇÃO		
	DA VANCOMICINA.....	163
1	INTRODUÇÃO.....	166
2	RESULTADOS	168
3	DISCUSSÃO	171
4	CONCLUSÃO	174
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	174
CAPÍTULO VI - DISCUSSÃO GERAL E CONCLUSÕES		
1	DISCUSSÃO GERAL.....	178
2	CONCLUSÕES	181
3	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	182
ANEXOS		184

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura 1 - Estrutura química da vancomicina.	22
Figura 2 - Representação esquemática das diferentes fases desenvolvidas nesta tese.	48

CAPÍTULO II

Figura 1 - Fluxograma de seleção da amostra de doentes.	71
Figura 2 - Distribuição do sexo pelos subgrupos de idade ($p=0,42$).	72
Figura 3 - <i>Box-plot</i> da distribuição do IMC por Grupos de Idade ($*p<0,001$).	73
Figura 4 - Perfil de concentrações plasmáticas de vancomicina ao longo do tempo nos diferentes subgrupos estudados, aplicando modelos de estimativas generalizadas.	82
Figura 5 - Perfil comparado de concentrações plasmáticas de vancomicina ao longo do tempo entre os doentes com nefrotoxicidade (-) e sem nefrotoxicidade (-), aplicando o modelo de estimativas generalizadas ($P<0,001$).	83
Figura 6 - Perfil comparado de concentrações plasmáticas de vancomicina ao longo do tempo entre os doentes com nefrotoxicidade (-) e sem nefrotoxicidade (-), aplicando o modelo de estimativas generalizadas ($P<0,001$); A- Neonatos; B- Pediátricos; C- Adultos; D- Idosos.	84
Figura 7 - Perfil comparado de concentrações plasmáticas de vancomicina ao longo do tempo entre os doentes que aderiram ao protocolo (-) e os que não aderiram (-), aplicando o modelo de estimativas generalizadas.	85
Figura 8 - Perfil comparado de concentrações plasmáticas de vancomicina ao longo do tempo entre os doentes que tiveram falha terapêutica (-) e os que não tiveram (-), aplicando o modelo de estimativas generalizadas.	86
Figura 9 - Perfil comparado de concentrações plasmáticas de vancomicina ao longo do tempo entre os doentes que tiveram morte relacionada com a infeção (-) e os que não tiveram (-), aplicando o modelo de estimativas generalizadas.	87

CAPÍTULO III

Figura 1 - Atividades educativas realizadas para os enfermeiros e técnicos de laboratório, com indicação das percentagens da participação das duas equipas, com ênfase nos tempos de colheita das amostras para o doseamento das concentrações plasmáticas de vancomicina. 116

CAPÍTULO IV

Figura 1 - Fluxograma PRISMA para a revisão sistemática sobre Monitorização Terapêutica de Fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring*; TDM). 125

CAPÍTULO V

Figura 1 - Concentrações plasmáticas de vancomicina doseadas no estudo. 169

ÍNDICE DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1 - Características antropométricas da amostra em estudo.	71
Tabela 2 - Características clínicas dos doentes na apresentação do episódio.	74
Tabela 3 - Identificação e perfil de sensibilidade à vancomicina do agente microbiológico causador da infeção.	75
Tabela 4 - Evolução clínica dos doentes ao longo do episódio em que receberam o tratamento com vancomicina.	76
Tabela 5 - Características do uso e posologia de vancomicina na amostra do estudo.	78
Tabela 6 - Monitorização das concentrações plasmáticas de vancomicina nos doentes do estudo.	80
Tabela 7 - Distribuição das concentrações plasmáticas de vancomicina pelo intervalo terapêutico de concentrações mínimas de vancomicina.	81
Tabela 8 - Concentrações plasmáticas de vancomicina médias estimadas, pela metodologia de modelos de estimativas generalizadas, pelos grupos etários e de acordo com adesão ao protocolo de monitorização	82
Tabela 9 - Custos (€) do internamento em relação aos <i>endpoints</i> clínicos estudados.	87
Tabela 10 - Custos (€) do internamento em relação aos <i>endpoints</i> clínicos estudados, nos doentes com monitorização de vancomicina.	88

CAPÍTULO IV

Tabela 1 - Nível de Evidência e Grau de Recomendação (de acordo com o sistema GRADE, usado neste trabalho).....	124
Tabela 2 - Revisão das recomendações sobre a indicação da TDM da vancomicina.	126
Tabela 3 - Revisão das directrizes clínicas sobre a Relevância Económica da TDM da vancomicina.	127
Tabela 4 - Revisão das directrizes clínicas sobre a Dose de Carga da vancomicina.	129
Tabela 5 - Revisão das normas sobre a administração por perfusão.	130
Tabela 6 - Revisão das normas sobre a dose inicial de manutenção.	132
Tabela 7 - Revisão das normas sobre métodos para ajuste de dose.	133

Tabela 8 - Modelos Populacionais Farmacocinéticos desenvolvidos em adultos. ...	135
Tabela 9 - Revisão das normas sobre métodos analíticos.	136
Tabela 10 - Revisão sobre métodos analíticos.	137
Tabela 11 - Revisão das normas sobre o parâmetro farmacocinético- farmacodinâmico (PK-PD) para prever efetividade.	139
Tabela 12 - Revisão das normas sobre o melhor parâmetro para monitorizar a efetividade.	141
Tabela 13 - Revisão das normas sobre a concentração vale ótima.	143
Tabela 14 - Revisão das normas sobre o tempo da monitorização.	145
Tabela 15 - Revisão das normas sobre a definição de nefrotoxicidade induzida pela vancomicina.	147
Tabela 16 - Revisão das normas sobre parâmetro farmacocinético-farmacodinâmico (PK/PD) relacionado com a nefrotoxicidade induzida pela vancomicina.	148
Tabela 17 - Revisão das directrizes clínicas sobre o parâmetro ideal para monitorizar a nefrotoxicidade.	151
Tabela 18 - Revisão das normas sobre os tempos para monitorizar a nefrotoxicidade.	152
Tabela 19 - Revisão das normass sobre os critérios a usar para monitorizar a ototoxicidade.	154

CAPÍTULO V

Tabela 1 - Características dos processos de administração de vancomicina nas unidades envolvidas no estudo.	170
---	-----

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo I - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo para a pesquisa	185
Anexo II - Documento de registo elaborado para o estudo	188
Anexo III - Protocolo de Monitorização de Terapêutica de vancomicina em doentes adultos.....	194
Anexo IV - Protocolo de Monitorização de Terapêutica de vancomicina em doentes pediátricos e neonatos	202
Anexo V - Artigo científico publicado em 2018 “Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations”	208
Anexo VI - Artigo científico publicado em 2019 “Quality of Vancomycin for Injection Formulations in Brazil”	222
Anexo VII - Protocolo de controlo de qualidade analítico para apoiar os registos das concentrações plasmáticas da vancomicina	228

LISTA DE ABREVIATURAS

- ABW** - *Actual Body Weight*, peso corporal real
- AINES** - Anti-inflamatórios não esteróides
- AKI** - *Acute kidney injury*, insuficiência renal aguda
- AME** - *American Guideline*, diretrizes clínicas americanas
- APACHE** - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*
- ARC** - Aumento da Clearance Renal
- AUC** - Área abaixo da curva
- AUC₂₄** - Área abaixo da curva em 24 horas
- CHN** - *Chinese Guideline*, diretrizes clínicas internacionais
- CID** - Classificação Internacional das Doenças
- CI** - *Clearance* da vancomicina
- CL_{cr}** - *Clearance* Creatinina
- CIM** - Concentração Inibitória Mínima
- CrS** - Creatinina sérica
- CSF** - *Cerebrospinal fluid*, fluido cerebospinal
- ECMO** - *Extracorporeal Membrane Oxygenation*, Membrana de Oxigenação Extracorpórea
- GoR** - *Grade of recommendation*, grau de recomendação
- HPLC** - *High performance liquid chromatography*, cromatografia líquida de alta eficiência
- IC** - Intervalo de Confiança
- IQR** - *Interquartile range*, Intervalo interquartil
- ISPD** - *International Society for Peritoneal Dialysis*, sociedade internacional de diálise peritoneal
- IV** - Intravenosa
- IVT** - Espaço intraventricular
- JPN** - *Japanese Guideline*, diretrizes clínicas japonesas
- LC** - *Liquid chromatography*, cromatografia líquida
- LD** - *Loading Dose*, dose de carga
- LoD** - *Limit of detection*, limite de detecção
- LoE** - *Level of evidence*, nível de evidência
- MRSA** - *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina
- MS** - *Mass spectrometry*, espectrometria de massa
- OD** - *Odds ratio*

OMS - Organização Mundial de Saúde
PK-PD - *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic*, farmacocinético-farmacodinâmico
PPK - *Population Pharmacokinetic*, farmacocinéticos populacionais
RCT - *Randomized Controlled Trial*, ensaio clínico randomizado
RR - Risco Relativo
SCIH - Serviço de Controlo de Infecção Hospitalar
SISH - Serviço de Informação do Sistema Hospitalar
SLED - *Systemic Low Efficiency Dialysis*, diálise de baixa eficiência
SS - Steady State, estado estacionário
TBW - *Total Body Weight*, peso corporal total
TDM - *Therapeutic Drug Monitoring*, Monitorização Terapêutica de Fármacos
UCI - Unidade(s) de Cuidados Intensivos
UV - Ultravioleta
Vd - Volume de distribuição
WT- *Weight Total*, peso total

CAPÍTULO I
INTRODUÇÃO GERAL

1 INTRODUÇÃO

1.1 Descrição e História

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico (Figura 1) ativo contra cocos e bacilos aeróbios Gram-positivos, utilizado na prática clínica há quase 60 anos. Foi originalmente isolado após fermentação de caldo do fungo *Streptomyces orientalis*, extraído de amostras de solos de florestas de Bornéu, em 1957, por um químico orgânico da Eli Lilly and Company (1). Concorrentemente, as alternativas terapêuticas para o tratamento de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) à época demonstravam ser cada vez menos eficazes devido ao desenvolvimento de resistências (2). Devido a este facto a FDA concedeu uma “aprovação rápida” para uso de vancomicina em humanos, em 1958 (1).

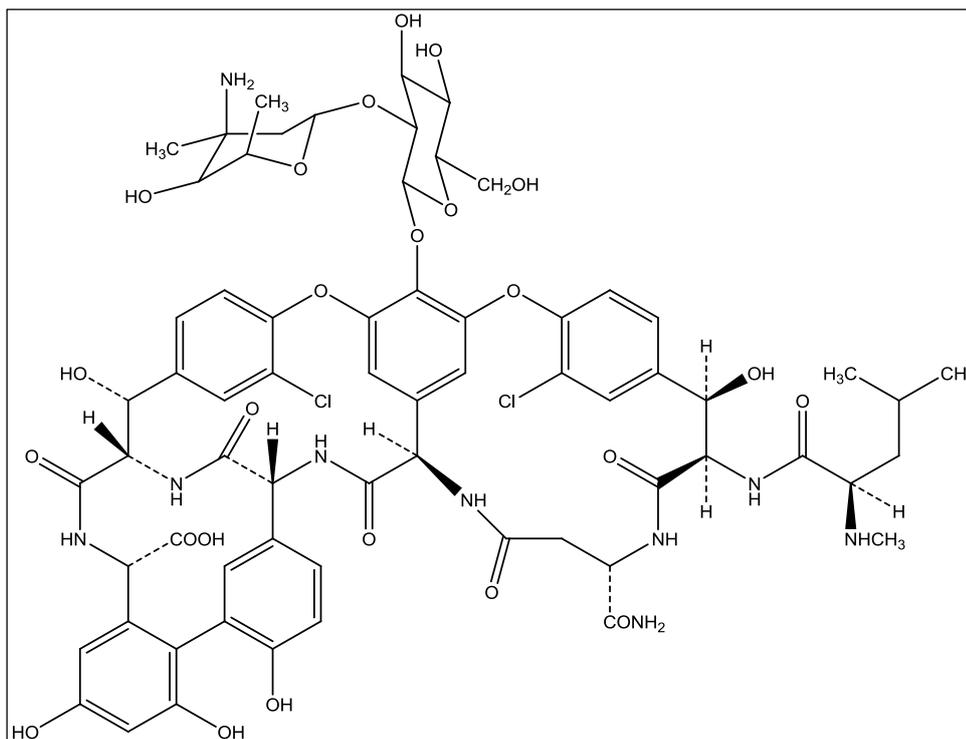


Figura 1 - Estrutura química da vancomicina.

No entanto, o desenvolvimento de outros antibióticos anti-estafilocócicos, nomeadamente meticilina e cefalotina, transformou rapidamente a vancomicina numa terapia anti-estafilocócica de segunda linha, principalmente devido aos relatos de toxicidade e nefrotoxicidade associados aos resultados de ensaios clínicos iniciais com vancomicina (1). Estes fatores tornaram o uso da vancomicina limitado a doentes infetados com microrganismos resistentes a outras opções de tratamento ou com alergia a

antibióticos beta-lactâmicos, o que resultou na diminuição do uso de vancomicina nas décadas seguintes (2).

O aparecimento, na década de 1970, em todo o mundo, de estirpes de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* resistentes à meticilina [MRSA e MRSE, respetivamente] renovou o interesse pela vancomicina. No início dos anos 80, observou-se um aumento importante no uso da vancomicina, com um aumento de mais de 100 vezes nas duas décadas seguintes (3). Paralelamente, a monitorização dos níveis plasmáticos de vancomicina começou a ser realizada, tendo demonstrado relações entre estas e a efetividade e toxicidade deste antibiótico e levado ao desenvolvimento de nomogramas para ajuste de dose da vancomicina (dose inicial e de manutenção), nomeadamente em doentes com insuficiência renal (4).

A vancomicina torna-se então uma importante opção terapêutica para aqueles agentes patogénicos (5) sendo, atualmente, o fármaco de primeira linha para o tratamento de infeções por MRSA em várias directrizes clínicas internacionais (5-9).

1.2 Farmacodinâmica

1.2.1 Mecanismo de ação

A vancomicina é um antibiótico com ação bactericida, cujo principal mecanismo de ação é a inibição da síntese do peptidoglicano, embora também afete a permeabilidade das membranas citoplasmáticas e a síntese de RNA. Pensa-se que atue por se formarem ligações de hidrogénio entre a vancomicina e as terminações D-alanil-D-alanina do pentapeptídeo precursor do peptidoglicano (NAG-NAM-pentapeptídeo-PP-lipídeo) e consequente interrupção da síntese da parede celular. Essa inibição da síntese da parede celular, ao dividir bactérias, altera a formação de ácidos nucleicos, prejudicando os protoplastos e a membrana citoplasmática, causando morte celular (10).

1.2.2 Atividade antimicrobiológica e usos clínicos

Devido ao seu mecanismo de ação, a vancomicina possui atividade bactericida contra a maioria dos microrganismos Gram-positivos. Os enterococos representam uma exceção, sendo tolerantes a esta atividade bactericida de agentes ativos na parede celular, como a vancomicina. A tolerância implica que as bactérias podem ser inibidas por concentrações clinicamente alcançáveis do antibiótico, mas só serão mortas por concentrações muito superiores à concentração inibitória. A tolerância enterocócica pode

ser superada pela combinação de agentes ativos na parede celular com um aminoglicosídeo (1).

A vancomicina é ativa contra a maioria dos cocos e bacilos aeróbios Gram-positivos, como estafilococos, estreptococos, enterococos, pneumococos, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Bacillus spp* e *Clostridia*. Além disso, é uma opção terapêutica para casos de *Corynebacterium jeikeium* e pneumonia por *Streptococcus* resistentes à penicilina. Algumas estirpes de *Leuconosoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus* e *Erysipelothrix* possuem resistência inerente à vancomicina (1).

A indicação clínica mais comum da vancomicina é associada a infecções causadas por MRSA e MRSE (11, 12). A vancomicina também é uma opção terapêutica para infecções causadas por enterococos (mais frequentemente das espécies *E. faecium* e *E. faecalis*), que normalmente habitam o trato gastrointestinal e que se podem tornar patogênicas, causando condições clínicas como endocardite, bacteriemia e infecções do trato urinário (13-15). É ainda usada em infecções causadas por *Staphylococcus epidermidis*, microrganismo presente nas superfícies epiteliais humanas e que comprovadamente representa um importante agente patogênico nosocomial, especialmente em infecções em dispositivos médicos de uso prolongado (16, 17).

Quando administrada por via oral, a vancomicina tem sido a principal opção terapêutica em casos de colite pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile* (CD), embora alguns estudos não tenham encontrado superioridade para a vancomicina quando comparada a outros antibióticos no tratamento dessa doença (18, 19). Uma revisão sistemática recente da *Cochrane Collaboration* avaliou a eficácia e segurança da antibioterapia para diarreia associada a *C. difficile* ou infecção por CD tendo revelado que a vancomicina é superior ao metronidazol e inferior à fidaxomicina, embora as evidências sejam apenas de qualidade moderada (20).

Finalmente, a vancomicina é ainda uma opção terapêutica para o tratamento de doentes que apresentem alergia às penicilinas e cefalosporinas semi-sintéticas (21).

1.2.3 Doses e vias de administração

A vancomicina é recomendada em monoterapia ou em associação com outros antibióticos, geralmente em doses de 15 a 20 mg/kg IV, a cada 8 ou 12 horas, para adultos, não excedendo 2 g por dose, e 15 mg/kg intravenosa (IV), a cada 6 horas, em crianças com infecções por MRSA, em particular infecções complicadas da pele e tecidos moles, bacteriemia, endocardite infecciosa de prótese valvular, pneumonia, osteomielite, artrite séptica, meningite, abscesso cerebral, empiema subdural, abscesso epidural espinal,

trombose séptica dos seios cavernosos ou venosos durais, infeções articulares protésicas e implantes espinhais (6).

Embora existam poucos dados clínicos para apoiar o uso de doses de carga (*Loading Dose*; LD), sugere-se a utilização de doses iniciais de 25-30 mg/kg com base no peso corporal real (*Actual Body Weight*; ABW) (5) quando é importante alcançar, rapidamente as concentrações-alvo, nomeadamente em doentes críticos (por exemplo, com febre e neutropenia, bacteriemia por MRSA, suspeita ou comprovada ou sepsis) (6).

Uma revisão sistemática com meta-análise avaliou a efetividade comparativa da utilização de perfusões contínuas e intermitentes de vancomicina em doentes adultos com infeções por micro-organismos Gram-positivos (22). Variáveis como a mortalidade, a cura clínica, a toxicidade e área sob a curva de 24 h (AUC_{24}), para os dois tipos de administração e ainda as concentrações plasmáticas mínimas ($C_{mín}$) de vancomicina para a perfusão intermitente ou a concentração no estado estacionário (C_{ss}) para a perfusão contínua foram incluídas. A perfusão contínua de vancomicina foi associada com um risco significativamente menor de nefrotoxicidade (Risco Relativo (RR) 0,6; Intervalo de Confiança 95% (IC95) 0,4-0,9; $P = 0,02$; $I^2 = 0$), mas a mortalidade total não foi diferente entre os dois grupos (RR 1,03; ; IC95 0,7 -1,6; $P = 0,9$; $I^2 = 0$). Os autores concluíram que não existe evidência suficiente para recomendar o uso da perfusão contínua e a vancomicina é na maioria dos casos administrada em perfusão intermitente (22).

1.2.4 Resistência bacteriana

A elevada prevalência de MRSA e o aumento do uso de vancomicina em doentes crónicos e gravemente doentes resultaram num fenómeno recente e preocupante: o aparecimento de infeções por MRSA com suscetibilidade diminuída à vancomicina (23, 24).

A ocorrência de isolados de enterococos resistentes à vancomicina (VRE) foi relatada pela primeira vez, em 1986, nos Estados Unidos (25). Em 1997, um isolado de MRSA com suscetibilidade reduzida à vancomicina foi relatado, pela primeira vez, no Japão (26). Desde então, *Staphylococcus aureus* com suscetibilidade intermédia à vancomicina (VISA) foram também identificados na Europa, Ásia e EUA. Desde 2002, sete estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina (VRSA) foram relatadas nos EUA, na região de Detroit (27).

O aumento da resistência à vancomicina vem sendo relatada em diversos países (28-34), facto que traz preocupação mundial sobre que medidas deverão ser tomadas para controlar essa situação. No Brasil, casos isolados de resistência a vancomicina foram encontrados (32, 33).

As estirpes VISA representam um importante problema de saúde pública, sendo responsáveis por infeções nosocomiais, relacionadas com infeção e colonização em diferentes contextos clínicos, incluindo o ambulatório. Além disso, estirpes VISA e VRSA são normalmente multirresistentes. Este facto aumenta a possibilidade de ocorrência de terapia antimicrobiana inapropriada com aumento da morbidade e mortalidade associada a infeções graves causadas por MRSA, como bacteriemia, endocardite e osteomielite (35).

O fenómeno de aumento da concentração inibitória mínima (CIM) de vancomicina em populações de *S. aureus* suscetíveis à vancomicina, descrito na literatura como “*creep*” da vancomicina, observado em vários centros médicos em todo o mundo, faz com que o critério da suscetibilidade à vancomicina seja reavaliado em situações de infeções complicadas como bacteriemia e pneumonia (36, 37).

Um estudo retrospectivo investigou as CIMs de vancomicina para *S. aureus* por um período de 5 anos (2000-2004) numa instituição de saúde em Los Angeles (EUA). No período do estudo foram analisados um total de 6003 isolados de *S. aureus*. Um dos isolados foi considerado como VISA (CIM = 8 mg/L) e nos restantes foram significativas as alterações de CIM de $\leq 0,5$ para 1,0 mg/L no período estudado (70,4% vs. 19,9%, respetivamente; $p < 0,01$). Os dados mostraram assim uma tendência para a diminuição da suscetibilidade à vancomicina em *S. aureus* ao longo do tempo (38).

Um outro estudo, mostrou maior taxa de mortalidade em doentes infetados com pneumonia por MRSA com CIMs de vancomicina de 1,5 a 2,0 mg/L vs. CIMs inferiores. Um total de 54% das estirpes de MRSA nosocomiais causadoras de infeções apresentaram CIM ≥ 2 mg/L (39).

A mortalidade associada à bacteriemia por MRSA foi significativamente maior quando o antibiótico empírico foi inadequado e quando a vancomicina foi usada empiricamente para o tratamento da infeção com estirpes com CIM de vancomicina > 1 mg/L (40).

Os resultados obtidos para valores de CIMs de vancomicina parecem variar ainda de acordo com o método usado para a sua determinação. Diferenças significativas de CIMs de vancomicina foram encontradas quando comparado o método de sistema automatizado (Vitek2) e o de microdiluição BMD ($p=0,021$) num estudo realizado em Aveiro (Portugal) (41), mas o fenómeno “*vancomicina creep*” não foi identificado. Uma revisão sistemática recente, que incluiu 55 estudos em que foram avaliados 29.243 isolados de *S. aureus*, também não encontrou diferenças significativas que confirmassem o fenómeno “*vancomycin creep*”. Além disso, a média de valores de CIM da vancomicina foi 1,23 mg/L (1,13-1,33; IC95) e 1,20 mg/L (1,13-1,28; IC95) obtidos pelo métodos Etest e BMD, respetivamente, não tendo sido encontradas diferenças significativas nos valores obtidos com as duas metodologias (42).

Os valores de CIM podem ainda ser interpretados de forma diferente, nomeadamente o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (43) e o *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) (44) divergem quanto ao ponto de corte que define a resistência e sensibilidade dos micro-organismos à vancomicina para avaliar a resposta clínica. Para o EUCAST, os *Staphylococcus spp* e *Enterococcus spp* são considerados sensíveis se apresentarem $CIM \leq 4$ mg/L e *Staphylococcus spp* e *Enterococcus spp* são considerados resistentes se apresentarem $CIM > 4$ mg/L. No entanto, de acordo com o CLSI, *Staphylococcus spp* sensíveis apresentam $CIM \leq 2$ mg/L, *Enterococcus spp* sensível apresentam $CIM \leq 4$ mg/L e os valores para *Staphylococcus spp* resistente são $CIM \geq 16$ mg/L e para *Enterococcus spp* resistentes o valor é $CIM \geq 32$ mg/L.

1.2.5 Toxicidade

As primeiras preparações da vancomicina foram associadas a elevada incidência de efeitos adversos. No entanto, esta elevada incidência foi atribuída às muitas impurezas presentes naquelas preparações (45).

As formulações atuais de vancomicina, administradas em dosagens apropriadas, apresentam um bom perfil de segurança, embora alguns efeitos adversos estejam ainda descritos. Uma revisão descreve os principais efeitos adversos da vancomicina como sendo hipotensão, flebite, nefrotoxicidade, ototoxicidade, reações de hipersensibilidade, “síndrome do homem vermelho”, neutropenia, calafrios, febre e nefrite intersticial, revelando que doses elevadas e terapias prolongadas aumentam o risco de toxicidade e o aparecimento/agravamento de efeitos adversos (46). Ainda assim, relatos de toxicidade dependente da dose e relacionados com concentrações plasmáticas e ampla variabilidade inter-individual do seu perfil farmacocinético levaram muitos clínicos e associações internacionais a recomendar a monitorização rotineira das concentrações plasmáticas e ajuste de doses de vancomicina de acordo com aqueles valores.

Reações de hipersensibilidade

Urticária, dermatite esfoliativa, erupções cutâneas maculares, eosinofilia, vasculite, anafilaxia transitória e ocasionalmente colapso vascular foram associadas ao uso de vancomicina (46, 47). Reações mediadas por IgE ou anafilaxia são possíveis de ocorrer com a vancomicina e carregam o potencial da Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (48-50).

A dermatose bolhosa mediada por imunoglobulina A linear induzida por fármacos também tem sido associada ao uso intravenoso de vancomicina, com um caso grave relatado apresentando um padrão clínico semelhante a necrólise epidérmica tóxica (NET) (51).

Eventos relacionados com a perfusão

A vancomicina deve ser perfundida lentamente, a uma taxa máxima de 10 mg/minuto, durante um período de pelo menos 60 min e rotação do acesso venoso (46). A perfusão rápida pode causar dor, flebite, eritema, urticária, rubor, hipotensão, taquicardia e “síndrome do homem vermelho”. Esses sintomas ocorrem menos frequentemente se a vancomicina for perfundida lentamente num volume de líquido adequado (52, 53).

Reações cutâneas como eritema e prurido também são atribuídas a vancomicina, porém é importante diferenciar entre a “síndrome do homem vermelho” e uma verdadeira reação alérgica. A “síndrome do homem vermelho” é uma reação pseudo-alérgica que não envolve anticorpos e resulta da estimulação direta dos mastócitos. A vancomicina também foi associada a reações graves de hipersensibilidade, incluindo hipotensão e espasmo muscular. Uma queda súbita da pressão arterial, dispneia, angioedema, urticária e prurido podem também acontecer (46, 54).

A “síndrome do homem vermelho” ocorre em 4 - 50% dos doentes tratados com vancomicina, sendo, no entanto, de fácil gestão (54). A incidência deste efeito adverso relaciona-se com o facto da vancomicina causar um aumento, dependente da taxa de perfusão, da concentração plasmática da histamina que se relaciona diretamente com a gravidade da reação (55). Enquanto 1 g de vancomicina administrada numa perfusão durante 30 minutos pode muitas vezes precipitar um episódio, perfusões de 10 mg/minuto raramente causam estas reações (56). O aparecimento do síndrome, geralmente relatada após uso intravenoso, foi descrita pela primeira vez com a aplicação local de vancomicina em pó para profilaxia de infeção em ferida cirúrgica e evoluiu sem sequelas para o doente (57).

Ototoxicidade

A ototoxicidade associada a vancomicina é rara (58). No entanto, existem relatos de perdas auditivas associadas ao uso de vancomicina, causadas por danos diretos do ramo auditivo do oitavo nervo craniano (46, 59). Por vezes, esse efeito adverso pode estar relacionado com concentrações plasmáticas elevadas de vancomicina, mas na maioria dos casos foi observada ototoxicidade em doentes com disfunção auditiva ou renal prévia ou em tratamento com outros fármacos ototóxicos. O uso de vancomicina deve, portanto, ser evitado em doentes com perda auditiva diagnosticada previamente.

Todavia, a avaliação da perda auditiva pode ser subestimada, pois a audiometria em doentes em uso de vancomicina, não é uma prática habitual. Um estudo caso-controle avaliou a perda auditiva em doentes que haviam usado vancomicina em média por 27 dias e em monoterapia. A incidência de perda auditiva de alta frequência foi de 12%, com

aumento dos audiogramas foi de 19% e significativamente maior em doentes com idade > 53 anos (< 53 anos, 0% vs. >53 anos, 19% , p=0,008) (60).

Apesar de incomum, concentrações plasmáticas de vancomicina foram detetadas em 68,2% (58/85) dos doentes tratados para infecção por CD e que receberam vancomicina via oral por período superior a 5 dias (61). Tonturas, sensações de acufenos bilaterais, além da diminuição na percepção de audição, foram associadas à administração oral de vancomicina num doente em tratamento para colite por CD, excluindo outros fatores que pudessem ter associação com os sintomas. No terceiro dia, a vancomicina foi descontinuada e ocorreu resolução gradual dos sintomas nas 12 horas seguintes e a concentração plasmática de vancomicina encontrava-se em 2 mg/L no quarto dia (62).

Nefrotoxicidade

A incidência de nefrotoxicidade induzida pela vancomicina encontrada na literatura é bastante variável apresentando valores de <1% a >40% em diferentes estudos (5, 59, 63-75). Esta variabilidade pode ser devida à população de base estudada, diferentes regimes posológicos e sub-relato de nefrotoxicidade. A ausência de uma definição padronizada de nefrotoxicidade dificulta ainda mais a avaliação precisa da incidência deste efeito adverso tão importante. As directrizes clínicas de monitorização de vancomicina definem nefrotoxicidade como: múltiplos aumentos de 0,5 mg/dL ou aumento de 50% nos valores de creatinina sérica, em duas a três medições consecutivas na ausência de outra explicação (5).

Outros critérios (67) têm sido utilizados para avaliar a nefrotoxicidade associada a vancomicina em estudos mais recentes. Minejima e colaboradores, realizaram um estudo observacional prospetivo na Califórnia, e encontraram uma taxa de nefrotoxicidade de 19% usando os critérios AKIN (*Acute Kidney Injury Network*, AKIN), que demonstrou facilitar a deteção precoce de nefrotoxicidade (75). A nefrotoxicidade da vancomicina foi avaliada em estudo de coorte retrospectiva com dois produtos diferentes de vancomicina e utilizando metodologias distintas nos critérios de nefrotoxicidade. A frequência de nefrotoxicidade encontrada foi de 8,9% e 11,0% (P=0,56), 17,1% e 13,0% (P=0,33) e 10,3% e 11,6% (p=0,71), utilizando os critérios dos consensos da Sociedade Americana, AKIN e RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage Renal Disease*) respetivamente (76).

Exposições mais altas parecem ser cruciais para o aumento da incidência de nefrotoxicidade. A toxicidade renal induzida por vancomicina foi relatada em 10-20% e 30-40% dos doentes após terapia convencional e com altas doses de vancomicina, respetivamente (64). Vários outros fatores de risco podem ainda potencializar a ocorrência de nefrotoxicidade induzida pela vancomicina, nomeadamente concentrações plasmáticas de vancomicina >20 mg/L ou doses >4 g/dia, tratamento concomitante com outros agentes

nefrotóxicos, terapia prolongada (mais de 7 dias) e internamento em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), especialmente com permanência prolongada (5, 64, 67, 77).

Um estudo de *coorte* retrospectivo em doentes adultos com pneumonia por MRSA, endocardite e osteomielite que receberam vancomicina por mais de cinco dias, também relatou maior incidência de nefrotoxicidade no grupo com concentrações mais elevadas de vancomicina (≥ 15 mg/L) (78).

Um estudo, realizado num centro terciário de atendimento para traumatismos na Flórida (EUA), com 30 doentes com idades ≥ 18 anos que receberam doses superiores a 2 g de vancomicina durante, pelo menos, 48 horas e cuja frequência foi baseada na *clearance* de creatinina (equação de Cockcroft-Gault), revelou que o uso de doses > 2 g de vancomicina IV não causou aumentos estatisticamente significativos nos valores de creatinina sérica. Nos dois casos em que a creatinina sérica estava aumentada, os doentes estavam a ser tratados simultaneamente com outros agentes nefrotóxicos, o que pode ter contribuído para a lesão renal identificada (79).

A co-administração de vancomicina e fármacos nefrotóxicos (aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarnet, inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), pentamidina, diuréticos da ansa, ciclosporina, ciclofosfamida e compostos de platina), terapia com vancomicina por mais de 14 dias ou doentes com *scores* APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) muito altos foram também fatores associados ao aumento da prevalência de nefrotoxicidade em doentes tratados com vancomicina (78).

Alguns fatores de risco de nefrotoxicidade relacionados com o doente são: idade avançada (> 60 anos, idosos), insuficiência renal subjacente (por exemplo, taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73 m²), depleção de volume, diabetes, insuficiência cardíaca e *sepsis*. O mecanismo fisiopatológico da lesão renal é atribuído à nefrite intersticial aguda causada pela vancomicina (63) devida, pelo menos em parte, ao aumento da produção de espécies reativas de oxigénio e stress oxidativo (80).

Revisões recentes têm revelado uma associação potencial de nefrotoxicidade em doentes que utilizam concomitantemente vancomicina e piperacilina/tazobactam quando comparados com outros agentes β -lactâmicos. Contudo, a maioria dos estudos avaliados são retrospectivos pelo que futuros ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar esta associação (81).

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e estudos de *coorte*, com força de evidência moderada e potenciais viés revelou que a vancomicina está associada a maior risco de AKI mas com magnitude pequena (RR 2,45 , IC95 1,69 - 3,55;). Embora relevante, o risco de lesão renal associado ao uso da vancomicina é menor do que o risco associado ao uso de outros medicamentos reconhecidamente nefrotóxicos (aminoglicosídeos e anfotericina B, RR 4-10). No entanto, em doentes tratados com

vancomicina, 59% dos casos de AKI estão associados a este fármaco. O risco de lesão renal foi semelhante considerando o tratamento para infecções de pele e tecidos moles em comparação aqueles tratados para pneumonia nosocomial e infecções complicadas (82).

Outra revisão que avaliou a associação do uso de vancomicina e o risco de nefrotoxicidade em doentes adultos revelou que a vancomicina utilizada nas doses usuais é considerada minimamente nefrotóxica em doentes não críticos e com infecções menos graves, e o risco de nefrotoxicidade é maior em doentes que apresentam múltiplos fatores de risco (67).

Outros

A neutropenia relacionada com a vancomicina foi avaliada num artigo de revisão que relatou que esta não está associada às doses diárias, a níveis plasmáticos sobre-terapêuticos ou acumulados, mas parece estar relacionada com a terapia de longo prazo (>20 dias), sugerindo que quando os doentes fazem terapia com vancomicina por longos períodos estes devem monitorizar semanalmente o nível de leucócitos (83).

Apesar da definição de trombocitopenia não ser consensual em todos os estudos, um estudo de revisão demonstrou valores de prevalência de 5,9 a 7,1% de trombocitopenia quando relacionada com o uso da vancomicina, tendo a descontinuação do uso de vancomicina revertido a trombocitopenia em 5 a 6 dias (84). Um relato de caso também associou o uso de vancomicina à ocorrência de pancitopenia num doente adulto em tratamento para abscesso paraespinal. A descontinuação do uso de vancomicina melhorou a contagem de células sanguíneas (85).

1.3 Farmacocinética

1.3.1 Absorção, Distribuição e Eliminação

A absorção oral da vancomicina é muito limitada (< 5%), pelo que, para o tratamento de infeções sistémicas, a vancomicina é administrada por via intravenosa (86).

A vancomicina é amplamente distribuída em vários tecidos e fluidos corporais, com um volume de distribuição (Vd) que varia de 0,4 a 1 L/kg (4, 87, 88). A penetração da vancomicina nos tecidos varia com a localização, as co-morbilidades e o grau de inflamação tecidual presente. Por exemplo, a penetração no líquido cefalorraquidiano é aumentada em caso de inflamação das meninges e a penetração na pele é significativamente menor em doentes diabéticos (23, 89, 90).

A vancomicina liga-se às proteínas plasmáticas, particularmente à albumina e IgA (91), com amplos intervalos de variação (92, 93). Valores próximos de 50% são frequentemente encontrados na literatura (91, 94-96).

A principal via de eliminação da vancomicina é a via renal (aproximadamente 90% da vancomicina é excretada intacta na urina) (91, 97) e a taxa de eliminação está diretamente ligada à *clearance* da creatinina (CLCr) (4). Em doentes com função renal normal, o tempo de semi-vida de distribuição da fase α é de 30 a 60 minutos e da fase β de 6 a 12 horas e a *clearance* média é de 1 mL/min/kg (5).

1.3.2 Variabilidade farmacocinética em sobpopulações

Os parâmetros farmacocinéticos da vancomicina podem ser alterados pelas características do doente, como idade, sexo, peso (98, 99), gravidez, função renal (64) e comorbilidades (89, 100).

Doentes idosos

De notar que no Brasil são considerados idosos pessoas com mais de 60 anos (101).

Um estudo comparou a farmacocinética da vancomicina em doentes hospitalizados: 148 idosos (≥ 60 anos de idade) e 140 adultos jovens (18-59 anos de idade). Comparando indivíduos com valores normais de creatinina sérica ($\leq 1,5$ mg/dL), os doentes idosos necessitaram de doses diárias menores em comparação ao grupo jovem para manter as concentrações plasmáticas de vancomicina de acordo com o objetivo ($18,2 \pm 5,8$ vs. $25,2 \pm 7,8$ mg/kg/dia, $p < 0,05$). Modelos de regressão múltipla mostraram que a idade foi um preditor independente e significativo dos parâmetros farmacocinéticos [tempo de semi-vida ($t_{1/2}$), Vd e *clearance* da vancomicina (CLVan)] indicando que os doentes idosos apresentam diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina relativamente a doentes jovens e constituem uma população de doentes que necessita de dosagem individualizada de vancomicina devido à substancial heterogeneidade nos parâmetros fisiológicos e farmacocinéticos (102).

Alterações escleróticas nos glomérulos são consideradas uma das razões para a diminuição da função renal em idosos, além da redução da massa muscular que pode diminuir a taxa de filtração glomerular (mesmo com valores de creatinina sérica normais) podendo levar a um quadro de insuficiência renal clinicamente oculta fazendo com que a depuração de fármacos hidrossolúveis seja alterada (68, 103).

Bourguignon e colaboradores desenvolveram e validaram um modelo farmacocinético de dois compartimentos, para prever as concentrações plasmáticas de vancomicina em idosos com idade ≥ 80 anos (104). A farmacocinética da vancomicina

demonstrou ser ligeiramente diferente em idosos quando comparada com a população mais jovem e a variabilidade inter-individual dos parâmetros farmacocinéticos parece ser maior na população mais jovem. O peso corporal influenciou o Vd da vancomicina ($36,3 \pm 15,2$ L/h) e a CLCr ($2,0 \pm 0,9$ L/h).

Num estudo realizado na China, com 218 doentes, foi encontrada uma correlação positiva entre a CLVan e a função renal. A CLCr e a idade foram covariáveis que influenciaram a farmacocinética da vancomicina: a excreção de vancomicina diminuiu com a função renal e com a idade (105).

Outro estudo retrospectivo observacional, avaliou a farmacocinética da vancomicina em doentes idosos (≥ 75 anos) e a sua associação com a mortalidade por pneumonia hospitalar adquirida por MRSA. Este estudo sugere que uma AUC < 250 e > 450 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{mL}$ (OR 23,15 ; IC95 6,814 – 78,687; $p < 0,001$) é preditor de mortalidade em 28 dias em doentes com mais idade e com pneumonia por MRSA (106).

Doentes neonatais e pediátricos

Nos neonatos, a idade gestacional e o peso corporal estão diretamente relacionados com a CL e Vd da vancomicina (107-109).

As infeções estafilocócicas neonatais são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em recém-nascidos sendo a vancomicina o tratamento de escolha nessas situações. Um artigo de revisão sobre a farmacocinética da vancomicina nestes doentes indicou que a função renal afeta diretamente a farmacocinética da vancomicina, sendo a idade e o peso as covariáveis mais relevantes na maturação renal, pelo que devem ser consideradas nas directrizes clínicas de dosificação de vancomicina em neonatos e a dose deve ser ajustada com base em indicadores de disfunção renal (110).

A variabilidade inter-individual encontrada em neonatos em tratamento com vancomicina foi de 30% (15,6–45%) na CL e de 23% (12,6–48%) no Vd (111).

Seay e colaboradores, em 1994, avaliaram informações farmacocinéticas de neonatos internados numa unidade de terapia intensiva dos EUA, utilizando o *software* NONMEM™. O tempo de semi-vida da vancomicina foi consideravelmente superior em alguns neonatos quando comparado aos previamente relatados na literatura (α de 2,8 para 3,7 horas e β de 13,4 para 33,7 horas). A idade gestacional ≤ 32 semanas e o uso concomitante de dopamina foram fatores significativos na predição da depuração da vancomicina (112).

Foram conduzidas simulações considerando o desempenho preditivo de modelos farmacocinéticos previamente publicados para a população de neonatos e crianças e estas demonstraram que, devido à variabilidade farmacocinética da vancomicina, em neonatos,

as doses de manutenção devem ser ajustadas com maior precisão considerando o peso e o valor da creatinina sérica (113).

Com a administração das doses usuais de vancomicina, o objetivo terapêutico de $AUC/CIM > 400$ foi atingido em apenas 25% dos neonatos internados com infecções graves por *S. aureus* num hospital da Estônia, sugerindo que regimes de dosificação específicos para esta população precisam ser definidos para que os alvos PK/PD (farmacocinéticos/farmacodinâmicos) sejam alcançados (114).

Considerando as contínuas e importantes alterações fisiológicas que ocorrem durante o período neonatal (115), a individualização da vancomicina em neonatos deve considerar além das características e condições clínicas dos doentes, os métodos usados para medir a creatinina e a vancomicina nessa população (116).

Uma meta-análise recente relatou que doses de 60 mg/kg/dia de vancomicina em doentes pediátricos não foram suficientes para atingir o objetivo das concentrações plasmáticas de vancomicina (razão $AUC_{0-24h}/CIM > 400$ ou $C_{mín} 10-20mg/L$) no controlo de infeções bacterianas nestes doentes, reforçando a necessidade de individualização das doses de vancomicina nessa população (117).

Doentes obesos

O Vd da vancomicina em doentes obesos geralmente encontra-se alterado. Fatores como a hidrofiliabilidade da vancomicina e as características desta população, tais como o aumento do tecido adiposo e muscular, o aumento das proteínas plasmáticas, o aumento da depuração da vancomicina devido ao aumento do débito cardíaco e volume sanguíneo, requerem ajustes de dose para atingir concentrações-alvo de vancomicina em doentes obesos (99).

Num estudo realizado para esclarecer a relação entre obesidade e farmacocinética da vancomicina, o Vd deste antibiótico foi significativamente maior em doentes obesos (43,0 L), comparativamente a doentes não obesos (28,9 L) (118), com função renal normal.

Uma revisão sistemática dos artigos publicados nas últimas três décadas revelou que os parâmetros farmacocinéticos da vancomicina são de facto alterados em doentes obesos relativamente à extensão da ligação às proteínas plasmáticas e à *clearance* renal, aumentando o Vd, afetando a CLVan e a fração livre de vancomicina no soro. O Vd da vancomicina em doentes obesos e com obesidade mórbida correlaciona-se melhor com o peso corporal total (*Total Body Weight*; TBW) do que com o peso corporal ideal (*Ideal Body Weight*; IBW). A equação de *Cockcroft-Gault* utilizando o TBW, foi descrita na maioria dos estudos como a referência para calcular a CLVan em doentes não obesos, mas são necessários mais estudos para definir esse parâmetro em doentes obesos. Além do Vd e CLVan, as concentrações plasmáticas de vancomicina em relação aos níveis séricos de

proteínas devem ser melhor estudadas para se conhecer mais precisamente a concentração livre de vancomicina nesta população (99).

Um estudo retrospectivo, comparou a farmacocinética da vancomicina em doentes com obesidade mórbida (TBW > 90% IBW) e doentes com peso normal e encontrou boa correlação entre o TBW e CL ($r=0,948$; $p<0,0001$) e modesta correlação entre Vd e TBW ($r=0,49$; $p<0,05$). Entretanto, devido as alterações encontradas na CL nos doentes com obesidade mórbida sem uma mudança proporcional no volume (Vd de 0,32 e 0,68 L/kg), o tempo de semi-vida de distribuição foi menor em obesos mórbidos em comparação com não obesos ($t_{1/2}$ de 3,3 e 7,2h, respetivamente). Assim, o TBW deve ser usado para calcular a dose de vancomicina em doentes obesos mórbidos com função renal normal (119).

Um estudo de revisão, considerou o estado estacionário e as concentrações de pico (C_{máx}) e vale (C_{mín}) para comparar a farmacocinética da vancomicina, incluindo doentes obesos com TBW > 130% IBW. O Vd relativo (ajustado para IBW) foi de 0,7 e 0,63 L/kg em mulheres e homens com peso normal e 1,17 e 0,90 L/kg em mulheres e homens obesos, respetivamente. Foram recomendadas doses ajustadas para obesidade, idade e sexo usando equações de regressão (120).

Um estudo observacional comparou dois protocolos de dosagem de vancomicina para doentes obesos (peso ≥ 100 Kg e TBW $\geq 140\%$ do IBW), com função renal normal (CLCr ≥ 60 mL/min). Os protocolos definiram doses de vancomicina de 15 mg/kg a cada 8-12 horas (protocolo original) vs. 10 mg/kg IV, a cada 12 horas, ou 15 mg/kg, a cada 24 horas (protocolo revisto). A dose média de manutenção foi de 34 ± 7 mg/kg/dia de acordo com o protocolo original e de 19 ± 2 mg/kg/dia no protocolo revisto ($p<0,001$). O grupo de doentes com o protocolo revisto obteve mais concentrações de vancomicina no vale dentro dos intervalos terapêuticos alvo (59% vs. 36%, $P=0,006$), diminuição da frequência de valores abaixo das concentrações alvo (23% vs. 55); $p=0,003$) e menor frequência de concentrações alvo superiores (18% vs. 55%, $p <0,001$) (121).

Numa *coorte* de 31 doentes com obesidade mórbida [(Índice de Massa Corporal; IMC) ≥ 40 kg/m²] internados num hospital de Kentucky (EUA), o Vd foi de 0,51 L/Kg e a CLCr de 6,5 L/hora. O peso corporal total influenciou o Vd, a CLCr e a CLVan, nestes doentes (122).

Um estudo de caso-controle com quarenta e dois doentes pediátricos com excesso de peso ou obesidade e 84 crianças com peso corporal normal, revelou que as primeiras apresentaram concentrações mínimas iniciais de vancomicina superiores comparativamente a crianças com peso corporal normal (mediana de 14,4 mg/mL vs. 10,5 mg/mL, $p<0,001$), sugerindo que doentes pediátricos com excesso de peso e obesidade podem ter C_{mín} iniciais de vancomicina elevadas, quando a dosificação empírica é baseada no TBW (123).

Em adultos obesos, os parâmetros farmacocinéticos dependentes do peso, podem distorcer as estimativas da relação AUC. As medições de pico e vale reduziram o viés e melhoraram a precisão das estimativas de AUC da vancomicina em adultos obesos (n = 75). A percentagem de precisão e percentagem média das estimativas bayesianas da AUC de vancomicina foram comparáveis entre covariáveis dependentes ($R^2=0,774$, 3,55%) e independentes ($R^2=0,804$; 3,28%) quando as concentrações de picos e vales são medidas, mas não quando restritos apenas a medições do vale ($R^2=0,557$; 15,5%) (124).

Doentes queimados

Alterações na função renal, união às proteínas plasmáticas, volume plasmático e débito cardíaco podem levar a alterações da farmacocinética de muitos antibióticos em doentes com queimaduras, podendo comprometer os efeitos terapêuticos do medicamento (125,126)

Em doentes queimados, a farmacocinética da vancomicina encontra-se alterada, e doses maiores que as habituais podem ser necessárias para alcançar as concentrações plasmáticas desejadas (126).

Rybak e colaboradores, 1990 avaliaram 34 doentes (10 queimados, 14 com medicamentos intravenosos e 14 controlos) e a CLCr foi maior nos doentes queimados comparativamente aos outros grupos, exigindo acompanhamento cuidadoso e individualização da terapia com vancomicina daqueles doentes. Os mecanismos subjacentes a essa *clearance* aumentada parecem ser um aumento da filtração e secreção (127).

Um estudo caso-controle foi conduzido por Dolton e colaboradores, para avaliar os fatores que contribuem para a variabilidade farmacocinética em doentes com queimaduras e sem queimaduras (grupo controlo). A maioria dos doentes recebeu um regime posológico de vancomicina de 1 g duas vezes por dia, resultando em concentrações plasmáticas significativamente mais baixas em doentes com queimaduras (mediana, 6,4 mg/L; intervalo, 0,2 – 22,3 mg/L; $p=0,004$) comparativamente aos doentes controlo (mediana, 9,2 mg/L; intervalo, 4,0 - 29,8 mg/L). A *clearance* de vancomicina foi significativamente maior ($p<0,001$) em doentes queimados ($5,9\pm 3,1$ L/h, $n=37$), quando comparados aos doentes controlos ($3,4\pm 1,8$ L/h, $n=33$). Concentrações plasmáticas de vancomicina mais baixas e uma maior CLVan em pessoas com queimaduras graves requerem a individualização da dose e aumentam o risco de tratamento inadequado, resultando no desenvolvimento de resistências bacterianas (128).

Um estudo realizado num hospital brasileiro, com 13 doentes com menos de 12 anos de idade (mediana de 6,0 anos) com, no mínimo, 30% da superfície corporal com queimaduras, encontrou que valores de concentrações plasmáticas de vancomicina no vale <10 mg/mL foram obtidas em 16/30 medidas (53%), como consequência do aumento da

clearance plasmática e do Vd. A dose diária foi subsequentemente aumentada de 43,4±9,0 mg/kg para 98,0±17,9 mg/kg, $p < 0,05$ (129).

Uma revisão sistemática de 12 estudos observacionais com 395 doentes, avaliou as alterações farmacocinéticas (PK) da vancomicina em doentes que apresentavam pelo menos 10% da área total da superfície corporal (TBSA) com queimadura e não foram detetadas diferenças significativas no Vd e na união às proteínas plasmáticas. No entanto, aumentos na CLVan são descritos em vários estudos e a correlação entre a CLVan e a CLCr é questionada. Além disso, considerando os $t_{1/2}$ mais curtos, torna-se relevante a monitorização da vancomicina nestes doentes (130).

1.3.3 Modelos e parâmetros farmacocinéticos populacionais

Marsot e colaboradores (91) conduziram uma revisão abrangente dos modelos farmacocinéticos (PK) populacionais para a vancomicina, publicados antes de dezembro de 2010. Esta revisão inclui 15 modelos de farmacocinética para doentes pediátricos e dez modelos para adultos. Em neonatos e lactentes, a farmacocinética da vancomicina foi descrita principalmente por um modelo monocompartimental, enquanto nos adultos, um modelo bicompartimental é preferencialmente utilizado. Várias covariáveis foram testadas, mas apenas três (idade, CLCr e peso corporal) foram incluídas em quase todos os modelos descritos. Atualmente, diversos sistemas computacionais usam modelos bicompartimentais, mesmo com apenas um dado de concentração de vancomicina (131).

1.4 Relações farmacocinético-farmacodinâmicas (PK/PD)

A análise PK/PD é postulada como a principal ferramenta para combater a resistência aos antibióticos através da otimização dos regimes posológicos destes fármacos aumentando o sucesso do tratamento e minimizando os seus efeitos adversos. A combinação da análise PK/PD com a modelação farmacocinética populacional apoia a prescrição de antibióticos na dose adequada, o que é ainda mais relevante em subpopulações especiais de doentes (doentes graves, idosos ou pediátricos) considerando as suas características fisiopatológicas específicas. Isso pode acontecer primeiro estabelecendo relações PK/PD de referência que fornecem orientações gerais para o tratamento de doenças infecciosas considerando a suscetibilidade do agente patogénico e, em segundo lugar, considerando as características individuais do paciente e ajustando a terapia antibiótica à sua situação clínica (132).

Vários estudos *in vitro* e em modelos animais mostraram que a taxa de mortalidade por agentes patogénicos parece depender principalmente do tempo em que a concentração

de vancomicina excede a CIM. Tal como já referido, vários autores relataram a razão AUC/CIM como o melhor preditor de eficácia nestes modelos experimentais (100, 133-136). Apesar de estudos sobre este tema em humanos serem raros, os valores de $AUC/CIM \geq 400$ parecem ser desejáveis (6, 137-143). Um consenso da *American Society of Health System Pharmacists* (ASPH) sugere também valores de $AUC/CIM \geq 400$ como a meta para a efetividade clínica da vancomicina (5).

Numa meta-análise de estudos de *coorte*, as taxas de mortalidade ($RR=0,47$, $IC_{95}=0,31-0,70$, $p<0,001$) e de falhas terapêuticas ($RR 0,39$, $IC_{95} 0,28 - 0,55$, $p=0,001$) foram menores nos grupos com AUC_{0-24}/CIM mais elevados (144).

Recentemente, um modelo matemático simplificado foi proposto para calcular a AUC_{24} da vancomicina, onde doses de 15-20 mg/kg e concentrações plasmáticas no vale ($C_{mín}$) de, no mínimo, 11 mg/L, permitem atingir valores da AUC_{24} de 400mg*h/L, mesmo com um Vd de 1 L/Kg. O objetivo de $AUC_{24}/CIM > 400$ pode ainda ser alcançada com CIM de 1,5 mg/L, utilizando doses ≥ 15 mg/Kg e valores de $C_{mín}$ de, no mínimo, 16 mg/L para doentes com $Vd \leq 0,7$ L/Kg (145).

A concentração plasmática mínima desejada de vancomicina deve ser mantida acima de 10 mg/L, para evitar o desenvolvimento de resistências. Por outro lado, concentrações mínimas > 20 mg/L não são recomendadas devido ao aumento do risco de nefrotoxicidade (39, 67, 143, 146). Em doentes com infeções graves causadas por MRSA, as directrizes clínicas internacionais sugerem $C_{mín}$ -alvo entre 15-20 mg/L de modo a melhorar a penetração tecidual e os resultados clínicos (5, 6). Para um agente patogénico com uma CIM de 1 mg/L, as $C_{mín}$ devem ser pelo menos 15 mg/L para gerar uma AUC/CIM alvo de 400. Em infeções não complicadas, são suficientes $C_{mín}$ de 10-15 mg/L (5).

Por oposição, as directrizes clínicas internacionais indicam que a monitorização das concentrações plasmáticas de vancomicina no pico (concentrações máximas, $C_{máx}$) não são recomendadas quer para fins de ajuste de dose quer como preditor de nefrotoxicidade (6, 9).

1.5 Monitorização Terapêutica de Fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring; TDM*)

1.5.1 Relevância da TDM

A monitorização terapêutica de fármacos (do inglês *Therapeutic Drug Monitoring; TDM*) é uma área de farmacocinética clínica que tem como objetivo primário a individualização posológica, com o objetivo de alcançar a máxima eficácia terapêutica com a mínima incidência de efeitos adversos nos doentes tratados (147).

De acordo com a *International Association of Drug Monitoring and Clinical Toxicology* (IATDMCT), TDM *a priori* consiste em “determinar o regime de dose inicial a ser dado a um paciente, com base no objetivo clínico esperado e nas relações PK/PD da população estabelecida. Essas relações ajudam a identificar sub-populações de doentes com diferentes requisitos posológicos, utilizando dados demográficos, achados clínicos, resultados de química clínica e/ou, quando apropriado, características farmacogenéticas. TDM *a posteriori* “inclui fases pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas”, cada uma com a mesma importância; baseia-se mais nas determinações específicas, precisas e oportunas das formas ativas e/ou tóxicas dos medicamentos em amostras biológicas colhidas nos momentos apropriados nos recipientes corretos (monitorização PK) ou pode empregar a medição de biomarcadores tais como: marcadores de efeito substitutos ou de resultados (monitorização PD), por exemplo, concentração de um composto endógeno, atividade enzimática ou expressão genética como complemento do monitorização PK ou como a principal ferramenta do TDM. Essa fase, requer ainda, a interpretação dos resultados, levando em consideração condições pré-analíticas, informações clínicas e a eficácia clínica do regime posológico atual. Isto pode envolver modelação PK/PD e pode potencialmente beneficiar das abordagens de PK/PD populacionais, possivelmente combinadas com técnicas de previsão farmacocinética individuais ou dados farmacogenéticos (148).

Para fármacos com margem terapêutica estreita, como é o caso da vancomicina, a dosificação é frequentemente baseada na medição das concentrações plasmáticas do fármaco, que se relacionam com o desfecho clínico. Existem vários procedimentos para prever o regime posológico necessário para alcançar as chamadas concentrações terapêuticas num indivíduo (procedimentos empíricos, nomogramas, métodos individualizados).

Pode-se tentar individualizar a dosagem de um fármaco estimando-se os parâmetros farmacocinéticos de um indivíduo. Para isso, é necessário conhecer alguns parâmetros farmacocinéticos da população (nomeadamente os que descrevem a relação típica entre a dose e as concentrações do fármaco) e também medir as concentrações plasmáticas do fármaco no indivíduo. Atualmente, existem diversos modelos farmacocinéticos populacionais para a vancomicina (149). A abordagem geral de Bayes (métodos Bayesianos) que é facilmente adaptada em vários programas computacionais, melhora a precisão das previsões de doses a serem administradas, utilizando-se dessas informações (150). Vários estudos referem que o uso de métodos Bayesianos é adequado para a estimativa posológica da vancomicina em diferentes populações (102, 151-155).

Um estudo avaliou 216 doentes hospitalizados com infeção, com idade acima de 60 anos, função renal normal e que receberam vancomicina endovenosa. Os doentes foram divididos em dois grupos, considerando as recomendações anteriores as directrizes clínicas

para a TDM para a vancomicina de 2009 (5): grupo 1 com objetivo de $C_{\text{mín}}$ 5-15mg/L (recomendações anteriores) e grupo 2 com o objetivo de $C_{\text{mín}}$ de 15-20mg/L (implantação das novas diretrizes clínicas). Os dois grupos não diferiram significativamente em relação à idade, peso, creatinina sérica (CrS) inicial, CLCr inicial, níveis mínimos preditivos, doses, concentrações plasmáticas do fármaco e razões AUC/CIM. $C_{\text{mín}}$ de 10-20 mg/L foram observadas em 32,4% e 52,8% e concentrações plasmáticas de vancomicina < 10 mg/L foram observadas em 45,4% e 29,6%, no grupo 1 e grupo 2, respetivamente. A nova diretriz clínica foi avaliada como sendo mais eficaz (156).

Devido à controvérsia sobre a necessidade de TDM para vancomicina, uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu um ensaio clínico randomizado e cinco estudos de *coorte*, comparou os resultados clínicos dos grupos que realizaram, ou não, TDM (grupos TDM e grupos não-TDM, respetivamente). Comparando com os grupos não-TDM, os grupos TDM tiveram taxas significativamente maiores de eficácia clínica (OR = 2,62, IC95 1,34 a 5,11; $p=0,005$) e diminuição das taxas de nefrotoxicidade (OR=0,25, IC95 0,13 a 0,48; $p<0,0001$) (47).

Num ensaio clínico prospetivo, randomizado, para avaliar a relação custo-efetividade da TDM da vancomicina em 70 doentes com neoplasias hematológicas, imunocomprometidos e com febre, foram comparados o grupo intervenção (grupo TDM; $n=37$) e grupo controlo (não-TDM; $n=33$). Os doentes do grupo TDM tiveram um acompanhamento de um farmacêutico clínico na análise das concentrações plasmáticas de vancomicina para a individualização do tratamento. Não se encontraram diferenças significativas entre os grupos TDM e não-TDM nos resultados avaliados, exceto na incidência de nefrotoxicidade (13,5% e 33,3% no grupo TDM e não-TDM, respetivamente). A análise de regressão logística confirmou que a TDM, por si só, reduziu a incidência de nefrotoxicidade nessa população. Este estudo associou ainda um custo evitado de 435 dólares a cada caso de nefrotoxicidade e por isso a TDM da vancomicina nesta população de elevado risco é considerado um procedimento custo-efetivo e que acrescenta benefícios clínicos reais para o tratamento de doentes com neoplasias hematológicas (157).

Um outro estudo retrospectivo, realizado no Japão, comparou a eficácia da prática da TDM da vancomicina em 184 doentes com infeção por MRSA. A incidência de nefrotoxicidade foi comparada entre doentes que receberam TDM (grupo TDM, $n=73$) e doentes que não receberam (grupo não-TDM, $n=111$). Os valores de CLCr diminuíram (diminuição de 0,3-0,5 mg/dl na creatinina sérica) após a terapia com vancomicina no grupo não-TDM (4,1% *vs.* 7,2%, respetivamente, $p < 0,05$) (158).

Town e colaboradores, realizaram uma revisão sistemática para avaliar a relação custo-efetividade da TDM. A TDM da vancomicina é custo-efetiva e recomendada em

populações de risco, em doentes oncológicos, internados em UCI e/ou tratados com outros fármacos nefrotóxicos estando associada a redução de nefrotoxicidade (159).

Num estudo de *coorte* prospetivo com 116 doentes adultos, realizado num hospital terciário de 1100 camas, a TDM de vancomicina foi associada a menos casos de insuficiência renal (7,0% no grupo TDM *vs.* 24,0% no grupo não-TDM, $p < 0,05$), sem comprometer a sua efetividade, provando ser uma ferramenta importante para ajudar a terapia dos doentes (160).

A análise de custo-efetividade da monitorização rotineira das concentrações plasmáticas de vancomicina em doentes de alto risco com neoplasias hematológicas (157) e doentes em internados em UCI, oncológicos ou recebendo outros fármacos nefrotóxicos, revelou que a TDM da vancomicina reduziu a incidência de nefrotoxicidade e foi considerada um procedimento custo-efetivo (45).

Traugott e colaboradores conduziram um estudo num hospital e avaliaram a adequação aos critérios da TDM de vancomicina, antes (grupo 1, $n=100$) e depois (grupo 2, $n=100$) da implementação de um sistema de prescrição informatizado (que emite mensagens de alerta com orientações aos prescritores quanto aos critérios adequados de TDM para a vancomicina). As requisições realizadas de modo apropriado para as determinações de vancomicina aumentaram significativamente após a aplicação do novo critério (de 58% *vs.* 68%, $p=0,02$). O maior efeito ocorreu com o nível de adequação dos primeiros pedidos (52% *vs.* 70% dos grupos pré- e pós-implementação, respetivamente; $p=0,01$). De notar que 55% dos valores inadequados das concentrações plasmáticas da vancomicina se deveram ao tempo errado da colheita das amostras (161).

Num estudo de revisão recente, Monteiro e colaboradores concluíram que a TDM da vancomicina apresenta um nível moderado de evidência e recomendações práticas com robustez em doentes neonatos, pediátricos e com insuficiência renal. Noutras subpopulações, que se sabe apresentarem farmacocinética alterada da vancomicina (por exemplo, doentes neurocirúrgicos, oncológicos e com fibrose quística), a evidência ainda é insuficiente pelo que estudos futuros são necessários para elucidar a relevância da TDM nessas populações (162).

1.5.2 Critérios para a TDM

Apesar da TDM ser frequentemente realizada durante a terapia com vancomicina, vários autores questionaram a necessidade deste processo para a vancomicina, especialmente em doentes sem infeções graves e com função renal normal (163, 164). No entanto, é consensual entre a maioria dos autores que a TDM da vancomicina é útil,

considerando que o fármaco tem um baixo índice terapêutico e potencial de causar efeitos adversos graves, como a ototoxicidade e nefrotoxicidade (160, 165).

Várias diretrizes clínicas internacionais tem recomendado a TDM da vancomicina (5, 6, 8, 9, 166-169). Um consenso foi alcançado, em 2009, recomendando a TDM de vancomicina para prevenir a nefrotoxicidade na terapia prolongada ou em doentes com função renal instável (5). No entanto, uma revisão sistemática recente (170) apontou que as diretrizes clínicas internacionais de TDM de vancomicina têm apenas qualidade moderada e devem ser reavaliadas e, se possível, melhoradas. De fato, estudos mostraram que as concentrações plasmáticas de vancomicina recomendadas raramente são atingidas (7).

As diretrizes clínicas internacionais estabelecem os seguintes critérios para a TDM de vancomicina: doentes com função renal instável e com terapia prolongada (>3-5 dias), que recebem doses de vancomicina mais elevadas e doentes com elevado risco de nefrotoxicidade (5, 6, 9, 171-174), em doentes submetidos a hemodiálise, obesos ou abaixo do peso e em doentes com condições fisiopatológicas especiais que podem causar flutuações no Vd (por exemplo, mulheres grávidas e doentes pediátricos). Além destes, doentes com tratamento prévio com vancomicina com duração superior a duas semanas também poderiam beneficiar com a realização de TDM da vancomicina (171).

1.5.3 Custos com a TDM

Uma revisão sistemática de estudos de custo-efetividade revelou que a TDM da vancomicina pode ser custo-efetiva, principalmente para populações com alto risco de desenvolver nefrotoxicidade, e também é justificada devido à preocupação com esse efeito adverso conduzir a falhas do tratamento, pela utilização de doses subterapêuticas de vancomicina (159).

A redução de \$435 por caso de nefrotoxicidade foi contabilizada com a prática da TDM em doentes com neoplasias malignas, demonstrando que a TDM para a vancomicina nesta população, de elevado risco, é um procedimento custo-efetivo (157).

Embora a TDM não seja custo-efetiva em todos os doentes, a TDM da vancomicina foi associada a uma redução de \$8363,00 (análise de sensibilidade \$4368,00–10,500) nos episódios de nefrotoxicidade prevenidos em doentes em unidade de cuidados intensivos, \$5000,00 (análise de sensibilidade \$1687,00–13,250,00) em doentes oncológicos e \$5564 (análise de sensibilidade \$2724,00–12,428,00) naqueles recebendo agentes nefrotóxicos em conjunto com a vancomicina (45).

Porém, não há consenso sobre o custo-efetividade na TDM da vancomicina. Um artigo de revisão concluiu que a TDM de vancomicina consome tempo e recursos e nem sempre é rentável (175). Num estudo retrospectivo em hospital de ensino nos EUA, o

doseamento dos níveis plasmáticos de vancomicina no vale (C_{mín}) tiveram um custo de \$117 por análise, com projeção de custos anuais de \$50,895 (considerando em média a realização de doseamento dos níveis séricos de vancomicina de 36,25/mês) e que esta prática não apresentou benefícios clínicos para os doentes avaliados. No entanto, os autores não desprezaram as variáveis inseridas no custo das análises (176).

Paladino e colaboradores aplicaram um questionário em vários hospitais norte-americanos para verificar a conduta prática na utilização de vancomicina. As concentrações plasmáticas de vancomicina foram monitorizadas em 95% dos doentes nos 22 hospitais avaliados. Os custos relatados pelos hospitais com o doseamento de vancomicina foram de \$50 ou mais em 43%, \$25 em 30% e \$10 ou menos em 27% dos hospitais. Quando somados a este valor os custos com a requisição, obtenção, preparação e processamento das amostras, tempo técnico e relatórios dos resultados, 74% dos entrevistados referiram custos de \$50 ou mais, 23% responderam \$25 e apenas 3% referiram \$10 ou menos. Os entrevistados estimaram que um dia de tratamento com vancomicina para um doente, custa em média \$68 (mediana, \$32; faixa, \$8 a \$343) naquelas instituições (177).

Por outro lado, quando não executada de maneira apropriada, a TDM da vancomicina pode resultar em aumento dos custos desnecessários ao sistema de saúde. Sheng e colaboradores, realizaram um estudo retrospectivo com informações dos doentes com idade ≥ 21 anos, que receberam doses $\geq 1g$ de vancomicina, num hospital de Singapura (178). Das concentrações de vancomicina recolhidas no vale, 61,5% (n=459) foram inadequadamente colhidas a tempos médios de 2,6 horas (IQR 1,1 a 4,3) antes da próxima dose programada. Os custos destas discrepâncias incorridas devido à interpretação e medição inadequadas após a descontinuação do tratamento com vancomicina foram de \$5506,0 e \$1780,0, respetivamente (178).

1.5.4 Administração e colheita de amostras

Os erros relacionados com a preparação de medicamentos intravenosos nos hospitais são um problema importante. Numa revisão sistemática, com a maioria dos estudos (88%) considerados com nível de evidência boa ou razoável, os tipos de erros relatados incluíram o uso de medicamentos errados (0% a 4,7%), uso da solução diluente errada (0% a 49,0%), rótulo errado (0% a 99,0%), dose errada (0% a 32,6%), concentração incorreta (0,3% a 88,6%), volume de diluente incorreto (0,06% a 49,0%) e técnica asséptica inadequada (0% a 92,7%) (179).

Erros de medicação associados à vancomicina, podem também comprometer o tratamento. Num estudo de intervenção com medidas educativas para a equipa de saúde, realizado num hospital de ensino de Dublin, os autores observaram, em três momentos, o

processo de administração de vancomicina. As doses de vancomicina prescritas não foram administradas em 28% (282/1007), 22% (254/1161) e 22% (170/782) na primeira, segunda e terceira auditoria, respetivamente. Ocorreu uma redução no número total de doses administradas de forma incorreta, na terceira auditoria (10%: 78/782) em comparação com a primeira auditoria (16%: 161/1007), $p < 0,01$ (180).

Um estudo de *coorte* retrospectivo, avaliou a adequação das colheitas das amostras de sangue para determinação das concentrações plasmáticas de vancomicina, antes e após a realização de medidas educativas direcionadas à equipe de saúde. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis plasmáticos de vancomicina no vale quando as amostras foram recolhidas: 30 (40% vs. 42%, $p = 0,72$), 60 (57% vs. 63%, $p = 0,35$) ou 75 (60% vs. 68%, $p = 0,22$) minutos antes do momento programado para a administração da próxima dose. Além disso, a percentagem de amostras sanguíneas, recolhidas com as análises matinais para determinação das C_{min} aumentaram significativamente (14% vs. 87%, $p < 0,001$). A educação da equipa de saúde e a harmonização/padronização dos tempos de colheita de amostras para as determinações dos níveis plasmáticos de vancomicina com os tempos de recolha para as análises clínicas matinais não afetou a percentagem de recolha adequadamente realizadas para a determinação de níveis de vancomicina no vale (181).

No Brasil, num estudo transversal realizado num hospital de ensino, foram observadas 143 administrações de vancomicina, sendo 81% (116/143) realizadas incorretamente e 268 erros foram encontrados nesse processo. Os erros foram classificados de acordo com a ASPH (1993) e dose incorreta (74/143, 52% de administrações e 74/268, 28% de erros), velocidade de perfusão incorreta (53 + 27) / 143, 56% de administrações e 80/268, 30% de erros), preparação incorreta das doses 43/143, 34% das administrações e 48/268, 18% dos erros e técnica inadequada de administração 45+21/143 das administrações e 66/268, 25 % dos erros. Os erros relacionados com a perfusão (80), tempo inferior a 50 minutos e superior a 70 minutos, foram observados em 66% ($n=53$) e 34% ($n=27$) das situações encontradas respetivamente (182).

Outro estudo brasileiro, observacional prospetivo, realizado num hospital de ensino, com 83 doentes, revelou que em 36,1% dos doentes as concentrações plasmáticas de vancomicina na primeira avaliação estavam elevados e, preocupantemente, em 42,2% dos doentes encontrava-se abaixo dos alvos considerados eficazes. Além disso, estes níveis mantiveram-se inadequados nas determinações seguintes (183). A implementação num outro hospital de ensino brasileiro de um nomograma de equações PK para ajuste de doses de vancomicina no sistema de prescrição eletrónica permitiu, de acordo com os autores, uma maior intervenção no atendimento ao doente, com impacto no ajuste de dose de vancomicina, mostrando-se uma ferramenta tecnológica robusta na programa de uso racional de antibióticos (184).

1.6 Metodologias de TDM

Os métodos para TDM da vancomicina podem ser classificados em quatro categorias: uso de concentrações mínimas empíricas; análise de regressão linear individual, métodos populacionais e procedimentos de estimação Bayesiana.

Apesar da facilidade e baixo custo relacionados com o uso das concentrações mínimas e métodos populacionais empíricos, a mesma população pode ter diferenças importantes nos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina e, portanto, um único modelo não pode ser usado para todas as populações.

Os métodos bayesianos, apesar dos custos adicionais (dados populacionais e ferramentas computacionais), fornecem determinações mais precisas dos parâmetros farmacocinéticos e os métodos bayesianos, especificamente, permitem com uma única concentração de fármaco e a otimização/refinamento de dados farmacocinéticos de doentes anteriores, a determinação do regime posológico subsequente.

Alguns autores recomendam o uso de *softwares* utilizando procedimentos de estimação bayesiana, já que estes foram capazes de atingir as concentrações-alvo recomendadas de vancomicina numa percentagem maior de doentes, quando comparados com os métodos de concentrações empíricas mínimas e os métodos populacionais.

Os cálculos usando métodos bayesianos são atualmente considerados o *gold standard* para esta individualização, mas requerem ferramentas computacionais para apoiar sua implementação na prática clínica. Atualmente, existem vários desses programas, com recursos específicos, disponíveis para apoiar a decisão clínica. A TDM assistida por computador (*softwares* apropriados) está ganhando cada vez mais interesse e deve melhorar ainda mais, especialmente em termos de interfaces de sistemas de informação, facilidade de uso, armazenamento de dados e geração de relatórios (185).

Neely e colaboradores avaliaram três estudos independentes sobre o uso de vancomicina e encontraram que o ajuste da dose de vancomicina com base em $C_{mín}$ sem uma ferramenta Bayesiana resulta em inadequada obtenção de exposições seguras e eficazes da vancomicina no plasma e ainda, os adultos podem ter uma AUC adequada de vancomicina com uma $C_{mín} < 15$ mg/L (186).

1.7 Contextualização

Diante do exposto, apesar do incipiente aparecimento de estirpes resistentes à vancomicina em diversos hospitais no mundo, a vancomicina continua sendo o antimicrobiano de escolha em infeções por micro-organismos Gram-positivos, possui custo acessível e perfil de segurança adequado quando implementada a TDM.

Apesar dos relatos acima sobre a ocorrência de estirpes resistentes à vancomicina, tanto na comunidade como em hospitais a adoção de protocolos clínicos de acordo com diretrizes clínicas internacionais que restringem o seu uso e recomendam a monitorização e ajuste das concentrações plasmáticas, permitiu que a vancomicina continuasse a ser uma terapia alternativa importante no controlo de infeções graves causadas por microrganismos Gram-positivos (5, 6, 8, 9).

Para fins de determinação das concentrações plasmáticas de vancomicina, devido às suas características clínicas e farmacocinéticas (163), devem ser utilizadas as $C_{mín}$, uma vez que a sua dosificação apresenta maior precisão e aplicação prática. As amostras para determinação destes valores devem ser obtidas após o estado estacionário (SS) (exemplo: imediatamente antes da administração da quarta dose) (5).

Todas as metodologias de TDM apresentadas na revisão atual refletem a diversidade e a variabilidade de fatores que afetam os procedimentos de TDM e a farmacocinética da vancomicina. Poucas destas metodologias foram avaliadas em termos de melhorias clínicas significativas. Para superar essas limitações, é crucial definir uma metodologia de TDM e então aplicá-la e, mais importante, validá-la, em ambiente clínico, realizando avaliações de impacto económico e clínico.

Mesmo considerando a relevância da TDM, a sua implementação requer mudanças de conduta nos processos hospitalares que, se não observados, podem refletir-se no comprometimento da sua efetividade. Neste contexto, vários estudos apontam o facto que a recolha das amostras para o doseamento da vancomicina no plasma não ocorrerem no momento preconizado e sugerem a adoção de medidas de educação profissional para minimizar este problema e promover a segurança nos processos quanto ao uso seguro dos medicamentos (187-189). Ações educativas realizadas por farmacêuticos, resultaram na redução do número de doses sub-terapêuticas e de doses potencialmente tóxicas de vancomicina, melhorando a adesão às diretrizes clínicas de tratamento, resultando numa maior eficácia clínica e menores taxas de resistência à vancomicina (190).

No Brasil, existem aproximadamente 7000 hospitais com diversas complexidades no atendimento (191) e a TDM não está estabelecida na maioria destas instituições hospitalares (192, 193) Esta situação relaciona-se com a ausência de conhecimento da equipe de saúde sobre o tema, a ausência de infra-estruturas e/ou recursos humanos e tecnológicos para a sua implementação. Cabe ainda ressaltar a barreira educacional uma vez que a farmacocinética clínica normalmente não faz parte dos currículos do curso de farmácia e medicina no país.

O Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) é um hospital de ensino do sul do Brasil com aproximadamente 800 camas e atendimento de alta complexidade (www.hsvp.com.br). No HSVP os protocolos para o uso clínico de vancomicina e para a

determinação de concentrações plasmáticas de vancomicina existem desde 2012. No entanto, assim como em vários outros hospitais do país, algumas dificuldades limitam a prática de TDM da vancomicina.

2 OBJETIVOS

Esta tese pretende cumprir o objetivo geral e os específicos a seguir definidos:

2.1 Objetivo geral

Análise do impacto dos protocolos de monitorização terapêutica de vancomicina nos resultados clínicos dos doentes e contributos para a sua melhoria num hospital brasileiro.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar retrospectivamente o impacto clínico (efetividade e toxicidade) de uma metodologia em utilização no HSVP de monitorização terapêutica de vancomicina, comparando com as recomendações de consensos internacionais.

Identificar fragilidades nos aspetos metodológicos e oportunidades de melhoria na monitorização terapêutica de vancomicina.

Implementar ações que contribuam para a melhoria dos protocolos de monitorização terapêutica de vancomina no HSVP.

3 VISÃO GLOBAL DA TESE

Os estudos conducentes a esta tese podem representar-se em três fases distintas apresentadas na Figura 2.

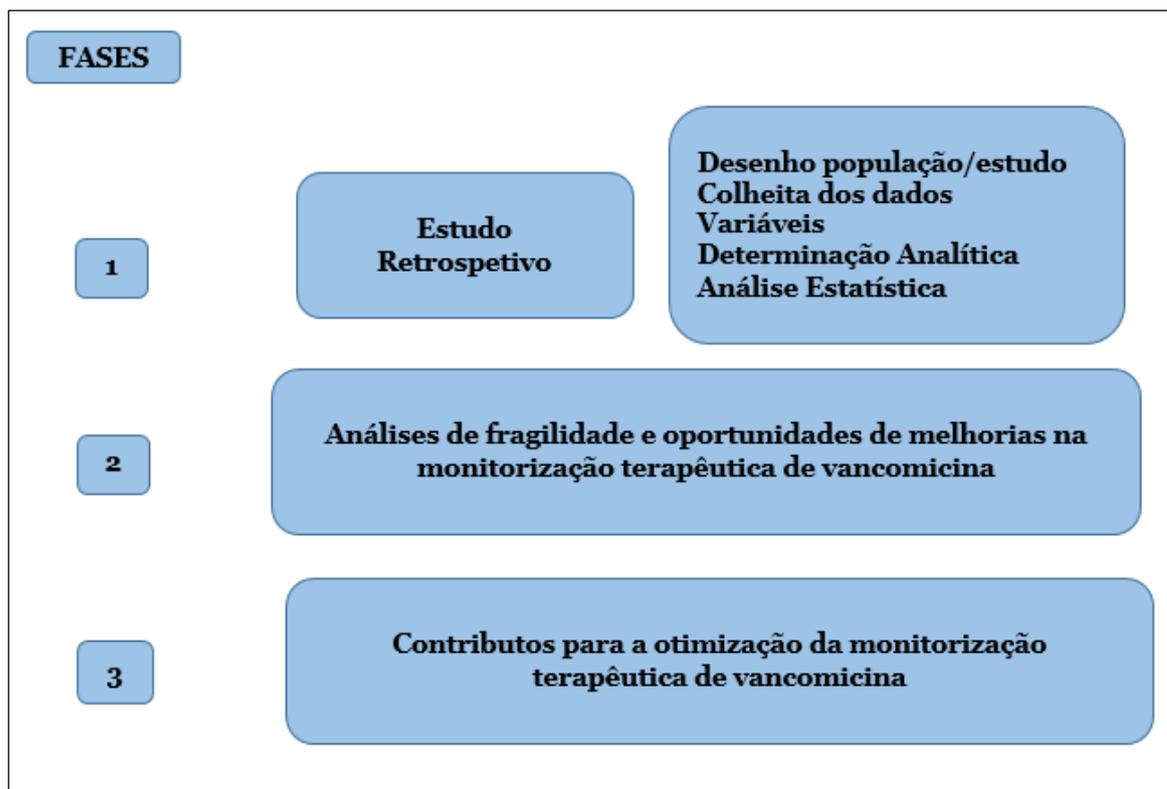


Figura 2 - Representação esquemática das diferentes fases desenvolvidas nesta tese.

A Fase 1 (apresentada no Capítulo II) corresponde a uma análise retrospectiva de um conjunto de doentes que fizeram terapia com vancomicina e que foram sujeitos (ou não) à monitorização terapêutica da vancomicina segundo o protocolo pré-definido no HSPV. Na Fase 1 pretende-se concretizar o objetivo específico 1.

As Fases 2 e 3 (apresentadas no Capítulo III) correspondem à análise de fragilidades reveladas no estudo da fase 1, relacionadas com a monitorização terapêutica da vancomicina e identificação de oportunidades de otimização do protocolo pré-existente e dos contributos para melhoria, correspondendo à concretização dos objetivos específicos 2 e 3.

Os protocolos dos estudos cumprem os critérios de investigação com seres humanos, de acordo com a Declaração de Helsínquia e obtiveram aprovação pela Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo (parecer nº1.043.203/2015) (Anexo I).

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin revisited - 60 years later. *Front Public Health*. 2014;2:217.
2. Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S5-12.
3. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(5):1303-4.

4. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;25(4):433-7.
5. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* 2009;66(1):82-98.
6. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):285-92.
7. Ye ZK, Li C, Zhai SD. Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(6):e99044.
8. Ye ZK, Chen YL, Chen K, Zhang XL, Du GH, He B, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(11):3020-5.
9. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy.* 2013;19(3):365-80.
10. Sousa JCF, Peixe LV, Ferreira H, Pinto ME, Nascimento MSJ, Sousa MI, et al. Antimicrobianos. In: Ferreira WFC, Sousa JCF, editors. *Microbiologia. I.* Portugal: Lidel; 1998. p. 271-84.
11. Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, Leibovici L, Yahav D. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2015;21(7):665-73.
12. Liu LG, Zhu YL, Hu LF, Cheng J, Ye Y, Li JB. Comparative study of the mutant prevention concentrations of vancomycin alone and in combination with levofloxacin, rifampicin and fosfomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *J Antibiot (Tokyo).* 2013;66(12):709-12.
13. Gold HS. Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis.* 2001;33(2):210-9.

14. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of Antibiotics on Nosocomial Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46(6):1619-28.
15. Moellering RC, Jr. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 1998;26(5):1196-9.
16. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* pathogenesis. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2014;1106:17-31.
17. Luther MK, Mermel LA, LaPlante KL. Comparison of telavancin and vancomycin lock solutions in eradication of biofilm-producing staphylococci and enterococci from central venous catheters. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2016;73(5):315-21.
18. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(9):Cdo04610.
19. Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, Liu X. Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0137252.
20. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;3:Cdo04610.
21. Tan TL, Springer BD, Ruder JA, Ruffolo MR, Chen AF. Is Vancomycin-only Prophylaxis for Patients With Penicillin Allergy Associated With Increased Risk of Infection After Arthroplasty? *Clinical orthopaedics and related research*. 2016;474(7):1601-6.
22. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(1):17-24.
23. Giuliano C, Haase KK, Hall R. Use of vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(1):95-106.
24. Rodvold KA, McConeghy KW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* therapy: past, present, and future. *Clin Infect Dis*. 2014;58 Suppl 1:S20-7.
25. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med*. 2000;342(10):710-21.
26. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet*. 1997;350(9092):1670-3.

27. Appelbaum PC. MRSA--the tip of the iceberg. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006;12 Suppl 2:3-10.
28. Lin CY, Wang JH, Lin KH, Ho YL, Ho CM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in Taiwan. *Tzu-Chi medical journal*. 2018;30(3):135-40.
29. Friaes A, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramirez M, Melo-Cristino J. Epidemiological survey of the first case of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Europe. *Epidemiology and infection*. 2015;143(4):745-8.
30. Rengaraj R, Mariappan S, Sekar U, Kamalanadhan A. Detection of Vancomycin Resistance among *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2016;10(2):Dc04-6.
31. da Costa TM, Morgado PG, Cavalcante FS, Damasco AP, Nouer SA, Dos Santos KR. Clinical and Microbiological Characteristics of Heteroresistant and Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* from Bloodstream Infections in a Brazilian Teaching Hospital. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160506.
32. Panesso D, Planet PJ, Diaz L, Hugonnet JE, Tran TT, Narechania A, et al. Methicillin-Susceptible, Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Brazil. *Emerging infectious diseases*. 2015;21(10):1844-8.
33. Rossi F, Diaz L, Wollam A, Panesso D, Zhou Y, Rincon S, et al. Transferable vancomycin resistance in a community-associated MRSA lineage. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1524-31.
34. Zhang S, Sun X, Chang W, Dai Y, Ma X. Systematic Review and Meta-Analysis of the Epidemiology of Vancomycin-Intermediate and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Isolates. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136082.
35. Appelbaum PC. Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007;45 Suppl 3:S165-70.
36. Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S13-24.
37. Sakoulas G, Moellering RC, Jr. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 5:S360-7.
38. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol*. 2006;44(11):3883-6.

39. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Archives of internal medicine*. 2006;166(19):2138-44.
40. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):193-200.
41. Diaz R, Ramalheira E, Afreixo V, Gago B. Evaluation of vancomycin MIC creep in *Staphylococcus aureus*. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2017;10:281-4.
42. Diaz R, Afreixo V, Ramalheira E, Rodrigues C, Gago B. Evaluation of vancomycin MIC creep in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections-a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018;24(2):97-104.
43. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [Internet]. CLSI. 2015.
44. Testing ECoAS. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameter.; (7.1). Available from: www.eucast.org.
45. Darko W, Medicis JJ, Smith A, Guharoy R, Lehmann DE. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy*. 2003;23(5):643-50.
46. Bruniera FR, Ferreira FM, Savioli LR, Bacci MR, Feder D, da Luz Goncalves Pedreira M, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2015;19(4):694-700.
47. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e77169.
48. Mandell GL BJ DRM, Douglas, and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed ed. Philadelphia2010.
49. Wazny LD, Daghigh B. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. *Ann Pharmacother*. 2001;35(11):1458-64.
50. Minhas JS, Wickner PG, Long AA, Banerji A, Blumenthal KG. Immune-mediated reactions to vancomycin: A systematic case review and analysis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2016;116(6):544-53.
51. Dellavalle RP, Burch JM, Tayal S, Golitz LE, Fitzpatrick JE, Walsh P. Vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(5 Suppl):S56-7.
52. Myers AL, Gaedigk A, Dai H, James LP, Jones BL, Neville KA. Defining risk factors for red man syndrome in children and adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(5):464-8.

53. Healy DP, Sahai JV, Fuller SH, Polk RE. Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(4):550-4.
54. TJ M, RA W. Red Man Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.; 2018.
55. Polk RE, Healy DP, Schwartz LB, Rock DT, Garson ML, Roller K. Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release. *The Journal of infectious diseases.* 1988;157(3):502-7.
56. Renz CL, Thurn JD, Finn HA, Lynch JP, Moss J. Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit Care Med.* 1999;27(9):1732-7.
57. Nagahama Y, VanBeek MJ, Greenlee JDW. Red man syndrome caused by vancomycin powder. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2018;50:149-50.
58. Lestner JM, Hill LF, Heath PT, Sharland M. Vancomycin toxicity in neonates: a review of the evidence. *Current opinion in infectious diseases.* 2016;29(3):237-47.
59. Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Medical toxicology and adverse drug experience.* 1988;3(5):376-86.
60. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(2):483-6.
61. Pettit NN, DePestel DD, Fohl AL, Eyler R, Carver PL. Risk factors for systemic vancomycin exposure following administration of oral vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Pharmacotherapy.* 2015;35(2):119-26.
62. Gomceli U, Vangala S, Zeana C, Kelly PJ, Singh M. An Unusual Case of Ototoxicity with Use of Oral Vancomycin. *Case reports in infectious diseases.* 2018;2018:2980913.
63. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *American family physician.* 2008;78(6):743-50.
64. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(9):1243-55.
65. Carreno JJ, Jaworski A, Kenney RM, Davis SL. Comparative Incidence of Nephrotoxicity by Age Group among Adult Patients Receiving Vancomycin. *Infect Dis Ther.* 2013;2(2):201-8.
66. Meaney CJ, Hynicka LM, Tsoukleris MG. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors. *Pharmacotherapy.* 2014;34(7):653-61.
67. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):459-69.

68. Fusco S, Garasto S, Corsonello A, Vena S, Mari V, Gareri P, et al. Medication-Induced Nephrotoxicity in Older Patients. *Current drug metabolism*. 2016;17(6):608-25.
69. Zamoner W, Prado IRS, Balbi AL, Ponce D. Vancomycin Dosing, Monitoring and Toxicity: Critical review of the clinical practice. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2019.
70. Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review. *Journal of pharmacy practice*. 2014;27(6):545-53.
71. Barcelo-Vidal J, Rodriguez-Garcia E, Grau S. Extremely high levels of vancomycin can cause severe renal toxicity. *Infection and drug resistance*. 2018;11:1027-30.
72. Cano EL, Haque NZ, Welch VL, Cely CM, Peyrani P, Scerpella EG, et al. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clin Ther*. 2012;34(1):149-57.
73. Choi YC, Saw S, Soliman D, Bingham AL, Pontiggia L, Hunter K, et al. Intravenous Vancomycin Associated With the Development of Nephrotoxicity in Patients With Class III Obesity. *Ann Pharmacother*. 2017;51(11):937-44.
74. Chuma M, Makishima M, Imai T, Tochikura N, Suzuki S, Kuwana T, et al. Relationship Between Initial Vancomycin Trough Levels and Early-Onset Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Critically Ill Patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2018;40(1):109-14.
75. Minejima E, Choi J, Beringer P, Lou M, Tse E, Wong-Beringer A. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3278-83.
76. Sutton JD, Mynatt RP, Kaye KS, Murray KP, Rybak MJ, Pogue JM. Nephrotoxicity comparison of two commercially available generic vancomycin products. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5470-4.
77. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1330-6.
78. Hermsen ED, Hanson M, Sankaranarayanan J, Stoner JA, Florescu MC, Rupp ME. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. *Expert opinion on drug safety*. 2010;9(1):9-14.
79. Hanine Mansour, Jeffrey a Bush, Michael Brito, Paul Novotny, Cale Courtney, Jordan Mustonen, et al. The effect of vancomycin doses greater than 2 grams on serum creatinine and vancomycin trough levels. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014;6(8).

80. Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *The Netherlands journal of medicine*. 2011;69(9):379-83.
81. Watkins RR, Deresinski S. Increasing Evidence of the Nephrotoxicity of Piperacillin/Tazobactam and Vancomycin Combination Therapy-What Is the Clinician to Do? *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2137-43.
82. Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu AS. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2016;11(12):2132-40.
83. Black E, Lau TT, Ensom MH. Vancomycin-induced neutropenia: is it dose- or duration-related? *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):629-38.
84. Mohammadi M, Jahangard-Rafsanjani Z, Sarayani A, Hadjibabaei M, Taghizadeh-Ghehi M. Vancomycin-Induced Thrombocytopenia: A Narrative Review. *Drug safety*. 2017;40(1):49-59.
85. Gupta S, Sharma S, Menon N, Ahuja S, Dahdouh M. Case report of vancomycin-induced pancytopenia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2016;49(2):258-9.
86. Winter ME. *Basic Clinical Pharmacokinetics*. Wilkins LW, editor 2004. 511 p.
87. Golper TA, Noonan HM, Elzinga L, Gilbert D, Brummett R, Anderson JL, et al. Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and nonrenal clearances in normal human subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;43(5):565-70.
88. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32(6):848-52.
89. Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T, Thalhammer F, Ehrlich M, Vukovich T, et al. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(4):1372-5.
90. Vardakas KZ, Mavros MN, Roussos N, Falagas ME. Meta-analysis of randomized controlled trials of vancomycin for the treatment of patients with gram-positive infections: focus on the study design. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(4):349-63.
91. Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(1):1-13.
92. Ackerman BH, Taylor EH, Olsen KM, Abdel-Malak W, Pappas AA. Vancomycin serum protein binding determination by ultrafiltration. *Drug intelligence & clinical pharmacy*. 1988;22(4):300-3.
93. Albrecht LM, Rybak MJ, Warbasse LH, Edwards DJ. Vancomycin protein binding in patients with infections caused by *Staphylococcus aureus*. *DICP : the annals of pharmacotherapy*. 1991;25(7-8):713-5.

94. Bauer LA. Applied Clinical Pharmacokinetics 2001. 842 p.
95. Krogstad DJ, Moellering RC, Jr., Greenblatt DJ. Single-dose kinetics of intravenous vancomycin. *Journal of clinical pharmacology*. 1980;20(4 Pt 1):197-201.
96. del Mar Fernandez de Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV, Dominguez-Gil A, Sanchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive care medicine*. 2007;33(2):279-85.
97. Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. 12 ed 2012. 2112 p.
98. Martin JH, Saleem M, Looke D. Therapeutic drug monitoring to adjust dosing in morbid obesity - a new use for an old methodology. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):685-90.
99. Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(6):1305-10.
100. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S35-9.
101. Brasi. Lei Nº 10.741 de 01 de outubro de 2003, que aprova o estatuto do idoso e da outras providências. Brasília,; 2004.
102. Guay DR, Vance-Bryan K, Gilliland S, Rodvold K, Rotschafer J. Comparison of vancomycin pharmacokinetics in hospitalized elderly and young patients using a Bayesian forecaster. *Journal of clinical pharmacology*. 1993;33(10):918-22.
103. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Current medicinal chemistry*. 2010;17(6):571-84.
104. Bourguignon L, Cazaubon Y, Debeurme G, Loue C, Ducher M, Goutelle S. Pharmacokinetics of Vancomycin in Elderly Patients Aged over 80 Years. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4563-7.
105. Ji XW, Ji SM, He XR, Zhu X, Chen R, Lu W. Influences of renal function descriptors on population pharmacokinetic modeling of vancomycin in Chinese adult patients. *Acta pharmacologica Sinica*. 2018;39(2):286-93.
106. Mizokami F, Shibasaki M, Yoshizue Y, Noro T, Mizuno T, Furuta K. Pharmacodynamics of vancomycin in elderly patients aged 75 years or older with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired pneumonia. *Clinical interventions in aging*. 2013;8:1015-21.
107. Reed MD, Kliegman RM, Weiner JS, Huang M, Yamashita TS, Blumer JL. The clinical pharmacology of vancomycin in seriously ill preterm infants. *Pediatric research*. 1987;22(3):360-3.

108. Asbury WH, Darsey EH, Rose WB, Murphy JE, Buffington DE, Capers CC. Vancomycin pharmacokinetics in neonates and infants: a retrospective evaluation. *Ann Pharmacother.* 1993;27(4):490-6.
109. Machado JK, Feferbaum R, Kobayashi CE, Sanches C, Santos SR. Vancomycin pharmacokinetics in preterm infants. *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* 2007;62(4):405-10.
110. Pacifici GM, Allegaert K. Clinical pharmacokinetics of vancomycin in the neonate: a review. *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* 2012;67(7):831-7.
111. Jacqz-Aigrain E, Leroux S, Zhao W, van den Anker JN, Sharland M. How to use vancomycin optimally in neonates: remaining questions. *Expert review of clinical pharmacology.* 2015;8(5):635-48.
112. Seay RE, Brundage RC, Jensen PD, Schilling CG, Edgren BE. Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56(2):169-75.
113. Marsot A, Vialet R, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin: Predictive Performance of a Population Pharmacokinetic Model and Optimal Dose in Neonates and Young Infants. *Clinical pharmacology in drug development.* 2012;1(4):144-51.
114. Padari H, Oselin K, Tasa T, Metsvaht T, Loivukene K, Lutsar I. Coagulase negative staphylococcal sepsis in neonates: do we need to adapt vancomycin dose or target? *BMC pediatrics.* 2016;16(1):206.
115. Le J, Bradley JS. Optimizing Antibiotic Drug Therapy in Pediatrics: Current State and Future Needs. *Journal of clinical pharmacology.* 2018;58 Suppl 10:S108-s22.
116. Zhao W, Kaguelidou F, Biran V, Zhang D, Allegaert K, Capparelli EV, et al. External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models of Vancomycin in Neonates: The transferability of published models to different clinical settings. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):1068-80.
117. da Silva Alves GC, da Silva SD, Frade VP, Rodrigues D, Baldoni AO, de Castro WV, et al. Determining the optimal vancomycin daily dose for pediatrics: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(11):1341-53.
118. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO, Jr. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;21(4):575-80.
119. Bauer LA, Black DJ, Lill JS. Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(8):621-5.
120. Ducharme MP, Slaughter RL, Edwards DJ. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. *Therapeutic drug monitoring.* 1994;16(5):513-8.
121. Reynolds DC, Waite LH, Alexander DP, DeRyke CA. Performance of a vancomycin dosage regimen developed for obese patients. *American journal of health-system pharmacy*

- : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2012;69(11):944-50.
122. Adane ED, Herald M, Koura F. Pharmacokinetics of vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy*. 2015;35(2):127-39.
123. Heble DE, Jr., McPherson C, Nelson MP, Hunstad DA. Vancomycin trough concentrations in overweight or obese pediatric patients. *Pharmacotherapy*. 2013;33(12):1273-7.
124. Pai MP, Hong J, Krop L. Peak Measurement for Vancomycin AUC Estimation in Obese Adults Improves Precision and Lowers Bias. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(4).
125. Boucher BA, Kuhl DA, Hickerson WL. Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injury. *Clin Infect Dis*. 1992;14(2):458-63.
126. Steele AN, Grimsrud KN, Sen S, Palmieri TL, Greenhalgh DG, Tran NK. Gap analysis of pharmacokinetics and pharmacodynamics in burn patients: a review. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*. 2015;36(3):e194-211.
127. Rybak MJ, Albrecht LM, Berman JR, Warbasse LH, Svensson CK. Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(5):792-5.
128. Dolton M, Xu H, Cheong E, Maitz P, Kennedy P, Gottlieb T, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2010;36(4):469-76.
129. Gomez DS, Campos EV, de Azevedo RP, Silva JM, Jr., Ferreira MC, Sanches-Giraud C, et al. Individualised vancomycin doses for paediatric burn patients to achieve PK/PD targets. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*. 2013;39(3):445-50.
130. Carter BL, Damer KM, Walroth TA, Buening NR, Foster DR, Sood R. A Systematic Review of Vancomycin Dosing and Monitoring in Burn Patients. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*. 2015;36(6):641-50.
131. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:50-7.
132. Asin-Prieto E, Rodriguez-Gascon A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2015;21(5):319-29.

133. Ramos-Martin V, Johnson A, Livermore J, McEntee L, Goodwin J, Whalley S, et al. Pharmacodynamics of vancomycin for CoNS infection: experimental basis for optimal use of vancomycin in neonates. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(4):992-1002.
134. Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *American journal of infection control.* 2006;34(5 Suppl 1):S38-45; discussion S64-73.
135. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998;26(1):1-10; quiz 1-2.
136. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infectious disease clinics of North America.* 2009;23(4):791-815, vii.
137. Bel Kamel A, Bourguignon L, Marcos M, Ducher M, Goutelle S. Is Trough Concentration of Vancomycin Predictive of the Area Under the Curve? A Clinical Study in Elderly Patients. *Therapeutic drug monitoring.* 2017;39(1):83-7.
138. Lanke S, Yu T, Rower JE, Balch AH, Korgenski EK, Sherwin CM. AUC-Guided Vancomycin Dosing in Adolescent Patients With Suspected Sepsis. *Journal of clinical pharmacology.* 2017;57(1):77-84.
139. Patel K, Crumby AS, Maples HD. Balancing vancomycin efficacy and nephrotoxicity: should we be aiming for trough or AUC/MIC? *Paediatric drugs.* 2015;17(2):97-103.
140. Mangin O, Urien S, Mainardi JL, Fagon JY, Faisy C. Vancomycin pharmacokinetic and pharmacodynamic models for critically ill patients with post-sternotomy mediastinitis. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(9):849-61.
141. 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(13):925-42.
142. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, et al. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1654-63.
143. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis.* 2011;52(8):975-81.
144. Men P, Li HB, Zhai SD, Zhao RS. Association between the AUC₀₋₂₄/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146224.
145. Lewis P. Vancomycin Area Under the Curve Simplified. *Therapeutic drug monitoring.* 2018;40(3):377-80.
146. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49(4):507-14.

147. Suthakaran C, Adithan C. Therapeutic drug monitoring – concepts, methodology, clinical applications and limitations. In: Health Administrator. Vol: XIX. 22-26.
148. IATDMCT. International Drug Monitoring and Clinical Toxicology .Definitions of TDM & CT 2018 [30 April 2018].
149. van der Meer AF, Touw DJ, Marcus MA, Neef C, Proost JH. Influence of erroneous patient records on population pharmacokinetic modeling and individual bayesian estimation. Therapeutic drug monitoring. 2012;34(5):526-34.
150. Sheiner LB, Beal SL. Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods. Journal of pharmaceutical sciences. 1982;71(12):1344-8.
151. Tasa T, Metsvaht T, Kalamees R, Vilo J, Lutsar I. DosOpt: A Tool for Personalized Bayesian Dose Adjustment of Vancomycin in Neonates. Therapeutic drug monitoring. 2017;39(6):604-13.
152. Sansot C, Kalbacher E, Lemoine S, Bourguignon L, Fauvel JP, Ducher M. A Bayesian Model to Describe Factors Influencing Trough Levels of Vancomycin in Hemodialysis Patients. Nephron. 2015;131(2):131-7.
153. Le J, Ngu B, Bradley JS, Murray W, Nguyen A, Nguyen L, et al. Vancomycin monitoring in children using bayesian estimation. Therapeutic drug monitoring. 2014;36(4):510-8.
154. Carreno JJ, Lomaestro B, Tietjan J, Lodise TP. Pilot Study of a Bayesian Approach To Estimate Vancomycin Exposure in Obese Patients with Limited Pharmacokinetic Sampling. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(5).
155. Hahn A, Frenck RW, Jr., Zou Y, Vinks AA. Validation of a pediatric population pharmacokinetic model for vancomycin. Therapeutic drug monitoring. 2015;37(3):413-6.
156. Oh SJ, Hong KS, Lee EJ, Choi HJ, Kong KA, Lee M, et al. Assessment of therapeutic drug monitoring of vancomycin in elderly patients according to new guidelines. Ann Lab Med. 2014;34(1):1-6.
157. Fernandez de Gatta MD, Calvo MV, Hernandez JM, Caballero D, San Miguel JF, Dominguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. Clin Pharmacol Ther. 1996;60(3):332-40.
158. Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. Biological & pharmaceutical bulletin. 2003;26(6):876-9.
159. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. Therapeutic drug monitoring. 2005;27(1):10-7.

160. Welty TE, Copa AK. Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care. *Ann Pharmacother.* 1994;28(12):1335-9.
161. Traugott KA, Maxwell PR, Green K, Frei C, Lewis JS, 2nd. Effects of therapeutic drug monitoring criteria in a computerized prescriber-order-entry system on the appropriateness of vancomycin level orders. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* 2011;68(4):347-52.
162. Monteiro JF, Hahn SR, Goncalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6(4):e00420.
163. Freeman CD, Quintiliani R, Nightingale CH. Vancomycin therapeutic drug monitoring: is it necessary? *Ann Pharmacother.* 1993;27(5):594-8.
164. Saunders NJ. Why monitor peak vancomycin concentrations? *Lancet.* 1994;344(8939-8940):1748-50.
165. Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52 Suppl 1:35s-43s.
166. Lomaestro BM. Vancomycin dosing and monitoring 2 years after the guidelines. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(6):657-67.
167. Swartling M, Gupta R, Dudas V, Guglielmo BJ. Short term impact of guidelines on vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring. *International journal of clinical pharmacy.* 2012;34(2):282-5.
168. Vandecasteele SJ, De Vriese AS, Tacconelli E. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in clinical practice: evidence and uncertainties. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(4):743-8.
169. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, 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 Pharmacists. *Clin Infect Dis.* 2009;49(3):325-7.
170. Ye Z-K, Li C, Zhai S-D. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. *PLOS ONE.* 2014;9(6):e99044.
171. Alberta Health and Services. Vancomycin Monitoring and Dosing Guideline: Canada; 2011.
172. de Lemos J, Lau T, Legal M. Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Vancouver Coastal Health & Providence Health Care Regional Guideline 2011. p. http://www.vhpharmsci.com/Resources/Pocket/Vancomycin%20Regional%Guidelines%_7SEP11_%2ofinal.pdf.

173. Ye ZK, Chen YL, Chen K, Zhang XL, Du GH, He B, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(11):3020-5.
174. Bangbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism.* 2016;7(3):136-47.
175. Jeffres MN. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs.* 2017;77(11):1143-54.
176. Cunha BA, Mohan SS, Hamid N, McDermott BP, Daniels P. Cost-ineffectiveness of serum vancomycin levels. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(7):509-11.
177. Paladino JA, Sunderlin JL, Adelman MH, Singer ME, Schentag JJ. Observations on vancomycin use in U.S. hospitals. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* 2007;64(15):1633-41.
178. Seng JJB, Yong MHA, Peh ZX, Soong JL, Tan MH. Appropriateness of vancomycin therapeutic drug monitoring and its outcomes among non-dialysis patients in a tertiary hospital in Singapore. *International journal of clinical pharmacy.* 2018.
179. Hedlund N, Beer I, Hoppe-Tichy T, Trbovich P. Systematic evidence review of rates and burden of harm of intravenous admixture drug preparation errors in healthcare settings. *BMJ open.* 2017;7(12):e015912.
180. Crowley RK, Fitzpatrick F, Solanki D, FitzGerald S, Humphreys H, Smyth EG. Vancomycin administration: the impact of multidisciplinary interventions. *Journal of clinical pathology.* 2007;60(10):1155-9.
181. Hammond DA, Atkinson LN, James TB, Painter JT, Lusardi K. Effects of staff education and standardizing dosing and collection times on vancomycin trough appropriateness in ward patients. *Pharmacy practice.* 2017;15(2):949.
182. Hoefel HH, Lautert L, Schmitt C, Soares T, Jordan S. Vancomycin administration: mistakes made by nursing staff. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain) : 1987).* 2008;22(39):35-42.
183. Obara VY, Zacas CP, Carrilho CMDdM, Delfino VDA. 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(4):380-6.
184. Lima TdM, Elias SC, Estrela RdCE, Cardoso FLL. Implementation of vancomycin dosing nomogram in an electronic prescribing system: an innovative tool in antibiotic stewardship. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2014;50:567-72.

185. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(1):9-22.
186. Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, et al. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):309-16.
187. Coleman LK, Wilson AS. Impact of Nursing Education on the Proportion of Appropriately Drawn Vancomycin Trough Concentrations. *Journal of pharmacy practice.* 2016;29(5):472-4.
188. Morrison AP, Melanson SE, Carty MG, Bates DW, Szumita PM, Tanasijevic MJ. What proportion of vancomycin trough levels are drawn too early?: frequency and impact on clinical actions. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(3):472-8.
189. Melanson SE, Mijailovic AS, Wright AP, Szumita PM, Bates DW, Tanasijevic MJ. An intervention to improve the timing of vancomycin levels. *Am J Clin Pathol.* 2013;140(6):801-6.
190. Phillips CJ, Doan H, Quinn S, Kirkpatrick CM, Gordon DL, Doogue MP. An educational intervention to improve vancomycin prescribing and monitoring. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(4):393-4.
191. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS - SIH/SUS. Relatório de Gestão 2017. Brasília; 2018. 1458 p.
192. Osório-de-Castro CGS, de Castilho, SR, (org). Diagnóstico da Farmácia Hospitalar no Brasil. Rio de Janeiro:ENSP/FIOCRUZ;2004. 152 p.
193. Magarinos-Torres R, Osorio-de-Castro CGS, Pepe VLE. Atividades da farmácia hospitalar brasileira para com pacientes hospitalizados: uma revisão da literatura. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2007;12:973-84.

CAPÍTULO II
ESTUDO RETROSPETIVO DA
MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA
VANCOMICINA

1 INTRODUÇÃO

A monitorização terapêutica da vancomicina é considerada uma parte importante da gestão terapêutica de um doente em tratamento com este antibiótico. Na Fase 1 propusemo-nos analisar o impacto dos protocolos de monitorização terapêutica de vancomicina, implementados num hospital de ensino brasileiro, nos resultados clínicos dos doentes e tentar interpretar os resultados obtidos.

Para tal, efetuou-se a avaliação retrospectiva do impacto clínico da metodologia de monitorização da vancomicina em utilização no hospital em doentes tratados com vancomicina (Fase 1).

2 METODOLOGIA

A Fase 1 envolveu a recolha de dados de todos os doentes que usaram vancomicina no hospital no ano de 2014.

2.1 Desenho e população do estudo

A investigação foi conduzida segundo um desenho de estudo observacional retrospectivo.

A população do estudo consistiu em doentes do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP, Passo Fundo, RS, Brasil) em tratamento com vancomicina durante o ano de 2014.

Os critérios de inclusão definidos para o estudo foram os seguintes:

- Uso de vancomicina por período superior a 48h
- Existência de, pelo menos, informação antropométrica completa

Dos doentes selecionados foram estabelecidos 4 subgrupos de doentes, de acordo com as seguintes categorias de idade:

- Neonatos: ≤ 28 dias.
- Pediátricos: > 28 dias < 18 anos.
- Adultos: ≥ 18 anos < 60 anos.
- Idosos: ≥ 60 anos.

Os doentes selecionados podem separar-se em dois grupos, de acordo com a efetivação ou não de monitorização de vancomicina, segundo o protocolo a funcionar no HSVP, à data do estudo.

2.2 Recolha de dados

Os dados foram recolhidos pelos investigadores, recorrendo aos registos eletrónicos dos doentes (Serviço de Informação do Sistema Hospitalar-SISH) e do serviço de controlo de infeção do hospital (SCIH). As informações (dados clínicos, exames laboratoriais e, respetiva, evolução clínica) dos doentes foram obtidas desde o momento de internamento no hospital até ao momento de morte/alta/transferência da instituição do doente. A colheita de dados foi padronizada para as variáveis de interesse previamente selecionadas usando o um documento de registo elaborado para o estudo (Anexo II). Os dados foram posteriormente introduzidos numa folha de cálculo para análise posterior.

2.3 Variáveis

2.3.1 Variáveis antropométricas

As variáveis antropométricas consideradas relevantes para o estudo foram a idade, peso, altura e o índice de massa corporal (IMC). A idade foi recolhida para todos os doentes como variável numérica sendo posteriormente categorizada nos subgrupos já referidos. O peso, a altura e o IMC foram determinados para o grupo dos neonatos, pediátricos e adultos-idosos. O IMC (kg/m^2) foi calculado segundo a equação $\text{peso}/(\text{altura})^2$ e depois categorizados segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS).

2.3.2 Variáveis clínicas

Relativamente às variáveis clínicas foram recolhidas na apresentação do doente e durante o período de internamento.

Na apresentação do doente, o motivo de internamento e as co-morbilidades foram recolhidas segundo a Classificação Internacional das Doenças (CID) 10. A unidade de internamento foi categorizada em regime de cuidados intensivos ou medicina interna.

As características do micro-organismo responsável pela infeção que indicou o tratamento com vancomicina foram também recolhidas. As variáveis recolhidas foram a sua identificação [em *Staphylococcus* (e espécies), *Streptococcus* ou *Enterococcus*], a

resistência à oxacilina e o valor da concentração inibitória mínima (CIM), estratificada em menor de 1 mg/L, entre 1 e 3 e superior a 3 mg/L.

Na evolução dos doentes, durante o internamento, foram recolhidos os dias de internamento, se o episódio finalizou em morte e qual a causa de morte (relacionada ou não com a infeção), se o doente apresentou insuficiência renal aguda (classificada segundo os critérios *Acute Kidney Injury Network*; AKIN) (Mehta, Kellum et al. 2007) e se necessitou de terapêuticas de substituição da função renal durante este episódio (antes, durante ou após o uso da vancomicina). Na evolução foram analisadas as reações adversas à vancomicina descritas nos registos clínicos dos doentes (“síndrome do homem vermelho”, nefrotoxicidade, tromboflebitis e reações de hipersensibilidade) e se foram usados outros antibióticos em associação com a vancomicina.

2.3.3 Variáveis posológicas

Durante o período de internamento foram recolhidos dados do regime posológico da vancomicina instituído, nomeadamente, dose de carga e de manutenção e intervalo de administração. Foram também recolhidos os registos de administração pela enfermagem.

2.3.4 Variáveis da monitorização da vancomicina

A adequação ao protocolo de TDM da vancomicina da instituição foi classificado em adequado (atendia a todas as orientações do protocolo institucional) e não adequado (no mínimo um critério não atendido). Os critérios analisados foram a solicitação de determinação da concentração plasmática de vancomicina conforme os protocolos do hospital de monitorização terapêutica de vancomicina em doentes adultos (Anexo III) e monitorização terapêutica de vancomicina em doentes pediátricos e neonatos (Anexo IV), ajuste de dose considerando o resultado do doseamento, realização de colheita sanguínea no horário adequado (no vale, antes da administração da próxima dose) e seguimento conforme protocolo.

Foram também obtidos os seguintes critérios de monitorização: dose de carga segundo o protocolo, ajuste posológico adequado, dias de tratamento com vancomicina, número total de concentrações de vancomicina por dias de tratamento, colheita da primeira concentração no estado estacionário, colheita da amostra vale (30 min antes da dose seguinte), concentrações potencialmente subterapêuticas (< 10mg/L), concentrações no intervalo terapêutico recomendado e concentrações potencialmente nefrotóxicas (> 20mg/L).

2.3.5 Endpoints clínicos

Os *endpoints* (resultados) clínicos de interesse para o estudo podem dividir-se em critérios de efetividade terapêutica: falha terapêutica e morte relacionada com a infeção; e de segurança: nefrotoxicidade.

Falha terapêutica - variável dicotómica definida pelos seguintes critérios:

- antibioterapia superior a 7 dias;
- adição de outros antibióticos;
- não melhoria clínica ou radiológica.

Morte relacionada com a infeção - variável dicotómica em que a morte teria que estar relacionada com a infeção.

Nefrotoxicidade - variável dicotómica definida pelos seguintes critérios:

- AKIN grau igual ou superior a 1;
- uso de terapêutica de substituição da função renal após o início do tratamento com vancomicina.

2.3.6 Determinação analítica da vancomicina

A determinação analítica da vancomicina foi realizada por imunoensaio utilizando tecnologia CIMA (Imunoanálises de micropartículas quimioluminescentes) no equipamento ARCHITEC® I2000 (Abbott) com o KIT iVancomycin, micropartículas por quimioluminescência (CIMA) da Abbott.

A colheita das amostras foi efetuada pela equipa do laboratório de análises clínicas do hospital mediante pedido dos prescritores no registo eletrónico dos doentes. Essa equipa faz a colheita para a população adulta e idosa nas diferentes unidades de internamento (enfermarias e unidades de cuidados intensivos) e, em relação à população pediátrica apenas efetua colheitas no internamento geral. Para a população pediátrica e de neonatos nas unidades de cuidados intensivos a colheita é efetuada pela equipa de enfermagem da respetiva unidade. Após a colheita, o material é encaminhado ao laboratório e as amostras são processadas. O resultado é disponibilizado no registo eletrónico dos doentes para consulta pela equipa de saúde.

3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi efetuada usando o software IBM SPSS Statistics *Software* v.25. As variáveis numéricas foram descritas com a média ou mediana e medidas de dispersão (desvio padrão e intervalo de confiança 95% ou Percentis 5 e 95, respetivamente).

As variáveis categóricas foram descritas com frequências absolutas e relativas. As comparações entre grupos foram efetuadas usando teste t de *student* independente, ANOVA ou Qui-quadrado de *Pearson*, para um alfa de 5%, de acordo com o tipo de variável em estudo. Quando a comparação é efetuada entre 3 ou mais grupos foi efetuado um teste *post-hoc* de comparações múltiplas (Teste t de Bonferroni). Efetuou-se uma análise de regressão logística, com determinação de *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança 95% (IC95), para os *endpoints* clínicos definidos, analisando as seguintes covariáveis: grupos etários, comorbilidades, unidade de cuidados intensivos, adesão ao protocolo de monitorização existente, uso de aminoglicosídeos, uso de outros antibióticos concomitantes, uso de vancomicina superior a sete dias, tempo de internamento, tempo de uso de vancomicina, valores de concentração sérica de vancomicina.

Para a análise dos valores de vancomicina obtidas ao longo do tempo de internamento, estas variáveis (concentrações de vancomicina *versus* tempo) foram ajustadas usando um modelo de equações de estimativas generalizadas (GEE) (do termo em inglês *Generalized Estimating Equations*). Este modelo baseia-se na metodologia dos modelos lineares generalizados e tem-se mostrado um método adequado na análise de dados longitudinais.

4 RESULTADOS

No ano de 2014 foram registados 1103 doentes em tratamento com vancomicina, no hospital do estudo. Após a aplicação dos critérios de exclusão foram selecionados 743 doentes, conforme o fluxograma da figura 1.

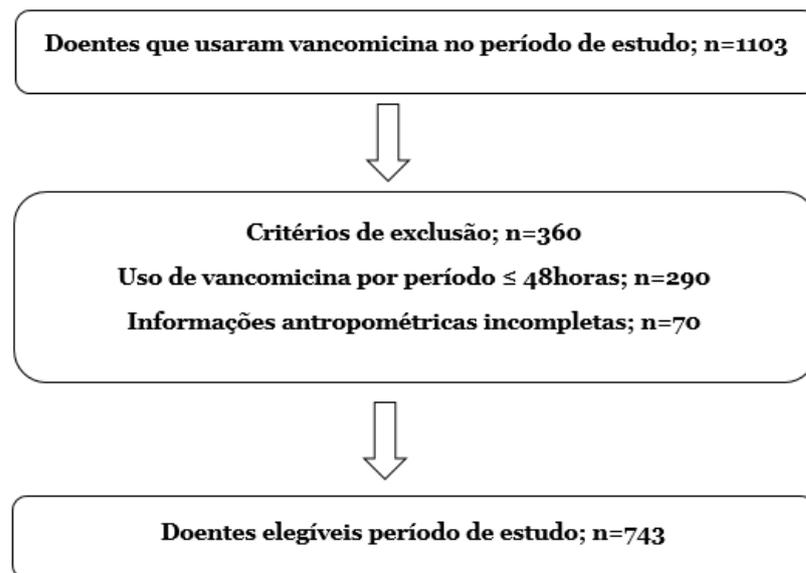


Figura 1 - Fluxograma de seleção da amostra de doentes.

Na Tabela 1 apresentam-se as características gerais da amostra de doentes selecionados.

Tabela 1 - Características antropométricas da amostra em estudo.

Variáveis	Neonatos (n= 74)	Pediátricos (n=125)	Adultos (n= 254)	Idosos (n= 290)
Idade (anos)	1,0 (1,0-1,0) dias	3,0 (0,4 -8,0)	47,0 (33,0-54,0)	71,0 (66,0-78,0)
Peso (kg)	2,25 ± 0,9 (2,04-2,47)	22,5 ± 23,4 (18,34-26,65)	74,0 ± 19,0 (71,67-76,35)	71,4 ± 15,2 (69,65-76,35)
Altura (cm)	41,0 ± 6,0 (40,1-43,2)	100,0 ± 40,0 (93,3-107,8)	167,0 ± 9,0 (166,5-168,8)	166,0 ± 8,0 (165,3-167,3)
Peso ao nascer (g) (n=19)	887,6 ± 583,3 (606,5-1168,8)			
Idade gestacional (semanas) (n=67)	31,6 ± 4,8 (25,2-28,6)			

Legenda: Resultados apresentados como média ± desvio padrão (IC95) ou mediana (interquartil 5-95).

A amostra do estudo apresentava 57,2% de doentes do sexo masculino e 90% eram caucasianos. A avaliação da distribuição do sexo pelos subgrupos de idade não detetou diferenças ($p=0,42$) – Figura 2.

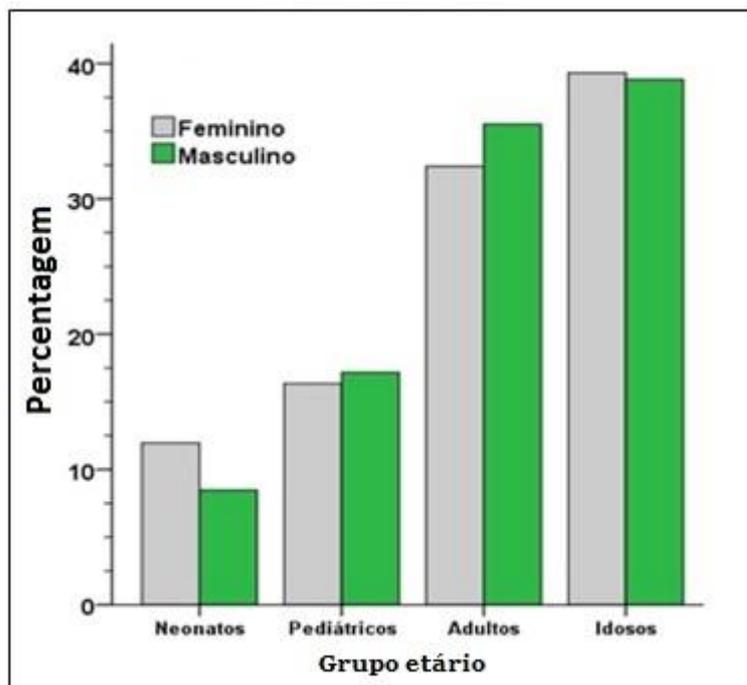


Figura 2 - Distribuição do sexo pelos subgrupos de idade ($p=0,42$).

A comparação dos valores de IMC entre os subgrupos apenas obteve diferenças entre o grupo composto pelos adultos e idosos em comparação com os restantes – figura 3 ($p<0,001$). Sendo que, o grupo composto pelos adultos e idosos apresentou medianas (interquartil 5-95) de IMC (kg/m^2) de 24,81 (18,56-38,34) e de 25,39 (17,84-34,69), respetivamente, enquanto que o grupo dos neonatos e pediátricos apresentou medianas (interquartil 5-95) de IMC (kg/m^2) de 12,74 (7,35-18,43) e de 12,74 (11,47-24,99), respetivamente.

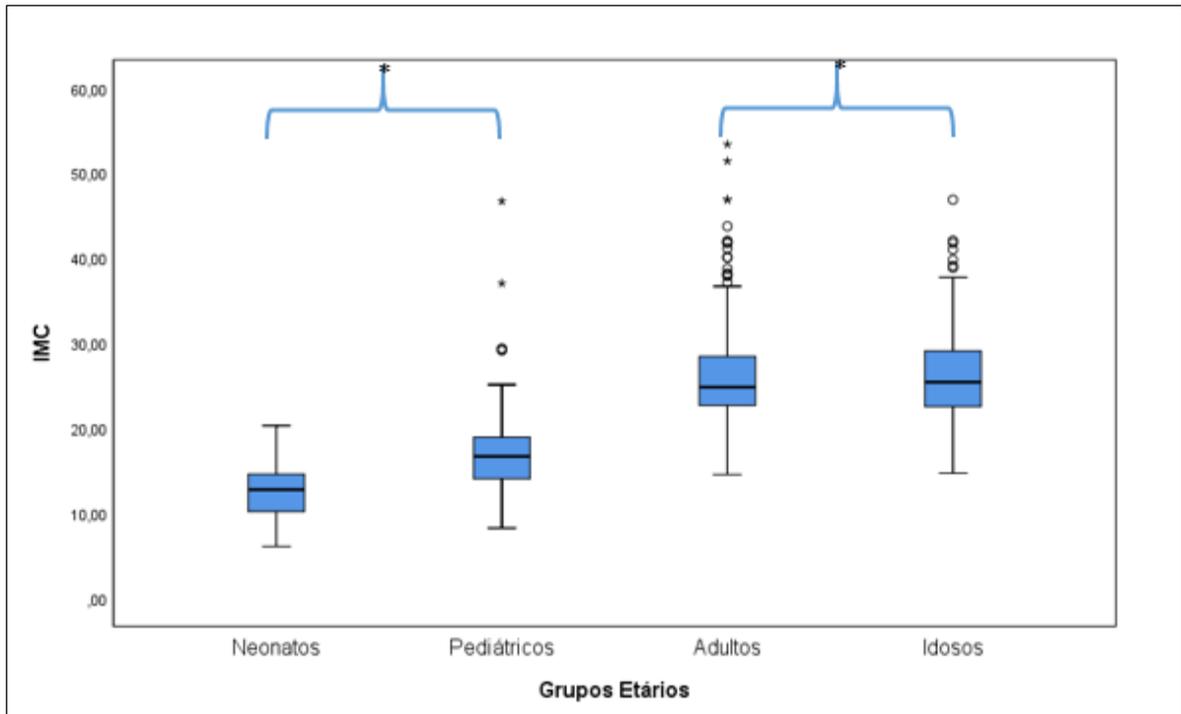


Figura 3 - *Box-plot* da distribuição do IMC por Grupos de Idade (* $p < 0,001$).

Os subgrupos foram avaliados relativamente às suas características clínicas na apresentação do episódio hospitalar (Tabela 2). Na comparação das características clínicas recolhidas entre os subgrupos criados foram obtidas diferenças em relação às comorbilidades, sendo estas mais frequentes no subgrupo dos adultos e idosos, e ainda em relação às unidades de internamento (cuidados intensivos *vs.* outras unidades). A distribuição dos motivos de internamento foi semelhante entre os grupos ($p=0,120$).

Tabela 2 - Características clínicas dos doentes na apresentação do episódio.

Variáveis	Neonatos (n= 74)	Pediátricos (n=125)	Adultos (n= 254)	Idosos (n= 290)	P (alfa 0,05)
Motivo internamento- Grupos CID, n (%)					P=0,120
Outros sinais e sintomas	45 (60,8)	70 (56,0)	175 (68,9)	190 (65,5)	
Doenças infecciosas	7 (9,5)	12 (9,6)	18 (7,1)	19 (6,6)	
Neoplasias	3 (4,1)	9,6 (12,8)	14 (5,5)	16 (5,5)	
Diabetes <i>mellitus</i>	1 (1,4)	0 (0,0)	5 (2,0)	5 (1,7)	
Doenças do Sistema Nervoso Central	3 (4,1)	3 (2,4)	12 (4,7)	14 (4,8)	
Doenças Cardiovasculares	1 (1,4)	4 (3,2)	4 (1,6)	12 (4,1)	
Classificações diversas	14 (18,9)	20 (16,0)	26 (10,2)	34 (11,7)	
Co-morbilidades, n (%)					P<0,001
Transplante,	0	0	0	3 (1,0)	
Tumor maligno	1 (1,4) ^a	18 (14,4) ^b	39 (15,4) ^b	49 (16,9) ^b	
Doenças reumatológicas	0	1 (0,8)	4 (1,6)	5 (1,7)	
Diabetes <i>mellitus</i> ,	0 ^a	0 ^a	44 (17,3) ^b	81 (27,9) ^c	
Hipertensão Arterial Sistémica	0 ^a	1 (0,8) ^a	52 (20,5) ^b	143 (49,3) ^c	
Unidade de Internamento, n (%)					P<0,001
Cuidados intensivos	19 (25,7) ^{a,b}	15 (12,0) ^b	52 (20,5) ^b	106 (36,6) ^a	
Enfermarias	55 (74,3) ^{a,b}	110 (88,0) ^b	202 (79,5) ^b	184 (63,4) ^a	

Legenda: CID: Classificação Internacional Doenças; ^{a, b, c} – grupos criados pela análise *post-hoc* de comparações múltiplas.

A avaliação do agente microbiológico responsável pela infecção e perfil de sensibilidade à vancomicina efetuada no episódio sujeito a tratamento com vancomicina encontra-se resumida na Tabela 3.

Tabela 3 - Identificação e perfil de sensibilidade à vancomicina do agente microbiológico causador da infecção.

Variáveis	Neonatos (n= 74)	Pediátricos (n=125)	Adultos (n= 254)	Idosos (n= 290)	P (alfa 0,05)
Identificação Cultura Positiva, n (%)	40 (54,1)	66 (52,8)	137 (53,9)	157 (54,1)	P=0,871
<i>Sthapylococcus</i>					
<i>S. aureus</i>	20 (27,0)	32 (25,6)	80 (31,5)	93 (32,1)	
<i>S. epidermidis</i>	1 (1,4)	0 (0,0)	4 (1,6)	6 (2,1)	
<i>S. coagulase negativa</i>	18 (24,3)	29 (23,2)	35 (13,8)	40 (13,8)	P=0,265
<i>Enterococcus</i>	0	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,3)	
<i>Streptococcus</i>	1 (1,4)	4 (3,2)	17 (6,7)	17 (5,9)	
Sem identificação	34 (45,9)	58 (47,2)	117 (46,1)	133 (45,9)	
Resistente a Oxacilina, n (%)	28 (71,8) ^a	24 (37,5) ^b	57 (47,1) ^{b,c}	87 (61,7) ^{a,c}	P=0,001
Valor da CIM (mg/L)					P=0,371
<1,0	1 (2,9)	1 (2,2)	4 (4,3)	0	
≥1,0≤ 3,0	34 (97,1)	45 (97,8)	88 (94,6)	105 (100,0)	
>3,0	0	0	1,1	0	

Legenda: CIM: Concentração Inibitória Mínima; ^{a,b,c}: subgrupos criados pela análise *post-hoc* de comparações múltiplas.

Os agentes microbiológicos e perfil de sensibilidade à vancomicina foram semelhantes entre os grupos criados sendo que o perfil de resistência à oxacilina (54% do total de culturas positivas eram resistentes à oxacilina) foi diferente entre os grupos etários, sendo muito superior nos doentes neonatos e idosos (71,8 e 61,7%, respetivamente).

Na Tabela 4 resume-se a evolução clínica dos doentes ao longo do episódio em que receberam o tratamento com vancomicina.

Tabela 4 - Evolução clínica dos doentes ao longo do episódio em que receberam o tratamento com vancomicina.

Variáveis	Neonatos (n= 74)	Pediátricos (n=125)	Adultos (n= 254)	Idosos (n= 290)	P (alfa 0,05)
Duração de internamento (dias)	54,0 (15,5-155,5)*	25,0 (9,30-115,6)	29,0 (9,00-81,25)	29,0 (7,00-96,0)	P<0,001
Falha terapêutica, n (%)	39 (52,7)	74 (59,2)	156 (61,4)	154 (53,1)	P=0,202
Mortalidade, n (%)	6 (8,1) ^{a,b}	13 (10,4) ^a	55 (21,6) ^b	139 (48,0) ^c	P<0,01
Causa, n (%) n=699					P<0,01
Infecciosa	0 ^a	1 (0,8) ^a	38 (15,0) ^b	84 (29,0) ^c	
Não infeccioso	6 (8,1)	12 (9,6)	17 (6,6)	55 (19,0)	
TSFR, n (%)	2 (2,7) ^a	4 (3,2) ^a	35 (13,8) ^b	54 (18,6) ^b	P<0,01
Momento da TSFR, n (%)					P=0,653
Anterior a Vancomicina	2 (100,0)	2 (50,0)	20 (57,1)	25 (46,3)	
Durante a Vancomicina	0	2 (50,0)	13 (37,1)	22 (40,7)	
Após Vancomicina	0	0	2 (5,7)	7 (13,0)	
Reação Adversa, n (%)	4 (5,4) ^a	17 (13,6) ^a	67 (26,4) ^b	116 (40,0) ^c	P<0,01
Nefrotoxicidade (n=706)	2 (3,1) ^{a,b}	4 (3,6) ^b	35 (14,2) ^a	68 (23,9) ^c	P<0,01
Síndrome Homem Vermelho	4 (5,4)	6 (4,8)	34 (13,4) [*]	29 (10,0) [*]	P=0,032
Tromboflebite	0	0	1 (0,4)	2 (0,7)	P=0,706
Hipersensibilidade	0	4 (3,2)	3 (1,2)	1 (0,3)	P=0,056
Uso de outros Antibióticos, n (%)	68 (91,9)	116 (92,8)	235 (92,5)	269 (92,8)	P=0,995
Número de antibióticos	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (0-4)	P=0,747
Antimicrobianos, n (%)					P<0,001
Cefepime	14 (10,3)	48 (20,3)	65 (14,3)	64 (12,5)	
Meropenem	15 (11,0)	29(12,2)	71 (15,6)	99 (19,4)	
Piperacilina +tazobactam	18 (13,2)	43 (18,1)	82 (18,0)	117 (22,9)	
Metronidazol	3 (2,2)	6 (2,5)	38 (8,3)	33 (5,5)	
Aminoglicosídeos	49 (66,2) [*]	23 (18,4)	30 (11,8)	27 (9,3)	P<0,001

Legenda: TRSF – Terapêutica de Substituição da Função Renal; os dados são apresentados em média ± desvio padrão (intervalo de confiança de 95%) ou mediana (interquartil 5-95); *diferenças estatisticamente significativas; ^{a,b,c}: subgrupos criados através da análise *post-hoc* de comparações múltiplas.

A maioria dos doentes tratados com vancomicina teve alta hospitalar (71,3%), tendo a duração do internamento sido significativamente superior no subgrupo dos neonatos (54 dias) em relação aos restantes subgrupos ($P < 0,001$). Na amostra estudada, observou-se que 56,9% dos doentes (423 doentes) apresentaram falha terapêutica, definida pelas condições apresentadas na metodologia, sem diferenças nos vários subgrupos etários ($P = 0,202$). Observou-se 28,7% de mortalidade na amostra estudada, sendo a frequência de mortalidade superior no grupo dos idosos e adultos em relação ao grupo dos neonatos e pediátricos ($P < 0,01$). O motivo da morte nem sempre estava presente nos registos mas quando presente relacionou-se, sobretudo, com a infeção. Durante o internamento, 26,7% dos doentes experimentaram uma reação adversa à vancomicina, sendo a nefrotoxicidade a mais frequente (15,4%) logo seguida da “síndrome do homem vermelho”. Dos 109 doentes que apresentaram nefrotoxicidade, 42,20 % dos doentes (46 doentes) iniciaram TSFR, sendo esta mais frequente nos idosos e adultos (63,04% e 32,6%), assim como, a nefrotoxicidade (23,9 e 14,2%). A maior parte dos doentes, em qualquer dos subgrupos analisados usou, no mínimo dois antibióticos durante o internamento hospitalar, sendo que o recurso a aminoglicosídeos foi mais frequente no subgrupo dos neonatos (66,2%) em relação aos restantes subgrupos.

As características do uso de vancomicina (indicação, tempo de tratamento, posologia) e da monitorização terapêutica de vancomicina estão descritas nas Tabelas 5 e 6, respetivamente.

Tabela 5 - Características do uso e posologia de vancomicina na amostra do estudo.

	Neonatos n= 74	Pediátricos n=125	Adultos n= 254	Idosos n= 290	P (alfa 0,05)
Indicação, n (%)					P<0,001
Pneumonia	20 (27,0) ^{a,b,c}	48 (38,4) ^c	55 (21,7) ^b	122 (42,1) ^{a,c}	
Infecções de pele e partes moles	2 (2,7) ^a	17 (13,6) ^{a,b}	72 (28,3) ^c	67 (23,1) ^{b,c}	
Infecções do SNC	4 (5,5) ^a	18 (14,4) ^b	23(9,0) ^b	19 (6,6) ^a	
Bacteriemia, infecções de cateter	25 (33,8) ^a	12 (9,6) ^b	34 (13,4) ^b	31 (10,7) ^b	
Infecção trato urinária	1 (1,4)	3 (2,4)	3 (1,2)	8 (2,8)	
Osteomielite	0 ^a	5 (4,0) ^{a,b}	24 (9,4) ^b	15 (5,2) ^{a,b}	
Endocardite	0	1 (0,8)	8 (3,1)	4 (1,4)	
Outras infecções	22 (29,7) ^a	21 (16,8) ^{a,b}	35 (13,8) ^b	24 (8,3) ^b	
Tempo de tratamento, dias	12,38±0,70 (10,98-13,78)	13,10±0,83 (11,45-14,74)	14,03±0,57* (12,91-15,15)	11,28± 0,44* (10,40-12,15)	P=0,002
Dose inicial, g	0,0447±0,0087 ^a (0,0275-0,0620)	0,2995±0,0294 ^b (0,241-0,358)	0,969±0,00994 ^c (0,9497-0,9889)	0,9699±0,0102 ^c (0,9498-0,9901)	P<0,001
Normalizada pelo peso, mg/kg	10,24* (4,22-21,13)	12,39 (3,66-22,72)	13,88 (7,14-20,79)	13,69 (7,48-21,15)	P<0,001
Tempo de perfusão, min	90 (60-90) ^a	90 (60-90) ^a	60 (60-60) ^b	60 (60-60) ^b	P<0,001
Intervalo de administração, n(%)					P<0,001
12h	24 (32,4) ^a	32 (25,6) ^a	222 (87,4) ^b	265 (91,4) ^b	
8h	33 (44,6) ^a	5 (4,0) ^b	11 (4,3) ^b	3 (1,0) ^b	
6h	9 (12,2) ^a	85 (68,0) ^b	5 (2,0) ^c	4 (1,4) ^c	
Outro	8 (10,8)	3 (2,4)	16 (6,3)	18 (6,2)	

Legenda: Os dados são apresentados em média ± desvio padrão (intervalo de confiança de 95%) ou mediana (interquartil 5-95); *diferenças estatisticamente significativas; a,b,c: subgrupos criados através da análise *post-hoc* de comparações múltiplas.

Na avaliação das características do uso da vancomicina observamos que, em todas as variáveis, existem diferenças entre os subgrupos etários criados. Nos idosos e pediátricos, a vancomicina foi indicada principalmente para o tratamento de pneumonias (42,1% e 38,4%, respetivamente) enquanto que nos adultos foram as infeções de pele e tecidos moles (28,3%) e nos neonatos foram infeções de cateteres ou bacteriémia (33,8%), as responsáveis pelo uso deste antibiótico. O tempo de tratamento com vancomicina na amostra de estudo situou-se nos $12,63 \pm 0,306$ dias (12,03-13,23 dias; IC95), sendo que este tempo foi distinto entre os adultos e os idosos. Os adultos tiveram um tempo de tratamento com vancomicina superior ao dos idosos (14,03 e 11,28 dias, respetivamente). A dose inicial de vancomicina na amostra foi de $0,765 \text{ g} \pm 0,146 \text{ g}$ (0,736-0,794 g; IC95), sendo que houve diferenças entre o subgrupo neonatos e pediátricos e entre estes e o subgrupo criado pelos adultos e idosos. Após normalização da dose pelo peso dos doentes obtivemos um valor de 13,33 mg/kg (IC95 7,05-21,28 mg/kg), sendo que a dose normalizada pelo peso nos neonatos foi diferente em relação a todos os outros subgrupos. As directrizes clínicas de monitorização terapêutica de vancomicina recomendam, em algumas situações (infeções graves) o uso de uma dose de carga de 25 mg/kg nas populações adultas. A comparação da dose normalizada pelo peso nas subpopulações de adultos e idosos com a dose de carga preconizada pelas directrizes clínicas encontrou diferenças significativas ($p < 0,001$). Relativamente ao tempo de perfusão observamos uma mediana de 60 (60-90) minutos, sendo que podemos separar a amostra em dois grandes grupos, um criado pelos neonatos e pediátricos, com tempos de perfusão de 90 minutos e outro criado pelos adultos e idosos com tempo de perfusão de 60 minutos. Na amostra do estudo, 73% dos doentes tiveram um intervalo de administração de 12 h, sendo que este intervalo foi muito mais comum na população de adultos e idosos.

Na Tabela 6 apresentam-se as variáveis relacionadas com a monitorização de concentrações plasmáticas de vancomicina na amostra do estudo.

Tabela 6 - Monitorização das concentrações plasmáticas de vancomicina nos doentes do estudo.

Variáveis	Neonatos n= 67	Pediátricos n=93	Adultos n= 143	Idosos n= 157	P (alfa 0,05)
Primeira monitorização (n=460)					
Tempo, horas	46 ^a (18-140)	41 ^a (16-133)	51 ^b (22-293)	47 ^b (22-192)	P<0,001
Concentração plasmática de vancomicina, mg/L	11,03±0,88 ^a (9,27-12,80)	14,03±1,17 ^{a,b} (11,72-16,35)	18,53±1,30 ^b (15,95-21,10)	26,79±1,47 ^c (23,88-29,70)	P<0,001
Monitorização total (n=1021)					
Concentração plasmática de vancomicina, mg/L	13,27±0,684 ^a (11,93-14,61)	16,15±1,016 ^a (14,16-18,14)	22,69±1,219 ^b (20,30-25,08)	30,70±1,347 ^c (28,06-33,34)	P<0,001
Número de determinação/dias de tratamento com vancomicina	1,82 (0,71-4,88)	1,67 (0,53-4,50)	1,77 (0,56-4,00)	2 (0,71-4,50)	P=0,491
Adesão à monitorização, % (n)	23,9 (16)	20,4 (19)	16,8 (24)	26,1 (41)	P=0,250

Legenda: Os dados são apresentados em média ± desvio padrão (intervalo de confiança de 95%) ou mediana (interquartil 5-95); *diferenças estatisticamente significativas; ^{a,b,c}: subgrupos criados através da análise *post-hoc* de comparações múltiplas.

A amostra do estudo envolveu 743 doentes em tratamento com vancomicina mas apenas 61,9% (460 doentes) efetuaram determinações das concentrações plasmáticas de vancomicina. Na subpopulação de neonatos a quase totalidade da amostra foi monitorizada (90,5%), sendo que na pediátrica foram 74,4% e aproximadamente metade da amostra de adultos e idosos foram monitorizados (56,3 e 54,1%, respetivamente). A mediana do tempo de início de monitorização na amostra foi de 47 h (22-208 h; interquartil 5-95), sendo que a monitorização iniciou-se mais precocemente na subpopulação de doentes pediátricos e neonatos (41 e 46 h). Os valores da concentração plasmática de vancomicina inicial foram de $19,35 \pm 0,75$ (17,87-20,82; IC95) mg/L, sendo que na subpopulação de idosos se obtiveram-se os valores mais elevados de concentração ($26,79 \pm 1,47$ mg/L) e na subpopulação de neonatos o valor mais baixo (11,03 mg/L). Quando analisamos o total de monitorizações efetuadas o valor de concentração plasmática de vancomicina reduz-se para $17,49 \pm 1,72$ mg/L (14,10-20,89; IC95), mas continua a observar-se o mesmo padrão de concentrações mais elevadas nos idosos e mais baixa nos neonatos. Em relação ao número de determinações por tempo de tratamento com vancomicina este foi de 1,88 (0,67-4,29; interquartil 5-95), não havendo diferenças entre as subpopulações estudadas ($P=0,491$). Também não se registaram diferenças entre as subpopulações relativamente à adesão ao protocolo de monitorização ($P=0,250$), sendo que a frequência de adesão global ao protocolo se situou nos 21,7% da amostra monitorizada.

Na Tabela 7 apresentamos a categorização dos valores da concentração plasmática de vancomicina obtida na primeira determinação e a respetiva comparação com os intervalos terapêuticos definidos para as concentrações mínimas de vancomicina.

Tabela 7 - Distribuição das concentrações plasmáticas de vancomicina pelo intervalo terapêutico de concentrações mínimas de vancomicina.

Concentração plasmática de vancomicina (n=460)	Neonatos n= 67	Pediátricos n=93	Adultos n= 143	Idosos n= 157	P (alfa 0,05)
< 10mg/L, % (n)	47,8 (32)	40,9 (38)	38,5 (55)	7,0* (11)	
≥ 10mg/L < 20 mg/L, % (n)	40,3 (27)	39,8 (37)	31,5 (45)	36,3 (57)	P<0,001
> 20 mg/L, % (n)	11,9a (8)	19,4 (18) ^{a,b}	30,1b (43)	56,7 ^c (89)	

Legenda: *diferenças estatisticamente significativas; ^{a,b,c}: subgrupos criados através da análise *post-hoc* de comparações múltiplas.

Apenas 36,1% dos doentes monitorizados obtiveram na primeira determinação valores de concentração plasmática de vancomicina dentro do intervalo terapêutico alargado de 10 a 20 mg/L. A subpopulação de idosos obteve uma percentagem significativa (56,7%) de doentes com valores superiores a 20 mg/L, ao contrário da subpopulação de

neonatos cujo valor superior a 20 mg/L foi significativamente inferior ao dos restantes subgrupos.

A análise do perfil das concentrações plasmáticas de vancomicina, aplicando a aproximação estatística dos modelos de estimativas generalizadas, demonstra valores de concentrações plasmáticas da vancomicina ao longo do tempo sucessivamente superiores nos subgrupos etários, desde os neonatos até aos idosos (Figura 4). O subgrupo de idosos apresentou valores superiores [30,70±1,35 (28,06-33,34; IC95)] ao dos adultos (22,69±1,22 (20,30-25,08; IC95)) e do subgrupo dos doentes pediátricos [16,15±1,02 (14,16-18,14; IC95)] e neonatos [13,27±0,69 (11,93-14,61; IC95)], com significância estatística ($P < 0,001$). Por sua vez, os valores dos adultos foram inferiores ao dos idosos e superiores aos restantes dois grupos ($P < 0,001$), não se registando diferenças entre o subgrupo dos doentes pediátricos e neonatos ($P = 0,078$; Figura 4).

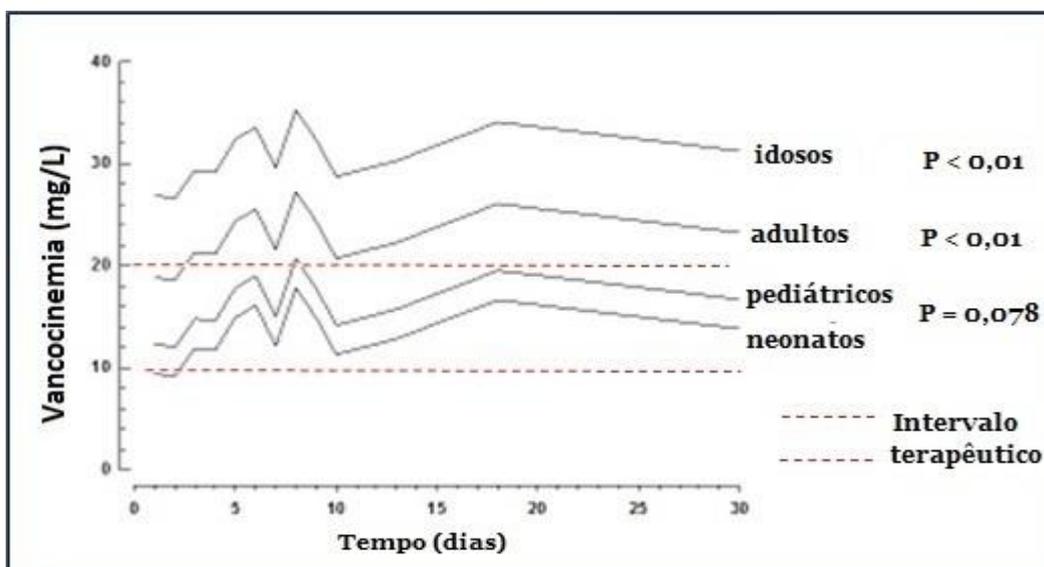


Figura 4 - Perfil de concentrações plasmáticas de vancomicina ao longo do tempo nos diferentes subgrupos estudados, aplicando modelos de estimativas generalizadas.

Quando avaliamos este perfil de concentrações ao longo do tempo de monitorização, de acordo com a adesão ao protocolo de monitorização instituído no hospital, aplicando o mesmo modelo de estimativas generalizadas, obtivemos os resultados resumidos na Tabela 8.

Tabela 8 - Concentrações plasmáticas de vancomicina médias estimadas, pela metodologia de modelos de estimativas generalizadas, pelos grupos etários e de acordo com adesão ao protocolo de monitorização

Adesão ao Protocolo	Neonatos	Pediátricos	Adultos	Idosos
Completa adesão	8,55±2,18	21,17±2,55	28,40±3,35	35,50±3,13
Não adesão	8,58 ±2,37	18,91±1,24	27,14±1,77	31,65±1,66

Legenda: : Os dados são apresentados como média ± desvio padrão.

Endpoint clínico: Nefrotoxicidade

Na avaliação do *endpoint* clínico **nefrotoxicidade**, aplicando a regressão logística multivariada para as variáveis pré-definidas, observamos que foram estatisticamente significativas a co-morbilidade [OR 1,87 (1,04 – 3,34; IC95) p=0,036], internamento em unidades de cuidados intensivos (OR 4,5 (2,5-8,1; IC95) p<0,001), uso de vancomicina por mais de sete dias [OR 2,62 (1,10-3,83; IC95) p=0,022] e valores de vancocinemia (p=0,027) [≥ 20 mg/L [OR 11,93 (1,42-100,09; IC95), p=0,022] e ≥ 30 mg/L [OR 26,71 (2,47-288,17; IC95),p=0,007]].

Quando avaliamos apenas os doentes com determinação analítica das concentrações de vancomicina e avaliando o perfil de concentrações de vancomicina de acordo com a nefrotoxicidade aplicando o modelo de estimativas generalizadas observamos que as concentrações são superiores [$34,30 \pm 2,03$ mg/L (30,32-38,28mg/L; IC95)] nos doentes com nefrotoxicidade (P=0,004) relativamente aos doentes sem nefrotoxicidade ($20,07 \pm 0,81$ mg/L (18,48-21,67mg/L; IC95)) - Figura 5

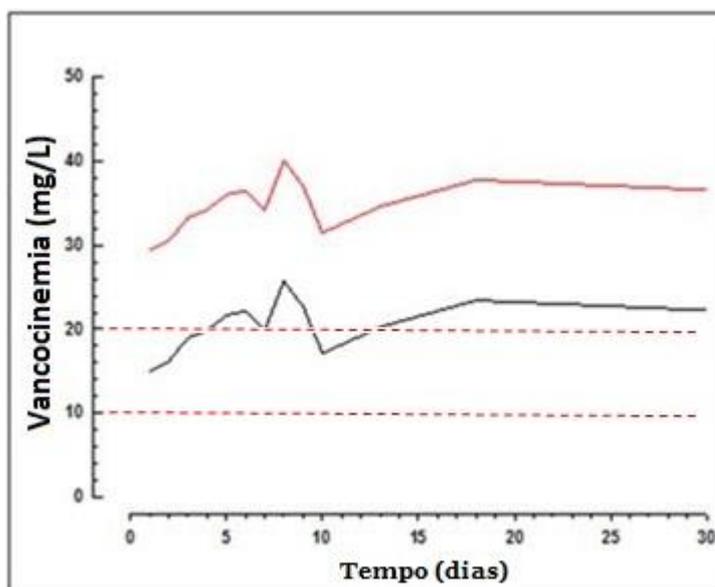


Figura 5 - Perfil comparado de concentrações plasmáticas de vancomicina ao longo do tempo entre os doentes com nefrotoxicidade (-) e sem nefrotoxicidade (-), aplicando o modelo de estimativas generalizadas (P<0,001).

Quando fazemos a mesma análise pelos subgrupos observamos que as concentrações de vancomicina ao longo do tempo foram sempre diferentes entre o grupo dos doentes que apresentaram e os que não apresentaram nefrotoxicidade (Figura 6).

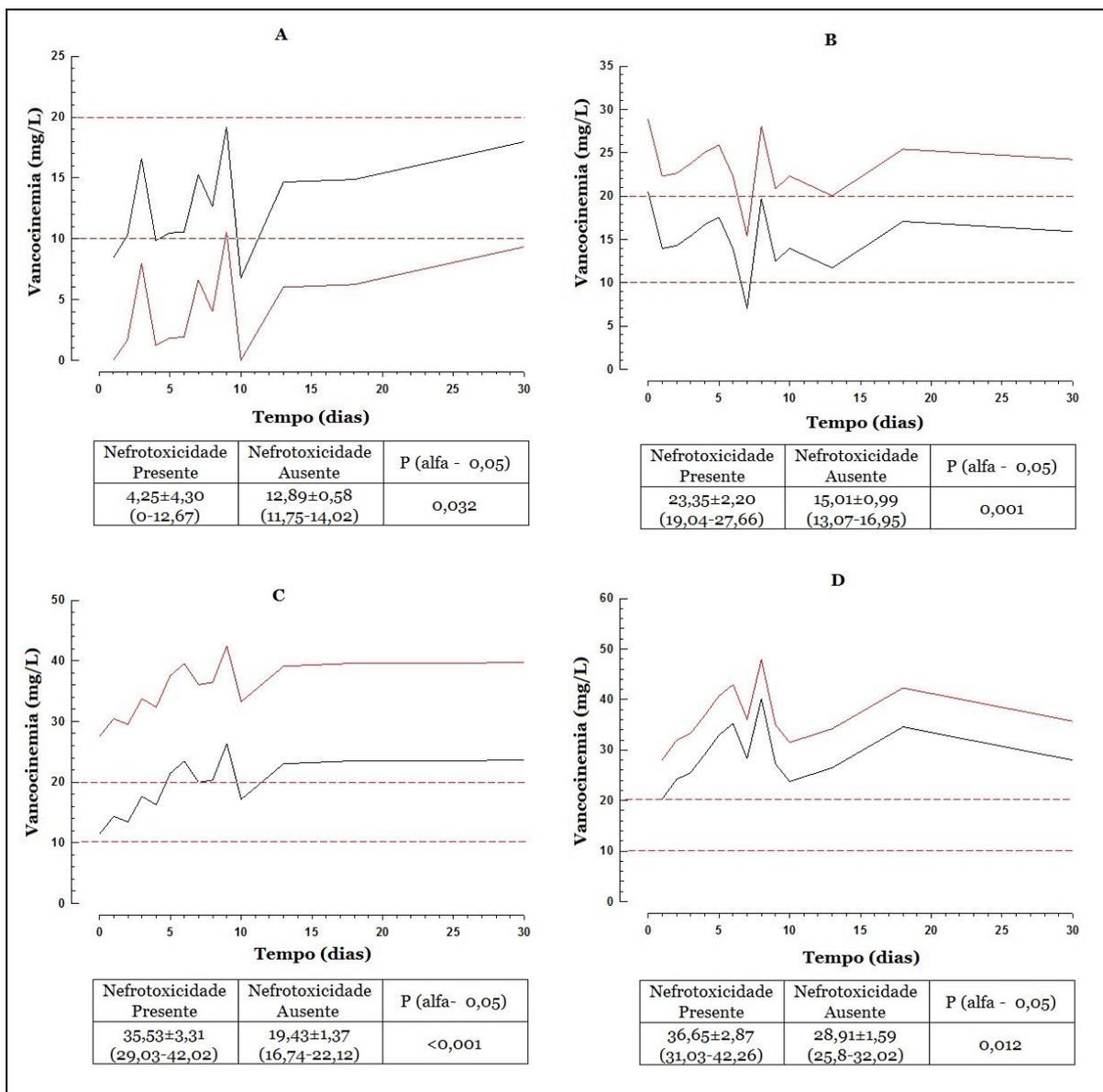


Figura 6 - Perfil comparado de concentrações plasmáticas de vancomicina ao longo do tempo entre os doentes com nefrotoxicidade (-) e sem nefrotoxicidade (-), aplicando o modelo de estimativas generalizadas ($P < 0,001$); A- Neonatos; B- Pediátricos; C- Adultos; D- Idosos.

Quando avaliamos o impacto da adesão ao protocolo de monitorização na nefrotoxicidade, aplicando a mesma metodologia estatística, verificamos que a inclusão da variável adesão ao protocolo não foi estatisticamente significativa em todos os subgrupos etários estudados (Figura 7).

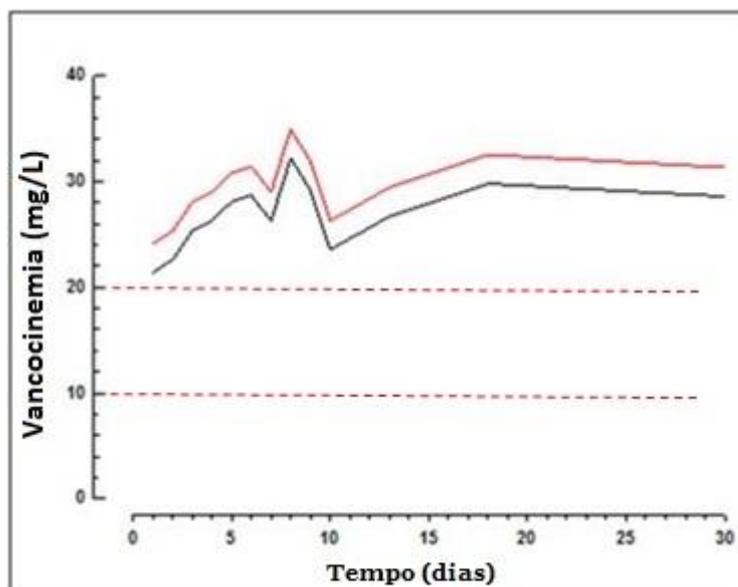


Figura 7 - Perfil comparado de concentrações plasmáticas de vancomicina ao longo do tempo entre os doentes que aderiram ao protocolo (-) e os que não aderiram (-), aplicando o modelo de estimativas generalizadas.

Endpoint clínico: Falha terapêutica

Na avaliação do *endpoint* clínico **falha terapêutica**, aplicando a regressão logística multivariada para as variáveis pré-definidas, observamos que foram estatisticamente significativas: internamento em unidade de cuidados intensivos [OR 0,48 (0,32-0,73; IC95), $p=0,001$], dias de internamento ($p<0,001$) [de 19 a 29 dias [OR 5,34 (2,90-9,80; IC95), $p<0,001$], de 30 a 49 dias [OR 5,35 (2,93-9,76; IC95) $p<0,001$], e superior a 50 dias [R 5,88 (3,30-10,5; IC95), $p<0,001$].

Quando avaliamos o perfil de concentrações de vancomicina de acordo com a falha terapêutica, aplicando o modelo de estimativas generalizadas, observamos que as concentrações de vancomicina são inferiores nos doentes adultos com falha terapêutica em relação aos doentes adultos sem falha terapêutica [$20,66\pm 1,45\text{mg/L}$ (17,82-23,50mg/L; IC95) *vs.* $26,72\pm 1,59\text{mg/L}$ (21,642-31,80mg/L;IC95)], sendo a única situação estatisticamente significativa em relação à falha terapêutica ($P=0,037$; Figura 8).

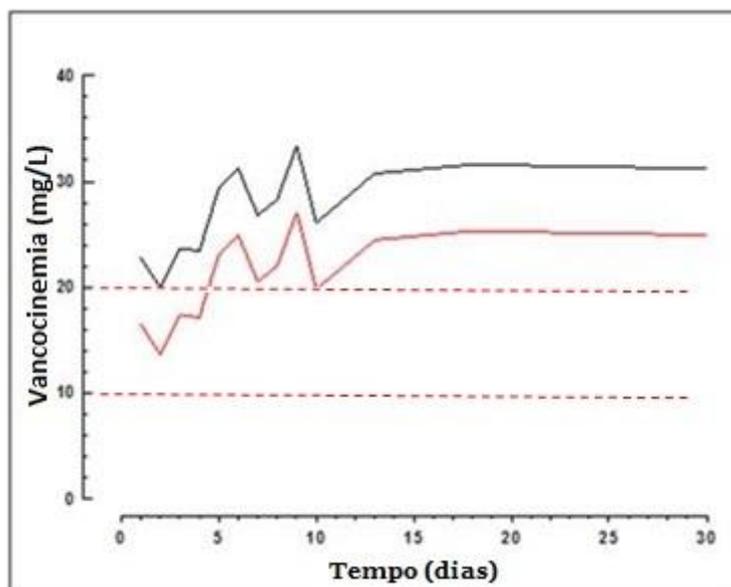


Figura 8 - Perfil comparado de concentrações plasmáticas de vancomicina ao longo do tempo entre os doentes que tiveram falha terapêutica (-) e os que não tiveram (-), aplicando o modelo de estimativas generalizadas.

Endpoint clínico: Morte relacionada com a infeção

Na avaliação do *endpoint* clínico **morte relacionada com a infeção**, aplicando a regressão logística multivariada para as variáveis pré-definidas, observamos que foram estatisticamente significativas: co-morbilidade [OR 4,35 (2,23-8,48; IC95), $p < 0,001$], internamento em unidades de cuidados intensivos [OR 19,90 (9,75-40,64; IC95), $p < 0,001$ e uso de vancomicina por mais de sete dias [OR 0,28 (0,14-0,56; IC95), $p < 0,001$].

Quando avaliamos o perfil de concentrações de vancomicina de acordo com o mortalidade relacionado com a infeção, aplicando o modelo de estimativas generalizadas observamos que as concentrações de vancomicina são superiores) nos doentes adultos com mortalidade relacionado com a infeção ($38,07 \pm 2,75$ mg/L (32,67-43,46 mg/L; IC95) em relação aos doentes adultos sem mortalidade relacionado com a infeção ($18,79 \pm 1,15$ mg/L (16,54-21,03 mg/L; IC95)), sendo a única situação estatisticamente significativa em relação à morte relacionado com a infeção ($P < 0,001$; Figura 9).

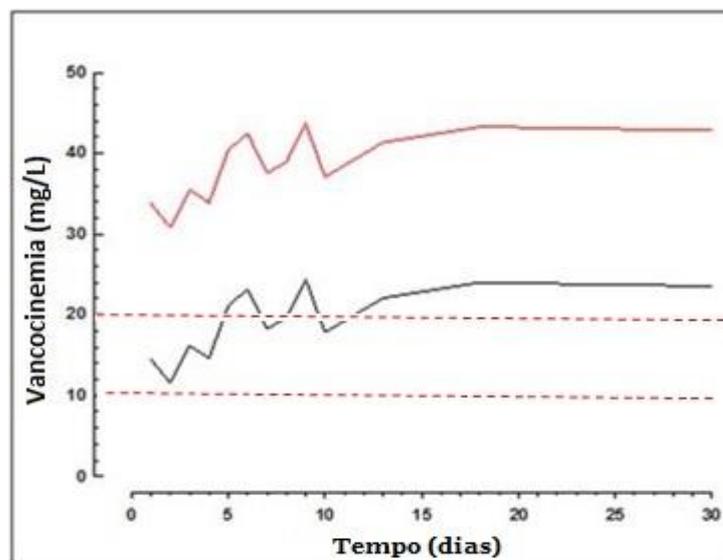


Figura 9 - Perfil comparado de concentrações plasmáticas de vancomicina ao longo do tempo entre os doentes que tiveram morte relacionada com a infecção (-) e os que não tiveram (-), aplicando o modelo de estimativas generalizadas.

Custos

Foi efetuada uma análise de custos adicional, em que os custos de internamento foram avaliados considerando materiais, medicamentos e pessoal de enfermagem requisitado pelos doentes no período do estudo. O valor da monitorização de vancomicina no hospital (17,00 €) corresponde ao custo da equipa para a colheita de sangue e realização das análises. O custo médio do internamento dos doentes que usaram vancomicina nesse período foi de 5749,35 € e a quantificação dos níveis plasmáticos de vancomicina representou apenas 2,36% desse custo de internamento.

Quando avaliados em relação aos *endpoints* clínicos, o custo médio do internamento dos doentes foram superiores quando ocorreu nefrotoxicidade, falha terapêutica e mortalidade relacionado a infecção, embora sem significância estatística. Na Tabela 9 descrevem-se os custos globais do internamento em relação aos *endpoints* clínicos estudados.

Tabela 9 - Custos (€) do internamento em relação aos *endpoints* clínicos estudados.

Endpoints clínicos	Presente	Ausente	P (alfa 0,005)*
Nefrotoxicidade	6779,00 (4677,00-8883,00)	5754,00 (5010,00-6499,00)	p=0,303
Falha terapêutica	6103,00 (5186,00 – 7019,00)	5281,00 (1070,00-3083,00)	p=0,239
Morte relacionada com a infecção	6408,00 (4595,00-8212,00)	5588,00 (4812,00-3168,00)	p=0,390

Legenda: Valores apresentados usando média e intervalo de confiança 95%. *Teste *t* de Student.

Por outro lado, avaliámos o custo global de internamento considerando os doentes que fizeram e os que não fizeram, determinações das concentrações plasmáticas de vancomicina no período do estudo. Os doentes que realizaram a monitorização de vancomicina tiveram um custo superior [6670,00 € (5773,00 – 7566,00; IC95)] em relação aos que não efetuaram [4253,00 € (3250,00 – 5255,00; IC95)], sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Observando os custos associados apenas aos doentes que realizaram a monitorização de vancomicina e a sua relação com os *endpoints* clínicos estudados, foram obtidos os valores apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 - Custos (€) do internamento em relação aos *endpoints* clínicos estudados, nos doentes com monitorização de vancomicina.

Desfechos	Presente €	%	Ausente €	%	P (alfa 0,005)
Nefrotoxicidade	7985,00 (5103,00-10868,00)	1,17	6558,00 (5607,00-7510,00)	2,53	p=0,257
Falha terapêutica	7038,00 (5769,00-8306,00)	2,81	6159,00 (4931,00-7388,00)	1,74	p=0,343
Morte relacionada com a infeção	7940,00 (5250,00-10630,00)	1,05	6441,00 (5426,00-,00)	2,75	p=0,246

Legenda: Valores apresentados usando média e intervalo de confiança 95%. *Teste t de Student e %.

5 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Características gerais e antropométricas

Na seleção de doentes para o estudo, o número de doentes excluídos representou 32,6% (360 doentes) dos doentes que usaram vancomicina durante o período da Fase 1 do estudo (Figura 1). O motivo de exclusão por uso de vancomicina inferior a 48 horas foi o mais frequente. Estes doentes dificilmente apresentariam critérios para monitorização terapêutica de vancomicina. No entanto, 70 doentes foram excluídos por não terem informação antropométrica minimamente completa, o que demonstra uma dificuldade observada nesta fase do estudo, relativamente à qualidade dos registos dos dados nos processos clínicos dos doentes.

A categorização dos subgrupos etários foi motivada pela existência de orientações específicas no processo de monitorização e modelos farmacocinéticos de vancomicina desenvolvidos para estes subgrupos. A subpopulação composta pelos idosos foi, neste

estudo, a que mais efetuou tratamentos com vancomicina, seguida dos adultos, situação expectável e em consonância com o demonstrado noutros estudos (1-10). As diferentes medianas de idades (Tabela 1) dos respetivos subgrupos demonstra o processo de categorização definido na metodologia. Contudo, quando nos detemos no subgrupo de neonatos, observamos que a mediana de idade foi inferior ao de outros estudos em neonatos – 16 dias (11) e 34,1 dias (12), o que indica que o início do uso de vancomicina ocorre mais precocemente na amostra do estudo, possivelmente porque a vancomicina é a primeira linha no protocolo do hospital do estudo, enquanto que outros hospitais usam a linezolidina como primeira linha. Ainda nos neonatos, observamos uma mediana da idade gestacional (31,0 semanas) superior à dos doentes do estudo de Ringenberg e colaboradores (28,2 ± 4,1 semanas) (12), podendo indiciar uma maior maturação orgânica dos doentes neonatos da nossa amostra.

Quando nos detemos na variável peso (Tabela 1) é importante referir que este, na maior parte das vezes na população adulta, é o peso referido e não o medido, podendo assim afetar a determinação da posologia adequada de vancomicina. O peso dos neonatos (2,3 Kg) na amostra do estudo foi semelhante ao encontrado em outros estudos neste grupo populacional (2,7 e 1,6 kg) (11, 12).

As restantes variáveis antropométricas refletem as características expectáveis dos subgrupos etários criados. Os subgrupos criados não apresentaram diferenças em relação à distribuição do sexo dos doentes, havendo um número ligeiramente superior de doentes do sexo masculino nos subgrupos de idosos e pediátricos.

Na realidade do Brasil, com a diversidade de etnias, é importante referir que, na amostra selecionada, a etnia caucasiana foi a mais declarada. Tal achado, estará relacionado com a descendência de imigrantes italianos e germânicos na região sul do país.

Relativamente ao IMC da população em estudo (Figura 3) e independentemente da faixa etária, observamos um predomínio de valores normais de IMC. Contudo, o excesso de peso e a obesidade grau I foram frequentes entre os idosos e adultos e o baixo peso, em doentes pediátricos e neonatos (Figura 3). Estes achados podem estar relacionados com a tendência mundial de aumento da obesidade (13) (subgrupos dos adultos e idosos) e por serem observados indivíduos prematuros com baixo peso ao nascimento (subgrupo dos neonatos), respetivamente. Estas diferenças de IMC, apontam para a necessidade de individualização do tratamento, considerando os diversos fatores que podem alterar a farmacocinética da vancomicina, entre estes, o peso corporal do indivíduo (14-17).

Relativamente ao motivo de internamento (Tabela 2), não foram observadas diferenças entre os subgrupos mas verifica-se uma maior frequência do motivo de internamento o CID10 – **Outros sinais e sintomas**. A Classificação Internacional das Doenças (CID) e problemas relacionados com a saúde (18), publicada pela OMS são usados

mundialmente para estatísticas de mortalidade e morbidade. Contudo, a codificação nos hospitais é feita, muitas vezes, de forma empírica, quer seja pela não identificação do motivo que levou o doente ao internamento ou ainda pela otimização do tempo da equipa utilizando códigos com designações gerais das situações clínicas. A classificação CID10 – **Outros sinais e sintomas** foi encontrada em 56,0% a 68,9% das justificações para o internamento dos doentes neste estudo, refletindo a qualidade dos registos clínicos em que a codificação e definição do motivo de internamento não é observada, dificultando a correta codificação. Esta situação mostrou-se transversal a todos os grupos analisados.

Características clínicas

Analisando a situação clínica dos doentes (Tabela 2) no início do tratamento com vancomicina, foi possível verificar que o subgrupo dos idosos e adultos apresentam, com maior frequência co-morbilidades e internamento em unidades de cuidados intensivos, o que é expectável pois as doenças crónicas são muito mais comuns neste grupo etário e consequentemente situações clínicas mais graves com necessidade de tratamento mais intensivo. As mudanças fisiológicas inerentes ao envelhecimento podem potencializar a gravidade do estado de saúde (19) e predispor essa população aos cuidados intensivos e à necessidade de ajuste posológico individualizado quando tratados com vancomicina (20). Acresce que doentes críticos podem apresentar volumes de distribuição elevados e alterações na eliminação dos fármacos (21, 22), representando desafios significativos para o uso de vancomicina (23), como apontado no estudo de Hirai e colaboradores (24). No subgrupo dos neonatos também observamos uma maior frequência de internamento em cuidados intensivos, o que se explica pela existência da unidade de cuidados intensivos neonatais para prematuros. A hipertensão arterial e diabetes *mellitus* foram mais frequentes na população adulta e idosa comparativamente à população pediátrica, o que é compreensível por ser mais provável a existência de doenças crónicas em indivíduos mais velhos. Estudos com vancomicina em doentes na idade adulta e idosos reportam a presença de co-morbilidades nessa população (5, 9, 25-30) sendo a hipertensão arterial e a diabetes *mellitus* as causas mais prevalentes (5, 25, 28, 31). A presença de hipertensão arterial e diabetes *mellitus* podem ser fatores de risco para a nefrotoxicidade e requerem maior monitorização do processo terapêutico quando se usam agentes potencialmente nefrotóxicos, como a vancomicina. É importante ressaltar, que no hospital em estudo, classificações como a APACHE para avaliar a gravidade dos doentes, ou ainda escalas que medem o índice de co-morbilidade não são utilizados sistematicamente.

Agente microbiológico e perfil de sensibilidade à vancomicina

Os agentes etiológicos responsáveis pela infecção associada ao uso de vancomicina foram o *Staphylococcus aureus* (25,6% - 32,1%) e *Staphylococcus coagulase negativa* (23,2% - 28,7%), sendo estes os principais micro-organismos identificados nas culturas entre os grupos estudados (Tabela 3). Foram encontradas estirpes resistentes a oxacilina (MRSA) sobretudo entre os neonatos (71,8%) e idosos (61,7%). Contudo a distribuição das CIM pelos subgrupos etários não foi diferente. Oudin e colaboradores (32) identificaram *Staphylococcus coagulase negativa* resistente à oxacilina como a bactéria mais frequentemente isolada nos neonatos. Tanto neste estudo como no estudo de Yoo e colaboradores (33), realizado em crianças (< 18anos) com bacteriemia por MRSA, a CIM de vancomicina não influenciou significativamente os desfechos clínicos e microbiológicos. O estudo multicêntrico de Song e colaboradores (29) conduzido em doentes idosos (mediana 67 anos de idade) reportou a infecção por MRSA em 66% dos isolados de *S. aureus* e a taxa de mortalidade atribuída a infecção por *S. aureus* em 30 dias de 18% e superior no grupo com CIM $\geq 1,5$ mg/L (p=0,001).

Os valores de CIM encontravam-se entre as faixas de ≥ 1 mg/L e < 3 mg/L na maioria das situações, indicando susceptibilidade à vancomicina nas estirpes identificadas no estudo. De registarem, que um doente adulto com *S. epidermidis* apresentou valor de CIM superior a 3 mg/L para vancomicina, sem mudança de antibiótico, uma vez que no hospital consideram para esta bactéria uma CIM sensível à vancomicina com ≤ 4 mg/L e o resultado clínico do doente foi o de alta hospitalar. De referir, que podem ser utilizados diferentes métodos para a determinação da CIM (Etest, Microdiluição e sistema automatizado) e estes podem diferir na avaliação da susceptibilidade do micro-organismo (34, 35). Neste estudo, o método que foi utilizado para a determinação da CIM de vancomicina foi o Etest (CLSI, 2013; (36)]. Assim, as estirpes de micro-organismos encontradas, neste estudo, foram consideradas sensíveis à vancomicina, segundo as recomendações da CLSI assim como das normas internacionais de TDM de vancomicina (15, 37, 38).

Evolução clínica

Os doentes neonatos apresentam uma duração de internamento superior a todos os restantes subgrupos o que se pode explicar pela existência de neonatos prematuros que necessitam de maior tempo de internamento (39) considerando a necessidade de acompanhamento da evolução clínica (estabilização fisiológica) nesta população.

Nos doentes do estudo, o uso de outros agentes antibióticos (Tabela 4) durante o internamento ocorreu na maioria dos subgrupos estudados (> 90 % em todos os subgrupos). A associação de antibióticos pode ser necessária em situações de infeções graves por agentes patogénicos distintos (por exemplo, estirpes Gram-positivos e Gram-

negativos) ou ainda em tratamentos iniciais empíricos, como em caso de choque séptico ou sépsis grave, com a finalidade de fornecer espectro de ação mais amplo na terapia antimicrobiana precoce ao doente (40, 41). O uso de aminoglicosídeos observado no estudo, principalmente no subgrupo de neonatos (66,2%), está indicado para tratar infecções por micro-organismos gram-negativos (41) e frequentemente são utilizados em associação com vancomicina. Uma recente revisão sistemática concluiu que, apesar de vários estudos terem associado o aumento do risco de nefrotoxicidade ao uso de aminoglicosídeos quando estes são usados concomitantemente à vancomicina, ainda não é conhecido o mecanismo responsável pelo aumento da taxa de nefrotoxicidade (42). No entanto, a associação destes medicamentos permanece nas normas internacionais como um dos critérios para a realização de TDM da vancomicina (15, 37). Os dois doentes neonatos que apresentaram nefrotoxicidade no nosso estudo, utilizaram aminoglicosídeos concomitantemente à vancomicina. Estudos recentes associam o uso de outros antibióticos, nomeadamente β -lactâmicos e piperacilina+tazobatam (PTZ), em simultâneo com a vancomicina ao aumento da nefrotoxicidade (43-45). No nosso estudo, essa associação não foi encontrada, mesmo após análise univariada.

Para além da nefrotoxicidade, outras reações adversas estão associadas ao uso de vancomicina (Tabela 4). Entre elas, no estudo, a “síndrome do homem vermelho” esteve presente em 4,8% ,5,4%, 13,4% e 10,0% dos doentes neonatos, pediátricos, adultos e idosos, respetivamente e são condizentes com a incidência relatada (5-50%) na literatura para essas subpopulações (15, 46, 47). A incidência destes efeitos adversos relaciona-se com o facto da vancomicina causar um aumento, dependente da taxa de perfusão, da concentração plasmática de histamina que se relaciona diretamente com a gravidade da reação (48). A frequência relativa mais elevada desta síndrome, no estudo nos adultos, pode estar relacionada com o controlo maior da velocidade de perfusão nos extremos de idade (crianças e idosos). Não foram registados episódios de ototoxicidade relacionados a vancomicina, entretanto a avaliação da perda auditiva pode ser subestimada, pois a audiometria em doentes em uso de vancomicina não é rotina no hospital em estudo.

Características do uso e posologia de vancomicina

No estudo, a vancomicina foi utilizada principalmente para pneumonia em adultos e idosos (Tabela 5). No entanto, com as informações presentes nos registos sobre os motivos de internamento dos doentes, não foi possível avaliar se as pneumonias eram adquiridas na comunidade ou em decorrência do internamento hospitalar. As doenças respiratórias, entre as quais a pneumonia, são doenças que afetam todas as faixas etárias e correspondem a 14% do total da mortalidade mundial (49), sendo os grupos crianças e idosos os mais suscetíveis (50) e MRSA é o agente patogénico mais comumente identificado nos doentes com

pneumonia hospitalar (28). A vancomicina é recomendada para tratar essas infecções (51) e é a opção de primeira escolha nas directrizes clínicas internacionais para tratar infecções por MRSA (52). No nosso estudo, os adultos foram o subgrupo com maior frequência de indicações para o uso de vancomicina em infecções de pele e tecidos moles (28,3%). Essas infecções são causas comuns de internamento e são atribuídas a estirpes de *S. aureus* e *Streptococcus* (53) sendo a vancomicina descrita como opção terapêutica nessas situações (15, 52). Um estudo recente (doentes com idade entre 18-98 anos) encontrou taxas de incidência dessas infecções mais elevadas na população de adultos na faixa etária 50-69 anos (41%) (54), porém o uso de medicamentos para esses episódios não foi abordado pelos autores. Nos neonatos as infecções de cateteres ou bacteriemia, foram responsáveis pelo uso deste antibiótico em 33,8% dos casos, sendo a bacteriemia uma infecção importante relatada em vários estudos nessa população que, quando evolui para sépsis, apresenta elevada taxa de mortalidade (33, 55).

O tempo de tratamento com vancomicina (Tabela 5) depende principalmente do tipo de infecção, idade e resposta clínica do doente. As orientações clínicas para tratamento de infecções por MRSA, recomendam a vancomicina em monoterapia ou associada a outros fármacos, de uma a doze semanas, de acordo com a gravidade da infecção. No estudo, o tempo de uso de vancomicina [$12,63 \pm 0,30$ dias (12,03-13,23; IC95)] encontra-se dentro do preconizado pelas normas (52). O tempo de uso superior em doentes adultos (14,03 dias) quando comparados com os idosos (11,28 dias), excluídas outras causas, pode estar relacionado com o maior cuidado relativamente a potenciais efeitos adversos na população idosa, nomeadamente a nefrotoxicidade.

No estudo, as diferenças nas doses iniciais (Tabela 5) de vancomicina entre os subgrupos encontram-se dentro do expectável pois estão fundamentadas principalmente no peso corporal do doente. Além disso, estão em acordo com as recomendações das normas internacionais (15-20 mg/kg/dose em adultos com função renal normal e 15 mg/kg/dose em crianças) (15). No entanto, devemos ainda considerar que os doentes apresentavam diferentes gravidades de infecção e presença de co-morbilidades (exemplo: doença renal, obesidade) e que, na instituição, a prática do peso ajustado para doentes obesos, não era habitual. Doses de carga de vancomicina (25-30 mg/kg/dose) são recomendadas nas directrizes clínicas internacionais (15, 37, 38, 52) para doentes adultos para facilitar a obtenção rápida de concentrações alvo em doentes com infecções graves ou complicadas. No nosso estudo, não se evidencia o recurso a doses de carga nos adultos e idosos. Este facto pode estar relacionado com a preocupação em não administrar doses mais agressivas na população idosa. Também se observa que o uso de doses de carga tem vindo a decrescer com o tempo, podendo mais uma vez estar relacionado com o receio causar de nefrotoxicidade nos doentes idosos. No entanto, um estudo observacional prospetivo

efetuado em dois hospitais terciários com doentes em UCI e com infeções graves, demonstraram que 28% dos doentes receberam dose de carga. Ainda assim, menos de 40% dos doentes atingiram as concentrações mínimas desejadas de vancomicina ao terceiro dia de tratamento. O mesmo estudo refere que doses de carga foram administradas com maior frequência no hospital onde havia protocolos pré-definidos e onde existia a presença de um farmacêutico nas orientações de uso da vancomicina (23).

No nosso estudo, o intervalo de administração de 12 horas é o mais frequente na população de adultos e idosos e é o recomendado na população sem doença renal. Nos doentes pediátricos, os intervalos observados foram menores e estão fundamentados nas recomendações das directrizes clínicas. No entanto, para uma parte dos doentes nos vários subgrupos, intervalos distintos foram observados e podem estar relacionados com o facto de os doentes apresentarem insuficiência renal ou $C_{\text{mín}}$ muito elevadas.

A perfusão de vancomicina no hospital ocorreu, conforme preconizado na instituição, de forma intermitente (Tabela 5). O tempo maior de perfusão nos doentes neonatos e pediátricos (90 minutos) comparado ao subgrupo de adultos e idosos (60 minutos) sugere a preocupação com os episódios de “síndrome do homem vermelho” que estão relacionados com maiores velocidades de perfusão. Apesar das normas atuais recomendarem a perfusão intermitente de vancomicina, estudos em doentes com infeções graves e situações especiais, apontam que a mudança da administração intermitente para contínua melhora, sem dúvida, os resultados clínicos da vancomicina (22, 56). Ainda, a perfusão contínua é bem tolerada em neonatos, requer menos colheitas e pode resultar na melhoria de obtenção de concentrações alvo (57).

Monitorização das concentrações plasmáticas de vancomicina

No nosso estudo, as determinações das concentrações plasmáticas de vancomicina ocorreram em 61,9% dos doentes (Tabela 6). A determinação das concentrações plasmáticas de vancomicina estão inseridas na TDM que tem como objetivo primário a individualização posológica dos fármacos, para assim, alcançar a máxima eficácia terapêutica com a mínima incidência de efeitos adversos (58). Apesar de não ser consensual, estudos têm demonstrado melhores resultados clínicos, nomeadamente maior eficácia e menor nefrotoxicidade com a TDM da vancomicina (59-65). As determinações ocorreram na quase totalidade dos doentes neonatos (90,4%) e na maioria dos doentes pediátricos (74,4%) do estudo, demonstrando preocupação com a monitorização terapêutica da vancomicina nesses subgrupos. Uma revisão recente indica que a TDM da vancomicina apresenta um nível moderado de evidência e recomendações práticas com robustez em doentes neonatos, pediátricos e com insuficiência renal (66). Devendo, por esses motivos, ser realizada nestas populações.

As orientações de TDM recomendam que sejam utilizadas para avaliação dos níveis plasmáticos de vancomicina as concentrações no vale e estas devem estar entre 10-20mg/L para evitar resistência bacteriana e efeitos tóxicos, nomeadamente a nefrotoxicidade (15, 37, 38). A colheita das amostras de sangue para o doseamento das concentrações plasmáticas de vancomicina no vale, deve estar no estado estacionário (de 4 a 5 tempos de semi-vida) o que ocorre 30 min próximo a administração da quarta dose (15) e na maioria das situações isso acontece em 48 horas. No estudo, a mediana de 47 horas para os tempos de colheita das amostras na população estudada aproxima-se do recomendado nas directrizes clínicas. Os tempos inferiores encontrados nos neonatos (41 a 46 h) e os superiores nos adultos e idosos (51 e 47 h) sugerem que alguns doentes podem não estar no estado estacionário no momento da recolha das amostras ou ainda que a administração da dose seguinte possa já ter ocorrido. Morrison e colaboradores encontraram que 41,3% das colheitas de amostras para determinação das concentrações plasmáticas da vancomicina tinha ocorrido precocemente e estas produziram médias de concentrações medidas no vale significativamente superiores quando comparadas às que foram realizadas no tempo adequado (67). Mesmo após a realização de medidas educativas para melhorar os tempos de recolha das amostras, Hammond e colaboradores(68) não encontraram diferenças significativas nas concentrações plasmáticas mínimas de vancomicina quando as amostras foram recolhidas 30 (40% vs.42%, $p = 0,72$), 60 (57% vs 63%, $p=0,35$) ou 75 (60% vs. 68%, $p=0,22$) minutos antes do momento programado para a administração da próxima dose. Um outro estudo observacional prospetivo realizado num hospital de ensino brasileiro revelou que 36,1% dos doentes tinham níveis plasmáticos de vancomicina elevados na primeira avaliação e, preocupantemente, em 42,2% dos doentes encontrava-se abaixo das concentrações-alvo consideradas eficazes. Além disso, estes níveis mantiveram-se inadequados nas medições seguintes (69). A implementação num outro hospital de ensino brasileiro de um nomograma (equações PK) para ajuste de doses de vancomicina no sistema de prescrição eletrónica permitiu, de acordo com os autores, uma maior intervenção no atendimento ao doente, com impacto no ajuste de dose de vancomicina, mostrando-se uma ferramenta tecnológica robusta na programa de uso racional de antibióticos (70).

No nosso estudo as concentrações plasmáticas de vancomicina nos neonatos foram inferiores às do subgrupo de idosos e aumentaram nas avaliações subseqüentes. Porém, mesmo assim, mantiveram-se dentro do intervalo terapêutico recomendado nas directrizes clínicas internacionais (Figura 4) As monitorizações das concentrações plasmáticas de vancomicina devem ocorrer antes da quarta dose e posteriormente a cada 5 dias ou sempre que ajustes de doses forem realizados, observando o estado estacionário. A mediana encontrada para número de solicitações de doseamento de vancomicina (1,88) e o tempo de

tratamento com o antibiótico nos subgrupos (11,28-14,03 dias) sugere que esta prática não está bem estabelecida no hospital e precisa, pois, ser revista.

Os protocolos institucionais são elaborados baseados em evidências científicas para auxiliar na tomada de decisão clínica e devem, portanto, ser adotados pelos profissionais de saúde. A baixa adesão aos protocolos institucionais encontrada no nosso estudo (21,7%) requer, sem dúvida, a avaliação dos motivos desta não adesão, na monitorização da vancomicina no hospital, quer sejam culturais, educacionais ou logísticos.

As concentrações plasmáticas mínimas de vancomicina medidas no primeiro momento de colheita mostraram-se inadequadas. Apenas 36,1% se encontravam dentro do intervalo terapêutico preconizado. Neste contexto, destaca-se ainda as concentrações elevadas (> 20 mg/L) encontradas na população de idosos (56,7%) e inferiores a 10 mg/L nos neonatos (47,8%). As concentrações plasmáticas de vancomicina nos idosos na primeira avaliação ($26,79 \pm 1,47$ mg/L) encontravam-se acima dos níveis preconizados nas diretrizes clínicas (≤ 20 mg/L) indicando a necessidade de ajustes de doses de modo a obter níveis adequados. Observamos ainda que esses níveis aumentaram nas avaliações subsequentes ao longo do tempo ($30,70 \pm 1,47$ mg/L), o que configura ajuste posológico de vancomicina inadequado, na nossa amostra.

Além das avaliações das concentrações plasmáticas de vancomicina inicial, estudamos como estas variam ao longo do tempo aplicando modelos de estimativas generalizadas. Nessa avaliação, encontramos valores de vancocinemia (medida da concentração plasmáticas de vancomicina) estatisticamente superiores (30,70 mg/L, $p < 0.001$) no subgrupo dos idosos quando comparado com os demais. É necessário considerar que, no estudo, na unidade de neonatologia e em algumas situações da pediatria, a colheita das amostras para a monitorização dos níveis plasmáticos de vancomicina é realizada pelos enfermeiros da unidade, o que pode resultar num controlo mais adequado do tempo de colheitas e, portanto, melhor aproximação com o estado estacionário do medicamento. Entretanto se considerarmos os registos dos horários da recolha nos registos clínicos dos doentes, essa informação é contraditória, sugerindo inadequado registos das informações eletronicamente.

Ao contrário do esperado, as concentrações plasmáticas mínimas estimadas pela metodologia de modelos de estimativas generalizadas encontravam-se mais elevadas nos doentes onde a adesão ao protocolo foi completa (Tabela 8). Estes resultados podem estar relacionados com o maior cuidado dos profissionais de saúde em seguir os protocolos do hospital em doentes que apresentam situações de saúde mais complexas. Entretanto, estudos adicionais devem ser realizados para avaliar esta hipótese.

Endpoint clínico: Nefrotoxicidade

Neste estudo, a incidência de nefrotoxicidade (Tabela 4) associada ao uso de vancomicina foi de 15,4%, semelhante ao relatado noutros estudos onde esta incidência foi de 1% a 40% (15, 31, 71-75). Na população de neonatos a incidência encontrada é de 2% a 20% (39).

Cabe ressaltar, que utilizamos no estudo, os critérios AKIN para classificar a nefrotoxicidade. Alguns estudos têm referido que os critérios AKIN tem maior sensibilidade para identificar a perda de função renal (76, 77). Uma revisão recente (78) reconhece que os estudos possuem limitações metodológicas como a ausência de relação temporal, desenho retrospectivo, limitado tamanho amostral e variáveis de confusão que não permitem inferir a relação causal da nefrotoxicidade induzida por vancomicina. No entanto, são identificados alguns fatores que podem potencializar a nefrotoxicidade induzida pela vancomicina, entre os quais doses mais elevadas (> 4 g/dia), uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos, tratamento superior a 7 dias, internamento em UCI, concentrações plasmáticas no vale superiores a 20 mg/L (42, 72, 79, 80). Outros fatores como idade > 60 anos, co-morbilidades e doença renal subjacente também são descritos como aumentando o risco de nefrotoxicidade (81).

Neste estudo, a nefrotoxicidade foi superior no subgrupo dos doentes idosos. Este facto pode estar relacionado com a *clearance* total e renal da vancomicina ser menor nestes doentes quando comparados aos mais jovens e, conseqüentemente, apresentarem maior tempo de semi-vida (20, 82, 83). As alterações fibróticas nos glomérulos e redução da massa muscular podem diminuir a taxa de filtração glomerular em idosos alterando a *clearance* de fármacos hidrossolúveis como a vancomicina (19, 84). Apesar de alguns estudos (83, 85) associarem o risco de nefrotoxicidade ao aumento da idade, outros apontam que a mesma é segura na população idosa se usada em doses usuais e o aumento da nefrotoxicidade está associado a $C_{mín} > 15$ mg/L (86). Portanto, a individualização das doses de vancomicina deve acontecer nestes doentes (87). No nosso estudo, os idosos foram o subgrupo que necessitou de Terapêutica de Substituição Renal (TSR) com maior frequência após o início do uso de vancomicina, sugerindo que nesta população os ajustes de doses de vancomicina devem ser efetuados ainda com maior atenção.

Na população de neonatos dois doentes, que já apresentavam nefrotoxicidade, tiveram aumento da creatinina sérica durante o uso de vancomicina e excluindo outras causas, esses episódios de nefrotoxicidade foram associados ao uso de vancomicina.

A presença de co-morbilidades nos doentes do estudo, apesar de pequena magnitude, foi associada aos episódios de nefrotoxicidade, conforme também foi descrito por outros autores (42, 73). As alterações fisiopatológicas do doente, nomeadamente situações como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e tumores, podem potencializar a

toxicidade da vancomicina. Nos neonatos a monitorização da vancomicina torna-se imprescindível. Neste contexto, doentes gravemente doentes e que necessitaram de internamento em UCI apresentaram associação moderada com a nefrotoxicidade [OR 4,5 (2,5-8,1; IC95) $p < 0,001$], resultados semelhantes ao do estudo de Lodise e colaboradores, [OR 3,25 (1,18–8,97; IC95); $p = 0,023$] (88). Estes doentes, geralmente estão mais expostos a alterações da *clearance* renal (89) que podem potencializar os efeitos nefrotóxicos de medicamentos como a vancomicina.

Exposições a doses mais elevadas de vancomicina estão associadas ao aumento da incidência de nefrotoxicidade (10-20% a 30-40%) (72). No entanto, os resultados do nosso estudo não demonstraram relação entre doses elevadas e a nefrotoxicidade.

Os valores elevados das $C_{mín}$ de vancomicina foram fortemente associados a nefrotoxicidade, apresentando forte tendência desta associação considerando as $C_{mín}$ mais elevadas $\geq 20\text{mg/L}$ [OR 11,93 (1,42-100,09; IC95); $p = 0,022$] e $\geq 30\text{mg/L}$ [OR 26,71 (2,47-288,17); IC95 $p = 0,007$]. Esta associação tem sido observada, como no estudo de Hidayat e colaboradores (90), onde as $C_{mín}$ de vancomicina eram superiores nos doentes que apresentaram nefrotoxicidade quando comparado aos que não apresentaram ($19,0 \pm 3,9$ vs. $15,8 \pm 4,5$; $p = 0,03$). Lodise e colaboradores (88) encontraram que, em doentes que apresentaram nefrotoxicidade os valores de $C_{mín}$ da vancomicina eram superiores comparativamente aos que não apresentaram ($14,6 \pm 8,3$ vs. $9,6 \pm 5,1$; $p = 0,014$) e em estudo de Kullar e colaboradores (91), os doentes com $C_{mín}$ inicial acima de 20mg/L apresentaram maior percentagem de nefrotoxicidade (17/62- (27,4%); $p = 0,032$). Importa ressaltar, no nosso estudo, os valores de $C_{mín}$ muito mais elevados do que os referenciados na bibliografia, o que demonstra a inefetividade dos protocolos de monitorização existentes na instituição.

O uso de vancomicina durante um período de tempo superior a sete dias demonstrou associação, embora fraca, com a nefrotoxicidade no nosso estudo. O protocolo do hospital foi elaborado de acordo com o preconizado nas recomendações americanas de TDM para a vancomicina (três a cinco dias) (15). A norma japonesa manteve essa recomendação (37) devido à potencial nefrotoxicidade associada ao fármaco. No entanto, alguns estudos demonstraram que apenas períodos de uso superiores a 7 (92, 93) ou 14 dias (73, 94) foram significativos.

Na análise, usando o modelo de estimativas generalizadas, com apenas os doentes que realizaram monitorização de vancomicina, o perfil das concentrações de vancomicina aumentou significativamente ($p < 0,001$) com a nefrotoxicidade em todos os subgrupos, com exceção para o subgrupo dos neonatos em que foi observado o oposto. Esta observação pode dever-se no entanto, ao facto dos dois doentes que apresentaram nefrotoxicidade já apresentarem toxicidade renal antes do início e essa aumentou durante o tratamento com

vancomicina. De uma forma geral, observam-se concentrações plasmáticas de vancomicina superiores quando existe nefrotoxicidade. Estas não são corrigidas ao longo do tempo, reforçando a existência de uma inadequada monitorização e ajuste posológico. De ressaltar as concentrações extremamente elevadas ao longo do tempo, sem aparente resolução, nos doentes dos subgrupos dos adultos e idosos, reforçando o inadequado protocolo de monitorização. Esta constatação podia ser explicada pela reduzida adesão aos ajustes posológicos, mas não obtivemos diferenças das concentrações plasmáticas de vancomicina entre os doentes que tiveram uma adesão ao protocolo por parte dos prescritores e os que não aderiram ao protocolo. Como referimos anteriormente, uma explicação possível é a inadequada colheita das amostras, fora do tempo definido como mínimo (estado estacionário). Também não é possível descartar a possibilidade de a metodologia analítica não estar adequadamente validada, com controlos analíticos periódicos e registos da mesma validação.

Endpoint clínico: Falha terapêutica

Usando a mesma aproximação estatística e em contraste com o esperado, os valores das concentrações plasmáticas de vancomicina foram inferiores nos doentes com falha terapêutica e, portanto, não ocorreu associação entre as concentrações de vancomicina medidas e a falha terapêutica. Os estreitos critérios que utilizámos para definir a falha terapêutica em 7 dias (antibioterapia superior a 7 dias, adição de outros antibióticos ou não melhoria clínica ou radiológica) podem ter contribuído para esses achados.

Endpoint clínico: Morte relacionada a infeção

Várias causas podem estar relacionadas com a morte em doentes que usaram a vancomicina. No entanto, nos doentes onde essa informação estava disponível, a infeção foi responsável pela maioria das mortes nos subgrupos de adultos e idosos. Infeções causadas por MRSA, prevalentes nos nossos doentes, estão associadas a elevadas taxas de mortalidade (95). Embora tenhamos avaliado os casos de morte relacionada com a infeção como desfecho no final do período de internamento dos doentes, os casos de morte relacionado com a infeção no nosso estudo foram superiores ao de outros estudos. Holmes e colaboradores, encontraram que a morte em 30 dias ocorreu em 10,7% (44/110) dos casos, considerando entre outros fatores, o início tardio da terapia antimicrobiana para tratar bacteriemia por *S. aureus* quando comparada a mortalidade por todas as causas (18,0%, 74/410), além disso, CIM de vancomicina elevadas foram estatisticamente associadas com ambos ($p < 0,001$ e $p = 0,002$, respetivamente) (96). A presença de co-morbilidades (OR 4,35) e internamento em UCI (OR 19,90) mostraram-se significativamente associadas à morte relacionada com a infeção na população do estudo após análise multivariada

($p < 0,001$). As directrizes clínicas internacionais indicam que a vancomicina é opção terapêutica para infeções graves causadas por micro-organismos Gram-positivos (15, 52). Estas infeções podem levar à necessidade de cuidados específicos de saúde com apoio de equipamentos de suporte de vida, disponibilizados geralmente nas UCI. As causas que podem levar os doentes que usam vancomicina à morte associada com a infeção são amplamente descritas nos estudos (29, 95, 97, 98), entre elas a ocorrência de CIM de vancomicina elevados (29). No entanto, no nosso estudo, a maioria dos doentes apresentava $CIM \leq 3$ mg/L e não foram observados casos de resistência bacteriana nesses subgrupos avaliados. Para além da CIM como parâmetro de avaliação da efetividade da vancomicina, o uso da razão AUC/MIC tem sido preconizado. Numa meta-análise de estudos de *coorte*, valores de AUC/MIC elevados foram associados a redução significativa da mortalidade [OR 0,47, (0,33–0,65; IC95)] em doentes com bacteremia e uso de vancomicina (99). No entanto, no hospital do estudo a AUC/MIC não é utilizada na rotina hospitalar.

O uso de vancomicina por período superior a sete dias teve associação, embora fraca (OR 0,28) com a morte relacionada com a infeção. Este facto pode ocorrer devido às complicações no estado de saúde dos doentes que não responderam adequadamente aos tratamentos ou ainda devido à não adesão aos protocolos institucionais. Finalmente, na avaliação das mortes relacionadas com a infeção, as concentrações de vancomicina foram superiores ($38,07 \pm 2,75$) nos doentes adultos que morreram quando comparado aos demais, aplicando a mesma aproximação estatística. Alguns doentes poderiam apresentar situações de saúde mais graves, geralmente associados a infeções por mais de um agente infeccioso, nomeadamente estirpes de microorganismos gram-negativos e por isso apresentarem piores prognósticos.

Analisando os resultados gerais da monitorização da vancomicina, observamos que os doentes apresentavam concentrações muito altas e sempre bastante superiores às descritas na bibliografia para as mesmas doses. Esses valores de concentração não se alteraram com o tempo, nem nos doentes que tiveram adesão completa às propostas de ajuste posológico definidos pelo protocolo vigente no hospital, nem nos que não aderiram. Estes valores elevados podem ser explicados pela incorreta colheita das amostras, nos tempos não adequados e por isso não traduzindo a $C_{mín}$, por uma técnica analítica com um ineficaz controlo de qualidade, por um protocolo de seguimento dos doentes ineficaz que não procura entender o motivo de concentrações tão elevadas, por uma reduzida informação dos profissionais em relação à TDM que pode ter conduzido a um menor compromisso na melhor execução possível do protocolo, por um desadequado método de ajuste de dose não baseado na determinação dos parâmetros farmacocinéticos individuais dos doentes. Estes pontos devem ser revistos para melhorar o protocolo de monitorização da vancomicina e assim cumprir o objetivo essencial da TDM.

Custos do tratamento em relação aos endpoints clínicos

Em relação ao custo médio do internamento dos doentes no estudo, este foi de 5749,35 € e a monitorização das concentrações plasmáticas de vancomicina representaram apenas 2,36% desse valor. Nos doentes que apresentaram nefrotoxicidade, falha terapêutica e tiveram morte relacionada com a infeção, os custos do internamento foram mais elevados para o sistema de saúde. Este aumento pode ser evitado com uma monitorização de vancomicina adequada efetuada por um profissional de saúde com formação em farmacocinética clínica e dedicado a este processo. O custo associado à monitorização da vancomicina é insignificante relativamente ao aumento de custos associados a um tratamento com vancomicina inefetivo ou inseguro, sendo que os sistemas de saúde devem preferir investir em recursos humanos do que na gestão de complicações associadas aos tratamentos.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chuma M, Makishima M, Imai T, Tochikura N, Suzuki S, Kuwana T, et al. Relationship Between Initial Vancomycin Trough Levels and Early-Onset Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Critically Ill Patients. *Therapeutic drug monitoring*. 2018; 40(1): 109-14.
2. Crandon JL, MacVane SH, Nicolau DP. Clinical laboratory-based assay methodologies may underestimate and increase variability of vancomycin protein binding in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*. 2014; 34(2): 203-9.
3. Haesecker MB, Croes S, Neef C, Bruggeman CA, Stolk LM, Verbon A. Vancomycin dosing in neutropenic patients. *PLoS One*. 2014; 9(11): e112008.
4. Hirano R, Sakamoto Y, Kitazawa J, Yamamoto S, Tachibana N. Pharmacist-managed dose adjustment feedback using therapeutic drug monitoring of vancomycin was useful for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a single institution experience. *Infection and drug resistance*. 2016; 9: 243-52.
5. Cardile AP, Tan C, Lustik MB, Stratton AN, Madar CS, Elegino J, et al. Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. *SpringerPlus*. 2015; 4: 364.
6. Medellin-Garibay SE, Ortiz-Martin B, Rueda-Naharro A, Garcia B, Romano-Moreno S, Barcia E. Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(2): 471-9.

7. Pan K, Ma L, Xiang Q, Li X, Li H, Zhou Y, et al. Vancomycin-associated acute kidney injury: A cross-sectional study from a single center in China. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0175688.
8. Saugel B, Gramm C, Wagner JY, Messer M, Lahmer T, Meidert AS, et al. Evaluation of a dosing regimen for continuous vancomycin infusion in critically ill patients: an observational study in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2014; 29(3): 351-5.
9. Tafelski S, Nachtigall I, Troeger U, Deja M, Krannich A, Gunzel K, et al. Observational clinical study on the effects of different dosing regimens on vancomycin target levels in critically ill patients: Continuous versus intermittent application. *Journal of infection and public health*. 2015; 8(4): 355-63.
10. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63(5): 1050-7.
11. Rajon K, Vaillancourt R, Varughese N, Villarreal G. Vancomycin use, dosing and serum trough concentrations in the pediatric population: a retrospective institutional review. *Pharmacy practice*. 2017; 15(2): 887.
12. Ringenberg T, Robinson C, Meyers R, Degnan L, Shah P, Siu A, et al. Achievement of Therapeutic Vancomycin Trough Serum Concentrations with Empiric Dosing in Neonatal Intensive Care Unit Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(7): 742-7.
13. WHO. Global Health Observatory (GHO) data. 2016.
14. Ye ZK, Chen K, Chen YL, Zhai SD. A protocol for developing a clinical practice guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban*. 2016; 36(3): 469-72.
15. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr., Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2009; 66(1): 82-98.
16. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(3): e18-55.
17. Heble DE Jr., McPherson C, Nelson MP, Hunstad DA. Vancomycin trough concentrations in overweight or obese pediatric patients. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(12): 1273-7.

18. CID-10. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados a Saúde. OMS- Organização Mundial da Saúde; 2014. p. 1200.
19. Fusco S, Garasto S, Corsonello A, Vena S, Mari V, Gareri P, et al. Medication-Induced Nephrotoxicity in Older Patients. *Current drug metabolism*. 2016; 17(6): 608-25.
20. Guay DR, Vance-Bryan K, Gilliland S, Rodvold K, Rotschafer J. Comparison of vancomycin pharmacokinetics in hospitalized elderly and young patients using a Bayesian forecaster. *Journal of clinical pharmacology*. 1993; 33(10): 918-22.
21. Jeurissen A, Sluyts I, Rutsaert R. A higher dose of vancomycin in continuous infusion is needed in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 37(1): 75-7.
22. Roberts JA, Lipman J, Blot S, Rello J. Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? *Curr Opin Crit Care*. 2008; 14(4): 390-6.
23. Bakke V, Sporseem H, Von der Lippe E, Nordoy I, Lao Y, Nyreod HC, et al. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017; 61(6): 627-35.
24. Hirai K, Ihara S, Kinae A, Ikegaya K, Suzuki M, Hirano K, et al. Augmented Renal Clearance in Pediatric Patients With Febrile Neutropenia Associated With Vancomycin Clearance. *Therapeutic drug monitoring*. 2016; 38(3): 393-7.
25. Islahudin F, Ong HY. Appropriate vancomycin use in a Malaysian tertiary hospital based on current HICPAC recommendations. *J Infect Dev Ctries*. 2014; 8(10): 1267-71.
26. Myers AL, Gaedigk A, Dai H, James LP, Jones BL, Neville KA. Defining risk factors for red man syndrome in children and adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(5): 464-8.
27. Phillips CJ, Doan H, Quinn S, Kirkpatrick CM, Gordon DL, Doogue MP. An educational intervention to improve vancomycin prescribing and monitoring. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 41(4): 393-4.
28. Wan Y, Li Q, Chen Y, Haider S, Liu S, Gao X. Economic evaluation among Chinese patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant staphylococcus aureus and treated with linezolid or vancomycin: a secondary, post-hoc analysis based on a Phase 4 clinical trial study. *Journal of medical economics*. 2015: 1-10.
29. Song KH, Kim M, Kim CJ, Cho JE, Choi YJ, Park JS, et al. Impact of Vancomycin MIC on Treatment Outcomes in Invasive Staphylococcus aureus Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(3).
30. Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T, Thalhammer F, Ehrlich M, Vukovich T, et al. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(4): 1372-5.

31. Prabaker KK, Tran TP, Pratummas T, Goetz MB, Graber CJ. Elevated vancomycin trough is not associated with nephrotoxicity among inpatient veterans. *Journal of hospital medicine*. 2012; 7(2): 91-7.
32. Oudin C, Vialet R, Boulamery A, Martin C, Simon N. Vancomycin prescription in neonates and young infants: toward a simplified dosage. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2011; 96(5): F365-70.
33. Yoo RN, Kim SH, Lee J. Impact of Initial Vancomycin Trough Concentration on Clinical and Microbiological Outcomes of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Children. *Journal of Korean medical science*. 2017; 32(1): 22-8.
34. Rossatto FC, Proenca LA, Becker AP, Silveira AC, Caierao J, D'Azevedo PA. Evaluation of methods in detecting vancomycin MIC among MRSA isolates and the changes in accuracy related to different MIC values. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2014; 56(6): 469-72.
35. Tomczak H, Szalek E, Blazejewska W, Myczko K, Horla A, Grzeskowiak E. The need to assay the real MIC when making the decision to eradicate *Staphylococcus aureus* with vancomycin. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*. 2013; 67: 921-5.
36. *Clinical and Laboratory Standards Institute C. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement; CLSI document M100-S24 (ISBN 1-56238-897-5 [Print]; ISBN 1-56238-898-3 [Electronic]. Pennsylvania, USA, 2014.*
37. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2013;19(3):365-80.
38. Ye ZK, Chen YL, Chen K, Zhang XL, Du GH, He B, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(11):3020-5.
39. Constance JE, Balch AH, Stockmann C, Linakis MW, Korgenski EK, Roberts JK, et al. A propensity-matched cohort study of vancomycin-associated nephrotoxicity in neonates. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2016;101(3):F236-43.
40. Salomão R, Diament D, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Carvalho NB, et al. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: abordagem do agente infeccioso - controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2011;23:145-57.

41. Tzialla C, Borghesi A, Serra G, Stronati M, Corsello G. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Italian Journal of Pediatrics*. 2015;41(1):27.
42. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):459-69.
43. Hammond DA, Smith MN, Li C, Hayes SM, Lusardi K, Bookstaver PB. Systematic Review and Meta-Analysis of Acute Kidney Injury Associated with Concomitant Vancomycin and Piperacillin/tazobactam. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5):666-74.
44. Giuliano CA, Patel CR, Kale-Pradhan PB. Is the Combination of Piperacillin-Tazobactam and Vancomycin Associated with Development of Acute Kidney Injury? A Meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2016;36(12):1217-28.
45. Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, Dosa D, Lodise TP, LaPlante KL. Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(1):12-20.
46. Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S5-12.
47. Lin SK, Mulieri KM, Ishmael FT. Characterization of Vancomycin Reactions and Linezolid Utilization in the Pediatric Population. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2017;5(3):750-6.
48. Polk RE, Healy DP, Schwartz LB, Rock DT, Garson ML, Roller K. Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release. *The Journal of infectious diseases*. 1988;157(3):502-7.
49. WHO. The top 10 causes of death: World Health Organization; [20/01/2018]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index1.html>.
50. Cardoso A. A persistência das infecções respiratórias agudas como problema de saúde pública. 2010;26(7):1270-1.
51. Holmes NE, Howden BP. What's new in the treatment of serious MRSA infection? *Current opinion in infectious diseases*. 2014;27(6):471-8.
52. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-92.
53. Esposito S, Noviello S, Leone S. Epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections. *Current opinion in infectious diseases*. 2016;29(2):109-15.
54. Silvano E, Giuseppe S, Angelo P, Paola B, Gianni G, Claudio M, et al. Epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections: preliminary results of a National registry. *J Chemother*. 2018:1-6.
55. Lestner JM, Hill LF, Heath PT, Sharland M. Vancomycin toxicity in neonates: a review of the evidence. *Current opinion in infectious diseases*. 2016;29(3):237-47.

56. Akers KS, Cota JM, Chung KK, Renz EM, Mende K, Murray CK. Serum vancomycin levels resulting from continuous or intermittent infusion in critically ill burn patients with or without continuous renal replacement therapy. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association.* 2012;33(6):e254-62.
57. Gwee A, Cranswick N, Metz D, Coghlan B, Daley AJ, Bryant PA, et al. Neonatal vancomycin continuous infusion: still a confusion? *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(6):600-5.
58. Suthakaran C, Adithan C. Therapeutic drug monitoring – concepts, methodology, clinical applications and limitations.
59. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(10):e77169.
60. Fernandez de Gatta MD, Calvo MV, Hernandez JM, Caballero D, San Miguel JF, Dominguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60(3):332-40.
61. Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biological & pharmaceutical bulletin.* 2003;26(6):876-9.
62. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Therapeutic drug monitoring.* 2005;27(1):10-7.
63. Welty TE, Copa AK. Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care. *Ann Pharmacother.* 1994;28(12):1335-9.
64. Darko W, Medicis JJ, Smith A, Guharoy R, Lehmann DE. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy.* 2003;23(5):643-50.
65. Ye Z-K, Li C, Zhai S-D. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. *PLOS ONE.* 2014;9(6):e99044.
66. Monteiro JF, Hahn SR, Goncalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6(4):e00420.
67. Morrison AP, Melanson SE, Carty MG, Bates DW, Szumita PM, Tanasijevic MJ. What proportion of vancomycin trough levels are drawn too early?: frequency and impact on clinical actions. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(3):472-8.
68. Hammond DA, Atkinson LN, James TB, Painter JT, Lusardi K. Effects of staff education and standardizing dosing and collection times on vancomycin trough appropriateness in ward patients. *Pharmacy practice.* 2017;15(2):949.
69. Obara VY, Zacas CP, Carrilho CMDdM, Delfino VDA. 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(4):380-6.

70. Lima TdM, Elias SC, Estrela RdCE, Cardoso FLL. Implementation of vancomycin dosing nomogram in an electronic prescribing system: an innovative tool in antibiotic stewardship. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;50:567-72.

71. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *American family physician*. 2008;78(6):743-50.

72. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1243-55.

73. Meaney CJ, Hynicka LM, Tsoukleris MG. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors. *Pharmacotherapy*. 2014;34(7):653-61.

74. Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Medical toxicology and adverse drug experience*. 1988;3(5):376-86.

75. Carreno JJ, Jaworski A, Kenney RM, Davis SL. Comparative Incidence of Nephrotoxicity by Age Group among Adult Patients Receiving Vancomycin. *Infect Dis Ther*. 2013;2(2):201-8.

76. Minejima E, Choi J, Beringer P, Lou M, Tse E, Wong-Beringer A. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3278-83.

77. Sutton JD, Mynatt RP, Kaye KS, Murray KP, Rybak MJ, Pogue JM. Nephrotoxicity comparison of two commercially available generic vancomycin products. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(9):5470-4.

78. Bangbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2016;7(3):136-47.

79. Hermsen ED, Hanson M, Sankaranarayanan J, Stoner JA, Florescu MC, Rupp ME. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. *Expert opinion on drug safety*. 2010;9(1):9-14.

80. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1330-6.

81. Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *The Netherlands journal of medicine*. 2011;69(9):379-83.

82. Rodvold KA, Zokufa H, Rotschafer JC. Routine monitoring of serum vancomycin concentrations: can waiting be justified? *Clinical pharmacy*. 1987;6(8):655-8.

83. Bourguignon L, Cazaubon Y, Debeurme G, Loue C, Ducher M, Goutelle S. Pharmacokinetics of Vancomycin in Elderly Patients Aged over 80 Years. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4563-7.
84. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Current medicinal chemistry.* 2010;17(6):571-84.
85. Ji XW, Ji SM, He XR, Zhu X, Chen R, Lu W. Influences of renal function descriptors on population pharmacokinetic modeling of vancomycin in Chinese adult patients. *Acta pharmacologica Sinica.* 2018;39(2):286-93.
86. Fukumori S, Tsuji Y, Mizoguchi A, Kasai H, Ishibashi T, Iwamura N, et al. Association of the clinical efficacy of vancomycin with the novel pharmacokinetic parameter area under the trough level (AUTL) in elderly patients with hospital-acquired pneumonia. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(4):399-402.
87. Barber KE, Bell AM, Stover KR, Wagner JL. Intravenous Vancomycin Dosing in the Elderly: A Focus on Clinical Issues and Practical Application. *Drugs & aging.* 2016;33(12):845-54.
88. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49(4):507-14.
89. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(5):420-3.
90. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Archives of internal medicine.* 2006;166(19):2138-44.
91. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis.* 2011;52(8):975-81.
92. Rutter WC, Cox JN, Martin CA, Burgess DR, Burgess DS. Nephrotoxicity during Vancomycin Therapy in Combination with Piperacillin-Tazobactam or Cefepime. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(2).
93. Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J Med.* 2010;123(12):1143-9.
94. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther.* 2007;29(6):1107-15.

95. Pastagia M, Kleinman LC, Lacerda de la Cruz EG, Jenkins SG. Predicting risk for death from MRSA bacteremia. *Emerging infectious diseases*. 2012;18(7):1072-80.
96. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MVN, et al. Vancomycin minimum inhibitory concentration, host comorbidities and mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(12):1163-8.
97. Sakoulas G, Moellering RC, Jr. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 5:S360-7.
98. Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, Leibovici L, Yahav D. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21(7):665-73.
99. Prybylski JP. Vancomycin Trough Concentration as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis of Observational Studies. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):889-98.

CAPÍTULO III
FRAGILIDADES, PROPOSTAS E
CONTRIBUTOS PARA A MELHORIA DO
PROCESSO DE MONITORIZAÇÃO
TERAPÊUTICA DA VANCOMICINA

Neste capítulo são descritas as fragilidades do processo de monitorização da terapêutica da vancomicina encontradas durante o estudo retrospectivo de análise dos doentes em tratamento com este antibiótico (CAPÍTULO II), as propostas de melhoria e os contributos realizados com o objetivo de alcançar potenciais melhorias no que diz respeito à TDM da vancomicina, considerando as fases pré-analítica, analítica e pós-analítica, contemplando as fases 2 e 3 propostas nesse estudo.

1 FRAGILIDADES, PROPOSTAS E CONTRIBUTOS DE MELHORIA

Os resultados encontrados no estudo retrospectivo demonstraram a existência de vários aspetos a melhorar no processo de monitorização terapêutica da vancomicina no HSVP. São apresentadas abaixo as fragilidades encontradas, as respetivas propostas de melhoria e os contributos implementados.

1.1 Protocolos de Monitorização Terapêutica

Fragilidade(s)

Os protocolos de Monitorização Terapêutica de Vancomicina em uso no HSVP foram elaborados pelos profissionais de saúde, membros do Serviço de Controlo de Infecção (SCHI) da instituição e implementados em 2012. A equipa da SCHI, constituída por um médico, um farmacêutico e dois enfermeiros, teve dificuldades em agregar a participação de mais profissionais de saúde quer na discussão quer na elaboração dos protocolos. Foram utilizadas referências bibliográficas disponíveis à data, e os ajustes de doses sugeridos são principalmente baseados em nomogramas, não tendo sido atualizados desde essa data.

Evidências mais atualizadas indicam que outras alternativas para o ajuste de doses de vancomicina, como os métodos bayesianos, permitem, com uma única concentração plasmática, a otimização de dados farmacocinéticos de doentes anteriores e a determinação do regime posológico subsequente mais adequado para um doente concreto.

Proposta(s) de melhoria

Propusemo-nos realizar a revisão das directrizes clínicas internacionais e da bibliografia sobre o tema com o intuito de poder contribuir a melhor compreensão do tema e atualização dos protocolos de monitorização plasmática de vancomicina na instituição.

Outra proposta realizada foi a aquisição e implementação de um *software* farmacocinético de apoio à decisão para otimizar os ajustes de dose de vancomicina.

Contributo(s)

Realizámos a revisão das directrizes clínicas internacionais sobre a TDM da vancomicina disponíveis na literatura com o objetivo de contribuir para a atualização dos protocolos de monitorização terapêutica de vancomicina utilizados na instituição nas diferentes populações de doentes. Neste trabalho procedemos à apresentação geral do conhecimento atual sobre a monitorização terapêutica da vancomicina e as recomendações de como esta deve ser realizada para melhorar a efetividade e segurança da vancomicina. Com base em três normas internacionais mais recentes (americana, japonesa e chinesa) e numa revisão sistemática focada na monitorização terapêutica e modelos populacionais farmacocinéticos, foi realizada uma análise da evidência que nos permitiu definir o conhecimento atual sobre o tema e sugerir reorientar os esforços de investigação para responder às lacunas de conhecimento detetadas. Atualmente, a TDM da vancomicina apresenta um nível moderado de evidência e recomendações práticas com grande robustez em neonatos, doentes pediátricos e doentes com insuficiência renal. No entanto, é importante investigar noutras subpopulações que se sabe apresentarem farmacocinética alterada da vancomicina (por exemplo, doentes neurocirúrgicos, oncológicos e com fibrose quística), onde a evidência ainda é insuficiente. Esta revisão está apresentada no Capítulo IV.

Deste trabalho foram ainda compilados os resultados sobre a revisão sistemática de modelos farmacocinéticos populacionais (PPK) desenvolvidos para subpopulações de doentes com características especiais, com farmacocinética da vancomicina alterada, e elaborado um artigo científico, publicado em 2018 (Anexo V):

Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacology Research & Perspectives* (2018), 6(4): e00420.

A aquisição de um *software* farmacocinético de apoio à decisão para ajuste de doses de vancomicina no hospital foi considerada inviável devido ao elevado custo na aquisição do mesmo e pela necessidade de um profissional de saúde especializado (farmacêutico) com disponibilidade para atender as necessidades advindas da monitorização com essa ferramenta computadorizada.

No entanto, o hospital irá participar num estudo piloto para a validação de um *software* farmacocinético, desenvolvido pela Universidade Feevale e coordenado pelo Prof. Doutor Rafael Linden, que sugere o ajuste de doses para a vancomicina com base em estimativas bayesianas, e que poderá, num futuro próximo, resolver as dificuldades de implementação desta proposta de melhoria.

1.2 Adesão aos protocolos

Fragilidade(s)

A adesão aos protocolos de monitorização terapêutica da vancomicina no estudo retrospectivo foi baixa ($\leq 26,1\%$, para todos os subgrupos populacionais estudados: neonatos, pediátricos, adultos e idosos), considerando os aspetos definidos para a adequada monitorização desse fármaco no nosso estudo.

A farmacocinética clínica é uma área pouco presente na formação de médicos e farmacêuticos no Brasil o que pode limitar a compreensão da necessidade de adotar, de modo real, as recomendações para a monitorização adequada da vancomicina. No HSVP não havia farmacêutico com dedicação exclusiva para esta área.

Acresce ainda que vários doentes no subgrupo dos adultos no estudo retrospectivo, que apresentavam critérios para a realização de TDM de vancomicina (infecções graves, presença de co-morbilidades, uso concomitante de outros fármacos nefrotóxicos) e não realizaram a monitorização das concentrações plasmáticas de vancomicina.

Proposta(s) de melhoria

Propusemos ao HSVP e concretamente ao SCHI a realização de cursos de formação para os profissionais da saúde do hospital para sensibilizar sobre a importância da monitorização plasmática da vancomicina para a melhoria dos resultados clínicos avaliados (nefrotoxicidade, falha terapêutica e mortalidade relacionado com a infeção) e a contratação de um farmacêutico dedicado para viabilizar a implementação da TDM dos fármacos no hospital, em especial os antibióticos.

Contributo(s)

Os cursos propostos, e realizados, no hospital, com a ajuda do SCHI, direcionados às equipas de profissionais relacionados com o processo de monitorização terapêutica de vancomicina no hospital (enfermeiros e técnicos de laboratório: Figura 1) abordaram várias questões de educação relacionadas com a importância de adesão aos protocolos.

A contratação de farmacêutico não foi viabilizada pelo hospital.

1.3 Colheita das amostras de sangue para a monitorização plasmática de vancomicina

Fragilidade(s)

As aquisições de doseamento das concentrações plasmáticas de vancomicina são efetuadas pelos médicos assistentes e a colheita das amostras de sangue para estes

doseamentos é realizada: i) pela equipa de enfermagem nas unidades de cuidados intensivos de neonatologia e pediatria e ii) pela equipa de técnicos do laboratório de análises clínicas nas demais unidades clínicas do hospital.

No HSVP existem cinco UCI (neonatos, pediátricos, adultos, de cardiologia e de cuidados intensivos de enfermagem) e 20 unidades de internamento (enfermarias e urgências).

Uma das dificuldades encontradas na colheita das amostras de sangue foi o tempo real da colheita das amostras pela equipa do laboratório que ocorria num intervalo de tempo ampliado entre 30 a 90 minutos antes da próxima dose a administrar, no estado estacionário (Protocolos de Monitorização Terapêutica da Vancomicina do HSVP: Anexos III e IV). No entanto, as recomendações das diretrizes clínicas internacionais preconizam a sua realização no estado estacionário, 30 minutos antes da quarta dose e posteriores aos ajustes de dose, observando sempre o estado estacionário.

O horário de administração e os tempos de perfusão da vancomicina nem sempre eram observados de acordo com o prescrito. Estas discrepâncias podem também comprometer os resultados clínicos da vancomicina, mesmo nos casos em que o horário da colheita das amostras tivesse sido o adequado. Em algumas situações foi, inclusivamente, identificada a realização simultânea da perfusão da vancomicina e a colheita da amostra de sangue para doseamento das concentrações plasmáticas de vancomicina no vale.

Proposta(s) de melhoria

Para essa fragilidade encontrada, reforçamos a necessidade da realização das colheitas de sangue para o doseamento das concentrações plasmáticas de vancomicina no tempo 30 minutos antes da quarta dose (e posteriores) através dos conteúdos educativos dos cursos de formação quer à equipa de enfermagem quer dos técnicos de laboratório.

Contributo(s)

Foram elaborados e realizadas, atividades formativas, descritas abaixo de modo a contribuir para a melhoria das fragilidades encontradas na colheita das amostras de sangue para o doseamento das concentrações plasmáticas de vancomicina.

Durante esses encontros de formação foi também destacada a importância da administração correta desse medicamento, nos tempos e volumes preconizados, bem como a necessidade dos registos correspondentes no registo eletrónico do processo clínico dos doentes.

Na Figura 1 estão esquematizadas as atividades realizadas com as equipas de profissionais envolvidas no processo de monitorização.

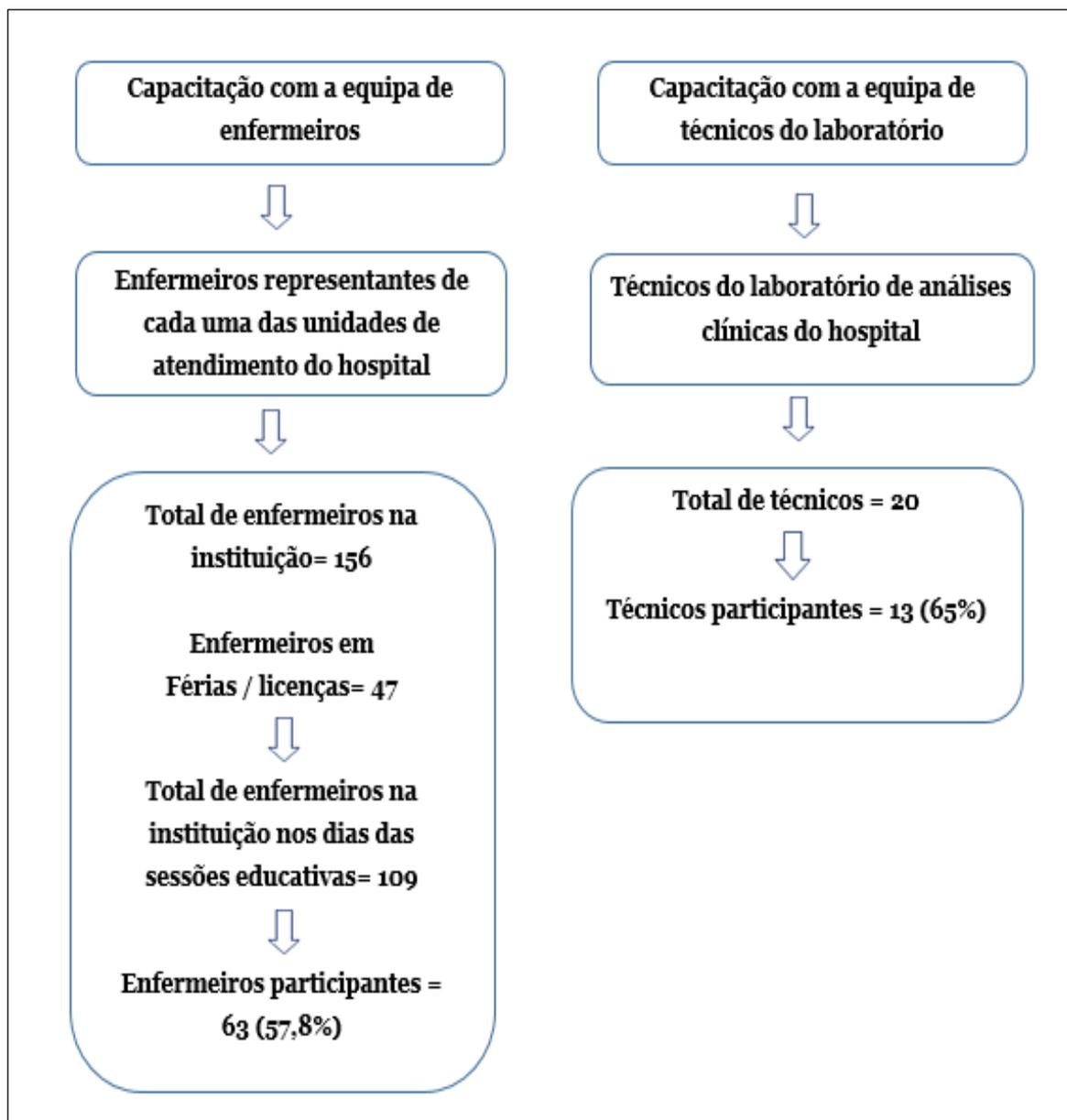


Figura 1 - Atividades educativas realizadas para os enfermeiros e técnicos de laboratório, com indicação das percentagens da participação das duas equipas, com ênfase nos tempos de colheita das amostras para o doseamento das concentrações plasmáticas de vancomicina.

Descrição das Atividades Educativas/Formativas realizadas:

Atividade 1:

Público alvo: Equipa de enfermeiros do hospital nos quatro turnos de trabalho: turno 1 (manhã, 7h-13h); turno 2 (tarde, 13h-19h) e turnos 3 e 4 (19h-07h).

À data da realização desta atividade, o quadro de funcionários do hospital correspondia a 109 enfermeiros, sendo que foram convidados pelo menos um representante de cada unidade de atendimento ao doente.

Período de realização: janeiro e fevereiro de 2016.

Descrição: foram realizadas medidas educativas por meio de palestras (apresentação em multimédia) direcionada à equipa de enfermeiros com o objetivo de demonstrar a importância na observação da diluição preconizada, horários de administração e tempo de perfusão da vancomicina. Os enfermeiros que estiveram presentes na atividade comprometeram-se a passar estas informações e orientações práticas à equipa de técnicos de enfermagem. Foram realizados cinco encontros de aproximadamente 20 minutos cada, contemplando os diversos turnos das escalas na instituição.

Atividade 2:

Público alvo: a equipa de técnicos do laboratório de análises clínicas do hospital responsável pelas colheitas de sangue nos diversos turnos de trabalho: turno 1 (manhã, 7h-13h); turno 2 (tarde, 13h-19h); turnos 3 e 4 (19h-07h). O laboratório possuía 20 destes técnicos no quadro de funcionários no momento desta atividade.

Período de realização: dezembro de 2015.

Descrição: os conteúdos educativos abordados enfatizaram a relevância no cumprimento dos horários de colheita das amostras de sangue para os doseamentos dos níveis séricos de vancomicina bem como a importância do registo do horário efetivo da recolha no tubo de colheita do material. Esta atividade foi realizada em dois encontros de aproximadamente 20 minutos cada.

1.4 Qualidade das formulações de vancomicina

Fragilidade(s)

No HSVP, alguns prescritores atribuíam a toxicidade e a inefetividade do tratamento com a vancomicina à qualidade das formulações genéricas disponíveis na instituição e não aos aspetos relacionados com a indicação, administração, esquema posológico e monitorização do fármaco. Esta perceção pode contribuir para a baixa adesão aos protocolos de monitorização terapêutica de vancomicina no hospital.

Proposta(s) de melhoria

Realizar um estudo que avalie a qualidade *in vitro* das formulações de vancomicina utilizadas no hospital de acordo com os critérios das farmacopeias americana, britânica e brasileira.

Contributo(s)

Considerando a importância clínica e económica da vancomicina e as dúvidas de alguns médicos quanto à qualidade das formulações de vancomicina utilizadas no HSVP,

foi realizado um estudo das formulações injetáveis utilizadas no hospital para avaliar a sua qualidade, no período de agosto a dezembro de 2016, em parceria com a Universidade de Passo Fundo.

Amostras contendo 500 mg de cloridrato de vancomicina (pó para reconstituição) foram adquiridas comercialmente ou doadas pelo HSVP. Estas amostras eram de quatro empresas produtoras (indústria farmacêutica), sete lotes diferentes e dez unidades de cada lote. O padrão de referência de vancomicina foi adquirido à Sigma-Aldrich (São Paulo, Brasil). Os testes de controle de qualidade realizados neste estudo seguiram as Farmacopeias dos Estados Unidos, Brasileira e Britânica. Todas as amostras de cloridrato de vancomicina analisadas, foram aprovadas nos testes de controle de qualidade (atendiam às especificações farmacopeicas nos testes de uniformidade de peso, pH, ensaio microbiológico e percentagem de impurezas, determinadas por HPLC) mostrando cumprir os requisitos de qualidade. Os resultados deste estudo foram publicitados aos profissionais de saúde do hospital pelo Serviço de Farmácia do HSVP e, os resultados encontrados contribuíram para aumentar a confiança dos profissionais de saúde nas formulações genéricas da vancomicina. Este trabalho resultou num artigo científico publicado em 2019 (AnexoVI).

Secco G, Sachetti C, Rossato-Grando LG, Hahn SR, Pagnussat LR, Fresco P, Berto CD. Quality of Vancomycin for Injection Formulations in Brazil”, *Current Pharmaceutical Analysis* (2019), 15(3): 279-285.

1.5 Registos eletrónicos das informações nos processos clínicos dos doentes

Fragilidade(s)

Detetou-se a ausência de informações nos registos de alguns doentes (nomeadamente peso e altura). Além disso, em algumas situações, ocorreu inconsistência nos registos das práticas de enfermagem quanto ao tempo de perfusão e os horários de administração da vancomicina.

Detetámos que a informação do horário de colheita realizado não estava presente em todos os tubos com as amostras de sangue colhidas para o doseamento das concentrações de vancomicina. Este facto torna difícil o registo adequado no sistema eletrónico e, mais importante ainda, a correta interpretação destes valores para a necessidade de proceder (ou não) a ajuste de doses em doentes individuais.

Proposta(s) de melhoria

Desenvolver um estudo para avaliar a adequação do horário de administração da vancomicina nos doentes e a concordância com as informações inseridas nos registos eletrónicos dos doentes.

Promover um encontro de formação com a equipa de enfermagem e dos técnicos do laboratório do hospital para orientar sobre a importância não só de seguir as recomendações, mas do registo adequado e real dessas informações (Atividades descritas na Secção 1.3).

Os registos eletrónicos no HSVP nesta fase, eram inseridos na plataforma gerida pela instituição e denominada “Sistema de Informação de Serviços Hospitalares (SISH).

Durante o período dos trabalhos desta Tese, o HSVP implementou um novo *software* para a gestão das informações hospitalares, o Tasy da Philips®, que incluía o módulo de registo eletrónico das informações/exames e prescrições do doente. Tal modificação, até ser totalmente implementada, gerou instabilidades adicionais na utilização do sistema de prescrições, solicitações e resultados dos exames.

Contributo(s)

No momento da capacitação das equipas de enfermagem e dos técnicos de laboratório, foi ressaltada a importância de registo adequado (e real) das informações relacionadas com o tempo de perfusão da amostra, horários de administração e horários de colheita de amostras no sistema eletrónico dos doentes. É muito importante, no que se refere à monitorização terapêutica da vancomicina, registar os tempos reais de início e final da perfusão de vancomicina no doente, tempos reais da colheita das amostras de sangue de modo que sejam fidedignas as informações retiradas dos registos dos doentes para a efetiva monitorização da vancomicina.

Para além disso, posteriormente foram realizadas observações *in loco* quanto a administração de vancomicina nas unidades de internamento (enfermarias) e os resultados obtidos foram publicitados para reforçar a consciencialização e melhorar os procedimentos por parte da equipa de enfermagem do hospital. Este estudo é apresentado no Capítulo V.

Devido aos resultados encontrados neste estudo que confirma o elevado número de erros de medicação e falhas nos registos reais, que são necessários corrigir para a correta monitorização terapêutica da vancomicina, irá realizar-se uma investigação coordenada pela Universidade Feevale (Novo Hamburgo, RS, Brasil) onde um dispositivo eletrónico será acoplado ao equipamento de perfusão da vancomicina para o registo em “computador” do tempo real de perfusão e assim obter dados fidedignos para os ajustes posológicos a serem realizados.

1.6 Doseamento analítico das amostras

Fragilidades

A informação dos resultados das concentrações plasmáticas de vancomicina determinada nas amostras de sangue nos doentes e da técnica analítica utilizada, estavam disponíveis aos profissionais de saúde, no sistema informatizado do hospital.

O doseamento analítico da vancomicina no plasma é realizado no laboratório do HSVP por imunoensaio utilizando tecnologia CIMA (Imunoanálise de micropartículas quimioluminescentes) no equipamento ARCHITEC® I2000 (Abbott) com o Kit iVancomycin da Abbott, que necessita de um volume mínimo de 1 mL de sangue colhido em tubos com heparina e um nível de controlo (concentração-controlo intermédia de vancomicina) realizado diariamente. A curva de calibração era realizada sempre que se iniciava um novo lote de reagentes ou quando o controlo não era validado.

Em algumas situações, os valores dos doseamentos determinados eram excessivamente baixos ou elevados e a técnica analítica de doseamento para a vancomicina era questionada pela equipa de profissionais de saúde. Para o doseamento da vancomicina, utilizava-se no laboratório o nível de controlo médio e não estavam incorporados os níveis alto e baixo das concentrações de vancomicina na quantificação das amostras analisadas.

Proposta(s) de melhorias

Incorporação dos concentrações-controle alta e baixa no doseamento analítico da vancomicina.

Contributo(s)

Adicionalmente foi adotada a incorporação de dois níveis adicionais de controlo analítico (concentrações-controlo alta e baixa de vancomicina) ao já utilizado no laboratório (concentração de controlo intermédia) no protocolo das análises para doseamento dos níveis séricos de vancomicina (agosto a dezembro de 2016).

Além disso, foi padronizado um protocolo de controlo de qualidade analítico para apoiar os registos das análises das concentrações plasmáticas da vancomicina (Anexo VII).

CAPÍTULO IV
REVISÃO DAS DIRECTRIZES CLÍNICAS DE
MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA
VANCOMICINA

(Nota: Este capítulo está em processo de submissão como artigo de revisão. Autores: Siomara Hahn, Joaquim Monteiro, Jorge Gonçalves, Paula Fresco)

Resumo: *A vancomicina é um antibiótico fundamental no tratamento de infecções graves por micro-organismos Gram-positivos. A dosificação inadequada da vancomicina está associada a falha terapêutica, a resistência bacteriana e toxicidade. A monitorização terapêutica de fármacos é reconhecida como uma parte importante do tratamento com vancomicina. O objetivo deste trabalho assenta numa apresentação geral do conhecimento atual sobre a monitorização terapêutica da vancomicina e as recomendações de como esta deve ser realizada para melhorar a efetividade e segurança da vancomicina. Com base em três normas internacionais (americana, japonesa e chinesa) e numa revisão sistemática focada na monitorização terapêutica e modelos populacionais farmacocinético, foi realizada uma análise da evidência que nos permitiu definir o conhecimento atual sobre o tema e reorientar os esforços de investigação para responder às lacunas de conhecimento detectadas. No entanto, este trabalho demonstrou a importância de desenvolver estudos em subpopulações específicas de doentes cuja farmacocinética da vancomicina esteja alterada e onde a evidência existente não seja ainda suficiente.*

1 INTRODUÇÃO

A vancomicina é o fármaco de escolha para infeções causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) (1), o agente patogénico multi-resistente mais prevalente em todo o mundo. A dosificação inapropriada da vancomicina está associada a falha terapêutica, a resistência e a toxicidade. A monitorização terapêutica de fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring*; TDM) é reconhecida como uma parte importante do processo terapêutico no tratamento de doentes com a vancomicina: o uso seguro e efetivo deste antibiótico requer a observação de recomendações referentes à dose de carga (*Loading Dose*; LD), TDM e a ajuste de dose em caso de insuficiência renal e noutras situações fisiopatológicas. O aparecimento de enterococos e, mais recentemente, de *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina está diretamente relacionado com o uso de doses sub-terapêuticas e é um problema particularmente preocupante a nível mundial (2-5). As taxas de resposta/sucesso à vancomicina em contextos clínicos são frequentemente menores que os previstos e as resistências a este antibiótico estão a aumentar em todo o mundo. Estes factos fazem com que se torne urgente o desenvolvimento de estratégias para melhorar quer a prescrição quer a monitorização da vancomicina.

Os objetivos deste trabalho foram a definição do estado da arte sobre a TDM da vancomicina, baseado nas três normas clínicas internacionais mais recentes e a realização de uma revisão sistemática focada essencialmente nas principais recomendações consensuais relativas à TDM da vancomicina e reunir os modelos farmacocinéticos populacionais (*Population Pharmacokinetic Models*; PPK) da vancomicina.

2 METODOLOGIA

Com base no trabalho de Ye e colaboradores (1), foram selecionadas três normas internacionais sobre a TDM da vancomicina: a americana (2009) (6), a japonesa (2013) (7) e a chinesa (2016) (8). Estas diretrizes clínicas foram analisadas e comparadas e as recomendações foram avaliadas por dois investigadores independentes. No final de cada secção as principais recomendações consensuais são apresentadas em itálico, no final de cada item avaliado.

Efetuuou-se uma revisão focada em todas as recomendações existentes nas normas internacionais sobre TDM da vancomicina, doravante definida como - “*Therapeutic Drug Monitoring review*”.

Esta revisão foi efetuada nas bases de dados eletrónicas Ovid MEDLINE e EMBASE. As equações de pesquisa usadas foram: “Vancomycin” AND “Pharmacokinetics” ou “Vancomycin” AND “Therapeutic Drug Monitoring” para artigos escritos em inglês nos últimos 10 anos (até junho de 2017). Foram encontrados 179 registos no total. De seguida 2 investigadores procederam ao *screening* dos títulos e resumos para a seleção dos artigos. Dos 179, 24 foram excluídos por não terem sido realizados em humanos, não estarem associados diretamente à vancomicina ou por se tratarem de artigos de revisão gerais sobre o uso de antibióticos. Os 155 artigos completos foram depois avaliados para elegibilidade e um foi descartado devido ao facto de o método analítico não estar relacionado com a vancomicina, sendo que, no final, 154 artigos foram incluídos na síntese qualitativa (Fluxograma PRISMA– Figura 1).

O nível de evidência (*Level of evidence; LoE*) e o grau de recomendação (*Grade of Recommendation; GoR*) usados neste trabalho são mostrados na Tabela 1. O LoE e GoR usados estão de acordo com o sistema GRADE (9), também usado na norma chinesa (*Chinese Guideline; CHN*). Para propósito de comparação, as escalas de graduação de nível de evidência e grau de recomendação usadas na norma Americana (*American Guideline; AME*) e na Japonesa (*Japanese Guideline; JPN*) foram transformadas para a sistema GRADE por dois investigadores independentes e discutidas no final para obtenção de consenso.

Tabela 1 - Nível de Evidência e Grau de Recomendação (de acordo com o sistema GRADE, usado neste trabalho)

Nível de evidência (<i>Level of evidence; LoE</i>)	Grau de recomendação (<i>Grade of Recommendation; GoR</i>)
A (Qualidade elevada)	1 (Recomendação forte) 2 (Recomendação fraca)
B (Qualidade moderada)	
C (Qualidade baixa)	
D (Qualidade muito baixa)	

Adaptado de (9).

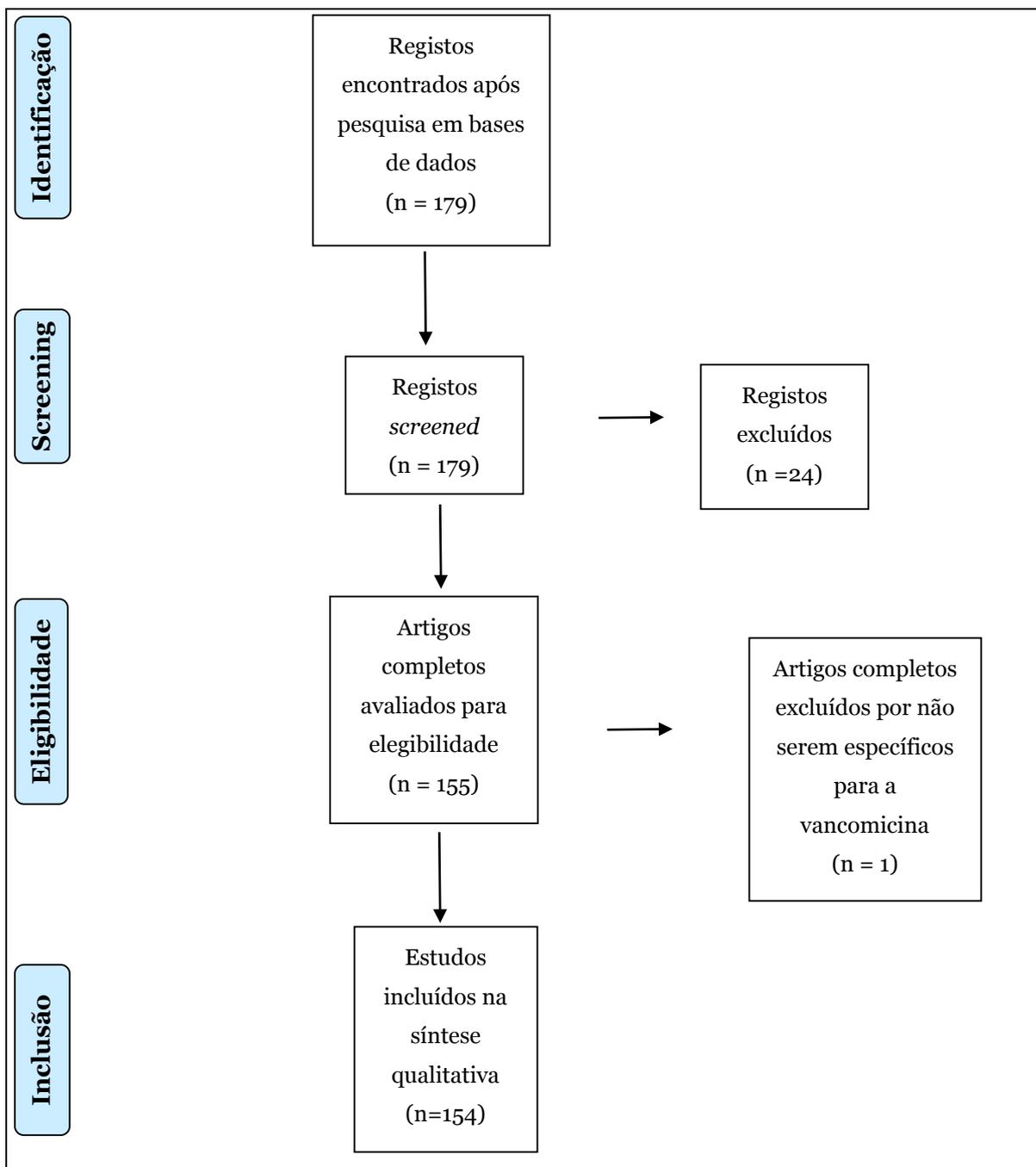


Figura 1 - Fluxograma PRISMA para a revisão sistemática sobre Monitorização Terapêutica de Fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring*; TDM).

3 MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA

3.1 Indicação e Relevância

Nas normas internacionais, apenas duas das três estudadas, apresentam dados relativos a situações onde a TDM da vancomicina é recomendada. Estas situações estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Revisão das recomendações sobre a indicação da TDM da vancomicina.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
Indicação	<ol style="list-style-type: none"> 1. A TDM deve ser realizada em doentes com probabilidade de tratamento superior a três dias. 2. Regime de dosificação intensiva, com alto risco de nefrotoxicidade, com função renal instável, hemodiálise, obesidade, baixo peso corporal e condições especiais que causam alterações de Vd. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. B/1 2. C/1 	2013, JPN
	<ol style="list-style-type: none"> 1. A TDM deve ser realizada em doentes que recebem concomitantemente outros agentes nefrotóxicos, estejam internados em UCI, sejam obesos ou com queimaduras ou com comprometimento da função renal. 2. A TDM deve ser realizada em doentes idosos e doentes com doenças hepáticas concomitantes 	<ol style="list-style-type: none"> 1. C/1 2. C/2 	2016, CHN

TDM - Monitorização Terapêutica de Fármacos, UCI - Unidade de Cuidados Intensivos; Vd - Volumes de distribuição; LoE – Nível de Evidência; GoR-Grau de Recomendação; JPN - Japonesa; CHN-Chinesa

Todas as condições clínicas onde a TDM está indicada apresentam baixa qualidade de evidência, mas têm sido consensuais ao longo do tempo e, como tal, são consideradas recomendações fortes.

Além de compreendermos a relevância clínica da TDM é também crucial avaliar a relevância económica desta prática. A Tabela 3 sumariza a informação relativa à análise da relevância económica da realização da TDM, em condições clínicas específicas.

Tabela 3 - Revisão das directrizes clínicas sobre a Relevância Económica da TDM da vancomicina.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
Relevância económica	<p>1. Existem benefícios económicos para os doentes que sofrem de neoplasias hematológicas, doentes oncológicos, doentes tratados com outros fármacos nefrotóxicos e doentes em unidade de cuidados intensivos.</p> <p>2. Os benefícios económicos não foram demonstrados para doentes com função renal normal ou estável (sem tratamento com fármacos nefrotóxicos).</p>	Não aplicável	2016, CHN

TDM - Monitorização Terapêutica de Fármacos; IC - Intervalo de Confiança; LoE – Nível de Evidência; GoR - Grau de Recomendação; CHN - Chinesa

A revisão efetuada não encontrou dados adicionais sobre a relevância económica da TDM, além das encontrados na norma chinesa. No entanto, uma meta-análise que incluiu um ensaio clínico controlado e aleatorizado (*Randomized Controlled Trial*; RCT) e cinco estudos de *coorte* demonstraram que a TDM aumenta significativamente a taxa de eficácia clínica e diminui a incidência de nefrotoxicidade em doentes tratados com vancomicina (10). Mais recentemente, um outro RCT que comparou grupos de doentes tratados com vancomicina (com infeções simples e infeções por MRSA) que fizeram TDM ou não, também confirmaram estas conclusões (11). Os doentes no grupo TDM tiveram alta mais cedo, alcançaram estabilidade clínica mais rapidamente, tiveram tratamentos mais curtos com vancomicina e o tempo necessário para alcançar o valor objetivo para a concentração plasmática de vancomicina no vale foi menor. Nos doentes com infeções por MRSA, os doentes do sub-grupo que fizeram TDM tiveram alta mais precoce, alcançaram estabilidade clínica mais rapidamente, tiveram tratamentos mais curtos com vancomicina e o tempo necessário para alcançar o valor objectivo para a concentração plasmática de vancomicina no vale foi menor (<5 dias *versus* >5 dias) (11).

A informação sobre a implementação de TDM em hospitais é reduzida. Nos últimos dez anos, apenas um artigo relativo à implementação de TDM em hospitais foi identificado. No entanto, este artigo descreve que, em França, a implementação de TDM para a vancomicina é bastante elevada (97% dos hospitais; 477/490) (12). Infelizmente, parece que

na maioria dos casos a TDM da vancomicina não obedece às recomendações clínicas mais recentes (13).

A implementação em centros médicos da norma clínica Americana (AME) com formação dos profissionais de saúde, resultou numa melhoria significativa a curto prazo na dosificação e TDM da vancomicina. A adequação da dose prescrita aumentou de 51% (período anterior à implementação) para 78% (período após a implementação; $p < 0.0001$). De modo semelhante, a adequação geral da recolha de amostras de sangue para determinações das concentrações plasmáticas no vale melhorou de 36% to 55% ($p < 0.03$). Especificamente os tempos das colheitas de amostras sanguíneas (dentro de um intervalo de 30 minutos antes da próxima dose) melhorou de 37% (64/173) antes para 78% (149/191) após o período da implementação ($p < 0.0001$) (14).

Um outro estudo diz-nos também que a identificação de oportunidades para melhoria na metodologia e na implementação da TDM da vancomicina permitiu uma redução de 37,5% dos erros nas horas de colheita das amostras, embora aproximadamente 10% continuem a ser determinadas com erro. De modo geral, este estudo espelha bem as dificuldades na identificação de barreiras para a mudança de comportamentos dos profissionais de saúde.

INDICAÇÃO

1. Doentes que têm probabilidade de receber tratamentos com duração superior a 3 dias (B/1) – 2013, JPN

2. Doentes que recebem outros agentes nefrotóxicos concomitantemente, estejam internados na UCI, sejam obesos, apresentem queimaduras ou função renal diminuída (C/1) – 2016, CHN

3. Doentes com dosificação intensiva, função renal instável (que piora ou melhora), em hemodiálise, baixo peso corporal e condições especiais que causam alterações dos volumes de distribuição (Vd) (C/1) – 2016, CHN

4. Doentes idosos ou doença hepática concomitante (C/2) - 2016, CHN

3.2 Dosificação

As normas foram desenvolvidas para alcançar concentrações-alvo o mais rápida e consistentemente possível (15). Nesta secção, são apresentados os níveis de evidência e os graus de recomendação para os métodos de cálculo e de ajuste de doses de vancomicina para doentes adultos.

3.2.1 Dose de Carga (Loading Dose; LD)

As três normas analisadas recomendam o uso de uma dose de carga (LD) para alcançar concentrações de vale (C_{mín}) alvo de 10-15 mg/L, o mais rapidamente possível, em doentes com as condições indicadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Revisão das directrizes clínicas sobre a Dose de Carga da vancomicina.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
Dose de Carga (LD)	Doentes gravemente doentes, com complicações; 25-30 mg/kg (baseado no peso corporal real.	B/1	2009, AME
	Uma LD de 25-30mg/kg no início do tratamento pode ser usada para facilitar a obtenção rápida da concentração vale-alvo em doentes com infeções graves ou complicadas	C/1	2013, JPN
	Uma LD inicial deverá ser administrada a doentes adultos com infeções graves por MRSA	D/2	2016, CHN

LoE – Nível de Evidência; GoR – Grau de Recomendação; AME - Americana; JPN - Japonesa; CHN - Chinesa

O grau de recomendação sobre o uso de LD tem vindo a decrescer com o tempo. No entanto, a revisão dos últimos dez anos não encontrou estudos que invalidem a recomendação das três normas no que refere ao uso de uma dose de carga em situações específicas.

DOSE DE CARGA

Uma dose de carga inicial (25-30 mg/kg) baseada no peso corporal real deve ser administrada a doentes adultos com infeções graves por MRSA (D/2) - 2016, CHN

3.2.2 Dose de manutenção

a) Administração por perfusão

As características recomendadas para a perfusão da vancomicina são apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5 - Revisão das normas sobre a administração por perfusão.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
Perfusão Contínua vs. Perfusão Intermitente	Regimes de administração contínuos não parecem contribuir substancialmente para a melhoria dos resultados comparativamente à administração intermitente.	A/1	2009, AME
	Os regimes de perfusão contínua não são recomendados.	B/2	2013, JPN
	Não existe consenso.		2016, CHN
Síndrome do Homem Vermelho	Quando as doses individuais excedem 1g (i.e., 1,5 e 2 g), o período de perfusão deverá ser aumentado para 1,5–2 horas.	B/1	2009, AME
	Para evitar a síndrome do homem vermelho, doses até 1g deverão ser administradas por via intravenosa (IV), durante um período de 1h. Para doses mais elevadas a duração da perfusão deverá ser aumentada por períodos de, pelo menos, 30 min por cada 500 mg adicionais.	B/1	2013, JPN

LoE – Nível de Evidência; GoR – Grau de Recomendação; AME - Americana; JPN - Japonesa; CHN – Chinesa

Os dados apresentados na Tabela 5 mostram a ausência de consenso na norma mais recente. No entanto, as restantes duas normas não recomendam regimes de administração contínua para a vancomicina. Dado que esta questão não reúne consenso merece uma discussão mais aprofundada.

ADMINISTRAÇÃO POR PERFUSÃO

1. *A decisão entre a administração contínua ou intermitente deverá ser baseada, nos adultos, nas suas condições clínicas e o uso da perfusão contínua é recomendado em alguns grupos populacionais específicos.*

2. *Doses de 1 g devem ser administradas por via IV durante um período de perfusão de 1 h. Para doses mais elevadas a duração da perfusão deverá ser aumentada por períodos de, pelo menos, 30 min por cada 500 mg adicionais (B/1) - 2013, JPN*

b) Dose inicial de manutenção

A dose inicial de manutenção é abordada em duas das três directrizes clínicas analisadas. Os níveis de evidência e graus de recomendação são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Revisão das normas sobre a dose inicial de manutenção.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
<p>Dose inicial de manutenção</p>	<p>1. Doses de 15–20 mg/kg de peso corporal ideal administradas a cada 8-12 h são recomendadas para a maioria dos doentes com função renal normal para alcançar as concentrações séricas alvo, quando a Concentração Inibitória mínima (CIM) é ≤ 1 mg/L</p> <p>2. Em doentes com função renal normal (CLcr = 70-100 mL/min), o objetivo para a razão AUC/CIM >400 não é alcançável com métodos de dosificação normais se a CIM ≥ 2mg/L; nestes casos tratamentos alternativos deverão ser considerados.</p>	<p>B/1</p>	<p>2009, AME</p>
	<p>1. Doses de 15-20 mg/kg do peso corporal ideal administradas cada 12h são recomendadas para doentes com função renal normal. Doses >1,5 g deverão ser administradas com precaução e não deverão exceder 2 g por dose.</p> <p>2. Para isolados com CIM ≥ 2 mg/L, uma alternativa à vancomicina deverá ser considerada.</p> <p>3. Para isolados com CIM ≥ 4 mg/L uma alternativa à vancomicina deverá ser usada. A teicoplanina poderá não ser uma alternativa adequada devido à possibilidade de ocorrência de resistências cruzadas e a daptomicina requer mais estudos.</p>	<p>C/1</p>	<p>2013, JPN</p>

CLcr - *Clearance* da creatinina; CIM – Concentração Inibitória mínima; AUC – Área Debaixo da Curva; LoE – Nível de Evidência; GoR – Grau de Recomendação; AME - Americana; JPN - Japonesa; h - horas

Dado que os modelos farmacocinéticos não estão sempre disponíveis em todos os serviços clínicos ou não estão sempre disponíveis de modo a calcular a dose inicial, acreditamos firmemente na necessidade de definir e usar doses normalizadas para estes casos.

DOSE INICIAL DE MANUTENÇÃO

1. Se a CIM ≤ 1 mg/L: Doses de 15-20 mg/kg (baseadas no Peso Corporal Real-Actual Body Weight; ABW) administradas cada 12h (C/1) - 2013, JPN

2. Se a CIM ≥ 2 mg/L: Pode ser considerada uma alternativa à vancomicina (C/1) - 2013, JPN

3. Se a CIM ≥ 3 mg/L: Deve ser usada uma alternativa à vancomicina (C/1) - 2013, JPN

c) Métodos para ajuste de dose

Os métodos para ajuste de dose discutidos nas normas analisadas estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7 - Revisão das normas sobre métodos para ajuste de dose.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
Métodos para ajuste de dose	Deve ser tido em consideração que os nomogramas disponíveis atualmente não foram desenvolvidos para alcançar concentração-alvo. Ajustes farmacocinéticos e a verificação das concentrações alvo são recomendados.	B/1	2009, AME
	A dose de vancomicina deve ser administrada e ajustada individualmente, baseado em métodos farmacocinéticos populacionais (bayesianos).	D/2	2016, CHN

LoE – Nível de Evidência; GoR-Grau de Recomendação; AME - Americana; CHN - Chinesa

Embora as normas para a TDM da vancomicina não recomendem o uso de nomogramas, Thalakada e colaboradores (16) desenvolveram e validaram recentemente um nomograma de dosificação em dois hospitais de ensino canadenses. Este nomograma foi considerado uma ferramenta útil para os clínicos usarem para a seleção de regimes iniciais adequados baseados na idade e níveis séricos de creatinina de modo a alcançar níveis alvo 15-20 mg/L. Os autores, no entanto, reforçam que o uso do nomograma não deve sobrepor-se ao juízo clínico em doentes com função renal instável e/ou diminuída (16). Além disso,

os nomogramas baseados na *clearance* para a individualização das doses de vancomicina devem ser usadas com precaução em doentes que requerem exposições prolongadas como é, por exemplo, no caso de endocardite infecciosa (17).

Os métodos Bayesianos e de regressão linear estimam, geralmente, regimes de dosificação mais precisos. No entanto, estes requerem recursos adicionais, tais como tecnologias de informação e profissionais de saúde com formação em farmacocinética. Os métodos Bayesianos oferecem vantagens adicionais tais como o cálculo de doses baseados num único valor de concentração plasmática e a otimização dos dados farmacocinéticos anteriores do doente para determinar regimes de doses subsequentes.

Os programas informáticos, que usam procedimentos de estimação Bayesiana, são capazes de alcançar concentrações alvo em maior percentagem de doentes, mais cedo durante o tratamento, do que os valores empíricos de concentração no vale e métodos populacionais (18).

A previsão de parâmetros farmacocinéticos específicos de doentes concretos usando estimação Bayesiana é melhor do que através de parâmetros populacionais. No entanto, quando se usam parâmetros farmacocinéticos específicos do doente continua a ser necessário compreender o estado clínico do doente e determinar frequentemente concentrações plasmáticas de vancomicina (19).

A revisão sistemática dos modelos PPK na população adulta encontrou apenas seis estudos. Após análise dos artigos completos, 3 dos 6 foram excluídos porque não eram modelos populacionais ou não tinham sido desenvolvidos usando o modelo não linear de efeitos mistos. A Tabela 8 apresenta os modelos encontrados nesta revisão.

Tabela 8 - Modelos Populacionais Farmacocinéticos desenvolvidos em adultos.

N	Modelo Farmacocinético	Parâmetros Farmacocinéticos	Covariáveis	Referência
72	Monocompartimental	Clvan = 4,0 L/h (se Clcr ≥ 80 mL/min); Vd = 47,76 L	Clcr (se Clcr < 80 mL/min): Cl = 0,0654 x Clcr	(20)
106	Bicompartimental	Clvan = 3,95 L/h (se Clcr ≥ 85 mL/min); Voluntários Saudáveis V1 (L) = 0,205 x WT V2 (L) = 43,4	Clcr (se Clcr < 85 mL/min): Cl = 0,0339 x Clcr + 0,243	(21)
		Pneumonia V1 (L) = 0,720 x WT V2 (L) = 78,0		
		Bacteremia V1 (L) = 0,313 x WT		
		Other infections V1 (L) = 0,523 x WT V2 (L) = 43,4		
398	Bicompartimental	Clvan = 2,99 L/h V1 = 0,675 L/kg V2 = 0,732 L/kg	Clvan = 2,99 + 0,0154 x Clcr ABW (covariável de V1 e V2)	(15)

Clvan – Clearance da vancomicina; Clcr – Clearance da creatinina; Vd - Volume de distribuição; V1 - Volume do compartimento central; V2 – Volume do compartimento periférico; WT- Peso; ABW – Peso Corporal Real

3.3 Métodos analíticos

A TDM é um dos serviços mais importantes dos laboratórios de análises clínicas. São usadas duas técnicas principais: os imunoensaios e os métodos cromatográficos. Os imunoensaios para a monitorização de rotina da vancomicina estão bem implementados e disponíveis comercialmente (22).

A análise das normas seleccionadas neste item está resumida na Tabela 9.

Tabela 9 - Revisão das normas sobre métodos analíticos.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
Métodos para medição da concentração plasmática de vancomicina	Não existe informação sobre factores que afectam os resultados das medições	Não existe evidência	2013, JPN

LoE – Nível de Evidência; GoR – Grau de Recomendação; JPN - Japonesa

Um estudo revelou diferenças entre os ensaios, plataformas e princípios dos ensaios (23). A maioria da literatura relativa aos métodos analíticos encontrada refere-se ao desenvolvimento e validação de métodos analíticos novos e melhorados: mais rápidos, mais baratos, com maior sensibilidade e especificidade, tempos de análise e quantidade de sangue menores. O resultado da revisão sistemática relativa aos métodos analíticos encontra-se resumida na Tabela 10.

Tabela 10 - Revisão sobre métodos analíticos.

Métodos analíticos	Mais valias apresentadas	Ano	Referência
<i>Two-dimensional LC with UV detection</i>	<ul style="list-style-type: none"> - automação - baixos custos de iniciais - alta seletividade e sensibilidade 	2017	(24)
<i>LC-MS/MS method</i>	<ul style="list-style-type: none"> - extração simples de amostras - período relativamente curto de análise 	2017	(25)
<i>Cyclodextrin-micellar electrokinetic capillary chromatography with UV detection</i>	<ul style="list-style-type: none"> - doentes com peritonite associada a diálise peritoneal 	2017	(26)
<i>UHPLC-MS/MS method</i>	<ul style="list-style-type: none"> - preciso e específico - pequenos volumes de plasma (50 µL) - pacientes pediátricos 	2016	(27)
<i>Raman spectroscopy</i>	<ul style="list-style-type: none"> - medidas de forma rápida e sem contato - rápido (<3,5 h) 	2015	(28)
<i>UPLC method</i>	<ul style="list-style-type: none"> - tempo de análise curto - necessária pequena quantidade de soro - alta especificidade e precisão 	2014	(29)
<i>MS/MS following highly efficient sample pre-fractionation by HPLC</i>	<ul style="list-style-type: none"> - maior nível de confiabilidade analítica 	2013	(30)

LC - Cromatografia Líquida; UV - Ultravioleta; MS - Espectrometria de Massa; HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência.

A revisão da literatura relativa a este item demonstrou investigação ativa no desenvolvimento de novos métodos. No entanto, é escassa a evidência referente ao impacto da variabilidade metodológica na implementação e sucesso da TDM.

MÉTODOS ANALÍTICOS

1. *Devem ser usados métodos analíticos específicos, reprodutíveis, baratos, rápidos e que necessitam de pequenos volumes de amostra.*

2. *O laboratório deve apresentar um protocolo bem estabelecido para a avaliação e melhoria contínua da qualidade com determinações periódicas de precisão, linearidade e outros indicadores.*

3. *O laboratório deverá realizar controlos de qualidade externos.*

3.4 Colheita das amostras

Nenhuma norma refere especificamente o procedimento para a colheita da amostra, com excepção do tempo de colheita que será referido mais tarde, neste capítulo.

A vancomicina é atualmente doseada usando volumes que variam entre 50 - 100 µL, com limite de deteção (*limit of detection*; LoD) de 1,35 µM (31).

Recentemente, várias melhorias desta técnica foram reportados: os tubos *rapid serum* garantem uma estabilidade aceitável para a vancomicina por um período até 7 dias (32). Um biosensor com micro-agulha optofluida foi proposto para detectar a vancomicina com um volume tão pequeno como 0,6 nL e um LoD < 100 nM, como um sistema *point-of-care* indolor, com potencial significativo para reduzir custos relacionados com os cuidados de saúde e o sofrimento dos doentes (31).

A determinação da vancomicina livre ou total continua a ser uma questão importante dado que sabemos que a vancomicina se liga às proteínas plasmáticas o que pode levar à necessidade de incluir um passo de ultrafiltração na fase pré-analítica. No entanto, este aspecto não é consensual: Berthoin e colaboradores descreveram uma correlação entre a vancomicina livre e total ($R^2=0,55$) com variabilidades intra e inter doentes e não foi possível encontrar uma correlação com as condições clínicas dos doentes (33). A concentração total de vancomicina não é preditiva da concentração de vancomicina livre o que sugere que determinação da vancomicina livre deve ser recomendada como melhoria da TDM deste fármaco (33). Um outro estudo descreve que as concentrações de vancomicina livre podem ser previstas com base nas concentrações totais, pelo que a determinação da vancomicina livre parece acrescentar pouco valor ao processo (34).

COLHEITA DE AMOSTRAS

A determinação da vancomicina total no plasma é a regra e a determinação de vancomicina livre deve ser realizada nos casos em que os métodos de ajuste de dose assim indiquem.

3.5 Efetividade

3.5.1 Parâmetros farmacocinéticos – farmacodinâmicos (PK-PD)

A determinação da relação entre os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos que possam prever a resposta terapêutica da vancomicina é crucial para o sucesso da TDM. A evidência relacionada com este aspecto apresenta-se na Tabela 11.

Tabela 11 - Revisão das normas sobre o parâmetro farmacocinético-farmacodinâmico (PK-PD) para prever efetividade.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
Seleção de parâmetro PK-PD a monitorizar para prever efetividade	Razão AUC/CIM ≥ 400	Dados limitados	2009, AME
	Embora a razão AUC/CIM ≥ 400 seja considerado o parâmetro PK-PD associado com a resposta clínica e bacteriológica da vancomicina, a avaliação da AUC, por rotina, não é recomendado na prática clínica.	C/2	2013, JPN

PK-PD- Farmacocinético/Farmacodinâmico, AUC - Área Debaixo da Curva; CIM - Concentração mínima inibitória; LoE – Nível de Evidência; GoR - Grau de Recomendação; AME - Americana; JPN - Japonesa

A compreensão dos princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos, incluindo a relevância dos princípios de farmacocinética e farmacodinâmica, permite aos clínicos fazer as melhores opções de doseamento de vancomicina. A relação AUC de 24h (AUC₂₄)/CIM ≥ 400 é recomendada pela norma americana, embora o tratamento com a vancomicina possa falhar mesmo com a obtenção destes valores (35).

Os grandes erros de previsão encontrados com os algoritmos baseados na *clearance* da creatinina (CL_{cr}) estimada tornam-os inadequados para usar na prática clínica. A AUC₂₄ obtida usando a (CL_{cr}) calculada é geralmente subestimada quando comparada com a AUC₂₄ no estado estacionário (*steady-state*; SS) baseada em dados farmacocinéticos individuais (36).

Este aspecto ainda está em discussão e merece provavelmente maior dedicação em estudos futuros.

PARÂMETRO PK-PD PARA PREVER EFETIVIDADE

1. Razão $AUC/CIM \geq 400$ é considerado o parâmetro PK-PD associado às respostas clínica e bacteriológica à vancomicina **(C/2) - 2013, JPN.**

2. A avaliação da AUC por rotina não é recomendada na prática clínica **(C/2) - 2013, JPN.**

3. A estimação da AUC_{24} usando a CL_{cr} não deve ser realizada.

4. É necessária mais investigação nesta área para melhorar a evidência.

3.5.2 Parâmetro para monitorizar a efetividade

Não obstante o exposto no ponto anterior, é importante determinar qual o melhor parâmetro para monitorizar a efetividade da vancomicina (Tabela 12).

Tabela 12 - Revisão das normas sobre o melhor parâmetro para monitorizar a efetividade.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
Melhor parâmetro para monitorizar a efetividade	As concentrações séricas de vancomicina no vale são o parâmetro mais preciso e prático para monitorizar a efetividade da vancomicina.	B/1	2009, AME
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Concentrações vale são usadas como substituto da AUC. 2. Concentrações vale não são um parâmetro adequado para alcançar um ratio AUC/CIM \geq 400 em doentes, com administrações a cada 8 h (ou intervalos menores), com dano renal ou em crianças. 3. Concentrações vale deverão ser medidas durante os 30 minutos anteriores à próxima administração 4. Inesperadamente, concentrações vale elevadas podem ocorrer com o uso de doses normais em doentes com insuficiência cardíaca, desidratação e estado geral deteriorado. Alterações do estado clínico geral devem ser observadas cuidadosamente durante o tratamento. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. B/1 2. B/1 3. C/2 4. C/1 	2013; JPN

AUC- Área Debaixo da Curva; CIM- Concentração mínima inibitória; LoE – Nível de Evidência; GoR - Grau de Recomendação; AME - Americana; JPN - Japonesa.

As normas para doentes adultos sugerem que uma razão AUC/CIM ≥ 400 corresponde a uma concentração vale (C_{mín}) de vancomicina de 15-20 mg/L em infeções por MRSA (37). Existe pouca necessidade de determinação da concentração de vancomicina no pico (C_{máx}) para a TDM uma vez que a razão C_{mín}/CIM e C_{mín} são suficientes para determinar a efetividade e segurança da vancomicina em doentes com pneumonia por MRSA (38).

Não obstante o descrito acima, uma meta-análise recente de 14 estudos de coorte demonstrou que as C_{mín} da vancomicina não apresentam evidência suficiente para suportar o seu uso como o orientador primário para a dosificação da vancomicina (39). Além disso, uma análise retrospectiva também não demonstrou a existência de uma associação entre a C_{mín} da vancomicina e as suas respostas clínica e microbiológica (40).

Devido à pequena associação da AUC₂₄ e dos níveis de vancomicina no vale a AUC₂₄ não pode ser prevista com base nas C_{mín}. Para se determinar uma AUC₂₄ de confiança é necessária a realização de TDM (41). Duas estratégias inovadoras para o cálculo da AUC da vancomicina na prática clínica com base numa ou duas concentrações do fármaco foram desenvolvidas. As duas revelaram melhorias consideráveis relativamente ao método atual de monitorização que usa apenas as concentrações de vancomicina no vale (42).

MELHOR PARÂMETRO PARA MONITORIZAR A EFETIVIDADE

1. As concentrações no vale (C_{mín}) devem ser determinadas nos 30 minutos anteriores à próxima administração (C/2) - 2013, JPN

2. Se existirem metodologias Bayesianas estabelecidas, a determinação da razão AUC₂₄/CIM deve ser realizada.

3. É necessária mais investigação nesta área para melhorar a evidência.

3.5.3 Concentração no vale ótima

A evidência para as concentrações vale recomendadas para resposta efetiva à vancomicina, nas directrizes clínicas seleccionadas, é apresentada na Tabela 13.

Tabela 13 - Revisão das normas sobre a concentração vale ótima.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
Concentração vale ótima	As concentrações vale (C _{mín}) de vancomicina devem ser mantidas acima de 10 mg/L para evitar o desenvolvimento de resistências. Para um agente patogénico com CIM = 1 mg/L, a C _{mín} deve ser, pelo menos 15 mg/L para alcançar o alvo da razão AUC/CIM ≥400.	B/1	2009, AME
	<ol style="list-style-type: none"> 1. C_{mín} de 10-20 mg/L são recomendados. 2. C_{mín} devem ser mantidas ≥ 10 mg/L para melhorar o resultado clínico de infeções por MRSA e para evitar o desenvolvimento de resistências. 3. O tratamento inicial deverá ser conduzido com a dose normalizada para C_{mín} alvo de 10-15 mg/L. A dose deve ser ajustada para alcançar C_{mín} de 15-20 mg/L, de acordo, com a evolução clínica, alterações imagiológicas das lesões infecciosas e CIM dos MRSA. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. B/1 2. B/1 3. C/1 	2013, JPN
	As concentrações séricas, de vancomicina devem ser mantidas em 10-15 mg/L em doentes adultos.	C/1	2016, CHN
Concentração vale ótima Infeções complicadas (bacteremia, endocardite, osteomielite, meningite, e pneumonia adquirida no hospital ou relacionada com cuidados de saúde causada por <i>Staphylococcus aureus</i>)	Recomendam-se concentrações séricas mínimas de vancomicina de 15 a 20 mg/L para melhorar a penetração, aumentar a probabilidade de obter concentrações séricas alvo ideais e melhorar os resultados clínicos. A concentração sérica mínima neste intervalo deve atingir uma AUC/CIM ≥ 400 na maioria dos doentes se a CIM ≤ 1 mg/L.	B/1	2009, AME
	Para melhorar os resultados em infeções, concentrações no vale de 15-20 mg/L são recomendadas.	B/1	2013, JPN
	Concentrações séricas de vancomicina devem ser mantidas em 10-20 mg/L em doentes adultos com infeções graves por MRSA.	C/2	2016, CHN

AUC - Área Debaixo da Curva; CIM- Concentração inibitória mínima; MRSA - *Staphylococcus aureus* Meticilina-resistente; LoE – Nível de Evidência; GoR-Grau de Recomendação; AME - Americana; JPN - Japonesa; CHN – Chinesa.

As normas selecionadas sugerem que a dosificação da vancomicina seja realizada de modo a alcançar uma concentração vale entre 15 e 20 mg/L em infecções complicadas. Esta recomendação requer doses mais elevadas do antibiótico e resulta frequentemente em níveis vale excessivamente elevados aumentando o risco de dano renal agudo associado à vancomicina (43). As causas para encontrarmos estes valores excessivos podem agrupar-se em 4 grupos: (1) tempo de colheita da amostra de sangue incorreta, (2) dosificação incorreta, (3) alterações da função renal e (4) farmacocinética ou farmacodinâmica anormais. Existe evidência de que programas educacionais direcionados aos profissionais de saúde envolvidos na TDM podem corrigir os três primeiros grupos de causas. No entanto, só a TDM mais frequente ou o uso de outro antibiótico, menos tóxico, poderá solucionar o último (43).

CONCENTRAÇÃO NO VALE ÓTIMA PARA EFETIVIDADE

Doentes adultos: *As concentrações vale de vancomicina devem ser mantidas entre 10-15 mg/L (C/1) - 2016, CHN.*

Doentes adultos com infecções graves por MRSA: *As concentrações vale de vancomicina devem ser mantidas entre 10-20mg/L (C/2) – 2016, CHN.*

3.5.4 Tempo da monitorização

As três normas reúnem evidência e recomendações sobre o tempo a que deve ser realizada a monitorização da vancomicina e apresentam-se na Tabela 14.

Tabela 14 - Revisão das normas sobre o tempo da monitorização.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
Tempo de monitorização	Concentrações no vale devem ser obtidas imediatamente antes da próxima dose em condições de estado estacionário (imediatamente antes da quarta dose, em doentes com função renal normal).	B/1	2009, AME
	<p>1. As concentrações mínimas devem ser avaliadas no estado estacionário. Em doentes com função renal normal que são administrados duas vezes ao dia, uma amostra é obtida antes da quarta ou quinta dose (no dia 3).</p> <p>2. Em doentes com função renal deteriorada, as concentrações mínimas no dia 3 não atingem o estado estacionário devido à meia-vida prolongada e a subestimação deve ser considerada nesses doentes.</p>	<p>1. B/1</p> <p>2. C/1</p>	2013, JPN
	1. A TDM vancomicina deve ser iniciada no dia 3 (48 horas desde o início da terapia com vancomicina) para doentes com função renal normal.	<p>1. D/2</p> <p>2. B/1</p>	2016, CHN

TDM - Monitorização Terapêutica de Fármacos; LoE – Nível de Evidência; GoR-Grau de Recomendação; AME-Americana; JPN-Japonesa; CHN-Chinesa.

TDM realizada apenas no dia 3 foi identificada com um factor de risco independente associado com um aumento relativo da $C_{mín}$ superior a 30%, no regime de uma administração diária (24-24h) (44). O estado estacionário não foi alcançado no dia 3 em doentes com este regime terapêutico e a monitorização neste momento conduziu a uma subestimação da $C_{mín}$ (44).

Um aumento significativo do número de amostras adequadamente solicitadas e colhidas para determinação das concentrações plasmáticas de vancomicina ocorreu após terem sido implementados critérios para a realização de TDM. A maioria das ordens foi considerada inapropriada devida a erros no tempo da colheita da amostra (45). As amostras de sangue para determinação das concentrações de vancomicina são frequentemente colhidas cedo demais levando a potenciais más interpretações. Uma intervenção em tempo real (baseado em tecnologia da informação) que ligue o tempo das colheitas com a realização das administrações do fármaco poderá ter um impacto substancial na melhoria deste aspecto (46). Um aumento significativo da compreensão dos aspectos a considerar na TDM da vancomicina foi observada após programas educacionais (47). No entanto, parece ser necessário que a educação seja reforçada ao longo do tempo, aos profissionais de enfermagem responsáveis pelas colheitas, para diminuir os erros acima descritos (47). *Softwares* de modelação farmacocinética podem melhorar a brevidade com que é alcançada a dosificação adequada por permitir a determinação de concentrações de vancomicina antes de se atingir o estado estacionário (48).

TEMPO PARA A MONITORIZAÇÃO

Doentes com função renal normal: A monitorização deve ser iniciada no dia 3 (48 h após o início da terapia com vancomicina) **(D/2) - 2016, CHN.**

Doentes com função renal diminuída: A monitorização deve ser iniciada 72 h após o início da terapia com vancomicina **(B/1) - 2016, CHN.**

Deve ter-se em atenção que a colheita de amostras deve ser realizada no estado estacionário, dado que não o fazer é frequentemente uma das causas principais de erros.

3.6 Nefrotoxicidade

A incidência da nefrotoxicidade é bastante variável com valores em diferentes estudos que variam de 1% a 40% (6, 49-51). A incidência de nefrotoxicidade em neonatos tratados com vancomicina pode variar entre 2% e 20% (52). Não foram encontradas diferenças no risco de lesão renal aguda entre doentes adultos jovens, idosos e muito idosos, quando ajustados para outros factores de risco (51).

A intervenção do farmacêutico parece ter um impacto no tratamento com vancomicina normalizando valores mais elevados de $C_{mín}$ com o risco de nefrotoxicidade (53). O programa de farmacovigilância de um hospital pode dar sinais para identificação e avaliação precoces dos casos de nefrotoxicidade. A função renal e as $C_{mín}$ de vancomicina devem ser monitorizados principalmente depois da primeira semana de tratamento em adultos, doentes internados nos cuidados intensivos e aqueles que são tratados simultaneamente com outros fármacos nefrotóxicos (54).

3.6.1 Definição

A definição da nefrotoxicidade induzida pela vancomicina foi definida pela norma Americana e está descrita na Tabela 15.

Tabela 15 - Revisão das normas sobre a definição de nefrotoxicidade induzida pela vancomicina.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
Definição de Nefrotoxicidade induzida pela vancomicina	No mínimo dois ou três aumentos consecutivos documentados nas concentrações de creatinina sérica (definidas como um aumento de 0,5 mg/dL ou um aumento de $\geq 50\%$ em relação ao valor basal, após vários dias de tratamento com vancomicina.	B/1	2009, AME

LoE – Nível de Evidência; GoR - Grau de Recomendação; AME - Americana

Esta definição não foi alvo de interesse pelas outras duas normas analisadas. O nível de evidência e o grau de recomendação para o uso desta definição são elevados (Tabela 15). No entanto, é importante definir a relação temporal entre o início do tratamento e as alterações nos níveis de creatinina.

3.6.2 Parâmetro farmacocinético-farmacodinâmico (PK/PD)

A avaliação do parâmetro farmacocinético-farmacodinâmico relacionado com a nefrotoxicidade induzida pela vancomicina foi também avaliada pela norma americana (Tabela 16).

Tabela 16 - Revisão das normas sobre parâmetro farmacocinético-farmacodinâmico (PK/PD) relacionado com a nefrotoxicidade induzida pela vancomicina.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
<p>Seleção do parâmetro PK/PD para avaliar nefrotoxicidade causada pela vancomicina</p>	<p>Existem dados limitados que sugerem uma relação causal direta entre a toxicidade e concentrações séricas específicas de vancomicina. Além disso, os dados são contraditórios e caracterizados pela presença de agentes nefrotóxicos concomitantes, definições inconsistentes e altamente variáveis de toxicidade e a incapacidade de examinar a sequência temporal de eventos que envolvem alterações na função renal secundária à exposição à vancomicina.</p>	<p>Dados limitados</p>	<p>2009, AME</p>

LoE – Nível de Evidência; GoR - Grau de Recomendação; AME - Americana

Exposições mais elevadas à vancomicina parecem ser cruciais para o aumento da incidência da nefrotoxicidade: a toxicidade renal induzida pela vancomicina foi reportada em 10-20% e 30-40% doentes após tratamentos com doses convencionais e doses mais elevadas de vancomicina, respectivamente (50). Existem também vários outros factores de risco que podem potenciar a ocorrência de nefrotoxicidade causada pela vancomicina, sendo os mais estudados: doses diárias totais > 4 g, $C_{mín}$ > 20 mg/L, tratamento superior a 6 dias, uso concomitante de outros fármacos nefrotóxicos, doença renal pré-existente, obesidade, doentes críticos susceptíveis a perfusão renal deficitária, episódios hipotensivos e aumento da gravidade da doença (55). Níveis basais de taxa de filtração glomerular elevados em doentes em terapêutica vasopressora, uso de nitratos, uso de imipenem-cilastatina e uso de meios de contraste foram indicados como factores de risco independentes para a ocorrência de nefrotoxicidade induzida pela vancomicina. Por oposição cirurgias ortopédicas/trauma/queimaduras foram classificados como agentes protectores independentes da nefrotoxicidade causada pela vancomicina (56).

A co-administração de fármacos nefrotóxicos (aminoglicósidos, anfotericina B, foscarnet, iECA, pentamidina, diuréticos da ansa, ciclofosfamida e compostos de platina), o uso de vancomicina durante mais de 14 dias ou em doentes com scores APACHE muito elevados foram factores associados com o aumento da prevalência da nefrotoxicidade em doentes tratados com vancomicina (57).

Em neonatos, um *score* de risco com 16 covariáveis demonstrou que a nefrotoxicidade não foi associada ao uso de vancomicina. No entanto, a presença de *ductus arteriosus* patente, uso concomitante de AINES, uma ou mais hemoculturas positivas, baixo peso à nascença e maiores *scores* de gravidade da doença e risco de morte foram associados a risco aumentado de nefrotoxicidade com o uso de vancomicina (52).

Embora a maioria dos casos de lesão renal aguda induzidos pela vancomicina sejam ligeiros e, por isso, reversíveis, a sua ocorrência pode ser associada a maior incidência de doença renal terminal e taxas de mortalidade mais elevadas. A estratégia recomendada para a sua prevenção inclui garantir uma perfusão renal adequada e a realização de TDM em indivíduos com risco elevado (58).

3.6.3 Parâmetro ideal para monitorizar

A evidência relacionada com o parâmetro mais adequado para ser monitorizado como indicador de nefrotoxicidade é apresentada na Tabela 17.

É consensual que as determinações de $C_{máx}$ na TDM da vancomicina são pouco úteis dado que a relação $C_{mín}/C_{máx}$ e as $C_{mín}$ são suficientes para prever a efetividade e a segurança da vancomicina em doentes com pneumonia por MRSA (38). Um estudo de

coorte retrospectivo de doentes adultos com pneumonia por MRSA, endocardite e osteomielite que receberam vancomicina durante mais de 5 dias relatou incidência de nefrotoxicidade superior no grupo de doentes com Cmín mais elevadas ($\geq 15\text{mg/L}$) (57). Um outro estudo sugere que Cmín maiores que 12.1 mg/L requerem monitorização apertada da ocorrência de nefrotoxicidade (59).

3.6.4 Tempos para a monitorização da nefrotoxicidade

A Tabela 18 mostra a evidência e apresenta as recomendações sobre o tempo adequado para monitorizar a ocorrência de nefrotoxicidade.

Tabela 17 - Revisão das diretrizes clínicas sobre o parâmetro ideal para monitorizar a nefrotoxicidade.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
<p>Parâmetro ideal para monitorizar a nefrotoxicidade</p>	<p>1. Os dados não suportam a utilização de concentrações máximas de vancomicina no soro para monitorizar a nefrotoxicidade.</p> <p>2. Recomenda-se a monitorização no vale para doentes que recebem doses elevadas (isto é, para atingir níveis mínimos sustentados de 15-20 mg/L) e todos os doentes com alto risco de nefrotoxicidade (por exemplo, doentes que recebem nefrotoxinas concomitantes).</p> <p>3. A monitorização também é recomendada para doentes com função renal instável (ou seja, deteriorando-se ou melhorando significativamente) e aqueles recebendo tratamento prolongado (mais de três a cinco dias).</p>	<p>1. B/1</p> <p>2. B/1</p> <p>3. B/1</p>	<p>2009, AME</p>
	<p>1. A medição de rotina das concentrações de pico não é recomendada.</p> <p>2. A concentração máxima deve ser avaliada após a conclusão da distribuição tecidual, e uma amostra é obtida 1-2 horas após o término da perfusão.</p> <p>3. Concentrações no vale são usadas para monitorizar a nefrotoxicidade.</p> <p>4. Existem dados limitados para apoiar a segurança de concentrações mínimas sustentadas de 15-20 mg / L.</p> <p>5. Concentrações no vale > 20 mg/L não são recomendadas devido ao risco de nefrotoxicidade.</p>	<p>1. C/2</p> <p>2. C/1</p> <p>3. B/1</p> <p>5. D/2</p>	<p>2013, JPN</p>
	<p>A concentração sérica da vancomicina no vale deve ser monitorizada para garantir a segurança da vancomicina.</p>	<p>C/1</p>	<p>2016, CHN</p>

TDM- Terapêutica de Monitorização de Fármacos; LoE – Nível de Evidência; GoR - Grau de Recomendação; AME - Americana; JPN-Japonesa; CHN - Chinesa.

Tabela 18 - Revisão das normas sobre os tempos para monitorizar a nefrotoxicidade.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
<p>Tempo de monitorização da nefrotoxicidade</p>	<p>1. A monitorização frequente (mais que uma no vale antes da quarta dose) para um ciclo curto (menos de 5 dias) ou para uma dosificação de menor intensidade (para atingir concentrações mínimas abaixo de 15 mg/L) não é recomendada.</p> <p>2. Todos os doentes em tratamento prolongado com vancomicina (superior a três a cinco dias) devem ter pelo menos uma concentração mínima no estado estacionário (obtida imediatamente antes da quarta dose) e depois repetida conforme considerado clinicamente apropriado.</p> <p>3. Existem dados limitados que apoiam a segurança de concentrações mínimas sustentadas de 15 a 20 mg/L. O julgamento clínico deve guiar a frequência da monitorização do vale quando o vale-alvo estiver neste intervalo. Recomenda-se monitorização semanal dos doentes hemodinamicamente estáveis. Recomenda-se a monitorização mais frequente (ou diária) do vale para prevenir a toxicidade em doentes com instabilidade hemodinâmica.</p> <p>4. Dados sobre toxicidade comparativa de vancomicina usando administração contínua <i>versus</i> intermitente são contraditórios e não há recomendação definida.</p>	<p>1. B/1</p> <p>2. B/1</p> <p>3. B/1</p>	<p>2009, AME</p>
	<p>1. A monitorização semanal é recomendada após o TDM inicial. É necessário um seguimento mais frequente em doentes com instabilidade hemodinâmica, administração de doses elevadas, função renal instável (deteriorando ou melhorando) e aqueles com alto risco de nefrotoxicidade.</p>	<p>C/1</p>	<p>2013, JPN</p>

TDM – Monitorização Terapêutica de Fármacos; LoE – Nível de Evidência; GoR - Grau de Recomendação; AME - Americana; JPN - Japonesa

As três normas são consensuais no que refere a este item e não foi encontrada informação adicional na revisão da literatura.

3.7 Ototoxicidade

A ototoxicidade é também frequentemente referida como um efeito adverso associado ao uso da vancomicina. As evidências e recomendações sobre a ototoxicidade relacionada com a vancomicina são sumariadas na Tabela 19.

Tabela 19 - Revisão das normass sobre os critérios a usar para monitorizar a ototoxicidade.

QUESTÃO	RESPOSTA	LoE/GoR	DIRECTRIZ
<p>Critério para monitorizar a ototoxicidade induzida pela vancomicina</p>	<p>1. A monitorização da ototoxicidade não é recomendada para doentes que recebem vancomicina em monoterapia e não se correlaciona com as concentrações plasmáticas da vancomicina</p> <p>2. A monitorização da ototoxicidade deve ser considerada em doentes que são tratados concomitantemente com outros fármacos ototóxicos, tais como os aminoglicósidos</p>	<p>1. B/1</p> <p>2. B/1</p>	<p>2009, AME</p>
	<p>1. Não existe consenso relativamente ao facto da monitorização da ototoxicidade poder prevenir a ocorrência deste efeito adverso</p> <p>2. A monitorização é considerada em doentes que recebem concomitantemente outros fármacos ototóxicos, tais como os aminoglicósidos</p>	<p>1. C/2</p> <p>2. C/1</p>	<p>2013, JPN</p>

LoE – Nível de Evidência; GoR - Grau de Recomendação; AME - Americana; JPN - Japonesa

3.8 Limitações

Devem ser mantidos esforços consideráveis para melhorar o uso de TDM em países em desenvolvimento, já que o ajuste de doses com base em resultados de amostragens erradas pode expor os doentes quer à toxicidade quer à falha terapêutica (60).

Um estudo demonstrou que a implementação de TDM durante cinco anos não foi capaz de alcançar o comportamento desejado por parte dos prescritores numa UCI. Neste estudo os clínicos sentiram que existe a necessidade de apoio à decisão computadorizado. Projetos locais deverão medir a adesão à TDM e implementar soluções apropriadas (61).

Continuam a existir variações consideráveis nos regimes posológicos da vancomicina e nas recomendações/orientações sobre a TDM numa rede de unidades de cuidados neonatais. O desenvolvimento de protocolos padronizados e baseados na evidência deve ser prioritário (62).

A interferência imunogénica da TDM raramente ocorre em doentes com comorbilidades relacionadas com o sistema imunitário (63). Sabe-se que as paraproteínas (imunoglobulinas que se encontram aumentadas em várias doenças auto-imunes) interferem com os resultados vários imunoensaios incluindo aquele usado para doseamento da vancomicina plasmática. O factor reumatóide (RF) um conhecido interferente de imunoensaios pode causar valores de vancomicina falsamente elevados. Foi estabelecido que as paraproteínas e o RF afectam os quatro imunoensaios disponíveis comercialmente para a vancomicina (64). Este fenómeno é um problema analítico e clínico que deve ser comunicado aos profissionais de saúde que acompanham doentes em tratamento com vancomicina para que estes possam receber uma terapêutica otimizada (65).

TDM realizada de modo inapropriado ocorre muito frequentemente, resultando em custos hospitalares e sofrimento dos doentes desnecessários. A combinação da TDM realizada por farmacêuticos e a educação dos profissionais de saúde envolvidos nos cuidados dos doentes em tratamento com vancomicina melhoraram significativamente a prática clínica. No entanto, estes resultados não se mantêm ao longo do tempo (66). Intervenções adicionais, tais como, a realização informática das requisições das determinações analíticas (e outras) poderão ser necessárias para melhorar e reforçar as práticas correctas de TDM.

4 PERSPETIVAS FUTURAS

Apesar da disponibilidade de recomendações consensuais de normas internacionais, as práticas de dosificação e monitorização da vancomicina não são universalmente

aplicadas (67). Acreditamos que a TDM tem demonstrado relevância clínica e económica em vários subgrupos de doentes e que a metodologia está bem estabelecida.

Como perspectiva futura, acreditamos que estudos prospetivos devem ser realizados para demonstrar a relevância e o refinamento das metodologias de TDM em subpopulações que ainda não foram bem estudadas (por exemplo: doentes de neurocirurgia, oncológicos ou com fibrose quística).

O uso de metodologias de ajuste de dose baseadas em modelos de PPK e estimativa Bayesiana de parâmetros parece reunir consenso científico sobre o seu valor. No entanto, consideramos importante desenvolver modelos mais consensuais para serem usados. A melhor prática seria inicialmente utilizar modelos já publicados, já validados externamente, em contextos clínicos e, subsequentemente, desenvolver um modelo farmacocinético da subpopulação onde a metodologia irá ser aplicada.

Este trabalho veio reunir as evidências mais robustas produzidas em vários trabalhos e acreditamos que seja uma boa base para orientar a prática clínica da vancomicina TDM e o futuro da investigação nesta área.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ye ZK, Li C, Zhai SD. Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review. *PloS one*. 2014;9(6):e99044.
2. Lin CY, Wang JH, Lin KH, Ho YL, Ho CM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in Taiwan. *Tzu-Chi medical journal*. 2018;30(3):135-40.
3. da Costa TM, Morgado PG, Cavalcante FS, Damasco AP, Nouer SA, Dos Santos KR. Clinical and Microbiological Characteristics of Heteroresistant and Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* from Bloodstream Infections in a Brazilian Teaching Hospital. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160506.
4. Panesso D, Planet PJ, Diaz L, Hugonnet JE, Tran TT, Narechania A, et al. Methicillin-Susceptible, Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Brazil. *Emerging infectious diseases*. 2015;21(10):1844-8.
5. Friaes A, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramirez M, Melo-Cristino J. Epidemiological survey of the first case of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in Europe. *Epidemiology and infection*. 2015;143(4):745-8.
6. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American journal of health-*

system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2009;66(1):82-98.

7. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2013;19(3):365-80.
8. Ye ZK, Chen YL, Chen K, Zhang XL, Du GH, He B, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016;71(11):3020-5.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
10. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e77169.
11. Cardile AP, Tan C, Lustik MB, Stratton AN, Madar CS, Elegino J, et al. Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. *SpringerPlus*. 2015;4:364.
12. Charmillon A, Novy E, Agrinier N, Leone M, Kimmoun A, Levy B, et al. The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for beta-lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22(7):625-31.
13. Roustit M, Francois P, Sellier E, Roch N, Vittoz JP, Foroni L, et al. Evaluation of glycopeptide prescription and therapeutic drug monitoring at a university hospital. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2010;42(3):177-84.
14. Swartling M, Gupta R, Dudas V, Guglielmo BJ. Short term impact of guidelines on vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring. *International journal of clinical pharmacy*. 2012;34(2):282-5.
15. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(5):1050-7.
16. Thalakada R, Legal M, Lau TT, Luey T, Batterink J, Ensom MH. Development and validation of a novel vancomycin dosing nomogram for achieving high-target trough levels at 2 canadian teaching hospitals. *The Canadian journal of hospital pharmacy*. 2012;65(3):180-7.

17. Nakayama H, Echizen H, Tanaka M, Sato M, Orii T. Reduced vancomycin clearance despite unchanged creatinine clearance in patients treated with vancomycin for longer than 4 weeks. *Therapeutic drug monitoring*. 2008;30(1):103-7.
18. Avent ML, Vaska VL, Rogers BA, Cheng AC, van Hal SJ, Holmes NE, et al. Vancomycin therapeutics and monitoring: a contemporary approach. *Internal medicine journal*. 2013;43(2):110-9.
19. Hiraki Y, Onga T, Mizoguchi A, Tsuji Y. Investigation of the prediction accuracy of vancomycin concentrations determined by patient-specific parameters as estimated by Bayesian analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(5):527-32.
20. Deng C, Liu T, Zhou T, Lu H, Cheng D, Zhong X, et al. Initial dosage regimens of vancomycin for Chinese adult patients based on population pharmacokinetic analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(5):407-15.
21. Yamamoto M, Kuzuya T, Baba H, Yamada K, Nabeshima T. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2009;34(4):473-83.
22. Dasgupta A. Advances in antibiotic measurement. *Advances in clinical chemistry*. 2012;56:75-104.
23. Shipkova M, Petrova DT, Rosler AE, Orth M, Engelmayer J, Wieland E, et al. Comparability and imprecision of 8 frequently used commercially available immunoassays for therapeutic drug monitoring. *Therapeutic drug monitoring*. 2014;36(4):433-41.
24. Sheng Y, Zhou B. High-throughput determination of vancomycin in human plasma by a cost-effective system of two-dimensional liquid chromatography. *Journal of chromatography A*. 2017;1499:48-56.
25. Brozmanova H, Kacirova I, Urinovska R, Sistik P, Grundmann M. New liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for routine TDM of vancomycin in patients with both normal and impaired renal functions and comparison with results of polarization fluoroimmunoassay in light of varying creatinine concentrations. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2017;469:136-43.
26. Wang J, Cao Y, Wu S, Wang S, Zhao X, Zhou T, et al. Determination of Vancomycin in Human Serum by Cyclodextrin-Micellar Electrokinetic Capillary Chromatography (CD-MEKC) and Application for PDAP Patients. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2017;22(4).
27. Barco S, Castagnola E, Gennai I, Barbagallo L, Loy A, Tripodi G, et al. Ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry vs. commercial immunoassay for determination of vancomycin plasma concentration in children. Possible implications for everyday clinical practice. *J Chemother*. 2016;28(5):395-402.

28. Neugebauer U, Rosch P, Popp J. Raman spectroscopy towards clinical application: drug monitoring and pathogen identification. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46 Suppl 1:S35-9.
29. Cao Y, Yu J, Chen Y, Zhang J, Wu X, Zhang Y, et al. Development and validation of a new ultra-performance liquid chromatographic method for vancomycin assay in serum and its application to therapeutic drug monitoring. *Therapeutic drug monitoring*. 2014;36(2):175-81.
30. König K, Kobold U, Fink G, Leinenbach A, Dulffer T, Thiele R, et al. Quantification of vancomycin in human serum by LC-MS/MS. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(9):1761-9.
31. Ranamukhaarachchi SA, Padeste C, Dubner M, Hafeli UO, Stoeber B, Cadarso VJ. Integrated hollow microneedle-optofluidic biosensor for therapeutic drug monitoring in sub-nanoliter volumes. *Scientific reports*. 2016;6:29075.
32. Yan R, Colantonio D, Wong PY, Chen Y. Suitability of Becton Dickinson Vacutainer rapid serum tube for collecting and storing blood samples for antibiotic and anticonvulsant drug monitoring. *Journal of clinical pathology*. 2014;67(9):807-10.
33. Berthoin K, Ampe E, Tulkens PM, Carryn S. Correlation between free and total vancomycin serum concentrations in patients treated for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(6):555-60.
34. Stove V, Coene L, Carlier M, De Waele JJ, Fiers T, Verstraete AG. Measuring unbound versus total vancomycin concentrations in serum and plasma: methodological issues and relevance. *Therapeutic drug monitoring*. 2015;37(2):180-7.
35. Fukumori S, Tsuji Y, Mizoguchi A, Kasai H, Ishibashi T, Iwamura N, et al. Association of the clinical efficacy of vancomycin with the novel pharmacokinetic parameter area under the trough level (AUTL) in elderly patients with hospital-acquired pneumonia. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(4):399-402.
36. Jin SJ, Yoon JH, Ahn BS, Chung JA, Song YG. Underestimation of the calculated area under the concentration-time curve based on serum creatinine for vancomycin dosing. *Infection & chemotherapy*. 2014;46(1):21-9.
37. Kishk OA, Lardieri AB, Heil EL, Morgan JA. Vancomycin AUC/MIC and Corresponding Troughs in a Pediatric Population. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG*. 2017;22(1):41-7.
38. Suzuki Y, Kawasaki K, Sato Y, Tokimatsu I, Itoh H, Hiramatsu K, et al. Is peak concentration needed in therapeutic drug monitoring of vancomycin? A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia. *Chemotherapy*. 2012;58(4):308-12.

39. Prybylski JP. Vancomycin Trough Concentration as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis of Observational Studies. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):889-98.
40. Cao G, Liang X, Zhang J, Zhou Y, Wu J, Zhang Y, et al. Vancomycin serum trough concentration vs. clinical outcome in patients with gram-positive infection: a retrospective analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(6):640-4.
41. Haeseker M, Croes S, Neef C, Bruggeman C, Stolk L, Verbon A. Evaluation of Vancomycin Prediction Methods Based on Estimated Creatinine Clearance or Trough Levels. *Therapeutic drug monitoring*. 2016;38(1):120-6.
42. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:50-7.
43. Koppula S, Ruben S, Bangash F, Szerlip HM. Pitfalls in dosing vancomycin. *The American journal of the medical sciences*. 2015;349(2):137-9.
44. Takahashi Y, Takesue Y, Takubo S, Ishihara M, Nakajima K, Tsuchida T, et al. Preferable timing of therapeutic drug monitoring in patients with impaired renal function treated with once-daily administration of vancomycin. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2013;19(4):709-16.
45. Traugott KA, Maxwell PR, Green K, Frei C, Lewis JS, 2nd. Effects of therapeutic drug monitoring criteria in a computerized prescriber-order-entry system on the appropriateness of vancomycin level orders. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2011;68(4):347-52.
46. Melanson SE, Mijailovic AS, Wright AP, Szumita PM, Bates DW, Tanasijevic MJ. An intervention to improve the timing of vancomycin levels. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(6):801-6.
47. Coleman LK, Wilson AS. Impact of Nursing Education on the Proportion of Appropriately Drawn Vancomycin Trough Concentrations. *Journal of pharmacy practice*. 2016;29(5):472-4.
48. Nunn MO, Corallo CE, Aubron C, Poole S, Dooley MJ, Cheng AC. Vancomycin dosing: assessment of time to therapeutic concentration and predictive accuracy of pharmacokinetic modeling software. *Ann Pharmacother*. 2011;45(6):757-63.
49. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *American family physician*. 2008;78(6):743-50.
50. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1243-55.

51. Carreno JJ, Jaworski A, Kenney RM, Davis SL. Comparative Incidence of Nephrotoxicity by Age Group among Adult Patients Receiving Vancomycin. *Infect Dis Ther.* 2013;2(2):201-8.
52. Constance JE, Balch AH, Stockmann C, Linakis MW, Korgenski EK, Roberts JK, et al. A propensity-matched cohort study of vancomycin-associated nephrotoxicity in neonates. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition.* 2016;101(3):F236-43.
53. Masuda N, Maiguma T, Komoto A, Haruki Y, Sugiyama T, Kondo S, et al. Impact of pharmacist intervention on preventing nephrotoxicity from vancomycin. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(4):284-91.
54. Ramirez E, Jimenez C, Borobia AM, Tong HY, Medrano N, Krauel-Bidwell L, et al. Vancomycin-induced acute kidney injury detected by a prospective pharmacovigilance program from laboratory signals. *Therapeutic drug monitoring.* 2013;35(3):360-6.
55. Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review. *Journal of pharmacy practice.* 2014;27(6):545-53.
56. Pan K, Ma L, Xiang Q, Li X, Li H, Zhou Y, et al. Vancomycin-associated acute kidney injury: A cross-sectional study from a single center in China. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175688.
57. Hermsen ED, Hanson M, Sankaranarayanan J, Stoner JA, Florescu MC, Rupp ME. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. *Expert opinion on drug safety.* 2010;9(1):9-14.
58. Bangbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism.* 2016;7(3):136-47.
59. Han HK, An H, Shin KH, Shin D, Lee SH, Kim JH, et al. Trough concentration over 12.1 mg/L is a major risk factor of vancomycin-related nephrotoxicity in patients with therapeutic drug monitoring. *Therapeutic drug monitoring.* 2014;36(5):606-11.
60. Al Za'abi M, Al Muqbal J, Al-Waili K. Sampling time and indications appropriateness for therapeutically monitored drugs at a teaching university hospital in Oman. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society.* 2015;23(4):458-62.
61. Minne L, Eslami S, Kuiper RA, Abu-Hanna A, Dongelmans DA. Five years of therapeutic drug monitoring in the intensive care did not change vancomycin prescription behaviour: perceived needs for decision support. *Minerva anesthesiologica.* 2012;78(6):684-92.
62. Kadambari S, Heath PT, Sharland M, Lewis S, Nichols A, Turner MA. Variation in gentamicin and vancomycin dosage and monitoring in UK neonatal units. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(11):2647-50.

63. Westergreen-Thorne M, Lee SY, Shah N, Dodd A. When not to trust therapeutic drug monitoring. *Oxford medical case reports*. 2016;2016(9):omw064.
64. Zhao W, Jacqz-Aigrain E. The importance of knowing how vancomycin is measured when interpreting its pharmacokinetic results. *Therapeutic drug monitoring*. 2013;35(3):416.
65. LeGatt DF, Blakney GB, Higgins TN, Schnabl KL, Shalapay CE, Dias VC, et al. The effect of paraproteins and rheumatoid factor on four commercial immunoassays for vancomycin: implications for laboratorians and other health care professionals. *Therapeutic drug monitoring*. 2012;34(3):306-11.
66. Suryadevara M, Steidl KE, Probst LA, Shaw J. Inappropriate vancomycin therapeutic drug monitoring in hospitalized pediatric patients increases pediatric trauma and hospital costs. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics: JPPT: the official journal of PPAG*. 2012;17(2):159-65.
67. Davis SL, Scheetz MH, Bosso JA, Goff DA, Rybak MJ. Adherence to the 2009 consensus guidelines for vancomycin dosing and monitoring practices: a cross-sectional survey of U.S. hospitals. *Pharmacotherapy*. 2013;33(12):1256-63.

CAPÍTULO V
ERROS DE MEDICAÇÃO ASSOCIADOS À
ADMINISTRAÇÃO DA VANCOMICINA

(Nota: Este capítulo encontra-se em processo de submissão como artigo científico. Autores: Sabrina Susin, Joaquim Monteiro, Paula Fresco, Rafael Linden, Siomara Hahn).

RESUMO

Título:

Erros de medicação associados à administração de vancomicina

Autores:

Sabrina Susin¹, Paula Fresco², Joaquim Monteiro³, Rafael Linden⁴, Lidiane Riva Pagnussat⁵, Siomara Regina Hahn¹

¹ Universidade de Passo Fundo, RS, Brasil

² Faculdade de Farmácia Universidade do Porto, Portugal

³ Instituto Universitário de Ciências da Saúde do Porto, Portugal

⁴ Universidade Feevale, Novo Hamburgo, RS, Brasil

⁵ Hospital São Vicente de Paulo, RS, Brasil

Autor para correspondência:

Universidade de Passo Fundo

BR 285, São José

Passo Fundo, RS, Brasil

CEP: 99052-900

siomara@upf.br

Erros de medicação associados à administração de vancomicina

RESUMO

Introdução: A monitorização de erros relacionados à administração de vancomicina (VAN) podem contribuir para detectar falhas terapêuticas. O objetivo foi avaliar a adequação da administração de vancomicina e do intervalo terapêutico das concentrações plasmáticas de VAN nos doentes. **Materiais e Métodos:** Estudo observacional prospectivo com informações dos registos eletrônicos dos doentes e de observações *in loco* da administração de VAN. **Resultados:** Dos 161 procedimentos de administração de VAN a observação em tempo real foi realizada em 19,25%. Em 51,6% das avaliações realizadas, o tempo de perfusão prescrito *versus* o administrado, o horário de administração *versus* o registado e *versus* o prescrito, apresentaram discrepâncias. Dos 21 doseamentos de vancomicina realizados no período do estudo 42,40% obtiveram valores fora do intervalo terapêutico desejado de 10–20mg/L. **Discussão e Conclusão:** Os registos sobre a administração de VAN necessitam ser melhorados e a utilização de *software* de apoio para as avaliações farmacocinéticas é recomendado.

Descritores: vancomicina, erros de medicação, concentrações plasmáticas

1 INTRODUÇÃO

Amplamente utilizada principalmente em infecções causadas por bactérias Gram-positivas, que podem ser responsáveis por elevadas taxas de morbidade e mortalidade entre doentes (1), a vancomicina é um antibiótico que apresenta margem terapêutica estreita, com indicação de individualização da terapia para melhor efetividade e segurança nos tratamentos (2).

A monitorização das concentrações plasmáticas de vancomicina é importante para avaliar a eficácia e toxicidade potencial deste antibiótico, pois elevadas concentrações podem estar associadas à toxicidade do antibiótico e baixas concentrações podem causar ineficácia do tratamento ou desenvolvimento de resistência bacteriana (3,4).

No entanto, para que os resultados das concentrações plasmáticas de vancomicina possam ser utilizados na prática clínica, é imprescindível que o horário da administração do medicamento e da colheita das amostras sanguíneas para doseamento da vancomicina no estado estacionário sejam observados (5,6).

Por estas razões a monitorização dos erros relacionados a administração da vancomicina é muito importante dado que influenciam quer falhas da terapia quer o desenvolvimento de estirpes resistentes à vancomicina.

Segundo o *National Coordinating Council For Medication Error Reporting And Prevention*, erros de medicação são incidentes evitáveis, praticados pelos profissionais de saúde responsáveis pelos doentes que usam os medicamentos. Estes erros podem traduzir-se no uso inapropriado de um medicamento e danos no doente. Os erros podem ocorrer em diversas etapas do circuito do medicamento e incluem a prescrição, dispensação, administração e monitorização do uso do medicamento (NCC MERP 1998) (7). A Organização Mundial da Saúde (OMS) instituiu metas para promover a segurança do doente, e dentro destas, inclui-se a administração segura dos medicamentos (8). Apesar da multidisciplinaridade existente, os enfermeiros e os técnicos de enfermagem são os principais profissionais de saúde responsáveis por administrar os medicamentos prescritos nos hospitais (9). Alguns estudos demonstram lacunas com o uso da vancomicina (2,10,11). No Brasil, um estudo realizado num hospital universitário, demonstrou que 81% das doses de vancomicina (n=143) eram administradas de maneira incorreta, com erros relacionados com a dose, a sua preparação ou técnica de administração inadequada e velocidade de perfusão incorreta (12). No estudo de Morrison e colaboradores (13), num hospital nos EUA, a colheita das amostras para o doseamento das concentrações plasmáticas utilizadas na monitorização da vancomicina era realizada antes do tempo ideal em 41,3% das vezes, aumentando a probabilidade das doses de vancomicina serem ajustadas de modo errado.

O uso da vancomicina envolve outros parâmetros que devem ser observados no momento da administração, entre os quais o horário, a concentração e a velocidade de perfusão das doses administradas. Relativamente a este fato, é possível que alguns profissionais de saúde envolvidos na administração deste antibiótico não estejam qualificados ou tenham informações insuficientes para a fazer de modo adequado. Estas observações reforçam a importância de evitar os erros relacionados com a administração de vancomicina, ou de utilizar estas informações como ferramenta para intervenções que possam melhorar a efetividade e segurança do tratamento (12).

Considerando o acima exposto, este trabalho teve como objetivo verificar se em relação à administração de vancomicina, o tempo de perfusão prescrito *versus* o administrado, o horário de administração *versus* o registado e *versus* o prescrito, apresentaram discrepâncias e ainda, se as concentrações plasmáticas medidas se encontravam no intervalo terapêutico desejado.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo observacional prospetivo realizado num hospital de ensino no Brasil onde foram recolhidas informações dos registos eletrónicos dos processos clínicos dos doentes e foram realizadas observações *in loco*, nas unidades de internamento relativamente à administração da vancomicina tendo sido usada uma ficha semi-estruturada para a colheita dos dados.

O hospital possui 17 enfermarias e os locais para a realização do estudo foram selecionadas considerando as unidades que frequentemente possuem mais doentes que são tratados com vancomicina (excluindo as Unidades de Cuidados Intensivos; UCI).

No estudo foram incluídas informações dos doentes em tratamento com vancomicina endovenosa por período superior a 24 horas, durante o mês de agosto de 2018, caracterizando uma amostra de conveniência não probabilística.

Como critério para indicar os atrasos do horário de administração de vancomicina, e o tempo de perfusão, foi estabelecida uma margem de ± 10 minutos.

Para a análise da adequação das doses de vancomicina que foram administradas nos doentes adultos foi utilizado o *software* farmacocinético DoseMe®. Este *software* tem em consideração características de cada doente, como a idade, o peso, a altura, o sexo, a *clearance* de creatinina, e dados do tratamento com vancomicina, como a dose utilizada e o número de doses administradas, duração da perfusão e dados relacionados com as determinações das concentrações plasmáticas, como horário da colheita e concentração da dose administrada.

O projeto foi aprovado pelo *Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo* sob parecer nº 2.784.296.

Na análise estatística foram apresentadas as frequências absolutas e relativas simples para as variáveis qualitativas e para as variáveis quantitativas as medidas de tendência central e dispersão tendo sido aplicado o teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*.

2 RESULTADOS

Durante o mês de agosto de 2018 foram prescritas 161 doses de vancomicina nas unidades envolvidas no estudo. Foram incluídos 18 doentes no estudo, que faziam uso de vancomicina e que estavam internados em 8 enfermarias da instituição. Destes 77,7% (14) eram do sexo masculino, a média de idade foi de $44,7 \pm 23,0$ anos. Todos os doentes eram caucasianos. O motivo mais frequente de admissão no hospital na nossa amostra foi pneumonia: 16,7% (3) dos casos. Os doentes ficaram internados durante $40,0 \pm 23,0$ dias e 11,2% (2) morreram. A maioria (94,4%) não utilizou outros agentes nefrotóxicos concomitantemente à vancomicina e não foram observadas reações adversas à vancomicina pelo serviço de farmacovigilância no período do estudo. O número médio de camas por unidade de internação foi de $30,8 \pm 9,1$ (17-51) e o de técnicos de enfermagem por unidade de $5,4 \pm 1,0$ (4 -7). A média de dias de tratamento com vancomicina foi $15,1 \pm 11,3$ dias (mínimo de 6 e máximo de 41 dias).

A mediana da dose inicial de vancomicina (mg) foi de 1000 mg (Percentil 5-95; 704,5 – 1015,6) o intervalo de 12/12 horas foi o mais frequentemente utilizado (77,8% dos doentes, 14 doentes).

Foram realizados doseamentos das concentrações plasmáticas de vancomicina em 83,3% dos doentes (15 doentes) e a média dos valores da concentração plasmática da vancomicina foi $16,25 \pm 8,3$ mg/L. A menor concentração de vancomicina encontrada foi 7,4 mg/L e a mais elevada foi 41,8 mg/L. Cinco doentes realizaram dois doseamentos e os restantes apenas um, totalizando 21 doseamentos durante o estudo. A dose de vancomicina, bem como o intervalo prescrito não foram modificados em nenhuma das situações a partir dos resultados da concentração de vancomicina plasmática.

As concentrações plasmáticas de vancomicina determinadas neste estudo estão representadas na Figura 1. Dos 21 doseamentos de nível sérico de vancomicina no período de estudo, uma percentagem elevada (57,1%; n=12) encontravam-se no intervalo terapêutico, entre 10-20 mg/L ($\geq 10 < 20$ mg/L, Figura 1).

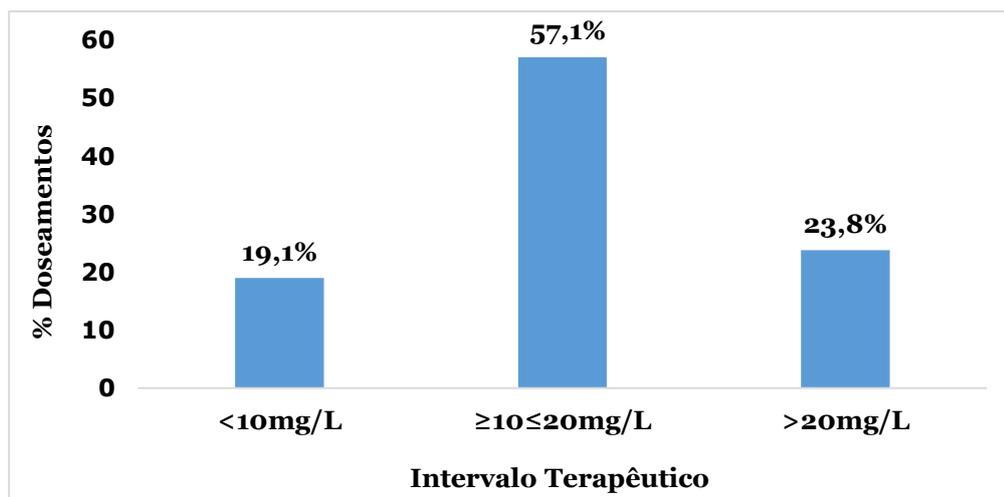


Figura 1 - Concentrações plasmáticas de vancomicina doseadas no estudo.

Utilizando o software farmacocinético DoseMe®, os dados de 15 doentes adultos (que continham todas as informações necessárias para análise) foram avaliados para verificar se as doses de vancomicina administradas aos doentes estavam adequadas para atingir a AUC₂₄ (mg*h/L) desejável para a efetividade terapêutica da vancomicina. Destes, 40% tiveram recomendação de redução de dose, 26,7% aumento e em 33,3% dos doentes a recomendação prestada foi a de manter a dose.

Foram realizadas 31 observações das características da administração de vancomicina nas unidades de internamento, in loco. Analisámos se o tempo de perfusão prescrito confere com o tempo de perfusão administrado, se o horário de administração da vancomicina está de acordo com o que foi registado pela equipa de enfermagem e se o horário de administração do medicamento confere com o prescrito. Observamos que em 51,6% de cada uma das situações avaliadas as informações foram identificadas discrepâncias, neste caso erros de medicação associados à administração da vancomicina. A mediana dos tempos de perfusão prescrito foi a mesma dos tempos de perfusão administrados, 120,0 min (interquartil 5-95=106,1-116,3) e 120,0 min (interquartil 5-95=93,5-115,6), respectivamente.

As características dos processos de administração de vancomicina nas unidades de internamento, estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos processos de administração de vancomicina nas unidades envolvidas no estudo.

Enfermaria/ Avaliações realizadas	Média de doentes/técnico	Tempo de perfusão prescrito coincide com o administrado	Horário administrado do medicamento confere com o registrado	Horário administrado do medicamento confere com o prescrito	Número de colheitas e doseamentos de concentrações plasmáticas	Concentrações plasmáticas de VANCOMICINA			
						<10 mg/L	≥10<15 mg/L	≥15<20 mg/L	>20 mg/L
Enfermaria A, n=10	5	Não 70% (7) Sim 30% (3)	Não 60% (6) Sim 40% (4)	Não 60% (6) Sim 40% (4)	4		10,4 (1) 11,9 (1) 14,6(1)		41,8 (1)
Enfermaria B, n=5	4	Não 20% (1) Sim 80% (4)	Não 20% (1) Sim 80% (4)	Não 20% (1) Sim 80% (4)	3		11,7 (1) 12,3(1)	15,4(1)	
Enfermaria C, n=4	8	Sim 50% (2) Não 50% (2)	Não 75 % (3) Sim 25% (1)	Não 75 % (3) Sim 25% (1)	4	8,6(1)	14,7 (1) 18,1 (1)		28,6 (1)
Enfermaria D, n=5	7	Não 80 % (4) Sim 20% (1)	Não 60% (3) Sim 40% (2)	Não 60 % (3) Sim 40% (2)	4		12,2 (2)		20,3 (1) 28,1 (1)
Enfermaria E, n=2	7	Sim 100% (2)	Sim 50% (1) Não 50% (1)	Sim 50% (1) Não 50% (1)	2			18,30 (1)	20,0(1)
Enfermaria F, n=2	7	Não 100% (2)	Sim 100%(2)	Sim 100%(2)	1			17,7 (1)	
Enfermaria G, n=2	4	Sim 100% (2)	Sim 50% (1) Não 50% (1)	Sim 50% (1) Não 50% (1)	2	7,4 (2)			
Enfermaria H, n=1	5	Sim 100% (1)	Não 100% (1)	Não 100% (1)	1	9,6 (1)			

3 DISCUSSÃO

A vancomicina possui indicação de uso para todas as faixas etárias (5,14). Neste estudo a faixa etária dos doentes foi ampla, mas a maioria dos doentes eram adultos. Todos os doentes neste estudo eram caucasianos e esse fato pode estar relacionado a descendência de alemães e italianos que colonizaram a região sul do país.

O tempo de utilização de vancomicina, depende principalmente da indicação e da resposta clínica do doente. Para a pneumonia, motivo importante de internamento dos doentes seguidos neste estudo, a vancomicina está normalmente indicado nas diretrizes clínicas internacionais por períodos de 7 a 21 dias, em monoterapia ou associada a outros antibióticos (14).

As concentrações plasmáticas de vancomicina devem ser determinadas em amostras sanguíneas obtidas no vale, após ter sido atingido o estado estacionário, momento em que a perfusão de vancomicina é proporcional à eliminação e portanto a concentração plasmática atinge o equilíbrio, garantindo maior confiabilidade dos resultados (5).

A monitorização terapêutica de fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring*; TDM) é um recurso que deve ser usado para otimizar o tratamento com alguns medicamentos, entre os quais a vancomicina. Este serviço de apoio à farmacoterapia identifica alterações na disposição dos fármacos possibilitando assim o ajuste de doses ou da posologia do medicamento, promovendo a individualização da terapia (15).

Uma ferramenta importante da TDM consiste na utilização de *software* de apoio para as avaliações farmacocinéticas com o objetivo de predizer de forma mais precisa as doses dos medicamentos a serem usadas (16).

Neste contexto, no nosso estudo, quando utilizamos o *software* farmacocinético DoseMe® 66,7% dos doentes teriam recomendação de ajuste de dose, evidenciando que a terapia com vancomicina não decorreu de modo individualizado. Estes dados apontam tanto para aumento do risco de desenvolvimento de estirpes resistentes à vancomicina (doses sub-terapêuticas) como para o risco de toxicidade (doses sobre-terapêuticas) dos nossos doentes (1).

Uma revisão sistemática sobre a TDM (16) encontrou que a avaliação das concentrações séricas de vancomicina não é consensual. A maioria das diretrizes clínicas analisadas na revisão recomenda manter a concentração de vancomicina acima de 10 mg/L para evitar casos de resistência bacteriana e mostrou ainda que concentrações até 20 mg/L podem ser recomendadas em casos de infecções graves, porém nenhum dos estudos analisados recomenda concentrações que ultrapassem 20 mg/L.

As diretrizes clínicas internacionais recomendam que a concentração plasmática de vancomicina esteja entre 10-20 mg/L, levando em conta a gravidade da infecção (5). Esta foi

a faixa de resultados obtida na maioria dos doentes do presente estudo (57,1%), o que parecia indicar que estes doentes estavam com a dose adequada de vancomicina. No entanto, segundo o *software* DoseMe®, apenas 33,3% dos doentes estavam recebendo a dose adequada. Esta discrepância pode estar relacionada com a ocorrência de erros na colheita das amostras sanguíneas para determinação das concentrações plasmáticas de vancomicina, mostrando que erros de administração, como o horário e tempo de perfusão, além da colheita das amostras para doseamento da VAN no momento inadequado influenciam os resultados obtidos, e conseqüentemente o tratamento com vancomicina, reforçando a necessidade de cuidados para a obtenção das concentrações plasmáticas, respeitando o estado estacionário, e a individualização da terapia nos doentes.

No nosso estudo, se considerarmos a mediana da dose de 1000 mg e a média de peso dos doentes de 61,4 kg, a dose encontra-se na faixa de dosagem recomendada pelas diretrizes clínicas de vancomicina (15 a 20 mg/kg) (5,17).

O ambiente hospitalar é um local de atividades complexas, que podem aumentar a incidência de erros praticados por profissionais de saúde, e a falta de preparação necessária ou a sobrecarga de atividades no processo de assistência, podem contribuir para esta realidade. A equipe de enfermagem está diretamente envolvida neste processo, pois situa-se na última etapa dos cuidados ao doente. Num estudo realizado em sete hospitais públicos da Turquia, 6,1% dos enfermeiros cometeram algum tipo de erro relacionado com medicamentos, onde a formação inadequada foi relatada como responsável em 87,2% dos casos, e a falta de profissionais na equipe de saúde em 84,5% (18).

É clara a importância de um dimensionamento de pessoal de enfermagem adequado, para garantia de um serviço qualificado destacando a segurança do doente. O estudo de Cho e colaboradores (19), realizado em hospitais na Coreia do Sul, concluiu que o dimensionamento apropriado da equipe de enfermagem está diretamente ligado à qualidade de serviço e segurança do doente.

A resolução 543/2017 do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), estabelece um número mínimo de profissionais de enfermagem para cada doente, considerando o nível de cuidado realizado na unidade de internamento (mínimo, intermediário, de elevada dependência, semi-intensivo e intensivo). Neste ponto não é fácil de avaliar se o número de profissionais de enfermagem estava adequado ao número de doentes, uma vez que as unidades de internamento do estudo foram escolhidas de acordo com o maior uso de vancomicina e por isso existem diferentes níveis de complexidade dos cuidados em cada unidade. O número de erros praticados pela equipe encontrado em nosso estudo, e a resolução estabelecida pelo COFEN, podem sugerir que sejam necessários mais profissionais.

A enfermaria A, constituída principalmente por doentes em isolamento de contato pela presença de bactérias multirresistentes apresenta cinco doentes por técnico. A grande necessidade de administração de antibióticos no tempo preconizado pode ser prejudicada pela quantidade de doentes desta enfermaria. Os erros encontrados na enfermaria C podem ser correlacionados ao fato de apenas um técnico de enfermagem prestar cuidados a oito doentes, e os doentes apresentarem diferentes co-morbilidades, incluindo doentes que necessitam de cuidados pós-UCI, e ainda um doente em cuidados paliativos. A enfermaria B, onde a maioria dos doentes têm linfomas e leucemias, apresentou uma menor taxa de erros. Nesta enfermaria, um técnico presta cuidado a quatro doentes.

Neste estudo, o tempo de perfusão não ocorreu em conformidade com o prescrito em 51,6 % das administrações (tendo ocorrido com maior ou menor velocidade), semelhante ao resultado encontrado em estudo de Hoefel e colaboradores (12), onde a velocidade (no tempo preconizado) de perfusão da vancomicina estava incorreta em 56% das doses administradas. Erros no tempo de perfusão podem estar associados à toxicidade e reações adversas, sendo preconizado que a perfusão da vancomicina deva ocorrer durante um mínimo 60 minutos (5). Um estudo de Shok e colaboradores (20), realizado nos Estados Unidos da América (EUA) sobre erros de administração de medicamentos intravenosos, identificou que em 4,6% dos casos os erros estavam relacionados com a velocidade de perfusão. No nosso estudo, embora o tempo de perfusão não tenha ocorrido como preconizado, não foram registradas reações adversas como a “síndrome do homem vermelho”, reação diretamente relacionada com a velocidade de perfusão da vancomicina.

O horário de administração de medicamentos pode estar diretamente relacionado com a efetividade do tratamento dado que influencia diretamente os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, principalmente com os antibióticos. A incidência de erros relacionados com a administração de antibióticos relatada nos estudos é ampla (de 0,7% a 44,2%) (21,22). Esta ampla variação, pode ser atribuída às características do hospital e ao conhecimento/desconhecimento dos procedimentos de administração adequados pela equipa de saúde, entre outros fatores, e aponta a necessidade de melhorias nos processos de administração dos medicamentos.

A OMS preconiza a administração segura dos medicamentos como uma das metas para a promoção da segurança do doente. O Brasil, de acordo com essas metas, implantou o Programa Nacional de Segurança do Doente (PNSP) pela Portaria nº. 529, de 1 de abril de 2013 com objetivo de identificar, monitorizar riscos e qualificar o cuidado com o propósito de incentivar a segurança nas instituições de saúde. A importância da identificação e comunicação de eventos adversos é crucial para evitar danos nos doentes.

Embora a segurança do doente seja um assunto cada vez mais discutido nos hospitais, é necessário reforçar a sua importância e implementar ações que fortaleçam essa

prática, a fim de diminuir os erros relacionados com os medicamentos. Aiken e colaboradores (23) observaram que, mesmo após a introdução de políticas para segurança do doente em 1999, apenas 21% dos hospitais descreveram melhorias neste ponto. Estes dados apontam que a análise de erros é necessária para orientar oportunidades de melhorias.

4 CONCLUSÃO

Os processos inerentes à administração de vancomicina na instituição e os registos no sistema eletrónico correspondentes a essa prática, precisam ser melhorados. Intervenções devem ser realizadas de modo a promover a efetividade e segurança na terapêutica com vancomicina.

Embora o nosso estudo não tenha observado a conduta quanto à administração de vancomicina em unidades de cuidados intensivos, o que podemos considerar uma limitação, foi possível avaliar a necessidade de acompanhamento sistemático dessa prática nas enfermarias do hospital.

Embora a maioria dos doentes tenha apresentado concentrações plasmáticas de vancomicina na faixa adequada, foram também encontradas concentrações plasmáticas de vancomicina consideradas sub- e sobre-terapêuticas podendo levar à inefetividade e toxicidade da terapia, respetivamente. Deve-se considerar o fato de que, em algumas situações, a colheita das amostras sanguíneas pode não ter sido realizada no estado estacionário, podendo influenciar os resultados obtidos. A utilização de um *software* farmacocinético, pode ser uma ferramenta eficaz para prever as dosagens e intervalos adequados a serem utilizados nessa população, garantindo a individualização do tratamento com a vancomicina, levando em conta parâmetros farmacocinéticos dos doentes.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, Leibovici L, Yahav D. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21(7):665-73.
2. Hammond DA, Atkinson LN, James TB, Painter JT, Lusardi K. Effects of staff education and standardizing dosing and collection times on vancomycin trough appropriateness in ward patients. *Pharmacy practice*. 2017;15(2):949.

3. Coleman LK, Wilson AS. Impact of Nursing Education on the Proportion of Appropriately Drawn Vancomycin Trough Concentrations. *J Pharm Pract.* 2016;29(5):472-4.
4. Melanson SE, Mijailovic AS, Wright AP, Szumita PM, Bates DW, Tanasijevic MJ. An intervention to improve the timing of vancomycin levels. *Am J Clin Pathol.* 2013;140(6):801-6.
5. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(1):82-98.
6. Ye ZK, Chen YL, Chen K, Zhang XL, Du GH, He B, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(11):3020-5.
7. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. About Medication Errors. Available from: <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>. (Accessed February 10, 2018).
8. Patient Safety Curriculum Guide: Multi-professional Edition. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501958_eng.pdf. (Accessed November 15, 2012).
09. Bond SE, Crowther SP, Adhikari S, Chubaty AJ, Yu P, Borchard JP, et al. Design and Implementation of a Novel Web-Based E-Learning Tool for Education of Health Professionals on the Antibiotic Vancomycin. *Med Internet Res.* 2017;19(3):e93.
10. Obara VY, Zacas CP, Carrilho CMDdM, Delfino VDA. Esquema posológico atualmente utilizado para vancomicina falha em obter níveis terapêuticos em 40% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(4):380-6.
11. Hedlund N, Beer I, Hoppe-Tichy T, Trbovich P. Systematic evidence review of rates and burden of harm of intravenous admixture drug preparation errors in healthcare settings. *BMJ open.* 2017;7(12):e015912.
12. Hoefel HH, Lautert L, Schmitt C, Soares T, Jordan S. Vancomycin administration: mistakes made by nursing staff. *Nurs Stand.* 2008;22(39):35-42.
13. Morrison AP, Melanson SE, Carty MG, Bates DW, Szumita PM, Tanasijevic MJ. What proportion of vancomycin trough levels are drawn too early?: frequency and impact on clinical actions. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(3):472-8.
14. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-92.

15. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e77169.

16. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(1):9-22.

17. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother*. 2013;19(3):365-80.

18. Karadag G, Ovayolu O, Parlar Kilic S, Ovayolu N, Golluce A. Malpractic in nursing: The experience in Turkey. *Int J Nurs Pract*. 2015;21(6):889-95.

19. Cho E, Lee NJ, Kim EY, Kim S, Lee K, Park KO, et al. Nurse staffing level and overtime associated with patient safety, quality of care, and care left undone in hospitals: A cross-sectional study. *Int J Nurs Stud*. 2016;60:263-71.

20. Schnock KO, Dykes PC, Albert J, Ariosto D, Call R, Cameron C, et al. The frequency of intravenous medication administration errors related to smart infusion pumps: a multihospital observational study. *BMJ Qual Saf*. 2017;26(2):131-40.

21. Marques TC, Reis AMM, Silva AEBdC, Gimenes FRE, Opitz SP, Teixeira TCA, et al. Erros de administração de antimicrobianos identificados em estudo multicêntrico brasileiro. *Rev Farm Bioquim Univ Sao Paulo*. 2008;44:305-14.

22. Hamad A, Cavell G, Wade P, Hinton J, Whittlesea C. Risk of medication safety incidents with antibiotic use measured by defined daily doses. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(5):772-9.

23. Aiken LH, Sloane DM, Barnes H, Cimiotti JP, Jarrin OF, McHugh MD. Nurses' And Patients' Appraisals Show Patient Safety In Hospitals Remains A Concern. *Health Aff (Millwood)*. 2018;37(11):1744-51.

CAPÍTULO VI
DISCUSSÃO GERAL E CONCLUSÕES

1 DISCUSSÃO GERAL

A TDM tem como objetivo o estabelecimento de regimes posológicos iniciais a serem administrados num determinado doente e, posteriormente, promover os ajustes posológicos adequados, após determinação das concentrações plasmáticas dos fármacos em amostras biológicas dos doentes (1). Requer uma série de processos (pré-analíticos, analíticos e pós-analíticos) que devem resultar na melhoria da condição patológica e na prevenção de efeitos tóxicos relacionados com o uso dos fármacos de doentes concretos.

Para fármacos com margem terapêutica estreita, como é o caso da vancomicina, existem inúmeras evidências que comprovam a importância da TDM na melhoria da efetividade e segurança da sua utilização que estão presentes em várias directrizes clínicas internacionais, revistas nesta tese (Capítulo IV). Vários estudos têm demonstrado que a TDM da vancomicina promove a ocorrência de menos efeitos adversos, principalmente relacionados com a nefrotoxicidade (2-4).

O estudo retrospectivo permitiu avaliar o impacto clínico de um protocolo de monitorização e ajuste de doses de vancomicina implementado num hospital quaternário de ensino brasileiro. A utilização deste protocolo não demonstrou ser uma mais valia relativamente aos *endpoints* clínicos avaliados, nomeadamente a nefrotoxicidade, a falha terapêutica e a mortalidade associada à infeção, contrariamente ao que seria expectável. Observamos que os valores das concentrações plasmáticas médias de vancomicina ao longo do tempo permaneceram elevados, principalmente na população de doentes adultos e idosos, ou seja, os ajustes posológicos ou não foram realizados como o preconizado, ou tendo sido, não tiveram os resultados esperados. Os doentes que foram monitorizados foram classificados no estudo como tendo, ou não, adesão completa ao protocolo. Infelizmente, mesmo os doentes que tiveram adesão completa ao protocolo do hospital mantiveram valores de concentrações plasmáticas de vancomicina superiores aos valores recomendados (valores médios das concentrações de vancomicina ao longo do tempo de 21,17, 28,40 e 35,50 mg/L para doentes pediátricos, adultos e idosos, respetivamente) ao longo do tratamento, indicando que os ajustes posológicos realizados não foram os mais adequados. Estes valores sobre-terapêuticos são aceites como de risco aumentado para causar nefrotoxicidade (5-7) e, na maioria dos nossos doentes, esta relação foi observada (i.e. concentrações plasmáticas médias mais elevadas, maior percentagem de nefrotoxicidade observada). No nosso estudo, a nefrotoxicidade foi superior em doentes idosos. Este facto pode estar relacionado com o facto da depuração total e renal da vancomicina ser menor nestes doentes quando comparados com os doentes mais jovens e, conseqüentemente, apresentaram maior tempo de semi-vida de eliminação (8-10) e indica

a necessidade da realização da individualização das doses de vancomicina nestes doentes (11).

Os protocolos de TDM para a vancomicina no hospital necessitavam de atualizações. O protocolo de monitorização da vancomicina utilizado nessa fase foi elaborado para doentes adultos seguindo as recomendações das diretrizes clínicas de TDM da sociedade americana (e para os pediátricos e neonatos, o protocolo de monitorização de outro hospital. Os ajustes de doses de vancomicina foram realizados sem a estimação de parâmetros farmacocinéticos individuais, o que pode resultar em concentrações de vancomicina medidas no vale fora dos intervalos terapêuticos desejados.

Protocolos: Foi realizada uma extensa revisão na literatura com evidências sobre a TDM da vancomicina para fundamentar a revisão do protocolo. Apesar da prática estabelecida no serviço de controlo de infeção de discutir os protocolos com os demais profissionais do hospital, essa atividade teve a adesão apenas dos profissionais da unidade cuidados intensivos na neonatologia e pediatria, o que pode ser atribuído ao perfil dos profissionais que atendem os doentes naquela unidade e ainda à preocupação quanto aos desafios inerentes da monitorização da vancomicina nessas populações. Todavia as atualizações realizadas ainda não foram compiladas num novo documento institucional.

A implementação de um *software* farmacocinético foi proposta para a individualização das doses nos doentes, porém os custos para a aquisição do mesmo e a ausência de profissionais na instituição com formação na área de farmacocinética clínica, limitaram a implementação dessa proposta. A disponibilidade de *softwares* farmacocinéticos de acesso gratuito foi cogitada, mas devido ao curto tempo (um mês) de disponibilização do mesmos pelas empresas, essa alternativa foi considerada inadequada pela instituição.

Adesão aos protocolos: Observamos nessa fase que a adesão ao protocolo de monitorização da vancomicina no hospital foi baixa, mesmo com a sua disponibilização no sistema eletrónico da instituição. Os critérios definidos no estudo para a avaliação da adesão foram estreitos, o que pode ter contribuído para as baixas percentagens de adesão encontradas.

O hospital do estudo é um hospital de ensino, com elevadas taxa de ocupação (superior a 97%) e condutas clínicas distintas. A área da farmacocinética clínica é incipiente na formação académica de médicos e farmacêuticos no país, o que pode limitar a importância atribuída à prática da monitorização desse fármaco. A ausência de farmacêutico designado exclusivamente para uma unidade de farmacocinéticas clínica e o

exercício dessa função junto a outros profissionais de saúde do hospital, podem refletir menor adesão aos protocolos.

A recolha das amostras de sangue para a monitorização da vancomicina era preconizada entre 30 min a 90 min antes da quarta dose, embora as recomendações das diretrizes clínicas estabelecem que deve ser observado o estado estacionário do fármaco e, no caso da vancomicina, para a maioria das situações, esse ocorre 30 minutos antes da administração da quarta dose. O intervalo ampliado de recolha era justificado pelas intensas demandas das atividades do laboratório de análises clínicas que tornavam incomportável a recolha de todas as amostras solicitadas no intervalo de 30 minutos anterior à quarta dose em todas as unidades de internamento do hospital. Além disso, ao observarmos as informações constantes nos registos eletrónicos quanto ao horário de perfusão da vancomicina e o horário da recolha das amostras para a monitorização, algumas indicavam tempos de recolha sem atender ao estado estacionário, quer pela perfusão prolongada quer pela administração em horário distintos aos estabelecidos.

A qualidade das formulações injetáveis de vancomicina eram questionadas por alguns prescritores na instituição e os efeitos adversos relacionados a nefrotoxicidade ou ainda a inefetividade do tratamento era atribuída a esse fármaco.

Falhas nos registos eletrónicos de informações dos doentes: As informações antropométricas dos doentes, nomeadamente, o peso, são utilizadas com frequência na determinação da dose dos fármacos e podem ser indicativos de alterações do estado de saúde dos doentes. A exclusão de 32,6 % dos doentes da amostra inicial do estudo por esse motivo, indicou a necessidade de consciencialização dos profissionais quanto à importância dessa conduta. Além disso, registos sobre as informações/ índices das comorbilidades apresentadas pelos doentes, além de *scores* de gravidade em doentes de unidades de cuidados intensivos poderiam ser melhorados.

Quanto ao doseamento analítico das amostras: Valores excessivamente elevados ou muito baixos das concentrações plasmáticas de vancomicina foram observados no estudo. Estes valores poderiam estar relacionados com o processo da técnica analítica das amostras, considerando que o laboratório utilizava apenas controlos médios, pelo que a adição dos níveis alto e baixo poderiam melhorar os resultados.

Diante deste diagnóstico, percebemos que iniciar protocolos de monitorização sem atender a necessidade mínimas de bom funcionamento do mesmo, de acordo, com as

orientações internacionais pode não resultar em reais benefícios para os doentes. Como tal, esta tese preconiza como requisitos mínimos para um protocolo de monitorização efetivo, os seguintes pontos:

- Protocolo analítico validado e com garantia de qualidade da técnica analítica contínua
- Garantia de que os intervenientes no processo percebem a importância das colheitas e dos registos do mesmo.
- Efetuar ajustes posológicos baseados na estimação de parâmetros farmacocinéticos individuais, em vez de ajustes percentuais.
- Garantir um processo continuamente monitorizado em relação ao impacto clínico das propostas de ajuste sugeridas e garantir que há um seguimento padronizado dos doentes monitorizados.

Uma limitação deste estudo, por questões temporais e logísticas, foi o facto de não ter sido possível efetuar a avaliação do impacto das medidas de otimização efetuadas num estudo prospetivo que, no entanto, faz parte de objetivos futuros desta investigação.

2 CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos estabelecidos para esta tese, apresentamos as seguintes conclusões:

- Dos resultados clínicos avaliados no estudo retrospectivo, apenas a nefrotoxicidade mostrou estar relacionada com as concentrações plasmáticas de vancomicina.
- Em todos os grupos populacionais estudados, os valores das concentrações plasmáticas de vancomicina apresentavam-se elevados relativamente aos valores esperados para as doses administradas (comparando com a literatura). Esta observação conduziu a uma avaliação das fases do processo de monitorização existente, com a identificação de fragilidades que podem ter contribuído para os resultados encontrados.
- O estudo permitiu detetar fragilidades ao nível da evidência usada para elaboração dos protocolos e da adesão dos profissionais de saúde aos mesmos; ao nível da fase pré-analítica (tempos de colheita e relação com esquemas posológicos), da fase analítica (controlo de qualidade da técnica analítica) e da fase pós-analítica (métodos de ajuste posológico e metodologia de seguimento dos doentes monitorizados). Foram ainda detetadas falhas ao nível dos registos

clínicos que podem contribuir para decisões inadequadas na monitorização terapêutica da vancomicina.

- Esta tese permitiu definir condições mínimas para a eficiente implementação de um protocolo de monitorização terapêutica da vancomicina e a importância de formação contínua e avançada na área de farmacocinética clínica.

3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Drug Monitoring and Clinical Toxicology .Definitions of TDM & CT 2018.Disponível em: <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>.Acesso em 25/08/2018
2. Oh SJ, Hong KS, Lee EJ, Choi HJ, Kong KA, Lee M, et al. Assessment of therapeutic drug monitoring of vancomycin in elderly patients according to new guidelines. *Ann Lab Med.* 2014;34(1):1-6.
3. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(10):e77169.
4. Fernandez de Gatta MD, Calvo MV, Hernandez JM, Caballero D, San Miguel JF, Dominguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60(3):332-40.
5. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):459-69.
6. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(9):1243-55.
7. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* 2009;66(1):82-98.
8. Rodvold KA, Zokufa H, Rotschafer JC. Routine monitoring of serum vancomycin concentrations: can waiting be justified? *Clinical pharmacy.* 1987;6(8):655-8.
9. Guay DR, Vance-Bryan K, Gilliland S, Rodvold K, Rotschafer J. Comparison of vancomycin pharmacokinetics in hospitalized elderly and young patients using a Bayesian forecaster. *Journal of clinical pharmacology.* 1993;33(10):918-22.

10. Bourguignon L, Cazaubon Y, Debeurme G, Loue C, Ducher M, Goutelle S. Pharmacokinetics of Vancomycin in Elderly Patients Aged over 80 Years. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4563-7.
11. Barber KE, Bell AM, Stover KR, Wagner JL. Intravenous Vancomycin Dosing in the Elderly: A Focus on Clinical Issues and Practical Application. *Drugs & aging*. 2016;33(12):845-54.

ANEXOS

Anexo I - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo para a pesquisa

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Metodologia de individualização posológica de vancomicina e seu impacto clínico e farmacoeconômico num hospital terciário brasileiro.

Pesquisador: SIOMARA REGINA HAHN

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 43699615.1.0000.5342

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.043.203

Data da Relatoria: 21/04/2015

Apresentação do Projeto:

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo com espectro de ação para bactérias gram-positivas e opção terapêutica para casos de alergia às penicilinas e cefalosporinas, sendo considerada uma importante arma terapêutica nas infecções graves causadas por cepas *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* resistentes a metilicina. Essa característica fez com que seu consumo aumentasse em aproximadamente 50% em 20 anos e gerando como consequência casos de resistência a vancomicina que preocupam os profissionais de saúde. A monitorização dos níveis séricos da vancomicina para atingir adequada dosagem terapêutica é fundamental para a otimização da terapia, garantindo a eficácia e segurança no tratamento. Nesta perspectiva, a monitorização da terapêutica medicamentosa, definida como a medida laboratorial de um parâmetro químico, envolve a medição da concentração das drogas nos diversos fluidos biológicos e, em conjunto com a avaliação clínica do médico, irá influenciar a prescrição medicamentosa. Face ao exposto, a pesquisadora pretende avaliar os impactos clínicos e econômicos da implementação de uma metodologia de individualização posológica da vancomicina, contemplando um estudo farmacoeconômico para promoção do uso racional desse medicamento.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os resultados clínicos e econômicos da otimização de uma metodologia de individualização

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo

Bairro: Divisão de Pesquisa / São José **CEP:** 99.052-900

UF: RS **Município:** PASSO FUNDO

Telefone: (54)3316-8157

E-mail: cep@upf.br

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-



Continuação do Parecer: 1.043.203

posológica de vancomicina, num hospital terciário Brasileiro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa oferece riscos mínimos, pois os dados serão coletados de prontuários.

De acordo com os pesquisadores, o benefício da pesquisa é o aprimoramento da segurança e efetividade do tratamento com vancomicina no hospital em estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Será realizado um estudo observacional, onde serão avaliados os registros de pacientes que fizeram/farão uso de vancomicina no HSVP e será conduzido de 1 de agosto de 2015 até 31 de dezembro de 2017, incluindo informações retrospectivas relativas ao ano de 2014. O projeto será realizado em 3 etapas.

Na fase 1 desse estudo, a pesquisadora buscará informações sobre reações adversas ao uso de vancomicina, pois presume que as mesmas poderão estar subestimadas por não terem sido detectadas ou registradas durante a evolução clínica do paciente no hospital. Informações adicionais serão pesquisadas nos registros do programa de farmacovigilância da instituição. Para esse estudo será utilizada a classificação de eventos adversos associados a função renal, conforme classificação do CTCAE, 2010. A Fase 2, inclui a otimização dos protocolos de individualização posológica de vancomicina e ocorrerá no período de 01 de agosto a 31 de dezembro de 2015. Nesta fase será efetuada a identificação dos pontos de melhorias que possam ser implementados no hospital relativos a monitorização sérica da vancomicina, abrangendo aspectos da coleta das amostras sanguíneas (horário que estão ocorrendo em relação ao preconizado), controle de qualidade analítica, modelo farmacocinético adotado e aspectos clínicos instituídos nos protocolos de uso. Nesta fase também será efetuada a implementação dos protocolos otimizados. Nessa etapa deverá ocorrer a elaboração das sugestões para melhorias dos protocolos já utilizados e apresentação das mesmas a equipe de saúde do hospital por meio de reuniões, seminários, palestras previamente agendadas com os coordenadores das equipes de saúde.

A Fase 3 inclui o seguimento e avaliação dos resultados clínicos e econômicos do protocolo de individualização posológica otimizado e será efetuada no período de 01 de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2016. O programa informático de farmacocinética clínica será utilizado como ferramenta para apoio a decisão na individualização posológica da vancomicina na fase 3.

O estudo farmacoeconômico será de custo-efetividade comparativo entre a fase 1 e fase 3, na perspectiva do hospital, num horizonte temporal de um ano e com taxa de atualização de custos

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo
Bairro: Divisão de Pesquisa / São José **CEP:** 99.052-900
UF: RS **Município:** PASSO FUNDO **E-mail:** cep@upf.br
Telefone: (54)3316-8157

UNIVERSIDADE DE PASSO
FUNDO/ PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA E PÓS-



Continuação do Parecer: 1.043.203

de 5% ao ano.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os direitos fundamentais dos participantes foram garantidos no projeto. Os compromissos dos pesquisadores envolvidos estavam presentes

Recomendações:

Antes de iniciar a coleta dos dados, recomenda-se a obtenção da autorização do Laboratório Sani, visto que a autorização, para a execução da pesquisa, fornecida pelo HSVP não inclui o laboratório de análises clínicas.

Enviar o relatório final da pesquisa para o CEP-UPF, através da Plataforma Brasil, utilizando a opção no final da página [enviar notificação + relatório final].

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, este Comitê, de acordo com as atribuições definidas na Resolução n. 466/12, do Conselho Nacional da Saúde, Ministério da Saúde, Brasil, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa na forma como foi proposto.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PASSO FUNDO, 29 de Abril de 2015

Assinado por:
Nadir Antonio Pichler
(Coordenador)

Endereço: BR 285- Km 292 Campus I - Centro Administrativo
Bairro: Divisão de Pesquisa / São José **CEP:** 99.052-900
UF: RS **Município:** PASSO FUNDO
Telefone: (54)3316-8157 **E-mail:** cep@upf.br

Anexo II - Documento de registo elaborado para o estudo

Documento de Registo para Colheita dos Dados

PROJETO: PROJETO: METODOLOGIA DE INDIVIDUALIZAÇÃO POSOLÓGICA DE VANCOMICINA E SEU IMPACTO CLINICO E FARMACOECONÓMICO NUM HOSPITAL TERCIÁRIO

Número: _____

Entrevistador: _____ Fase do Estudo: _____

Código do paciente no estudo:	Data da coleta dados: ____/____/____
INFORMAÇÕES GERAIS	
NOME COMPLETO DA PACIENTE:	
NOME COMPLETO DA MÃE DA PACIENTE:	
SETOR: (onde o paciente está internado): 1=UTI (APACHE: _____) 2-ENFERMARIA: _____ OUTRO QUAL: _____	
DATA NASCIMENTO: ____/____/____ Formato dd/ mm/ aaaa	IDADE: _____ anos SEXO: 1=Feminino 2= Masculino
RAÇA/COR: 1=branca 2=preta 3=amarela 4=parda 5=indígena 6=outros	
SAME: _____	
MÉDICO ASSISTENTE: _____	
CRM: _____ ESPECIALIDADE: _____	
CIDADE DE RESIDÊNCIA: 1=Passo Fundo 2=Outra _____	
DADOS CLINICOS	
PESO: _____ ALTURA: _____	1-OBITO
IMC: _____	2- ALTA
DATA DE INTERNAMENTO:	3- TRANSFERÊNCIA
TOTAL DE DIAS DE INTERNAÇÃO:	DATA: ____/____/____
SITUAÇÃO ESPECIAL: () NÃO () SIM () Transplantados () HAS () Diabetes () Tumor maligno () Doenças Reumáticas () Gestantes	

Documento de Registo para Colheita dos Dados

USO CONCOMITANTE DE OUTROS ANTIBIOTICOS SISTÊMICOS:

_____ Início: __/__/__ Fim: __/__/__
_____ Início: __/__/__ Fim: __/__/__
_____ Início: __/__/__ Fim: __/__/__
_____ Início: __/__/__ Fim: __/__/__

INSUFICIÊNCIA RENAL NO INICIO DE USO DA VANCOMICINA: _____

(1) Não (2) Sim

Créritos (CrS) utilizado para inclusão no estágio

Perda de função renal: _____ (acima de 0,3mg/dL)

Estágio	Creatinina Sérica (CrS)
Estágio 1	Aumento de 0,3 mg/dl ou aumento de 150-200% do valor basal (1,5 a 2 vezes)
Estágio 2	Aumento > 200-300% do valor basal (> 2-3 vezes)
Estágio 3	Aumento > 300% do valor basal (> 3vezes ou Cr sérica \geq 4,0 mg/dl com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dl)

NECESSITOU DE DIALISE: SIM () NÃO ()

- 1) Antes do uso da vancomicina
- 2) Durante o uso da vancomicina
- 3) Depois do uso da vancomicina

EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO COM VANCOMICINA

INDICAÇÕES PARA O USO:

- 1- PNM
- 2- INFECÇÃO DE PELE E PARTES MOLES
- 3- MENINGITE
- 4- BACTEREMIA, INFECÇÕES RELACIONADOS A CATETER VENOSO CENTRAL
- 5- INFECÇÃO TRATO URINÁRIO
- 6- OSTEOMIELITE
- 7- ENDOCARDITE
- 8- INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL 9- OUTRAS: _____

Dose/Intervalo inicial: _____ **Dose/Intervalo de manutenção:** _____

Data de início: ____/____/____ **Hora de Início:** ____ **Data de fim:** ____/____/____

Total de dias tratados com vancomicina: _____

Médico Prescritor: _____

REAÇÕES ADVERSAS A VANCOMICINA DETECTADAS: SIM () NÃO ()

- (1) FEBRE (2) FLEBITE (3) SINDROME DO HOMEM DE VERMELHO (4) CHOQUE
 (5) OTOTOXICIDADE (6) NEFROTOXICIDADE (7) OUTRA(S): _____

MANEJO DA REAÇÃO ADVERSA: _____

OUTRAS INFECÇÕES ASSOCIADAS:

USO DE ANTIBIÓTICOS AMINOGLICOSÍDEOS CONCOMITANTE COM A VANCOMICINA. QUAL:

- 1- Amicacina** Dosagem: _____ Total dias de uso: _____
2 - Gentamicina Dosagem: _____ Total dias de uso: _____
3- Tobramicina Dosagem: _____ Total dias de uso: _____

DADOS LABORATORIAIS:

CULTURA POSITIVA PARA GRAM POSITIVOS: (1) SIM (2) NÃO

Microorganismo: _____ Data: ____/____/____

Resistência: 1 - Meticilana 2 - Oxacilina

Sítio: 1 - Pulmonar Relacionada VMEC:

- 2 - Urinário Relacionada Sonda vesical
- 3- Ferida Operatória
- 4- Hematogênica
- 5- NSA
- 6- SNC
- 7-Outro. Qual: _____

Documento de Registo para Colheita dos Dados

MIC VANCOMICINA:

- (1) Menor que 1
- (2) 1---1,5
- (3) >1,5---2
- (4) 2---3
- (5) Maior que 3

CUSTOS DO TRATAMENTO

Custos	R\$	OBS
Total da Hospitalização		
Médio diário da hospitalização do paciente		
Tratamento com Vancomicina		

LABORATÓRIO FABRICANTE DA VANCOMICINA: _____

Documento de Registro para Colheita dos Dados

DADOS MONITORIZAÇÃO DO FARMÁCO (VANCOGINEMIA)

VANCOGINEMIA						AJUSTE DA DOSE			AVALIAÇÃO			
Data	Nº coleta	Hora	Antes de qual dose?	Valor vale	Custo da análise	Dia	Dose	Hora	1	2	3	4

AVALIAÇÃO

- () Solicitação vancocinemia conforme protocolo
- (1) SIM (2) NÃO
- () Ajuste dose/intervalo de acordo com a vancocinemia
- (1) SIM (2) NÃO () NÃO SE APLICA
- () Coleta no horário correto (no vale)
- (1) SIM (2) NÃO
- () Seguimento conforme protocolo
- (1) SIM (2) NÃO () PARCIAL

ADEQUAÇÃO AO PROTOCOLO DE VANCOGINEMIA (1) SIM (2) NÃO

Dias de uso de vancomicina												
	Data											
Horário												
Horário												
Horário												
Horário												

Documento de Registo para Colheita dos Dados

DADOS LABORATORIAIS

	Data	Observações							
LEUCOCITOS									
BASTOES									
SEGMENTADOS									
PCR									
CREATININA									
URÉIA									
DIURESE									
TFG									

Observações (Se necessário):

Registo no banco de dados: _____ EM: ___/___/___

Anexo III - Protocolo de Monitorização de Terapêutica de vancomicina em doentes adultos



HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO
 PROTOCOLO DO SERVIÇO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR
 Setembro 2012
 Protocolo nº27

Protocolo de Monitorização Terapêutica de Vancomicina - ADULTOS

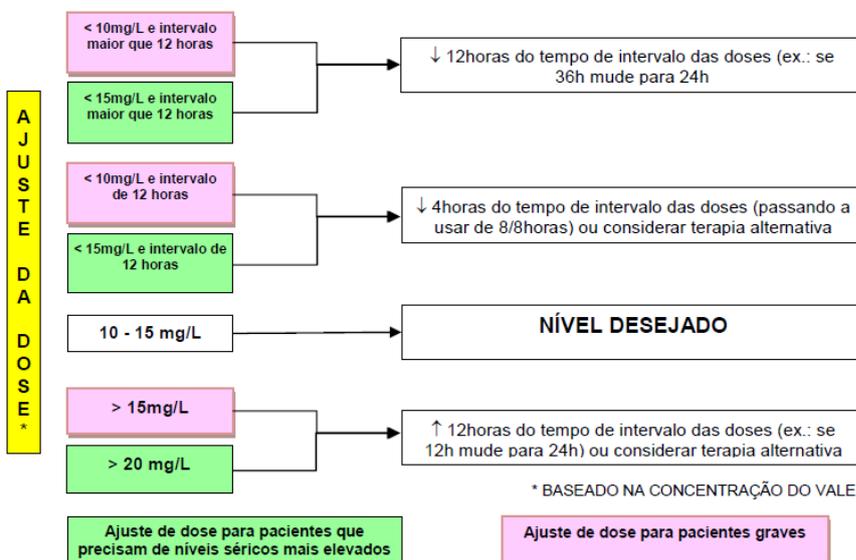
Quando monitorar?

- Uso concomitantes de outros agentes nefrotóxicos;
- Terapia superior a 5 dias;
- Idosos, queimados, fibrose cística, oncológicos, neonatos e crianças com infecções graves;
- Infecções SNC
- Deterioração da função renal

- Pacientes obesos mórbidos;
- Pacientes recebendo doses de vancomicina $\geq 4g/dia$ ou $\geq 3g/dose$;
- Pacientes que se deseja obter concentrações alvo entre 15 e 20mg/mL
- Pacientes com IRC ou perda grave função renal

COLETAR 30 MINUTOS ANTES DA 4ª DOSE

COLETAR 30 MINUTOS ANTES DA 2ª DOSE



* BASEADO NA CONCENTRAÇÃO DO VALE

ATENÇÃO → Pacientes com IR consultar item 7 e 8 deste protocolo.

Em caso de dúvida ou necessitar de ajuda para correção da dose de Vancomicina, estamos à disposição no SCIH, pelo ramal 4039

da Associação Hospitalar Beneficente São Vicente de Paulo (Entidade de fins filantrópicos) 1
 Rua Teixeira Soares, 808 – PASSO FUNDO - RS - CEP 99010-080 – Fone/Fax: 54 3316 4000 / 3316 4015

Protocolo de Monitorização Terapêutica de Vancomicina - ADULTOS

A Vancomicina é um glicopeptídeo amplamente utilizado na prática clínica, especialmente em pacientes graves. Observou-se nos últimos anos um aumento nas taxas de falência terapêutica, que pode estar relacionado à manutenção inadequada da concentração sérica terapêutica da vancomicina. A posologia desta é determinada por fatores clínicos e farmacocinéticos da droga. Dentre os fatores clínicos destacam-se:

- Local e a gravidade da infecção;
- Agente infeccioso suspeito ou confirmado;
- A doença de base e terapias concomitantes.

Monitorar os níveis séricos ou plasmáticos máximos e mínimos de vancomicina é necessário devido aos possíveis efeitos secundários graves, como ototoxicidade, nefrotoxicidade, flebite, neutropenia reversível ou falência por subdose. Quanto à farmacocinética, recomenda-se que os níveis séricos sejam monitorizados e que as doses e os intervalos sejam ajustados para produzir concentrações séricas no pico de 30 a 40 mg/ml e no vale de 10 a 15 mg/L.

Dose recomendada em adultos com função renal normal **15mg/Kg/dose** a cada 12 horas (para a maioria dos pacientes utiliza-se 1g de 12/12horas)

Pacientes críticos, idade avançada ou obesidade podem requerer modificação na dose usual diária. Como muitas das reações adversas associadas à terapia com vancomicina são relacionadas à concentração e à velocidade de infusão intravenosa da droga, recomenda-se que em todos os pacientes (crianças e adultos), cada dose deva ser administrada numa velocidade máxima de 10 mg/min e num período de tempo mínimo de 60 minutos.

1. Dose Padrão recomendada: 15mg/Kg/dose a cada 12 horas (não excedendo 3g por dose)

2. Indicações para uso de dose de ataque: 25mg/Kg/dose

a) Pacientes com **falência renal crônica** continuar o tratamento empírico com as seguintes doses de manutenção:

< 75Kg = dar 500mg na última hora de cada diálise ou após a diálise
 >75Kg = dar 750mg na última hora de cada diálise ou após a diálise

b) Pacientes em **Diálise Peritoneal Contínua Ambulatorial (CAPD)** ou **Diálise Peritoneal Cíclica Contínua (CCPD)** deverá ser repetida a dose de ataque (25mg/Kg/dose) a cada 5 dias nos próximos 15 dias de terapia. Após continuar tratamento com dose padrão (15mg/Kg/dose)

c) Pacientes com **infecções graves por MRSA** (por exemplo, endocardite séptica): pode-se utilizar dose de ataque, porém as doses subsequentes devem seguir as recomendações abaixo:

Clcr (mL/min)	≥ 80	50 - 79	35 - 49	25 - 34	< 25mL/min
Intervalo*	12/12 horas	24/24 horas	36/36 horas	48/48 horas	Intervalo de administração baseado nível de sérico de vancomicina.

*Intervalo: baseado na depuração da creatinina.

3. Indicações usuais de monitoramento dos níveis séricos de Vancomicina:

- Uso concomitantes de outros agentes nefrotóxicos, como: aminoglicosídeos, regimes de quimioterapia, anfotericina, ciclosporina, diuréticos de alça (hidroclorotiazida, clortalidona, furosemida), agentes vasopressores, contraste entre outros;
- Terapia superior a 5 dias;
- População especial com volume de distribuição ou clearance renal alterado: idosos (mais de 60 anos), queimados (BSA 20%), fibrose cística, oncológicos, neonatos e crianças com infecções graves (por exemplo, meningite, osteomielite);
- Infecções no líquido cefalorraquidiano (meningite);
- Deterioração da função renal / instável (ex. Níveis séricos de creatinina > 25% acima dos valores basais) .

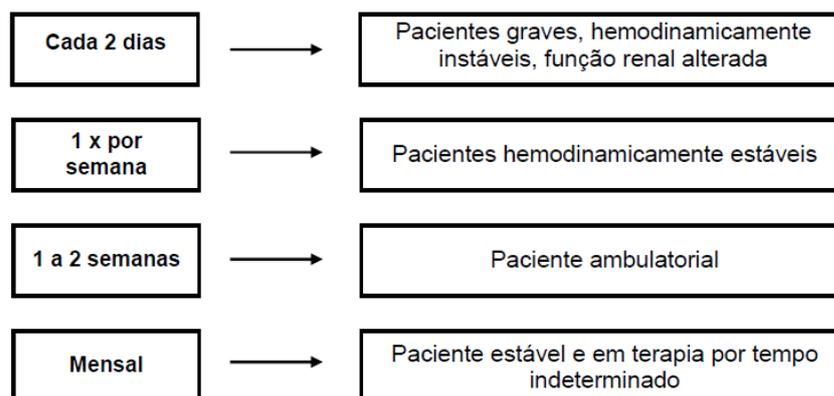
Quando coletar:
30 minutos antes da quarta dose

4. Indicações especiais para o monitoramento dos níveis séricos de Vancomicina:

- Pacientes obesos mórbidos ($MC \geq 40\text{kg/m}^2$)
- Pacientes recebendo doses de vancomicina $\geq 4\text{g}$ por dia, ou $\geq 3\text{g}$ por dose;
- Pacientes que se deseja obter concentração alvo entre 15 e 20mg/ml
- Pacientes com IRC ou perda grave função renal (clearance de creatinina $\leq 60\text{ ml/min}$)

Quando coletar:
30 minutos antes da segunda dose

5. Frequência do monitoramento:



Obs.: regularmente confirmar o peso do paciente.

6. Ajustes de dose baseados nos níveis séricos de Vancomicina

Níveis desejáveis devem ser mantidos **entre 10 - 15 mg/L** para evitar o desenvolvimento de bactérias resistentes. Pacientes com doenças graves, ajustar dose conforme tabela 1:

Tabela 1. Ajuste da dose para pacientes graves

Concentração do Vale	Ajustamento da dose
<10 mg / L e intervalo maior que cada 12h	Diminuir 12 horas do tempo de intervalo das doses (ex.: se 36h mude para 24h)
<10 mg / L e intervalo de 12h	Diminuir 4 horas do tempo de intervalo das doses (passando a usar de 8/8 horas) ou considerar terapia alternativa
10-15 mg / L	Nível desejado
> 15 mg / L	Aumentar 12 horas do tempo de intervalo das doses (ex.: se 12h mude para 24h) ou considerar

terapia alternativa

Tabela 2. Ajuste de dose para pacientes que precisam de níveis séricos mais elevados

Concentração do Vale	Ajustamento da dose
<15 mg / L e intervalo maior que cada 12h	Diminuir 12 horas do tempo de intervalo das doses (ex.: se 36h mude para 24h)
<15 mg / L e intervalo de 12h	Diminuir 4 horas do tempo de intervalo das doses (passando a usar de 8/8horas) ou considerar terapia alternativa
15-20 mg / L	Nível desejado
> 20 mg / L	Aumentar 12 horas do tempo de intervalo das doses (ex.: se 12h mude para 24h) ou considerar terapia alternativa

7. Pacientes com insuficiência renal - NÃO Criticamente Doente

- Se possível, considere como alternativas, agentes menos tóxicos a longo prazo, se necessário (por exemplo > 10 dias).
- Hemodiálise:** Não há valores previstos, a menos que não haja melhora na dosagem empírica, então se necessário, **dosar um nível pré-diálise** e ajustar como se segue:

<10mg/L → aumentar dose em 250mg durante a última hora de diálise
10 - 15mg / L → sem mudança
15 mg / L → reduzir a dose em 250mg durante a última hora de diálise

- c) **Diálise Peritoneal (CAPD ou CCPD):** dosar nível sérico no 5º dia e ajuste da seguinte forma:

<12mg / L → aumentar a frequência a cada 3 dias
12 - 25mg / L → sem mudança
25mg / L → diminuir a frequência para cada 7 dias

- d) **Função renal instável e não em hemodiálise programada:** dosar níveis aleatórios de vancomicina entre 2- 3 dias.

Reajustar dose para 15mg/kg se a dose traçada no nível aleatório for <12 mg / L.

- 8. Doentes com insuficiência renal** (ex. doentes com infecção fulminante, choque séptico, em uso inotrópicos, etc):

Pacientes criticamente doentes podem precisar temporariamente de terapia de substituição renal contínua – CAPD (métodos contínuos) ou hemodiálise em uma base diária ou PRN. Como estes podem ter alterações na ligação às proteínas, pH arterial, função renal, exige-se monitorização mais frequente para garantir que os níveis de vancomicina permaneçam na dose recomendada e ajuste se necessário conforme tabela abaixo.

Tabela 3. Ajuste de dose para pacientes em hemodiálise ou CRRT

Nível diário de Vancomicina	Hemodiálise*	CRRT
< 15 mg / L	<75 = 750Kmg 1x ≥ 75Kg = 1g 1x	Repetir dose imediatamente com 20mg/kg x1
Se HD esperado em 24 horas a seguir:		
15 - 20mg / L	<75 = 500mg 1x ≥ 75Kg = 750g 1x	15mg/kg x1
> 20 mg / L	Dose não requisitada	Dose não requisitada

*Não é necessário administrar a vancomicina durante a última hora de hemodiálise. Depois que a rotina de um paciente de diálise tenha se estabilizado (ou seja, 96 horas, com o mesmo plano de diálise), pode-se usar os mesmos critérios para ajuste de dose dos **Pacientes com insuficiência renal - NÃO Criticamente Doente.**

Referências bibliográficas

RQHR VANCOMYCIN PROTOCOL. *Guidelines for drug prescribing and monitoring.* 2010. Disponível em:
<http://www.cshpsk.org/documents/Vancomycin%20Protocol%20RQHR.pdf>
 Acesso em agosto de 2012

Anexo IV - Protocolo de Monitorização de Terapêutica de vancomicina em doentes pediátricos e neonatos



HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO
 PROTOCOLO DO SERVIÇO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR
 Agosto de 2012
 Protocolo n°28

Protocolo de Monitorização Terapêutica de Vancomicina – PEDIÁTRICO E NEONATAL

Quando monitorar?

- Pacientes com disfunção renal;
- Uso concomitantes de outros agentes nefrotóxicos;
- Pacientes recebendo doses de vancomicina \geq 60 mg/kg/dia ou \geq 3 g/dia
- População especial com volume de distribuição ou clearance renal;
- Pacientes com sepse
- Pacientes que não estão respondendo clinicamente após 72 horas
- Pacientes com culturas positivas persistentes

COLETAR 30 MINUTOS ANTES DA 4ª DOSE

Repetir dosagem sérica, após ajustar a dose:
30 minutos antes da 2ª dose ajustada

Concentrações séricas desejáveis de Vancomicina*:

Níveis de vale \rightarrow 5 - 10 mg/L
 Níveis de pico \rightarrow 20 - 40 mg/L

AJUSTE DO ESQUEMA TERAPÊUTICO

PACIENTES NEONATAIS			PACIENTES PEDIÁTRICOS		
Esquema terapêutico	Nível de vale BAIXO	Nível de vale ALTO	Esquema terapêutico	Nível de vale BAIXO	Nível de vale ALTO
10mg/Kg/dose IV 24/24h	Dose \uparrow 18/18h	Mesma dose 36/36h	12mg/Kg/dose IV 6/6h	Dose \uparrow 6/6h	Mesma dose 8/8h
15mg/Kg/dose IV 24/24h	\downarrow dose 18/18h	\downarrow dose 36/36h	15mg/Kg/dose IV 6/6h	Dose \uparrow 6/6h	Mesma dose 8/8h
10mg/Kg/dose IV 12/12h	Dose \uparrow 12/12h	\uparrow dose 24/24h	15mg/Kg/dose IV 8/8h	Dose \uparrow 8/8h	Mesma dose 12/12h
15mg/Kg/dose IV 12/12h	Mesma dose 8/8h	\downarrow dose 12/12h	15mg/Kg/dose IV 12/12h	Mesma dose 8/8h ou Dose \uparrow 12/12h	Dose \downarrow 12/12h ou Mesma/ \uparrow dose 24/24h
10mg/Kg/dose IV 8/8h	Dose \uparrow 8/8h	\uparrow dose 12/12h	20mg/Kg/dose IV 8/8h	Dose \uparrow 8/8h	Mesma dose 12/12h
15mg/Kg/dose IV 8/8h	Dose \uparrow 8/8h ou mesma dose 6/6h	\downarrow dose 8/8h	20mg/Kg/dose IV 12/12h	Mesma dose 8/8h*	Dose \downarrow 12/12h ou Mesma/ \uparrow dose 24/24h

Em caso de dúvida ou necessitar de ajuda para correção da dose de Vancomicina, estamos a disposição no SCIH, pelo ramal 4039

da Associação Hospitalar Beneficente São Vicente de Paulo (Entidade de fins filantrópicos) ¹
 Rua Teixeira Soares, 808 – PASSO FUNDO - RS - CEP 99010-080 – Fone/Fax: 54 3316 4000 / 3316 4015

Protocolo de Monitorização Terapêutica de Vancomicina - PEDIÁTRICO E NEONATAL

1. Dose recomendada:

A dose inicial de vancomicina em pacientes neonatais e pediátricos deve ser com base na idade do paciente, peso, função renal, local da infecção e outros indicadores clínicos.

Doses empíricas recomendadas:

Infecções leves – moderadas → 10mg/kg/dose cada 6h

Infecções Graves → 10 -15mg/kg/dose cada 6h

Infecções do SNC: 15mg/kg/dose cada 6h

a) Dosagem neonatal da Vancomicina

Idade gestacional (semanas)	Idade pós-natal (dias)	Intervalo (horas)
≤ 29	0 – 14	18
	> 14	12
30 - 36	0 – 14	12
	> 14	8
37 - 44	0 – 7	14
	> 7	8
≥ 45	All	6

b) Dosagem pediátrica da Vancomicina

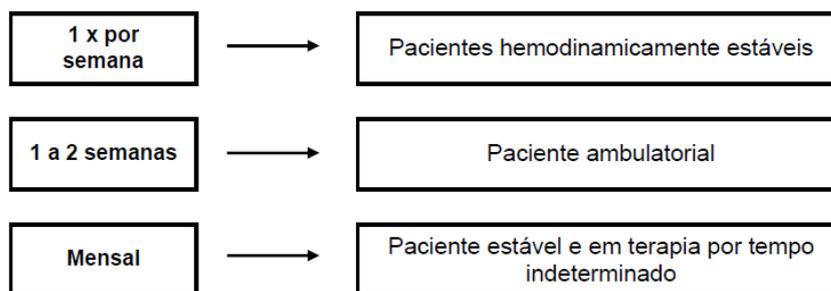
Idade	Dose padrão*	Esquema sugerido para Infecção do SNC, MRSA / MRSE, osteomielite
1 mês - 12 anos	12 mg / kg de dose / IV a cada 6 horas	15mg/kg/dose IV a cada 6 horas
13-15 anos	15 mg / kg de dose / IV a cada 8 horas	20 mg / kg de dose / IV a cada 8 horas
16 + anos	15mg/kg/dose IV a cada 12 horas	20 mg / kg / dose IV a cada 12 horas

2. Indicações usuais de monitoramento dos níveis séricos de Vancomicina:

- Pacientes com disfunção renal;
- Uso concomitantes de outros agentes nefrotóxicos, como: aminoglicosídeos, regimes de quimioterapia, anfotericina, ciclosporina, diuréticos de alça (hidroclorotiazida, clortalidona, furosemida), agentes vasopressores, contraste entre outros.
- Pacientes recebendo doses de vancomicina ≥ 60 mg/kg/dia ou ≥ 3 g/dia
- População especial com volume de distribuição ou clearance renal alterado: queimados (BSA 20%), fibrose cística, oncológicos, neonatos e crianças com infecções graves (por exemplo, meningite, osteomielite)
- Pacientes com sepse
- Pacientes que não estão respondendo clinicamente após 72 horas
- Pacientes com culturas positivas persistentes.

Quando coletar:
30 minutos antes da quarta dose

3. Frequência do monitoramento:



Obs.: regularmente confirmar o peso do paciente.

4. Ajustes de dose baseados nos níveis séricos de Vancomicina

Concentrações séricas desejáveis de Vancomicina:

Níveis de vale	Níveis de pico
5 – 10 mg/L	20 - 40 mg/L

Indicação *	Níveis de Vale
Sepse	5 – 12 mg/L*
Infecção relacionada a cateter central	5 – 12 mg/L*
Osteomielite	10 – 20 mg/L**
MRSA / MRSE	10 – 20 mg/L**
Infecção do SNC	120 – 20 mg/L**
Endocardites	10 – 15 mg/L
PNM hospitalar (necessidade de cobertura MRSA)**	10 – 20 mg/L**

* Recém-nascidos, pacientes em uso concomitantes de outros agentes nefrotóxicos ou pacientes com história prévia de insuficiência renal o nível de vale-alvo é igual a 10-15 mcg / mL.

** As infecções causadas por organismos mais resistentes, como os pneumococos e enterococos (maior MIC) pode também beneficiar de níveis do vale > 10mcg/mL.

a) Ajuste do esquema terapêutico para pacientes Neonatais:

Esquema terapêutico	Nível de vale BAIXO	Nível de vale ALTO
10mg/Kg/dose IV 24/24h	Dose maior 18/18h	Mesma dose 36/36h
15mg/Kg/dose IV 24/24h	Menor dose 18/18h	Menor dose 36/36h
10mg/Kg/dose IV 12/12h	Dose maior 12/12h	Maior dose 24/24h
15mg/Kg/dose IV 12/12h	Mesma dose 8/8h	Menor dose 12/12h
10mg/Kg/dose IV 8/8h	Dose maior 8/8h	Maior dose 12/12h
15mg/Kg/dose IV 8/8h	Dose maior 8/8h ou mesma dose 6/6h	Menor dose 8/8h
10mg/Kg/dose IV 6/6h	Dose maior 6/6h	Menor dose 6/6h
15mg/Kg/dose IV 6/6h	Maior dose 6/6h	Menor dose 6/6h

b) Ajuste do esquema terapêutico para pacientes pediátricos:

Esquema terapêutico	Nível de vale BAIXO	Nível de vale ALTO
12mg/Kg/dose IV 6/6h	Dose maior 6/6h	Mesma dose 8/8h
15mg/Kg/dose IV 6/6h	Dose maior 6/6h	Mesma dose 8/8h
15mg/Kg/dose IV 8/8h	Dose maior 8/8h *	Mesma dose 12/12h*
15mg/Kg/dose IV 12/12h	Mesma dose 8/8h ou Dose maior 12/12h*	Dose menor 12/12h ou Mesma/maior dose 24/24h *
20mg/Kg/dose IV 8/8h	Dose maior 8/8h*	Mesma dose 12/12h*
20mg/Kg/dose IV 12/12h	Mesma dose 8/8h*	Dose menor 12/12h ou Mesma/maior dose 24/24h *

* doses \geq 1g aproximar a dose de incremento para 250mg



Referências bibliográficas

YOUNG TE, MANGUM B.. *Neofax: A manual of drugs used in neonatal care*. 23ª ed. Thomson Reuters, 2010.

RQHR VANCOMYCIN PROTOCOL. *Guidelines for drug prescribing and monitoring*. 2010. Disponível em:
<http://www.cshpsk.org/documents/Vancomycin%20Protocol%20RQHR.pdf>
Acesso em agosto de 2012

PHARMACY AND THERAPEUTICS COMMITTEE. *Protocol for Vancomycin Dosing Service by Pharmacy— Neonatal and Pediatric patients*. Disponível em:
<<http://www2.kumc.edu/pharmacy/Policies/Pharmacy%20and%20Therapeutics/Drug%20Specific/Neonatal%20and%20Pediatric%20Vanco%20dosing.pdf>> Acesso em agosto de 2012

Anexo V - Artigo científico publicado em 2018 “Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations”

Received: 19 May 2018 | Accepted: 20 June 2018

DOI: 10.1002/prp2.420

ORIGINAL ARTICLE



Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations

Joaquim F. Monteiro^{1,2} | Siomara R. Hahn^{3,4} | Jorge Gonçalves^{4,5} | Paula Fresco^{4,5}

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), Porto, Portugal

²Instituto de Investigação e Formação Avançadas em Ciências e Tecnologias da Saúde (INFACTS), Instituto Universitário de Ciências da Saúde (IUCS), Gandra, Portugal

³Instituto de Ciências Biológicas, Curso de Farmácia, Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, Brasil

⁴Laboratório de Farmacologia, Departamento de Ciências do Medicamento, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP), Porto, Portugal

⁵I3S, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Correspondence

Joaquim F. Monteiro, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), Al. Prof. Hernâni Monteiro, 4200 - 319 Porto, Portugal.

Email: joaquim.monteiro@iucs.cespu.pt

Abstract

Vancomycin is a fundamental antibiotic in the management of severe Gram-positive infections. Inappropriate vancomycin dosing is associated with therapeutic failure, bacterial resistance and toxicity. Therapeutic drug monitoring (TDM) is acknowledged as an important part of the vancomycin therapy management, at least in specific patient subpopulations, but implementation in clinical practice has been difficult because there are no consensus and agglutinator documents. The aims of the present work are to present an overview of the current knowledge on vancomycin TDM and population pharmacokinetic (PPK) models relevant to specific patient subpopulations. Based on three published international guidelines (American, Japanese and Chinese) on vancomycin TDM and a bibliographic review on available PPK models for vancomycin in distinct subpopulations, an analysis of evidence was carried out and the current knowledge on this topic was summarized. The results of this work can be useful to redirect research efforts to address the detected knowledge gaps. Currently, TDM of vancomycin presents a moderate level of evidence and practical recommendations with great robustness in neonates, pediatric and patients with renal impairment. However, it is important to investigate in other subpopulations known to present altered vancomycin pharmacokinetics (eg neurosurgical, oncological and cystic fibrosis patients), where evidence is still insufficient.

KEYWORDS

pharmacokinetics, special subpopulations, therapeutic drug monitoring, vancomycin

1 | INTRODUCTION

Vancomycin is the drug of choice for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA),¹ the most prevalent

multidrug resistant pathogen in the world. Therapeutic drug monitoring (TDM) is acknowledged as an important part of the management strategy when treating patients with this agent; safe and effective use of vancomycin requires compliance with recommendations concerning loading dose, TDM and dosage reduction in renal impairment and in other pathophysiological conditions. The emergence of vancomycin-resistant enterococci, and more recently, vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, is directly related to vancomycin underdosing and is a problem of particular concern worldwide.¹ These facts turn urgent the need to develop strategies to improve both vancomycin prescribing and monitoring.

Abbreviations: ABW, actual body weight; AME, American; AUC, area under concentration versus time curve; AULT, area under the trough level; CF, cystic fibrosis; CHN, Chinese; Ctrough, trough concentration; CI, continuous infusion; CL_{cr}, creatinine clearance; Cl_{van}, vancomycin clearance; CNS, central nervous system; CSF, cerebrospinal fluid; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; GFR, glomerular filtration rate; GoR, grade of recommendation; ICU, intensive care unit; IVT, intraventricular; JPN, Japanese; LoE, level of evidence; MIC, minimum inhibitory concentration; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PPK, population pharmacokinetic; RCT, randomized controlled trial; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; TDM, therapeutic drug monitoring.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2018 The Authors. *Pharmacology Research & Perspectives* published by John Wiley & Sons Ltd, British Pharmacological Society and American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.

Pharmacol Res Perspect. 2018;8:00420.
<https://doi.org/10.1002/prp2.420>

wileyonlinelibrary.com/journal/prp2 | 1 of 14

The aims of the present work were as follows: to define the state of art of vancomycin TDM, based on the three most recent guidelines from USA, Japan, and China, to review TDM in special populations and resume population pharmacokinetic (PPK) models of vancomycin.

2 | METHODOLOGY

The methodology followed was similar to that used by Ye and coworkers.¹ Three guidelines were selected as the basis of this work: the American from 2009 (AME),² the Japanese from 2013 (JPN)³ and the Chinese from 2016 (CHN)⁴ guidelines on vancomycin TDM. These guidelines were analyzed, compared, and recommendations were evaluated. Level of evidence (LoE) and grade of recommendation (GoR) used in this work are shown in Table 1. The LoE and GoR used are in agreement with the GRADE system,⁵ also used in the CHN guideline.⁴ For comparison purposes, the graduation scale used in AME² and JPN³ guidelines were transformed by two researchers, independently, and then discussed for consensus.

The "Population Pharmacokinetic Model review" addressed the items "Dose adjustment method" and "Special populations" since these were the items less detailed in the referred guidelines. This review was carried out using Ovid MEDLINE and EMBASE electronic databases. The search equations used were: "Vancomycin" AND "Pharmacokinetic Model" for articles written in English, in humans until July 2017. A total of 63 records were found and two investigators independently screened the identified titles and abstracts to select articles. Of these, 31 records were excluded, either because they were not carried out in humans, do not directly concern vancomycin or were general reviews of antibiotic use. The 32 full-text articles were tested for eligibility and nine were discarded since the models were not defined or were developed without using nonlinear mixed effects modelling. Finally, 23 articles were included in the qualitative synthesis (Figure 1), from now on referred to as the "PPK Model review".

3 | THERAPEUTIC DRUG MONITORING

3.1 | Indication and relevance

In the guidelines investigated, only two guidelines refer to situations where TDM is recommended. All clinical conditions where TDM is indicated present low quality of evidence. Therefore, these are considered as strong recommendations.

The literature review gathered evidence for the recommendation of TDM in additional special population groups [hematologic,

neurosurgery, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), neonates and pediatric cystic fibrosis (CF)]. Table 2 summarizes data relative to the analysis of the clinical relevance of TDM for specific patient conditions.

Authors could not find additional data on the clinical relevance of TDM, other than that described by the CHN guideline.⁴ However, a meta-analysis, including one randomized controlled trial (RCT) and five cohort studies, showed that TDM significantly increases the rate of clinical efficacy and decreases the rate of nephrotoxicity in patients treated with vancomycin.⁶ More recently, another RCT, comparing groups of patients treated with vancomycin (simple infections or infections with MRSA), with and without TDM also confirmed this conclusion.⁷ In fact, patients in the TDM group were discharged from the hospital more rapidly, reached clinical stability faster, had shorter courses of vancomycin and the time to initial target trough concentration was shorter. Moreover, in the MRSA infection subset, patients in the TDM group were also discharged from the hospital more rapidly, reached clinical stability faster, had shorter courses of vancomycin and attained initial target troughs in <5 days vs ≥5 days.⁷

Data on TDM implementation on hospitals is also scarce: in the last 10 years, only one paper concerning TDM implementation was identified. However, this paper describes that, in France, implementation of vancomycin TDM is quite high: vancomycin TDM was available in 97% (477/490) of hospitals.⁸ Unfortunately, a study carried out in Scandinavian countries showed that, in most cases, vancomycin TDM does not comply with recent recommendations/guidelines.⁹

Medical center implementation of the AME guideline,² with associated training, resulted in a significant short-term improvement in vancomycin dosing and TDM. The appropriateness of the prescribed dose increased from 51% of patients during the pre-period to 78% during the postperiod ($P < 0.0001$). Similarly, overall appropriateness of sampling of vancomycin troughs at steady state improved from 36% to 55% ($P < 0.03$). Specifically, the appropriate timing of troughs (within 30 minutes of the next dose) increased from 37% (64/173) during the pre-period to 78% (149/191) during the postperiod ($P < 0.0001$).¹⁰

Another study claims that identification of improvement opportunities in TDM methodology and implementation over a 1-year period allowed a 37.5% reduction in inappropriately held vancomycin doses, although about 10% of doses remained as held inappropriately.¹¹ Moreover, this study highlights the difficulties in identifying barriers to change and modify healthcare worker behaviour.¹¹

3.2 | Dose adjustment methods

Methods for dose adjustment discussed in the guidelines are summarized in Table 3.

Although the guidelines for TDM of vancomycin do not recommend the use of nomograms, a novel vancomycin dosing nomogram has been recently developed and validated at two Canadian teaching hospitals by Thalakada and co-workers.¹² This nomogram was

Table 1. Level of evidence and grade of recommendation (using GRADE approach)⁵

Level of evidence (LoE)	Grade of recommendation (GoR)
A (High quality)	1 (Strong recommendation)
B (Moderate quality)	2 (Weak recommendation)
C (Low quality)	
D (Very low quality)	

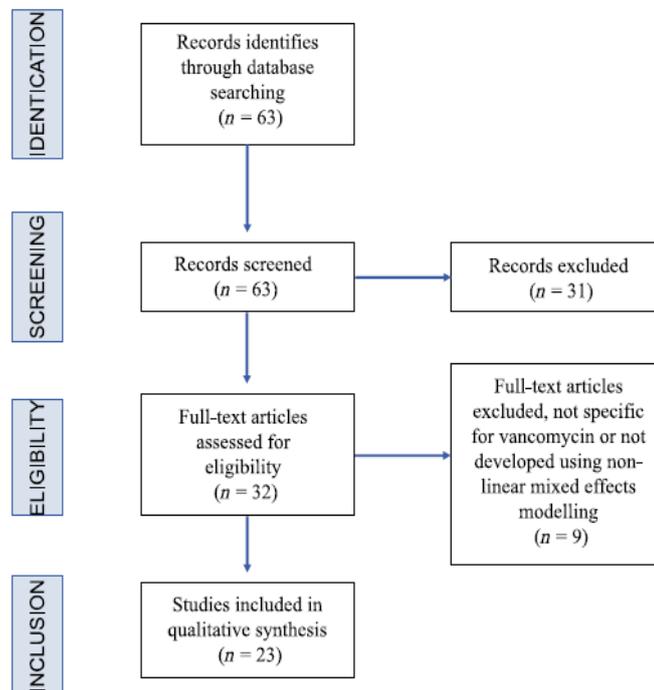


FIGURE 1 Population pharmacokinetic model review (PPK Model review) flow chart

Table 2. Guidelines review of TDM indication

Question	Answer (LoE/GoR)	Guideline (Reference)
Indication	1. TDM should be performed in patients who are likely to receive courses of more than three days. (B/1) 2. Intensive dosing, at high risk of nephrotoxicity, with serious infectious, unstable (deteriorating or improving) renal function, haemodialysis, obesity, low body weight and special conditions that cause fluctuating volumes of distribution. (C/1)	2013, JPN ³
	1. TDM should be performed in patients who receive concomitant nephrotoxic agents, ICU admissions, obese patients and those who have burns or impaired renal function. (C/1) 2. TDM should be performed in elderly patients and patients with concomitant hepatic diseases. (C/2)	2016, CHN. ⁴

CHN, Chinese; GoR, grade of recommendation; ICU, intensive care unit; JPN, Japanese; LoE, level of evidence; TDM, therapeutic drug monitoring.

Table 3. Guidelines review of dose adjustment methods

Question	Answer (LoE/GoR)	Guideline (Reference)
Dose adjustment methods	It should be noted that currently available nomograms were not developed to achieve targeted endpoints. Dose adjustments based in individual pharmacokinetic and verification of serum target achievement are recommended. (B/1)	2009, AME ²
	Vancomycin dosage should be administered and adjusted individually based on population pharmacokinetic methods (D/2)	2016, CHN. ⁴

AME, American; CHN, Chinese; GoR, grade of recommendation; LoE, level of evidence.

considered a useful tool that clinicians can use in selecting appropriate initial vancomycin regimens based on age and serum creatinine, to achieve high-target levels of 15-20 mg/L. The authors, however, stressed out that this tool should not replace clinical judgment for patients with unstable and/or reduced renal function.¹² Moreover, creatinine clearance-based nomograms for individualizing vancomycin

doses should be used with caution in patients who require substantially prolonged drug exposure such as those with infective endocarditis.¹³

The linear regression and Bayesian methods estimate, in general, more accurate dosage regimens. However, these methods require additional resources, such as information technology and healthcare

personnel with background training in pharmacokinetics. The Bayesian methods offer additional advantages such as calculation of doses based on a single-serum concentration and optimization of the patient's previous pharmacokinetic data to determine subsequent dosage regimens. Computerized programs, using the Bayesian estimation procedures, are able to achieve target concentrations in a greater percentage of patients, earlier in the course of therapy, than the empiric trough concentrations (C_{trough}) and population methods.^{14,15}

The "PPK Model review", in the adult population, found only six studies and, after analysis of the complete publications, three were excluded because they were not population models or were not developed using the nonlinear model of mixed effects methods. Table 4 describes the models found for the adult population in the mentioned review.

3.3 | Special populations

The need for clearer guidelines regarding vancomycin dosing and TDM for patient subpopulations has been recently reported.¹⁹

3.3.1 | Critically ill patients

The selected guidelines do not define special recommendations for this subpopulation. However, the literature review found 13 studies which are discussed below.

Significant challenges in vancomycin use in critically ill patients have been recently identified.¹⁹ There is wide variability in reported practices for antibiotic dosing and monitoring. Therefore, research to develop evidence-based guidelines to standardize practices in critically ill patients is urgently needed.²⁰

These patients may present very large volume distribution (V_d) as well as supranormal drug clearance.^{21,22} Augmented renal clearance has frequently been observed in critically ill patients which was strongly associated with vancomycin pharmacokinetics. As a consequence, two-thirds of these patients present subtherapeutic vancomycin concentrations.²³

Long duration of fasting and massive diarrhea have been associated with elevations in serum vancomycin concentrations, which suggest that TDM might be necessary during enteral vancomycin administration in critically ill patients.²⁴ Less than 40% of these patients attained therapeutic trough serum concentrations during the first 3 days of therapy.¹⁹ Patients with augmented renal clearance presented lower serum C_{troughs} despite receiving higher maintenance doses and several loading doses.¹⁹ Subjects requiring intensive care unit support are significantly more likely to have higher vancomycin 24-hour area under the concentration versus time curve (AUC₂₄) and AUC than those who do not need intensive care unit support. Although vancomycin serum C_{troughs} are predictive of vancomycin AUC, suboptimal exposure of vancomycin occurred in almost 20% of critically ill patients, despite C_{troughs} being within the target range. To ensure optimal AUC/MIC, especially in critically ill patients, estimation of the AUC should be mandatory.²⁵

Loading dose and target C_{trough} for this population, achieved based on recommendations published in the literature, were lower than expected.²⁶ Switching from intermittent to continuous infusion (CI) provided higher target attainment rates, a more robust drug exposure, a more rapid achievement of targeted drug levels with fewer subtherapeutic vancomycin levels observed,^{27,28} cheaper and logistically more convenient, less TDM and less nephrotoxicity.²¹ Furthermore, CI yielded stronger concentration-AUC correlations facilitating a single sample TDM strategy with AUC targets. A switch

Table 4. Population pharmacokinetic models developed for adults

N	Pharmacokinetic Model	Pharmacokinetic Parameters	Covariates	Reference
72	One-compartment	Cl = 4.90 L/h (if Cl _{cr} ≥ 80 mL/min); V _d =47.76 L	Cl _{cr} (if Cl _{cr} < 80 mL/min): Cl = 0.0654 × Cl _{cr}	[16]
106	Two-compartment	Cl = 3.95 L/h (if Cl _{cr} ≥ 85 mL/min); Healthy volunteers V ₁ (L) = 0.205 × WT V ₂ (L) = 43.4 Pneumonia V ₁ (L) = 0.720 × WT V ₂ (L) = 78.0 Bacteremia V ₁ (L) = 0.313 × WT Other infections V ₁ (L) = 0.523 × WT V ₂ (L)=43.4	Cl _{cr} (if Cl _{cr} < 85 mL/min): Cl = 0.0339 × Cl _{cr} + 0.243	[17]
398	Two-compartment	Cl = 2.99 L/h V ₁ = 0.675 L/kg V ₂ = 0.732 L/kg	Cl = 2.99 + 0.0154 × Cl _{cr} ABW (covariate of V ₁ and V ₂)	[18]

ABW, actual body weight; Cl, vancomycin clearance; Cl_{cr}, creatinine clearance; N, sample size; V₁, volume of the central compartment; V₂, volume of peripheral compartment; V_d, volume of distribution; WT, weight.

to CI may, therefore, improve clinical outcomes in vancomycin-treated critically ill patients.^{22,29}

Although optimal administration based on PPK analysis and/or a Bayesian method has improved prediction accuracy, serum concentrations of vancomycin in patients with sepsis often deviate significantly from predicted values. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) duration was identified as influencing vancomycin concentration. Modifying dosing according to SIRS duration will improve prediction accuracy of vancomycin concentration based on TDM.³⁰

Table 5 describes the two studies proposing PPK models for critically ill patients found in the “PPK Model review”.

3.3.2 | Pediatric patients

Only the JPN guideline³ presented evidence on the advantages of TDM on pediatric patients (Table 6).

Current recommended vancomycin dosing regimens in pediatric patients (40–60 mg/kg/day), result frequently in subtherapeutic concentrations.³³ Febrile neutropenia, a significant risk factor for augmented renal clearance in this subpopulation, indirectly influenced vancomycin clearance (Cl_{van}) due to increased glomerular filtration rate (GFR). Increasing the initial dose is, therefore, required for achieving optimal therapeutic concentrations in pediatric patients with febrile neutropenia.³⁴ The probability of achieving an AUC/MIC >400 using only one trough serum concentration and one minimum inhibitory concentration (MIC) in patients receiving 15 mg/kg every 6 hours is variable according to the method used to calculate AUC. In children, an AUC/MIC of 400 correlates with a C_{trough} of 11 mg/L using a trapezoidal method to calculate AUC.³⁵

For pediatric patients, monitoring of vancomycin C_{troughs} is a recommendation stated in the summary of product characteristics

and by several professional societies.³ During a study where vancomycin TDM was performed and 7935 vancomycin concentrations were obtained, the median C_{trough} increased from 10.9 to 13.7 mg/L,³⁶ which agrees with the recommendations published by the Infectious Disease Society of America.² These data suggest that vancomycin TDM is commonly performed in pediatric patients, and the majority of abnormal C_{troughs} are associated with appropriate modifications of the dosing regimen.³⁶ Nevertheless, vancomycin TDM practices are reported to be highly variable in children admitted to pediatric hospitals.³⁷ The frequency with which serum vancomycin concentrations were monitored in children increased after the publication of the adult guidelines. This fact made some authors claim that the development of pediatric consensus guidelines is needed to optimize patient care and resource utilization.³⁷

Pediatric PPK models for vancomycin with Bayesian estimation can be used to reliably predict vancomycin exposure in children: the use AUC instead of C_{troughs}, alone, can maximally optimize vancomycin administration in children.⁴¹ Compared with one sample, the two samples sampling strategy improved accuracy and precision in estimating and predicting future AUCs.⁴⁰

Overweight and obese pediatric patients may have elevated initial vancomycin C_{troughs} when empiric dosing is based on total body weight. This fact should make TDM mandatory in children.³⁸

In pediatric cancer patients, a V_d of 34.7 L was reported and clearance values that were correlated with body weight, tumor disease, and cyclosporine co-administration.³⁹ Based on simulation results, dose (mg/kg) should be individualized based on body weight and cyclosporine co-administration.³⁹

The “PPK Model review” in pediatric and neonatal patients found five and seven studies, respectively. From these, three were selected in pediatric and six in neonates. The excluded studies were

Table 5. Population pharmacokinetic models developed for critically ill patients

N	Pharmacokinetic model	Pharmacokinetic parameters	Covariates	Reference
206	One compartment	Cl = 4.6L/h Vd = 1.5L/kg	Cl = 4.6 × Cl _{cr} /100 ABW (covariate of Vd)	[31]
46	One compartment	Cl = 0.86 mL/min/kg Vd = 1.69 L/kg	Cl = 0.872 – 0.015 × age (years) – 0.007 × ApII + 0.234 × Ab + 0.346 Cl _{crL} (mL/min/kg) ABW (covariate of Vd)	[32]

Ab, serum albumin (g/dL); ABW, actual body weight; ApII, APACHE II score; Cl, vancomycin clearance; Cl_{cr}, creatinine clearance; Cl_{crL}, creatinine clearance by the Levey formula; N, Sample size; Vd, volume of distribution.

Table 6. Guidelines review of pediatric patients' considerations

Question	Answer (LoE/GoR)	Guideline
Pediatric patients	1. First trough concentration can be obtained before the fourth dose (on day 2 if administered every 6 h). (C1) 2. Vancomycin 15 mg/kg every 6 h is recommended for infants and children, and doses should be adjusted according to the result of TDM. Although few data are available to guide the dosing regimen in adolescent patients of ≥12 years old, doses of 15 mg/kg may be given every 8 h. (C1) 3. To date, there are limited data to support the efficacy and safety of targeting trough concentrations of 15–20 mg/L in children, and additional study is required. (Unresolved issue)	2013, JPN ³

GoR, grade of recommendation; JPN, Japanese; LoE, level of evidence; TDM, therapeutic drug monitoring.

those that were not population models or were not developed using nonlinear modeling of mixed effects methods (Table 7).

(a) With cystic fibrosis

No reference concerning pediatric patients with CF was found in the three international guidelines evaluated.

The “PPK Model review” revealed only two studies concerning this population subgroup. One of these showed that vancomycin dosing of 60 mg/kg/day does not reliably achieve a vancomycin C_{trough} of 15–20 mg/L in pediatric patients with CF.⁵⁰ The second also reported that younger CF patients may require higher vancomycin doses.⁵¹

The PPK model found for this specific subpopulation is described in Table 7.

(b) Neonates

In neonates, vancomycin is the first choice for late-onset sepsis treatment. However, prescribing the right dose and dosing regimen remains a challenge in neonatal intensive care units.⁵² The high degree of pharmacokinetic variability in neonates makes TDM essential to ensure adequate therapeutic exposure⁵³ and prevent adverse renal outcomes.⁵⁴

When using TDM in neonates the basic rules apply. However, additional factors should also be taken into consideration. First, due to both pharmacokinetic variability and nonpharmacokinetic factors, the correlation between doses and concentration is poor, but can be overcome using more complex, validated dosing regimens. Second, the time to reach steady-state is increased, especially when no loading dose is used and, therefore, TDM sampling timing is of utmost importance in neonates. Third, the target concentration may be uncertain. Finally, because of differences in matrix composition (eg, protein, bilirubin), assay-related inaccuracies may differ in neonates.⁵⁵ With currently recommended vancomycin dosing, the therapeutic target of AUC/MIC > 400 is achieved only by 25% of neonates.⁵⁶ Most of C_{trough} in neonates achieved using two published dosing regimens did not reach the 10 mg/L.⁵⁷ These results illustrate the urgent need for prospective validation of neonatal vancomycin dosing regimens.⁵⁷

Several vancomycin dosing schedules have been proposed, mainly based on neonate's age (both postmenstrual and postnatal), body weight or serum creatinine level. Other covariates [eg, ECMO, indomethacin/ibuprofen, and growth restriction] of vancomycin pharmacokinetics have been reported in neonates. Because age or weight is

Table 7. Population pharmacokinetic models developed for pediatric and neonate patients

Patients	N	PK model	PK parameters	Covariates	Reference
Pediatric	15	Two-compartment	Cl V1 = 0.27 L/kg k ₁₂ = 1/h; k ₂₁ = 0.59/h	Cl = 0.018 × (ABW/70) + 0.460 × Cl _{cr} LBMcorrected (covariate of V1)	[41]
	6	Two-compartment	Cl = 0.11 L/h/kg V _{ss} = 0.63 L/kg t _{1/2} alpha = 0.8 h; t _{1/2} beta = 5.63 h	ABW (covariate of Cl and V _{ss})	[42]
	78	Two-compartment	Cl = 0.1 L/h/kg V1 = 0.27 L/kg V2 = 0.16 L/kg Cl _{distribution} = 0.16 L/h/kg	ABW	[43]
CF	67	One-compartment	Cl = 5.57 L/h/70 kg; Vd = 44.1 L/70 kg	ABW	[44]
Neonates	152	One-compartment	Cl = 0.068 L/h/kg Vd = 0.62 L/kg	ABW; Cl _{cr} ; PMA	[45]
	249	One-compartment	Cl = 0.276 L/h Vd = 1.75 L	Cl (L/h) = 0.345 (WT/2.9 kg) ^{0.75} × F _{mat} × (1/Cl _{cr} /d) ^{0.267} F _{mat} = 1/(1 + [PMA _{wk} /TM50] ^{-1+H}) Vd (L) = 1.75 (WT/2.9 kg)	[46]
	70	One-compartment	Cl = 0.066 L/h/kg Vd = 0.572 L/kg	– PMA and co-administration of amoxicillin-clavulanic acid (covariate of Cl) – Co-administration of spironolactone (covariate of Vd)	[47]
	374	Two-compartment	Cl = 0.066 L/kg Vd _{ss} = 0.79 L/kg	– WT, Cr (covariate of Cl) – Postnatal age and prematurity (<28 weeks) (covariate of Vd)	[48]
	47	One-compartment	Cl = 0.276 L/h Vd = 1.75 L	Cl _{cr} and postnatal age (covariates of Cl)	[49]
	134	One-compartment	Cl = 0.18 L/h; Vd = 1.7 L	Cl = 0.18 × (WT/2.5) ^{0.75} × (0.42/Cr) ^{0.7} × (PMA/37) ¹⁻⁴ Vd = 1.7 × (WT/2.5) ¹	[50]

ABW, actual body weight; Cl, vancomycin clearance; Cl_{cr}, creatinine clearance; Cr, creatinine; F_{mat}, maturation function; Hill, coefficient of Hill; LBM, lean body mass; N, sample size; PMA, postmenstrual age; TM50, PMA when maturation reaches 50% adult clearance; V1, volume of central compartment; V2, volume of peripheral compartment; Vd, volume of distribution; V_{ss}, volume of steady state; WT, weight.

the most relevant covariates of renal maturation, these should be considered first in neonatal vancomycin dosing guidelines and further adjusted by renal dysfunction indicators (eg, ECMO and ibuprofen/indomethacin).⁵⁸

There is no consensus on vancomycin dosing in newborns and young infants. The empirical dosing method used was found inadequate in one-third of patients.⁵⁹ A simplified schedule of vancomycin seemed to lead to achieving target drug concentrations in most patients while avoiding renal toxicity.⁶⁰ CI in neonates is well tolerated, require less blood sampling and may result in improved attainment of target concentrations.⁶¹ A patient-tailored optimized dosing regimen should be routinely used to individualize vancomycin continuous administration.⁶² Several authors anticipate that complex validated dosing regimens, with subsequent TDM sampling and Bayesian forecasting, are the next step in individualizing therapy in neonates.⁵⁵

Modeling and simulation approaches have clear advantages in dosing optimization of antimicrobial agents in neonates.⁶³ Pharmacometric modeling and simulation approaches allow to characterize population average, pharmacokinetic parameters, intra and intersubject variability, and to identify and quantify key factors that influence antibiotics pharmacokinetic behavior during the neonatal period.⁶⁴ Simulations showed that the maintenance dose should be adjusted more precisely to each neonate based on weight and serum creatinine values.⁶⁵ A model-based vancomycin dosing calculator has been integrated in routine clinical care in several neonatal intensive care units. In this proof-of-concept study evidence for integrating model-based antimicrobial therapy in neonatal routine care is provided.⁶⁶ Monte Carlo simulations based on this PPK model suggest that vancomycin dosing guidelines based on

serum creatinine concentration have a greater likelihood of achieving Ctroughs of 5-15-mg/L compared with other dosing regimens.⁵⁰

Table 7 describes the studies proposing PPK models for neonates' patients found in the "PPK Model review".

3.3.3 | Elderly patients

The selected international guidelines also do not present specifications for this subpopulation. In the "PPK Model review" three studies were found concerning elderly patients.

The recommended target range of 15-20 mg/L for vancomycin Ctrough seems to be acceptable for controlling vancomycin exposure, although a value of approximately 11 mg/L was found as optimal and safer in elderly patients.⁶⁷ Efficacy of vancomycin was associated with area under the trough level (AULT), a novel pharmacokinetic parameter.⁶⁸ Determining the target AULT or Ctrough may enhance the efficacy of vancomycin therapy in elderly patients with MRSA pneumonia.⁶⁸ Given that nephrotoxicity may increase with a Ctrough >15 mg/L, this level should not be exceeded in this subpopulation.

3.3.4 | Obese patients

The guidelines point the use of actual body weight (ABW) for dose calculation but do not refer whether any adjustment is required for TDM in the obese patients' subpopulation. The "PPK Model review" allowed us to identify eight studies in this subpopulation.

Vancomycin dosing protocol led to the attainment of therapeutic Ctroughs in only 35.4% of obese patients.⁶⁹ Moreover, overweight

Table 8. Guidelines review of impaired renal function patients' considerations

Question	Answer (LoE/GoR)	Guideline
Patients with impaired renal function	<ol style="list-style-type: none"> Standard or reduced single doses are given every 24 h or at even longer intervals according to renal function. (C/1) To facilitate rapid attainment of target trough concentration, experts recommend an initial loading dose regardless of renal function. (C/1) As no nomogram predicts vancomycin concentrations precisely especially in patients with impaired renal function, dose should be adjusted individually based on measured vancomycin concentrations. (B/1) 	2013, JPN ³

GoR, grade of recommendation; JPN-Japanese; LoE, Level of evidence.

Table 9. Population pharmacokinetic models developed for patients with impaired renal function

Patients	N	Pharmacokinetic model	Pharmacokinetic parameters	Covariates	Reference
Impaired Renal Function	27	Two-compartment	Vd = 0.14 L/kg; K_{e1} = 0.47/h; k_{12} = 1.5/h; K_{21} = 0.53/h	ABW (covariate Vd)	[75]
Hemodialysis	26	Two-compartment	Vd = 0.105L/kg; CLDV = 0.336 × CLDBUN, Residual interdialytic clearance = 2.25 mL/min (if Clcr < 2 mL/min)	Residual interdialytic clearance: If Clcr > 2 mL/min = 2.25 mL/min + 0.59 × Clcr	[76]
Peritoneal dialysis	10	Two-compartment	Cl = 0.22 L/h; V1 = 41.20 L; Cl_0 = 0.51 L/h	None	[77]

ABW, actual body weight; Cl, vancomycin clearance; Cl_0 , clearance intercompartment (peritoneal and systemic); Clcr, creatinine clearance; CLDBUN, urea filter clearance; CLDV, vancomycin filter clearance; Cr, creatinine; N, sample size; V1, volume of central compartment; Vd, volume of distribution.

and obese pediatric patients may have elevated initial vancomycin C troughs when empiric dosing is based on ABW and, therefore, TDM should be mandatory for this specific subpopulation.³⁸

Vancomycin TDM showed that underdosing and overdosing occur more often and effective levels are less often achieved, in obese patients. TDM might be of special importance, in obese patients.⁷⁰ The majority of these patients present subtherapeutic concentrations, which increases the risk of treatment failure and bacterial resistance. Further studies are needed to determine the optimal dosing strategy in morbidly obese patients, ie with more than 100 kg and at least 140% of their ideal body weight.⁶⁹ Calculating individual pharmacokinetic parameters using equations may be a valid tool for dosing vancomycin in obese patients with renal insufficiency.⁷¹

TDM has been correlated with pharmacokinetic/pharmacodynamic optimization for vancomycin in the obese population with skin and soft tissue infections, and should be used in these cases.⁷² Using two serum vancomycin concentrations significantly improves subsequent target C trough attainment in the obese population.⁷³

3.3.5 | Patients with impaired renal function

The JPN guideline³ summarizes evidence and present specific recommendations for the subpopulation of patients with impaired renal function (Table 8).

The C troughs of 62.9% patients with high creatinine clearance (Cl_{cr}) were <10 mg/L.⁷⁴ Since augmented renal clearance was significantly associated with subtherapeutic vancomycin concentrations, it was necessary to devise adjusted dosage regimens for these patients, based on Cl_{cr} values.⁷⁴

The “PPK Model review” in patients with impaired renal function found seven studies: two general, three on hemodialysis, one on peritoneal dialysis and one on continuous hemofiltration patient). Four of those studies were excluded as they were not population models or they were developed without using nonlinear modeling of mixed effects methods. The remaining three studies proposing PPK for patients with impaired renal are described in Table 9.

(a) Hemodialysis patients

The JPN guideline³ summarizes evidence and presents recommendations for the subpopulation of patients undergoing hemodialysis (Table 10).

There is considerable variation in vancomycin pharmacokinetics in patients undergoing hemodialysis.⁷⁸ Attention must be paid to the reliability of several empiric dosing recommendations derived from small pharmacokinetic studies in heterogeneous populations. Follow-up TDM is suggested as essential to ensure that concentrations remain within the target range in these patients.⁷⁸

Pharmacokinetic variables of prolonged distribution phase,

Table 10. Guidelines review of patients receiving renal replacement therapy

Question	Answer (LoE/GoR)	Guideline
Patients receiving hemodialysis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Initial dose of 15-25 mg/kg (as actual body weight) is recommended. As an initial dose of 15 mg/kg may not be adequate to achieve recommended trough concentrations, experts recommend that a loading dose of 20-25 mg/kg should be administered. (C/1) 2. As a greater amount of vancomycin is removed during hemodialysis, doses of 500 mg (7.5-10 mg/kg) after each dialysis treatment are given as maintenance doses. (C/1) 3. Weekly vancomycin dosing results in subtherapeutic serum levels and should be abandoned in a high-flux setting. (D/2) 4. Achievement of a steady-state concentration is delayed. Although there is no evidence concerning the timing of TDM, the committee recommend that TDM is performed within 1 week after the start of therapy. (C/1) 5. There is no consensus concerning the necessity of follow-up TDM in whom the dosage regimen was not altered. (Unresolved issue) 6. Blood samples for TDM should be drawn before dialysis treatment. Because of the rebound phenomenon, trough levels immediately after the completion of hemodialysis do not reflect the exact drug concentrations of patients. (C/1) 7. Although the maintenance of trough concentrations of <20 mg/L is desirable, there is no consensus concerning the concentrations causing adverse events. (Unresolved issue) 	2013, JPN ³
Patients receiving continuous renal replacement therapy	<ol style="list-style-type: none"> 1. An initial dose of 15-20 mg/kg (as actual body weight) is generally administered. Some experts recommend higher loading dose is required to achieve target trough concentrations. (C/1) 2. As a great amount of vancomycin is removed during continuous venovenous hemodiafiltration doses of 500 mg (7.5-10 mg/kg) are given every 24 h as maintenance doses. It is recommended to adjust the doses according to the result of TDM. (C/1) 3. In patients with residual renal function in whom the main purpose of this therapy is removal of several mediators that cause detrimental effects during sepsis, increased vancomycin dosing may be required according to the results of TDM. (C/1) 	2013, JPN ³
Patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intraperitoneal vancomycin is well absorbed and therapeutic concentration in serum can be achieved over 1 week with single intraperitoneal administration (ie 30 mg/kg). (B/1) 2. To treat peritonitis related to this treatment, doses of 15-30 g/kg are given intraperitoneally every 5-7 days in anuric patients. For patients with residual renal function, the doses are increased by 25%. (B/1) 	2013, JPN ³

GoR, grade of recommendation; JPN, Japanese; LoE, level of evidence.

redistribution phase and rebound effect after completion of hemodialysis include: patient weight, residual renal function, and nonrenal clearance. Optimal vancomycin dosing recommendations are needed, but clinicians should always consider patient-specific variables, timing of administration and of sample collection and technical aspects of the dialysis procedure. Individualized vancomycin dosing regimens and TDM are necessary for patients receiving intermittent hemodialysis to ensure that optimal serum vancomycin levels are reached to adequately treat an infection.⁷⁹ Vancomycin removal during a typical 8-hour sustained low-efficiency dialysis (SLED) treatment approaches 36%.⁸⁰ SLED patients are, therefore, at risk for undertreatment of their infections. A re-dosing strategy should be considered (with at least 500 mg in most patients at SLED completion) if the estimated/measured predialysis level of vancomycin is 20–30 mg/L. As such, TDM is an essential part of any dosing scheme in dialysis patients, until further studies are carried out.⁸⁰

Table 9 describes the PPK models developed for hemodialysis patients found in the “PPK Model review”.

(b) Patients receiving continuous renal replacement therapy

The JPN guideline³ summarizes evidence and presents recommendations for the subpopulation of patients receiving continuous renal replacement therapy (Table 10).

Extracorporeal clearance of drugs increased with higher-intensity continuous renal replacement therapy. This increase was significant for vancomycin. In these patients, there is great variability in antibiotic pharmacokinetics, which complicates an empirical approach to dosing and suggests the need for TDM.⁸¹

CI produced more frequently therapeutic vancomycin levels and less frequently subtherapeutic levels compared to intermittent infusion. However, therapeutic levels were achieved infrequently by either dosing method. Given equivalent TDM costs and the lack of a clear clinical benefit, the role of CI remains to be defined, in spite of practical and theoretical advantages, particularly in burn patients.⁸²

(c) Patients receiving ambulatory peritoneal dialysis

The JPN guideline³ summarizes evidence and presents recommendations for this subpopulation (Table 10).

Clinical outcomes of gram-positive and culture-negative peritonitis were not associated with either the frequency or levels of serum vancomycin measurements in the first week of treatment when vancomycin is dosed according to International Society for Peritoneal Dialysis.⁸³

Table 9 describes the PPK models developed for this subpopulation.

3.3.6 | Burn patients

None of the evaluated international guidelines presents defined recommendations for this subpopulation. The literature review identified a study that shows that higher clearance and lower serum vancomycin concentrations in patients with severe burns may increase the risk of suboptimal bactericidal action and development of resistance, highlighting the need for dose individualization.⁸⁴

The “PPK Model review” found only one study in this subpopulation which is described in Table 11.

3.3.7 | Hematologic patients

None of the evaluated international guidelines presents defined recommendations for this subpopulation. The literature review showed that this is a not well explored issue. However, it is recognized that most patients with neutropenia have augmented Cl_{van}. A small group of patients that received vancomycin during two episodes, showed reversible augmented Cl_{van} in the nonneutropenic period. This indicates the importance of increasing the vancomycin daily dose in 30% in patients with neutropenia (15 mg/kg, 2x/d to 13 mg/kg, 3x/d).

Frequent TDM in patients with neutropenia can help prevent therapy failure due to low AUCs and toxicity due to high vancomycin C_{troughs}.⁸⁵ Recently, Suzuki and co-workers had proposed

Table 11. Population pharmacokinetic models developed for burn patients

N	Pharmacokinetic model	Pharmacokinetic parameters	Covariates	Reference
37	Two-compartment	Cl = 4.7 L/h; V1 = 68.4 L; V2 = 73 L; Q = 4.54 L/h	CL = 4.7 × (Clcr/6.53); V1 = 68.4 × (WT/70) – 33.1 × BURN; V2 = 73 × (WT/70)	[84]

Cl, clearance; Clcr, creatinine clearance; N, sample size; Q, Intercompartmental clearance; V1, volume of central compartment; V2, volume of peripheral compartment; WT, weight.

Table 12. Population pharmacokinetic models developed for hematologic patients

N	Pharmacokinetic model	Pharmacokinetic parameters	Covariates	Reference
25	Two-compartment	Vc = 15 L/65 kg; Vdss = 38.9 L/65 kg; Cl _{distribution} = 9.32 L/h/65 kg	Clcr (covariate of Cl)	[88]
70 Children	One-compartment	Cl = 4.37 L/h; Vd = 119 L	Cl = 4.37 × (WT/20.2) ^{0.677} × (Clcr/19.1) ^{1.03} Vd = 119 × (WT/20.2) ^{0.838}	[89]

Cl, clearance; Clcr, creatinine clearance; N, sample size; Q, intercompartmental clearance; Vc, volume of central compartment; Vp, volume of peripheral compartment; WT, weight.

a target C_{trough} of 11.5 mg/mL for febrile neutropenia in patients with hematological malignancies.^{8,6} The high-dose, once-daily vancomycin nomogram attained trough levels greater than 10 mg/L in only 21% of patients with leukemia and a substantial number of adverse drug reactions were observed leading to the nonrecommendation of such regimen for outpatient therapy.^{8,7}

The “PPK Model review” found three studies in hematological patients. One was excluded because it was not a population model and the remaining two are described in Table 12.

(a) Transplanted patients

Current vancomycin dose regimens do not lead to recommended therapeutic serum concentrations in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Large variation in vancomycin pharmacokinetic parameters was observed among these patients, which further strengthen the need for TDM and individualization of vancomycin dosing in this subpopulation.⁹⁰

3.3.8 | Neurosurgery patients

Adult neurosurgical ICU patients showed a significantly elevated Cl_{van} (0.104 ± 0.036 L/h/kg).⁹² Augmented Cl_{van} should be considered when determining vancomycin doses in neurosurgical patients.⁹¹ Two dosing equations were derived to achieve optimal serum vancomycin concentrations for this subpopulation.⁹² Further research using TDM in the management of CNS infections, in this setting, in addition to work defining plasma and cerebrospinal fluid (CSF) concentrations associated with antibacterial efficacy and toxicity is mandatory.⁹³

The “PPK Model review” in neurosurgical patients found only one study that is described in Table 13.

(a) with spinal medulla lesions

Vancomycin dose selection in patients with spinal cord injury (SCI) is challenging due to difficulties in accurately estimating renal function in these patients.⁹⁵ A recent study suggests that the use of the

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration cystatin C equation may improve initial vancomycin dosing in the SCI population.⁹⁵

(b) with meningitis

Vancomycin penetrates the blood-brain barrier poorly. Therefore, determination of vancomycin in CSF is rarely performed. Limited data are available on intraventricular (IVT) vancomycin dosing for meningitis. CSF output and time from dose correlated with CSF concentrations and no relationship concerning CSF protein, white blood cell count or glucose was found.⁹⁶ Optimal regimens in this subpopulation are still unclear, and dosing of IVT vancomycin requires intricate consideration of patient specific factors and their impact on CNS pathophysiology. Higher quality clinical trials are necessary to characterize the disposition of vancomycin within the CNS, and to develop models for various pathophysiological conditions to facilitate understanding alterations of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.⁹⁷

3.3.9 | Other populations

(a) Severe acute pancreatitis

Vancomycin C_{troughs} were significantly reduced in this subpopulation and, therefore, patients with severe acute pancreatitis need higher doses to ensure clinical effects.⁹⁸

(b) Trauma patients

Vancomycin pharmacokinetics in this subpopulation is best described by a two-compartment open model; Cl_{cr} was related to Cl_{van} (0.49 L/h) and decreases in the presence of furosemide (0.34 L/h). ABW influenced both the central (V₁ = 0.74 L/kg) and peripheral V_d (V₂ = 5.9 L/kg), but patients with age >65 years showed a larger V₁ (1.07 L/kg).⁹⁹

(c) Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

ECMO alters vancomycin pharmacokinetics in neonates. Data in adults is limited. Cl_{van} in patients receiving ECMO with a roller

Table 13. Population pharmacokinetic models developed for neurosurgery patients

N	Pharmacokinetic model	Pharmacokinetic parameters	Covariates	Reference
25	Three-compartment	V ₁ = 15.16 L; V ₂ = 46.10 L; V _{CSF} = 0.14 L; Q = 3.97 L/h; Q _{CSF} = 0.006 L/h; Cl = 7.98 L/h; Cl _{CSF} = 0.038 L/h	CSF albumin level	[94]

Cl CSF, cerebrospinal clearance; Cl, clearance; N, sample size; Q, intercompartmental distribution; Q_{CSF}, cerebrospinal distribution; V₁, volume of central compartment; V₂, volume of peripheral compartment; V_{CSF}, volume of cerebrospinal fluid.

Table 14. Population pharmacokinetic models developed for ECMO patients

N	Pharmacokinetic model	Pharmacokinetic parameters	Covariates	Reference
11	Two-compartment	Cl = 3.7 L/h; V ₁ = 31.8 L; V ₂ = 57.1 L	Cl = 3.7 × Cl _{CRRT} × Cl _{NoCRRT}	[102]

Cl, clearance of vancomycin; CRRT, continuous renal replacement therapy; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; N, sample size; V₁, volume of central compartment; V₂, volume of peripheral compartment.

pump was significantly lower than that in the matched cohort.¹⁰⁰ As a result of drug sequestration and increased Vd, the ECMO procedure might lead to a decrease in drug concentrations. Vancomycin concentration remained unchanged in the ex-vivo ECMO circuit primed with whole human blood.¹⁰¹

The literature review of PPK models found only one study, described in Table 14.

(d) Vascular surgery

The target concentration (10-25 mg/L) was achieved in 81% of all samples collected in one study of vascular surgery patients.¹⁰³ All patients achieved target concentrations at one or more-time points.

The regimen employed provided appropriate concentrations at the time of intervention. No potentially toxic concentrations or adverse reactions to vancomycin were reported in patients undergoing vascular surgery. Vancomycin given as CI delivers adequate serum concentrations.¹⁰³

4 | FUTURE PERSPECTIVES

Despite the availability of consensus guideline recommendations, practices for dosing and monitoring of vancomycin are not universally applied.¹⁰⁴

This review has gathered additional evidence that TDM has clinical relevance in several patient subpopulations (neonates, pediatric and with renal impairment) but there is still lack of research concerning other subpopulations (neurosurgical, oncological, cystic fibrosis).

An updated review of PPK models for specific subpopulations was carried out and models have been summarized for future reference/research and TDM refinements. Currently, most of these models have not been prospectively validated and TDM methodologies adaptations for specific populations are still not consensual. The use of dose adjustment methodologies based on PPK models and Bayesian estimation of parameters seems to gather the higher scientific consensus.

In the future, well designed prospective studies should be carried out to demonstrate the relevance of TDM, validate PPK models in clinical settings and find consensual refinement adaptations of TDM methodologies for specific patient subpopulations using vancomycin.

5 | COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

The authors hereby confirm that they do not have any conflicts of interest to declare.

ORCID

Joaquim F. Monteiro  <http://orcid.org/0000-0002-1635-8811>

Paula Fresco  <http://orcid.org/0000-0001-6705-7798>

REFERENCES

- Ye ZK, Li C, Zhai SD. Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review. *PLoS ONE*. 2014;9:e99044.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *AJHP*. 2009;66:82-98.
- Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J. Infect. Chemother*. 2013;19:365-380.
- Ye ZK, Chen YL, Chen K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *J. Antimicrob. Chemother*. 2016;71:3020-3025.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-926.
- Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:e77169.
- Cardile AP, Tan C, Lustik MB, et al. Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. *SpringerPlus*. 2015;4:364.
- Chamillon A, Novy E, Agrinier N, et al. The ANTIBIOPERF study: a nationwide cross-sectional survey about practices for beta-lactam administration and therapeutic drug monitoring among critically ill patients in France. *Clin. Microbiol. Infect*. 2016;22:625-631.
- Roustit M, Francois P, Sellier E, et al. Evaluation of glycopeptide prescription and therapeutic drug monitoring at a university hospital. *Scand. J. Infect. Dis*. 2010;42:177-184.
- Swartling M, Gupta R, Dudas V, Guglielmo BJ. Short term impact of guidelines on vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring. *Int. J. Clin. Pharm*. 2012;34:282-285.
- Crowley RK, Fitzpatrick F, Solanki D, FitzGerald S, Humphreys H, Smyth EG. Vancomycin administration: the impact of multidisciplinary interventions. *J. Clin. Pathol*. 2007;60:1155-1159.
- Thalakada R, Legal M, Lau TT, Luey T, Batterink J, Ensom MH. Development and validation of a novel vancomycin dosing nomogram for achieving high-target trough levels at 2 canadian teaching hospitals. *Can. J. Hosp. Pharm*. 2012;65:180-187.
- Nakayama H, Echizen H, Tanaka M, Sato M, Orii T. Reduced vancomycin clearance despite unchanged creatinine clearance in patients treated with vancomycin for longer than 4 weeks. *Ther. Drug Monit*. 2008;30:103-107.
- Avent ML, Vaska VL, Rogers BA, et al. Vancomycin therapeutics and monitoring: a contemporary approach. *Intern. Med. J*. 2013;43:110-119.
- Hiraki Y, Onga T, Mizoguchi A, Tsuji Y. Investigation of the prediction accuracy of vancomycin concentrations determined by patient-specific parameters as estimated by Bayesian analysis. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2010;35:527-532.
- Deng C, Liu T, Zhou T, et al. Initial dosage regimens of vancomycin for Chinese adult patients based on population pharmacokinetic analysis. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2013;51:407-415.

17. Yamamoto M, Kuzuya T, Baba H, Yamada K, Nabeshima T. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2009;34:473-483.
18. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009;63:1050-1057.
19. Bakke V, Sporsen H, Von der Lippe E, et al. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2017;61:627-635.
20. Tabah A, De Waele J, Lipman J, et al. The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;70:2671-2677.
21. Jeurissen A, Sluys I, Rutsaert R. A higher dose of vancomycin in continuous infusion is needed in critically ill patients. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2011;37:75-77.
22. Roberts JA, Lipman J, Blot S, Rello J. Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2008;14:390-396.
23. Hirai K, Ishii H, Shimoshikiro T, et al. Augmented renal clearance in patients with febrile neutropenia is associated with increased risk for subtherapeutic concentrations of vancomycin. *Ther. Drug Monit.* 2016;38:706-710.
24. Oami T, Hattori N, Matsumura Y, et al. The effects of fasting and massive diarrhea on absorption of enteral vancomycin in critically ill patients: a retrospective observational study. *Front. Med.* 2017;4:70.
25. Hahn A, Frenck RW Jr, Allen-Staat M, Zou Y, Vinks AA. Evaluation of target attainment of vancomycin area under the curve in children with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ther. Drug Monit.* 2015;37:619-625.
26. Buyte FM, Decruyenaere J, De Waele J, et al. A survey of beta-lactam antibiotics and vancomycin dosing strategies in intensive care units and general wards in Belgian hospitals. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013;32:763-768.
27. Tafelski S, Nachtigall I, Troeger U, et al. Observational clinical study on the effects of different dosing regimens on vancomycin target levels in critically ill patients: continuous versus intermittent application. *J. Infect. Public Health.* 2015;8:355-363.
28. Saugel B, Gramm C, Wagner JY, et al. Evaluation of a dosing regimen for continuous vancomycin infusion in critically ill patients: an observational study in intensive care unit patients. *J. Crit. Care.* 2014;29:351-355.
29. Eldemiry EM, Sabry NA, Abbassi MM, Abdel Shafy SS, Mokhtar MS, Abdel Bary A. A specially tailored vancomycin continuous infusion regimen for renally impaired critically ill patients. *SAGE Open Med.* 2013;1:2050312113507921.
30. Chuma M, Makishima M, Imai T, et al. Duration of systemic inflammatory response syndrome influences serum vancomycin concentration in patients with sepsis. *Clin. Ther.* 2016;38:2598-2609.
31. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011;55:2704-2709.
32. de Gatta MD, Revilla N, Calvo MV, Dominguez-Gil A, Navarro AS. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2007;33:279-285.
33. Arfa P, Karimi A, Rafiei Tabatabaei S, Fahimzad A, Armin S, Sistanizad M. A prospective study to assess vancomycin serum concentrations in pediatric patients with current dosing guidelines. *UPR.* 2016;15:341-346.
34. Hirai K, Ihara S, Kinæ A, et al. Augmented renal clearance in pediatric patients with febrile neutropenia associated with vancomycin clearance. *Ther. Drug Monit.* 2016;38:393-397.
35. Kishk OA, Lardieri AB, Heil EL, Morgan JA. Vancomycin AUC/MIC and corresponding troughs in a pediatric population. *JPPT.* 2017;22:41-47.
36. Balch AH, Constance JE, Thorell EA, et al. Pediatric vancomycin dosing: trends over time and the impact of therapeutic drug monitoring. *J. Clin. Pharmacol.* 2015;55:212-220.
37. Moffett BS, Edwards MS. Analysis of vancomycin therapeutic drug monitoring trends at pediatric hospitals. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013;32:32-35.
38. Heble DE Jr, McPherson C, Nelson MP, Hunstad DA. Vancomycin trough concentrations in overweight or obese pediatric patients. *Pharmacotherapy.* 2013;33:1273-1277.
39. Guilhaumou R, Marsot A, Dupouey J, et al. Pediatric patients with solid or hematological tumor disease: vancomycin population pharmacokinetics and dosage optimization. *Ther. Drug Monit.* 2016;38:559-566.
40. Le J, Ngu B, Bradley JS, et al. Vancomycin monitoring in children using bayesian estimation. *Ther. Drug Monit.* 2014;36:510-518.
41. Hahn A, Frenck RW Jr, Zou Y, Vinks AA. Validation of a pediatric population pharmacokinetic model for vancomycin. *Ther. Drug Monit.* 2015;37:413-416.
42. Wrishko RE, Levine M, Khoo D, Abbott P, Hamilton D. Vancomycin pharmacokinetics and Bayesian estimation in pediatric patients. *Ther. Drug Monit.* 2000;22:522-531.
43. Lamarre P, Lebel D, Ducharme MP. A population pharmacokinetic model for vancomycin in pediatric patients and its predictive value in a naive population. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000;44:278-282.
44. Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, et al. Population pharmacokinetics of intermittent vancomycin in children with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy.* 2013;33:1288-1296.
45. Bhongsatiern J, Stockmann C, Roberts JK, et al. Evaluation of vancomycin use in late-onset neonatal sepsis using the area under the concentration-time curve to the minimum inhibitory concentration ≥ 400 target. *Ther. Drug Monit.* 2015;37:756-765.
46. Frymoyer A, Hersh AL, El-Komy MH, et al. Association between vancomycin trough concentration and area under the concentration-time curve in neonates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58:6454-6461.
47. Marques-Minana MR, Saadeddin A, Peris JE. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonates. A new proposal of initial dosage guideline. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010;70:713-720.
48. Capparelli EV, Lane JR, Romanowski GL, et al. The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants. *J. Clin. Pharmacol.* 2001;41:927-934.
49. Rodvold KA, Gentry CA, Plank GS, Kraus DM, Nickel E, Gross JR. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. *Ther. Drug Monit.* 1995;17:239-246.
50. Mehrotra N, Tang L, Phelps SJ, Meibohm B. Evaluation of vancomycin dosing regimens in preterm and term neonates using Monte Carlo simulations. *Pharmacotherapy.* 2012;32:408-419.
51. McDade EJ, Hewlett JL, Moonnumakal SP, Baker CJ. Evaluation of vancomycin dosing in pediatric cystic fibrosis patients. *JPPT.* 2016;21:155-161.
52. Jacqz-Aigrain E, Leroux S, Zhao W, van den Anker JN, Sharland M. How to use vancomycin optimally in neonates: remaining questions. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2015;8:635-648.
53. Roberts JK, Stockmann C, Constance JE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterials, antifungals, and antivirals used most frequently in neonates and infants. *Clin. Pharmacokinet.* 2014;53:581-610.
54. Hammer BM, Lardieri AB, Morgan JA. Appropriate use of vancomycin in NICU despite free-for-all policy. *JPPT.* 2016;21:207-212.

55. Pauwels S, Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch. Dis. Child.* 2016;101:377-381.
56. Padari H, Oselin K, Tasa T, Metsvaht T, Loivukene K, Lutsar I. Coagulase negative staphylococcal sepsis in neonates: do we need to adapt vancomycin dose or target? *BMC Pediatr.* 2016;16:206.
57. Vandendriessche A, Allegaert K, Cossey V, Naulaers G, Saegeman V, Smits A. Prospective validation of neonatal vancomycin dosing regimens is urgently needed. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2014;76:51-57.
58. Pacifici GM, Allegaert K. Clinical pharmacokinetics of vancomycin in the neonate: a review. *Clinics.* 2012;67:831-837.
59. Badran EF, Shamayleh A, Irshaid YM. Pharmacokinetics of vancomycin in neonates admitted to the neonatology unit at the Jordan University Hospital. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2011;49:252-257.
60. Oudin C, Valet R, Boulamery A, Martin C, Simon N. Vancomycin prescription in neonates and young infants: toward a simplified dosage. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:F365-F370.
61. Gwee A, Cranswick N, Metz D, et al. Neonatal vancomycin continuous infusion: still a confusion? *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014;33:600-605.
62. Zhao W, Lopez E, Biran V, Durmeyer X, Fakhoury M, Jacqz-Aigrain E. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch. Dis. Child.* 2013;98:449-453.
63. Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin. Fetal Neonatal. Med.* 2013;18:28-34.
64. Samardzic J, Allegaert K, Wilbaux M, Pfister M, van den Anker JN. Quantitative clinical pharmacology practice for optimal use of antibiotics during the neonatal period. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016;12:367-375.
65. Marsot A, Valet R, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin: predictive performance of a population pharmacokinetic model and optimal dose in neonates and young infants. *Clin. Pharmacol. Drug Develop.* 2012;1:144-151.
66. Leroux S, Jacqz-Aigrain E, Biran V, et al. Clinical utility and safety of a model-based patient-tailored dose of vancomycin in neonates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016;60:2039-2042.
67. Bel Kamel A, Bourguignon L, Marcos M, Ducher M, Goutelle S. Is trough concentration of vancomycin predictive of the area under the curve? A clinical study in elderly patients. *Ther. Drug Monit.* 2017;39:83-87.
68. Fukumori S, Tsuji Y, Mizoguchi A, et al. Association of the clinical efficacy of vancomycin with the novel pharmacokinetic parameter area under the trough level (AUTL) in elderly patients with hospital-acquired pneumonia. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2016;41:399-402.
69. Kosmisky DE, Griffiths CL, Templin MA, Norton J, Martin KE. Evaluation of a new vancomycin dosing protocol in morbidly obese patients. *Hospital Pharm.* 2015;50:789-797.
70. Tafelski S, Yi H, Ismael F, Krannich A, Spies C, Nachtigall I. Obesity in critically ill patients is associated with increased need of mechanical ventilation but not with mortality. *J. Infect. Public Health.* 2016;9:577-585.
71. Abuhasna S, Al Jundi AH. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in an obese patient with renal insufficiency. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2011;27:531-533.
72. Grupper M, Nicolau DP. Obesity and skin and soft tissue infections: how to optimize antimicrobial usage for prevention and treatment? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2017;30:180-191.
73. Hong J, Krop LC, Johns T, Pai MP. Individualized vancomycin dosing in obese patients: a two-sample measurement approach improves target attainment. *Pharmacotherapy.* 2015;35:455-463.
74. Chu Y, Luo Y, Qu L, Zhao C, Jiang M. Application of vancomycin in patients with varying renal function, especially those with augmented renal clearance. *Pharm. Biol.* 2016;54:2802-2806.
75. Hurst AK, Yoshinaga MA, Mitani GH, Foo KA, Jelliffe RW, Harrison EC. Application of a Bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990;34:1165-1171.
76. Schaedeli F, Uehlinger DE. Urea kinetics and dialysis treatment time predict vancomycin elimination during high-flux hemodialysis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998;63:26-38.
77. Montanes Pauls B, Alminana MA, Casabo Alos VG. Vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with peritonitis. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2011;43:212-216.
78. van de Vijzel LM, Walker SA, Walker SE, Yamashita S, Simor A, Hladunewich M. Initial vancomycin dosing recommendations for critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis. *Can. J. Hosp. Pharm.* 2010;63:196-206.
79. Crew P, Heintz SJ, Heintz BH. Vancomycin dosing and monitoring for patients with end-stage renal disease receiving intermittent hemodialysis. *AJHP.* 2015;72:1856-1864.
80. Golestaneh L, Gofran A, Mokrzycki MH, Chen JL. Removal of vancomycin in sustained low-efficiency dialysis (SLED): a need for better surveillance and dosing. *Clin. Nephrol.* 2009;72:286-291.
81. Roberts DM, Liu X, Roberts JA, et al. A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics. *Crit. Care.* 2015;19:84.
82. Akers KS, Cota JM, Chung KK, Renz EM, Mende K, Murray CK. Serum vancomycin levels resulting from continuous or intermittent infusion in critically ill burn patients with or without continuous renal replacement therapy. *J. Burn Care Res.* 2012;33:e254-e262.
83. Stevenson S, Tang W, Cho Y, et al. The role of monitoring vancomycin levels in patients with peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Perit. Dial. Int.* 2015;35:222-228.
84. Dolton M, Xu H, Cheong E, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. *Burns.* 2010;36:469-476.
85. Omote S, Yano Y, Hashida T, et al. A retrospective analysis of vancomycin pharmacokinetics in Japanese cancer and non-cancer patients based on routine trough monitoring data. *Biol. Pharm. Bull.* 2009;32:99-104.
86. Suzuki Y, Tokimatsu I, Morinaga Y, et al. A retrospective analysis to estimate target trough concentration of vancomycin for febrile neutropenia in patients with hematological malignancy. *Clin. Chim. Acta.* 2015;440:183-187.
87. Luo C, Hussaini T, Lalaria K, Yeung J, Lau TT, Broady RC. Evaluation of a once-daily vancomycin regimen in an outpatient leukemia/bone marrow transplant clinic (OD-VANCO Study). *Can. J. Hospital Pharm.* 2014;67:280-285.
88. Jarkowski A 3rd, Forrest A, Sweeney RP, et al. Characterization of vancomycin pharmacokinetics in the adult acute myeloid leukemia population. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2012;18:91-96.
89. Zhao W, Zhang D, Fakhoury M, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in children with malignant hematological disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58:3191-3199.
90. Ghehi MT, Rezaee S, Hayatshahi A, et al. Vancomycin pharmacokinetic parameters in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Int. J. Hematol. Ther.* 2013;7:1-9.
91. Kim AJ, Lee JY, Choi SA, Shin WG. Comparison of the pharmacokinetics of vancomycin in neurosurgical and non-neurosurgical patients. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2016;48:381-387.
92. Lin Wu FL, Liu SS, Yang TY, et al. A larger dose of vancomycin is required in adult neurosurgical intensive care unit patients due to augmented clearance. *Ther. Drug Monit.* 2015;37:609-618.
93. Lonsdale DO, Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Antibacterial therapeutic drug monitoring in cerebrospinal fluid: difficulty in

- achieving adequate drug concentrations. *J. Neurosurg.* 2013;118:297-301.
94. Li X, Wu Y, Sun S, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in postoperative neurosurgical patients. *J. Pharm. Sci.* 2015;104:3960-3967.
95. DeCarolis DD, Thorson JG, Maraffa RA, Clairmont MA, Kuskowski MA. Comparison of equations with estimate renal function to predict serum vancomycin concentration in patients with spinal cord injury—does the use of cystatin C improve accuracy? *Ther. Drug Monit.* 2014;36:632-639.
96. Popa D, Loewenstein L, Lam SW, Neuner EA, Ahrens CL, Bhimraj A. Therapeutic drug monitoring of cerebrospinal fluid vancomycin concentration during intraventricular administration. *J. Hospital Infect.* 2016;92:199-202.
97. Ng K, Mabasa VH, Chow I, Ensom MH. Systematic review of efficacy, pharmacokinetics, and administration of intraventricular vancomycin in adults. *Neurocrit. Care.* 2014;20:158-171.
98. He J, Mao EQ, Feng J, Jiang HT, Yang WH, Chen EZ. The pharmacokinetics of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2016;72:697-702.
99. Medellín-Garibay SE, Ortiz-Martin B, Rueda-Naharro A, Garcia B, Romano-Moreno S, Barcia E. Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016;71:471-479.
100. Wu CC, Shen LJ, Hsu LF, Ko WJ, Wu FL. Pharmacokinetics of vancomycin in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation. *JFMA.* 2016;115:560-570.
101. Lemaitre F, Hasni N, Leprince P, et al. Propofol, midazolam, vancomycin and cyclosporine therapeutic drug monitoring in extracorporeal membrane oxygenation circuits primed with whole human blood. *Crit. Care.* 2015;19:40.
102. Donadello K, Roberts JA, Cristallini S, et al. Vancomycin population pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: a matched cohort study. *Crit. Care.* 2014;18:632.
103. Payne CJ, Carmichael SJ, Stearns AT, Kingsmore DB, Byrne DS, Binning AR. Vancomycin continuous infusion as prophylaxis for vascular surgery. *Ther. Drug Monit.* 2009;31:786-788.
104. Davis SL, Scheetz MH, Bosso JA, Goff DA, Rybak MJ. Adherence to the 2009 consensus guidelines for vancomycin dosing and monitoring practices: a cross-sectional survey of U.S. hospitals. *Pharmacotherapy.* 2013;33:1256-1263.

How to cite this article: Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;e00420. <https://doi.org/10.1002/prp2.420>

Anexo VI - Artigo científico publicado em 2019 “Quality of Vancomycin for Injection Formulations in Brazil”

Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae

Current Pharmaceutical Analysis, 2018, 14, 000-000

1

RESEARCH ARTICLE

Quality of Vancomycin for Injection Formulations in Brazil

Gabriela Secco¹, Cristiane Sachetti¹, Luciana Grazziotin Rossato-Grando^{1,4}, Siomara Regina Hahn^{1,3}, Lidiane Riva Pagnussat², Paula Maria Façanha da Cruz Fresco³ and Charise Dallazem Bertol^{1,5,*}

¹Curso de Farmácia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil; ²Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil; ³Departamento de Ciências do Medicamento, Laboratório de Farmacologia, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal; ⁴Programa de Pós-Graduação em Bioexperimentação, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, Brasil; ⁵Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano, Universidade de Passo Fundo, Brasil

Abstract: *Background:* The presence of impurities in vancomycin compromised the safety and contributed to decrease of its use for years. In Brazil, vancomycin generic drug represents an option to reduce hospital costs. However, the controversy over the quality of these formulations and their relationship to effectiveness and safety raised concerns.

ARTICLE HISTORY

Received: August 28, 2017
Revised: January 03, 2017
Accepted: January 05, 2017

DOI:
10.2174/1573412914666180116149232

Objective and Methods: To assess *in vitro* quality of vancomycin injections through uniformity of weight, pH, clarity of solution, microbiological assay and impurities determination by High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

Results: The samples were approved in the tests.

Conclusion: The injectable formulations of vancomycin proved to be safe for use in hospital environment. This work contributes to increase health professionals' confidence on generic vancomycin.

Keywords: Generic, impurities, HPLC, injections, quality control, vancomycin.

1. INTRODUCTION

The effectiveness of drug treatment is associated with a number of factors, including the purity and quality of commercially available formulations. The pharmaceutical formulations should be free from impurities, or within an appropriate amount. The develop of impurities can occur at various stages of their development, transportation and storage increased the toxicity of the product [1, 2]. Vancomycin is a glycopeptide antibiotic available since the 1950s [3] used to treat severe infections caused by gram-positive microorganisms such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [4]. Originally, the presence of impurities compromised the safety of the drug contributing to decrease of the use in the following years. In the 1980s, vancomycin resurfaced as therapeutic alternative to MRSA with a better purity grade, which conferred greater safety in its use [3].

Currently, various formulations of vancomycin for injection are commercially available. The controversy over the quality of these formulations and their relationship to effectiveness and safety has triggered studies in several countries [5-12] and the Brazilian health surveillance is on alert [13].

In Brazil, according to the list of the National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA) [14] there are seven presentations of generic vancomycin and its commercialization in hospitals and clinics generally occurs by bidding processes, where besides the quality requirements are considered the prices of commercialization.

Generic drugs represent an option to reduce costs and should be a part of the national health policy of each country, facilitating access to their acquisition and optimizing hospital costs [15, 16].

Despite the regulation of generic drugs [17], the Brazilian reality points to the professionals' insecurity in prescribing them. Reports [18] and articles discuss the challenges of generic drugs in the country [19, 20].

Considering the clinical importance of vancomycin, this work is aimed to evaluate vancomycin for injection formulations available in the Brazilian market. This is the first report about the quality of vancomycin injectable formulations in Brazil.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Samples

Samples containing 500 mg of vancomycin hydrochloride (powder for reconstitution) were acquired commercially

*Address correspondence to this author at the Curso de Farmácia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Passo Fundo, Campus I, Km 292, BR 285, Bairro São José, CEP 99052-900, Passo Fundo/ RS, Brasil; Tel/Fax: 55 54 33168499; E-mail: charise@upf.br

and/ or gently donated by Hospital São Vicente de Paulo (Passo Fundo/RS/ Brazil), totaling 4 manufactures companies (Cosmópolis, Cotia, São Paulo, Anápolis / Brazil) (A, B, C e D) and 7 different lots (samples 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7). The first three samples are of the same manufacture, as well as 4 and 5. Ten unities of either lot were used. Vancomycin reference standard (RS) was acquired from Sigma Aldrich (São Paulo, Brazil) (reference PHR 1732, lot LRRA7911, 94.72% of purity).

The tests of quality control followed the United States, Brazilian, and British Pharmacopeias [21-23].

2.2. Quality Control Tests

Uniformity of weight: The test followed the general methods described for powders for parenteral use. The containers were weighed complete, emptied, washed, dried, cooled in a desiccator and weighed. The mass of the contents is the difference between the weighing.

pH: The samples were prepared at concentration of 50 mg/mL, and the results must be between 2.5 and 4.5.

Clarity of solution: Solutions (10.0% w/v) were prepared and the absorbance at 450 nm should not be greater than 0.10.

2.3. Microbiological Assay

Inoculum preparation: *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) was cultivated in medium n°12. The lyophilized microorganism was added in broth n°12, and then incubated at 37°C for 48 h. After growth, the culture was picked up into tubes containing 10 ml of medium n°12 inclined, and were incubated at 37°C for 5 days. The surface of the agar was washed with 10 mL of 0.9% NaCl which has been heated for 30 minutes at 70 °C (heat shock). This suspension was diluted to a transmittance of 40% at 580 nm wavelength, which is equivalent to 10⁶ CFU/mL.

Plates preparation: The medium n°12 was used for base layer (10 mL) and seeded layer (4 mL). The seeded layer was prepared by adding 1 mL of inoculum (standardized as above) for each 50 mL of medium (liquefied at 40°C). A 3 x 3 experimental design was used. The cylinders were added to the plates and into cylinders the dilutions (100 µL) of the samples and the RS were added in 3 concentrations (5.0, 10.0 and 20.0 µg / mL) (S1, S2, S3, RS1, RS2, RS3). Analyses were performed in six replicates for each sample. The plates were incubated for 24 hours at 37°C and the diameter of the halos was measured. The potency of the samples was calculated in accordance with the following equations:

$$F = \frac{[(S1 + S2 + S3) - (RS1 + RS2 + RS3)]}{3}$$

$$E = \frac{[(S3 - S1) + (RS3 - RS1)]}{4}$$

$$b = \frac{E}{I}$$

$$I = \log R$$

$$M = F/b$$

$$\text{Potency} = \text{antilog } M \times 100$$

Where S stands for the mean of the samples and RS is the mean of the reference standard halos. R are the ratios between the doses added on the plates; F is the difference in effect due to preparation; b is the regression coefficient; E is the difference between doses; and I is the log interval of consecutive doses.

Statistical Analysis: Data were analyzed by ANOVA, with the equations described at pharmacopeias [21], according to Table 1.

Preparation of vancomycin samples: According to the mean weight value, the vancomycin samples were weighed and diluted with 10 mL of water for injection. Subsequently the dilutions were carried out with a sterile buffer solution pH 8.0, obtaining the final concentrations of 5.0, 10.0 and 20.0 µg/mL.

2.4. Chromatographic Purity

In order to quantify the impurities present, High Performance Liquid Chromatography (HPLC) technique coupled to a photodiode detector (PDA) was performed using the chromatograph Flexar LC (Perkin Elmer), a binary pump, a PDA detector adjusted at 280 nm, an autosampler, and the Chromera Workstation Software. The volume of injection was 20 µL. The method conditions were based in the pharmacopeias [22, 23]. For this purpose, we prepared: Triethylamine buffer (add 4 mL of triethylamine in 2 L of water, adjust the pH with phosphoric acid to pH 3.2); Solution A (a mixture of triethylamine buffer, acetonitrile and tetrahydrofuran (92:7:1) buffer, degas and filter) and Solution B (a mixture of triethylamine buffer, acetonitrile and tetrahydrofuran (70:29:1) buffer, degas and filter). The elution of mobile phase was performed in gradient mode.

The proportions of solutions A and B were: 100% A (0-15 min), 100% B (15-36 min), at flow rate of 1 mL/min. A column C18 Browlee (packing L1) (250 x 4.6 mm, 5 µm) was used.

Samples of vancomycin hydrochloride for injection (n = 10 of either lot) were prepared at the concentration of 10 mg/mL diluted in solution A, and then diluted using the same diluent to a final concentration of 400 µg/mL.

According to the United States Pharmacopoeia no less than 80.0% vancomycin should be found and no more than 9.0% of any other peak should be found [22]. According to the British Pharmacopoeia the content of each impurity should not be greater than 4.0% and the sum of the impurities contents should not be greater than 12.0% [23].

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Uniformity of Weight

The results of uniformity weight of vancomycin for injection are shown in Table 2.

According to specifications powders with a further 40 mg, it's allowed a variation of ± 10%, and no more than two units outside the specified limits can be tolerated in relation to the mean weight (but none may be above or below twice the indicated percentages). One ampoule of sample A1 (n=10) was outside the lower limit (90%) (lower limit is

Table 1. Equations used to evaluate the validity of the microbiological assay.

Source of Variations	GL	SQ	QM	Fcal
Preparation	h - 1	$[(RS^2 + S^2)/3n] - K$	SQ/GL	QM/s ²
Regression	1	$(LRS + LS)^2 / (2 \times n \times h) =$ SQ = E	SQ/GL	QM/s ²
Non-parallelism	h - 1	$((LRS^2 + LS^2)/2n) - E$	SQ/GL	QM/s ²
Quadratic	1	$(QRS + QS)^2 / (6 \times n \times h) =$ SQ = Q	SQ/GL	QM/s ²
Difference of quadratic	h - 1	$((QRS^2 + QS^2)/6n) - Q$	SQ/GL	QM/s ²
Treatments (Between doses)	k - 1	$((SYRS1)^2 + \dots + (SYRS3)^2)/n - K$	SQ/GL	QM/s ²
Blocks (Between plates)	n - 1	$((F1)^2 + \dots + (F6)^2)/k - K$	SQ/GL	QM/s ²
Error	Total - (blocks + treatment)	total - (blocks + treatment)	SQ/GL = s ²	----
Total	N - 1	SSY ² - K	----	----

Where: N = number of doses x number of plates; h = number of preparations; n = number of plates; k = number of total doses; (RS) = SYRS1 + SYRS2 + SYRS3; (LRS) = SYRS3 - SYRS1; (QRS) = SYRS1-2x (SYRS2) + SYRS3; (S) = SYRS1 + SYRS2 + SYRS3; (LS) = SYRS3 - SYRS1; (QS) = SYRS1-2x(SYRS2) + SYRS3; SY is the sum of the 6 diameters of the halos in the six plates; GL = degrees of freedom; SQ = sum of squares; QM = mean square; F is the sum of all plate diameters (S1 + S2 + S3 + RS1 + RS2 + RS3 of plate 1, this will be F1, and so will be for the other plates); Fcal = Fcalculated; Ftab = tabulated (found in the Fischer table $\alpha = 5\%$); K = (SSY)² / N. The s² is obtained through the mean square of the error, and used to calculate the Ftab of all sources of variation.

Table 2. Mean and limits of uniformity weight of the vancomycin samples.

Samples	1	2	3	4	5	6	7
Mean (g)	0.5127	0.5198	0.5155	0.5109	0.5427	0.5519	0.5653
Superior limit (g)	0.5640	0.5718	0.5670	0.5620	0.5970	0.6071	0.6218
Inferior limit (g)	0.4614	0.4678	0.4639	0.4598	0.4884	0.4967	0.5088

0.4614g and the ampoule has 0.4591g). However, this value is still in agreement with the second limit ($\pm 20\%$ variation: 0.4102 g - 0.6152 g) [21] (the individual weight of ampoules were not showed). All samples were approved in this test.

3.2. pH

The pH of all samples ranged from 3.39 to 3.89. All samples were in accordance with the specification of pH (between 2.5 and 4.5) [22, 23].

3.3. Clarity of Solution

Absorbance values (450 nm) of vancomycin hydrochloride samples were: 0.165, 0.155, 0.170, 0.101, 0.127, 0.209, 0.171 for samples 1 to 7, respectively. All formulations (10% w/v) present a light yellow color, but this visual parameter is subjective. Among the formulations, the 4 and 5 (both of the same manufacture) were the clearest, and had the lowest absorbance values. In accordance with the specifications, the absorbance values should not be greater than 0.10 [23]. All samples failed to be within the specification.

This test is related to the amount of impurities. Vancomycin was initially called the "mud of the Mississippi" because of its brown coloration, and was only about 70% pure. The impurities contributed to the incidence of adverse reac-

tions (nephrotoxicity, ototoxicity, among others) [24-27]. In the 1960s, purity increased to 75% and in 1985 to 92-95%. Currently, severe adverse events (probably related to impurities) have decreased.

To confirm the purity, the HPLC test, which is more sensitive, specific and selective, was used.

3.4. Microbiological Assay

Biological assays are methods designed to evaluate the potency of active ingredients comprised in the raw materials and pharmaceutical dosage using biological reagents such as microorganisms, which present variability as a characteristic. This variability of the biological reagents makes it indispensable: the use of RS to obtain relative potencies and the use of statistical methods for the experimental designs and analysis of the results [21]. To obtain the potency of an antibiotic, a comparison is usually made between the dose required to inhibit the growth of a susceptible microorganism with the dose of reference antibiotic in the same conditions [28].

The results (mean of diameter of the halos and coefficient of variation (CV)) of microbiological assay of the samples are shown in Table 3. The potency of the samples (calculated in accordance with the equations describe above) are shown in Table 4.

Table 3. Results of diameter of the inhibition halos (mm) of the vancomycin samples against *Bacillus subtilis* in the microbiological assay using agar diffusion method.

Mean (mm) ± CV		RS1	RS2	RS3	S1	S2	S3
Samples	1	14.79 ± 3.41	16.51 ± 2.79	18.43 ± 0.17	14.82 ± 2.20	16.63 ± 0.28	18.45 ± 0.22
	2	15.25 ± 1.08	17.20 ± 1.93	19.47 ± 0.39	15.20 ± 2.38	17.45 ± 2.19	19.67 ± 1.99
	3	18.25 ± 0.69	19.33 ± 0.50	20.43 ± 0.15	18.14 ± 1.80	19.50 ± 0.51	20.65 ± 1.98
	4	17.98 ± 3.45	20.36 ± 0.75	22.41 ± 0.23	18.02 ± 3.49	20.47 ± 0.87	22.45 ± 0.29
	5	19.18 ± 2.70	21.21 ± 2.33	23.44 ± 2.72	19.41 ± 0.99	21.17 ± 2.70	23.72 ± 1.97
	6	17.36 ± 0.68	20.34 ± 0.73	23.36 ± 0.72	17.19 ± 0.91	20.08 ± 2.45	23.27 ± 0.75
	7	19.33 ± 1.05	21.62 ± 2.28	24.26 ± 1.56	19.32 ± 1.06	22.07 ± 2.15	24.16 ± 3.86

*RS1, RS2, RS3, S1, S2 and S3 represent the concentrations used (5.0, 10.0 and 20.0 µg/mL).
A factorial design 3x3 was used. Results are the mean of three determinations of inhibition halos (mm) of six determinations (mean ± CV).

Table 4. Potency (%) of the vancomycin samples.

Samples	1	2	3	4	5	6	7
Potency (%)	96.30%	98.63%	98.08%	95.70%	98.08%	96.72%	97.62%

Table 5. Vancomycin (%) and impurities (%) determined by HPLC.

Sample	1	2	3	4	5	6	7
Vancomycin (%)	92.47	92.94	93.58	93.85	93.95	92.60	93.63
Total impurities (%)	7.01	6.89	5.88	5.88	5.91	5.99	5.79
imp 1 (%)	0.72	0.72	0.78	0.62	0.57	0.52	0.69
imp 2 (%)	0.83	0.81	0.96	0.74	1.11	0.86	0.93
imp 3 (%)	0.34	0.42	0.38	0.57	0.42	0.35	0.42
imp 4 (%)	3.21	2.95	2.66	2.95	2.77	2.46	2.56
imp 5 (%)	1.61	1.76	0.91	1.08	1.04	1.12	1.19
imp 6 (%)	0.39	0.23	0.52	0.11	--	0.54	--

Results are the mean of three determinations.

According to the British Pharmacopoeia, acceptable limits of potency for products approval are 95-105% [23]. The United States Pharmacopoeia reports broader limits of potency for approval that are between 90-115% [22]. Vancomycin hydrochloride from all tested manufacturers is within the content limits specified in both pharmacopoeias, i.e., the samples were approved in the microbiological assay.

Microbiological assay results were subjected to statistical analysis. ANOVA aims to verify if the tests were valid and for this several sources of variation were evaluated. The significance of the sources of variation is evaluated by comparing the F value calculated with the F values tabulated (Fischer's table). The sources evaluated were: preparation, regression, non-parallelism, quadratic, difference of quadratic, between doses and between plates. The sources "regression" and "between-doses" should be significant for the assay to be valid, where the higher concentration, greater is the inhibition halo. The other sources should be non-significant to valid the test. The "preparation" indicates that

there was no difference in the preparation of the standard and the sample, the sources "non-parallelism", "quadratic" and "difference of quadratic", indicate the linearity of the method. The source "between plates" can be significant or not significant, but is better if not significant that indicates whether all plates were prepared in the same mode. According to the results, the assay tests performed were valid although the parameter "between plates" was found significant in the analysis of samples 5 and 7 (this variation does not invalidate the assay). Thus, the assay obtained for the samples are within the specifications and the test was valid.

3.5. Chromatographic Purity

Vancomycin samples were prepared in triplicate and injected into the chromatograph. The percentage of impurities was obtained by means of area normalization. Table 5 shows the average impurities obtained. A typical chromatogram is presented in Fig. (1).

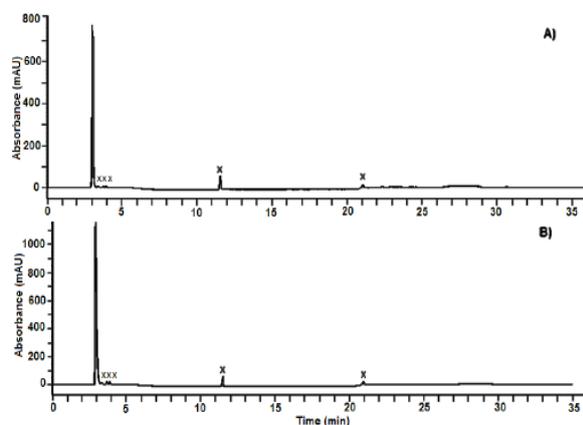


Fig. (1). Chromatogram obtained with vancomycin solutions (2mg/mL) at 280 nm. Vancomycin eluted at about 3 min. The impurities integrated by software are represented by letter X. A) Vancomycin RS, B) Vancomycin Sample 7.

In this assay, the percentage of vancomycin was greater than 92% for all samples. No impurity was found in a percentage higher than 4% and the sum of the impurities was not greater than 8%. This means that all samples meet the established purity criteria by pharmacopoeias [22, 23].

We only used tests described at pharmacopoeias, without *in vivo* studies. These tests are sufficient for approval in the quality control of drugs and pharmaceutical formulations, i.e. to confirmation of pharmaceutical equivalence, however this fact can be a limitation, because have been described differences at *in vivo* pharmacodynamics profile in mouse and consequently in efficacy of vancomycin [6].

CONCLUSION

All samples of vancomycin hydrochloride available in Brazil, were approved in the quality control tests, that is, they are within the pharmacopoeia specifications in the tests of uniformity of weight, pH, microbiological assay and percentage of impurities, showing to be safe for use in hospital environment. This study contributes to increase the confidence on generic vancomycin injections.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

Not applicable.

HUMAN AND ANIMAL RIGHTS

No Animals/Humans were used for studies that are base of this research.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declared none.

REFERENCES

- [1] Siddiqui, M. R.; AlOthman, Z. A.; Rahman, N. Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review. *Arab. J. Chem.* **2017**, *10*, S1409-S1421.
- [2] Rahman, N.; Azmi, S. N. H.; Wu, H. F. The importance of impurity analysis in pharmaceutical products: An integrated approach. *Accredit. Qual. Assur.* **2006**, *11* (1-2), 69-74.
- [3] Levine, D. P. Vancomycin: A History. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42* (Suppl 1), S5-12.
- [4] Moellering Jr, R. C. Vancomycin: a 50-year reassessment. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42* (Suppl 1), S3-4.
- [5] Rodriguez, C. A.; Agudelo, M.; Cataño, J. C.; Zuluaga, A. F.; Vesga, O. Potential therapeutic failure of generic vancomycin in a liver transplant patient with MRSA peritonitis and bacteremia. *J. Infect.* **2009**, *59* (4), 277-280.
- [6] Vesga, O.; Agudelo, M.; Salazar, B. E.; Rodriguez, C. A.; Zuluaga, A. F. Generic vancomycin products fail *in vivo* despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54* (8), 3271-3279.
- [7] Rodriguez, C. A.; Agudelo, M.; Zuluaga, A. F.; Vesga, O. Generic vancomycin enriches resistant subpopulations of *Staphylococcus aureus* after exposure in a neutropenic mouse thigh infection model. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56* (1), 243-247.
- [8] Jones, R. N.; Watters, A. A.; Flamm, R. K.; Sader, H. S. Comparative potencies of contemporary generic vancomycin lot: *In vitro* assay results from nine products and a reference reagent-grade sample. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2013**, *76* (2), 237-238.
- [9] Monnier, A.; Malbranche, C.; Fagnoni, P.; Serge Aho, L.; Guerard, P.; Sgro, C.; Guignard, M. H.; Croisier-Bertin, D.; Chavanet, P.; Chrétien, M. L.; Caillot, D.; Boulin, M. Generic vancomycin products: Analysis of serum concentrations in patients with acute myeloid leukemia. *Ann. Pharm. Françaises* **2014**, *72* (3), 178-183.
- [10] Sutton, J. D.; Mynatt, R. P.; Kaye, K. S.; Murray, K. P.; Rybak, M. J.; Pogue, J. M. Nephrotoxicity comparison of two commercially available generic vancomycin products. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59* (9), 5470-5474.
- [11] Nambiar, S.; Madurawe, R. D.; Zuk, S. M.; Khan, S. R.; Ellison, C. D.; Faustino, P. J.; Mans, D. J.; Trehy, M. L.; Hadwiger, M. E.; Boyne, M. T.; Biswas, K.; Cox, E. M. Product quality of parenteral vancomycin products in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56* (6), 2819-2823.
- [12] Hadwiger, M. E.; Sommers, C. D.; Mans, D. J.; Patel, V.; Boyne, M. T. Quality assessment of U.S. marketplace vancomycin for in-

- jection products using high-resolution liquid chromatography-mass spectrometry and potency assays. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56 (6), 2824-2830.
- [13] BRASIL. Ministério das Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alerta ANVISA sobre a vancomicina carta circular nº 06 - GFARM/NUVIG/ANVISA/MS http://www.saude.mt.gov.br/upload/controle-infeccoes/pasta3/alerta_anvisa_vancomicina.pdf (accessed Mar 12, 2015).
- [14] BRASIL. Ministério das Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Medicamentos Genéricos <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-genericos-registrados> (accessed Jun 3, 2016).
- [15] WHO. *How to Develop and Implement a National Drug Policy*, 2nd ed.; Organization, W. H., Ed.; Geneva, 2001.
- [16] Midha, K. K.; Shah, V. P.; Amidon, G.; Barends, D.; Dressman, J.; Hubbard, J.; Junginger, H.; Patnak, R.; Polli, J.; Stavchansky, S. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability draft. WHO - World Health Organization Organisation Mondiale De La Sante http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprp/p/QAS04_093Rev4_final.pdf (accessed Jan 25, 2017).
- [17] BRASIL. Lei Nº 9.787, De 10 De Fevereiro De 1999, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. <http://www.camara.gov.br/sileg/integras/642202.pdf> (accessed Dec 12, 2016).
- [18] BRASIL. Nota à imprensa: ANVISA contesta Fantástico e garante: genérico é seguro http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-contesta-fantastico-e-garante-generico-e-seguro/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR (accessed Feb 2, 2017).
- [19] Fonseca, E. M. da; Shadlen, K. C. Promoting and regulating generic medicines : Brazil in comparative perspective. *Rev. Panam. Salud Pública* 2017, 41, 1-6.
- [20] Bertoldi, A. D.; Arrais, P. S. D.; Tavares, N. U. L.; Ramos, L. R.; Luiza, V. L.; Mengue, S. S.; Dal-Pizzol, T. da S.; Farias, M. R.; Oliveira, M. A. Utilização de medicamentos genéricos na população brasileira: uma avaliação da PNAUM 2014. *Rev. Saude Publica* 2016, 50 (supl 2), 1-11.
- [21] BRASIL. Ministério das Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopéia Brasileira*, 5th ed.; Anvisa, Ed.; Brasília, 2010; Vol. 1.
- [22] The United States Pharmacopeia. *USP- UNITED STATES PHARMACOPOEIA NF 31*, 36th ed.; United States Pharmacopeia Convention, Ed.; Rockville, 2013.
- [23] BRITISH PHARMACOPOEIA. *BRITISH PHARMACOPOEIA CD-ROM, version 11.0*; TSO, T. S. O., Ed.; London, 2007.
- [24] Bailie, G. R.; Neal, D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.* 1988, 3, 376-386.
- [25] Darko, W.; Medicis, J. J.; Smith, A.; Guharoy, R.; Lehmann, D. E. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy* 2003, 23 (5), 643-650.
- [26] Elting, L. S.; Rubenstein, E. B.; Kurtin, D.; Rolston, K. V.; Fangtang, J.; Martin, C.; Raad, I.; Whimbey, E.; Manzullo, E.; Bodey, G. P. Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer* 1988, 83 (12), 2597-2607.
- [27] Rybak, M.; Lomaestro, B.; Rotschafer, J. C.; Moellering Jr, R.; Craig, W.; Billeter, M.; Dalovisio, J. R.; Levine, D. P. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am. J. Heal. Pharm.* 2009, 66 (1), 82-98.
- [28] Esmerino, L. A.; Pereira, A. V.; Adamowicz, T.; Borges, D. M.; Talacimon, E. A.; Schelesky, M. E. Método microbiológico para determinação da potência de antimicrobianos. *Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde* 2004, 10 (1), 53-60.

Anexo VII - Protocolo de controlo de qualidade analítico para apoiar os registos das concentrações plasmáticas da vancomicina

METODOLOGIA DE MONITORIZAÇÃO DA VANCOMICINA PROTOCOLO DO SERVIÇO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR

Agosto de 2016 Protocolo n°01

CONTROLE DE QUALIDADE ANALÍTICO

Procedimentos:

Nota: A tabela de registos deve ser preenchida por ordem cronológica de acontecimentos e TODOS os registos devem ser efetuados.

I. PROCEDIMENTO PARA O TÉCNICO

1. Efetuar curva de calibração

- a. Sempre que se inicia um novo lote de reagentes
- b. Sempre que os controladores não forem validados

1.1. Quando se faz uma curva de calibração, efetuar o seguinte registo na tabela indicada.

- c. Colocar a data em que efetua a calibração
- d. Na coluna Procedimento, colocar "Calibração" e lote dos reagentes
- e. Imprimir a tela do resultado da calibração.
- f. Na coluna Operador, colocar o nome do funcionário que realizou a calibração.

2. Efetuar controles

- a. Sempre antes do início da rotina das determinações programadas.

2.1. Quando se avalia um controle, efetuar o seguinte procedimento:

- d. Seguir a sequência: controlador baixo, médio e alto.
- e. Colocar a data em que efetua controle na tabela de registos.
- f. Na coluna Procedimento, colocar "Controle Alto", "Controle Médio" ou "Controle Baixo" conforme o caso.
- g. Na coluna Valor obtido, registar o valor obtido do controle.
- e. Na colina Operador, colocar o nome do funcionário que realizou a operação.

II. PROCEDIMENTO PARA O VALIDADOR

1. Validar os registos e procedimentos

- a. No final de cada mês, o validador deve validar a tabela de registos.
- b. Deve registar quantas determinações foram efetuadas entre cada calibração e cada controlador e registar na tabela.
- c. Na coluna validação, deve registar o nome do funcionário, assim como, a data em que efetuou a validação.

2. Validação geral

- a. A cada 3 meses, deve efetuar as fichas controle analítico e apresentar os resultados ao técnico, em reunião informal.

3. Incidências

- a. Se durante o procedimento de validação, detectar alguma incidência deve registar em observações.

FICHA DE CONTROLE DE QUALIDADE ANALÍTICA DA VANCOMICINA-VANC1

METODOLOGIA DE MONITORIZAÇÃO DA VANCOMICINA
PROTOCOLO DO SERVIÇO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR

Agosto de 2016 Protocolo n°01

Fármaco: VANCOMICINA (antibiótico glicopeptídico)

Amostra: plasma com heparina

Horário que deve ser coletada a amostra: 30 a 60 min antes da 4ª dose

Centrifugação: 3250 rpm

Necessidade de pré-tratamento: Não

Equipamento analisador: ARCHITECT _ Laboratório_ Abbott® I 2000

Tecnologia: CMIA (Imunoanálises de micropartículas quimioluminescentes)

Volume mínimo da amostra: 1ml

Tempo de resposta da determinação (de 1 amostra) :19min

Interferências dos ensaios:

Limite de sensibilidade: limite de quantificação: LoQ $\leq 3,0 \mu\text{g/mL}$

Valor do calibrador superior: CAL A 0,0 ug/ml, CAL B 5,0 ug/mL, CAL C 10 ug/mL, CAL D 25 ug/mL, CAL E 50 ug/mL, CAL F 100 ug/mL

Controles:

Diluição: Manual sugerida: ($>100 \mu\text{g/mL}$)1:2

Condições de conservação da amostra: temperatura ambiente (≤ 3 dias), 2-8°C (≤ 8 dias) -20°C ou temperatura inferior (≤ 3 meses)

FICHA DE CONTROLE DE QUALIDADE ANALÍTICA DA VANCOMICINA-VANC1