

## Caracterização do uso de vancomicina, posologia e indicadores clínicos de pacientes críticos neurocirúrgicos e politraumatizados

Characterization of vancomycin use, dosage and clinical indicators of critical neurosurgical and polytraumatized patients

Caracterización del uso de vancomicina, dosis e indicadores clínicos de pacientes críticos neuroquirúrgicos y politraumatizados

Giovanna Gabrielly Custódio Macêdo<sup>1</sup>, Thaís de Souza Maia<sup>1</sup>, Flávia Pessoa de Belmont Fônsca Cardoso<sup>2</sup>, Mariana Albernaz Pinheiro de Carvalho<sup>3</sup>, Cynthia Angélica Ramos de Oliveira Dourado<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever as características de utilização da vancomicina, posologia e indicadores clínicos de pacientes críticos neurocirúrgicos e politraumatizados. **Métodos:** Estudo transversal prospectivo, não-controlado e com abordagem quantitativa, realizado entre fevereiro e julho de 2021. Foram incluídos 36 pacientes. O instrumento de coleta abordou variáveis sociodemográficas, de caracterização do uso do fármaco e indicadores clínicos. A análise das variáveis ocorreu por estatística descritiva, precedida por teste de verificação da normalidade dos dados. **Resultados:** Houve ocorrência de frágil assistência antimicrobiana no geral, dado o curto período de tempo para início do fármaco, ausência de culturas que justificassem a sua prescrição, aplicação antimicrobiana empírica e frequentes níveis subterapêuticos da droga. Observa-se ainda uma variabilidade dos valores séricos de vancomicina especialmente em função da depuração de Creatinina (CR) e Taxa de Filtração Glomerular (TFG). **Conclusão:** A insegurança terapêutica instituída incide sobre a necessidade de parametrização farmacoterapêutica e de vigilância infecciosa, considerando a criticidade do perfil de pacientes do estudo.

**Palavras-chave:** Vancomicina, Neurocirurgia, Traumatismo múltiplo, Unidade de terapia intensiva, Antibacterianos.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the characteristics of vancomycin use, dosage and clinical indicators in critically ill neurosurgical and polytraumatized patients. **Methods:** A prospective, uncontrolled cross-sectional study with a quantitative approach, carried out between February and July 2021. Thirty-six patients were included. The collection instrument addressed sociodemographic variables, characterization of drug use and clinical indicators. The analysis of variables was performed using descriptive statistics, preceded by a test to verify the normality of the data. **Results:** There was an occurrence of poor antimicrobial assistance in general, given the short period of time to start the drug, lack of cultures to justify its prescription, empirical antimicrobial application and frequent subtherapeutic levels of the drug. A variability in serum vancomycin values is also observed, especially as a function of Creatinine (CR) and Glomerular Filtration Rate (GFR) clearance. **Conclusion:** The established therapeutic insecurity focuses on the need for pharmacotherapeutic parameterization and infectious surveillance, considering the criticality of the profile of patients in the study.

**Keywords:** Vancomycin, Neurosurgery, Multiple trauma, Intensive care unit, Antibacterials.

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir las características del uso, dosis e indicadores clínicos de vancomicina en pacientes neuroquirúrgicos y politraumatizados críticamente enfermos. **Métodos:** Estudio transversal prospectivo, no controlado, con abordaje cuantitativo, realizado entre febrero y julio de 2021. Se incluyeron 36 pacientes. El instrumento de recolección abordó variables sociodemográficas, caracterización del consumo de drogas e indicadores clínicos. El análisis de las variables se realizó mediante estadística descriptiva, precedida de una prueba para verificar la normalidad de los datos. **Resultados:** Hubo ocurrencia de pobre asistencia

<sup>1</sup> Universidade de Pernambuco, Recife - PE.

<sup>2</sup> Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa - PB.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Campina Grande, Cuité - PB.

antimicrobiana em geral, dado o curto tempo de início do fármaco, falta de cultivos que justifiquem sua prescrição, aplicação empírica do antimicrobiano e frequentes níveis subterapêuticos do fármaco. Também se observa uma variabilidade nos valores de vancomicina sérica, especialmente em função do aclaramento de creatinina (RC) e Tasa de Filtração Glomerular (TFG). **Conclusión:** A inseguridad terapéutica establecida se centra en la necesidad de parametrización farmacoterapéutica y vigilancia infecciosa, considerando la criticidad del perfil de los pacientes en estudio.

**Palabras clave:** Vancomicina, Neurocirugía, Trauma múltiple, Unidad de terapia intensiva, Antibacterianos.

## INTRODUÇÃO

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico com difundida utilização em casos de bacteremia, infecções graves de pele e partes moles, urinárias, intra-abdominais, pneumonias, meningites, endocardites e osteomielites causadas, principalmente, por bactérias gram-positivas, sobretudo o *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (RYBAK MJ, et al., 2020).

Devido a características como a gravidade dos pacientes, período prolongado de internação, antibioticoterapia variada e de longo prazo e realização de inúmeros procedimentos invasivos, esse fármaco dispõe de ampla utilização em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (ZAHA DC, et al., 2019).

Dentre os pacientes críticos que apresentam frequente utilização de vancomicina, os neurocirúrgicos e politraumatizados se destacam. Cerca de 1 a 8% dos indivíduos submetidos a neurocirurgias evoluem com infecções de sítio cirúrgico, nas quais cepas de *Staphylococcus aureus* representam 28,6% dessas ocorrências e a vancomicina está instituída como estratégia terapêutica em 26,6% dos casos (TAUFFER J, et al., 2021; CARLOS ALNS, et al., 2020).

As vítimas de politraumas, por sua vez, apresentam lesões ósseas, de partes moles e necessidade de múltiplas intervenções cirúrgicas que também se beneficiam do uso de vancomicina, especialmente em virtude dessas condições apresentarem alta possibilidade de desenvolvimento de processos infecciosos por bactérias gram-positivas (KUREBAYASHI L, et al., 2019).

Além dessa perspectiva, esses grupos de pacientes críticos apresentam ainda fatores que incidem sobre a variabilidade do fármaco e, conseqüentemente, possibilidade de exposição contínua a concentrações fora do intervalo terapêutico e falha antimicrobiana. Apesar disso, um baixo quantitativo de estudos que abordam a aplicabilidade da vancomicina inclui especificamente esses perfis clínicos.

Dessa maneira, ao considerar a criticidade de pacientes submetidos a neurocirurgias e vítimas de politrauma, como também a vasta associação de vancomicina a esses quadros, a pesquisa se baseou na questão norteadora “Como se caracterizam o padrão de uso da vancomicina, posologia e indicadores clínicos de pacientes críticos neurocirúrgicos e politraumatizados?”

Assim, o presente estudo teve como objetivo descrever as características de utilização da vancomicina, posologia e indicadores clínicos de pacientes críticos neurocirúrgicos e politraumatizados.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal prospectivo, não-controlado e com abordagem quantitativa, realizado em um hospital terciário referência em emergências traumáticas e neurocirurgia de Recife, Pernambuco, durante os meses de fevereiro a julho de 2021 nas unidades de terapia intensiva geral da instituição.

Durante esse período foram incluídos os pacientes de perfil neurocirúrgico e politraumatizado, com idades maiores ou iguais a 18 anos, em uso de vancomicina e que apresentaram dosagem da droga uma hora antes da 4ª ou 5ª dose, conforme protocolo institucional de vancocinemia. Dessa maneira, a amostra incluiu 36 pacientes por meio de amostragem não-probabilística intencional.

A inclusão de perfis neurocirúrgicos englobou ressecções de lesões expansivas intracranianas, drenagens de hematomas cerebrais, craniectomias descompressivas e instalação de derivações ventriculares externas. As vítimas de politraumas, por sua vez, apresentaram traumas associados a acidentes automobilísticos.

Os critérios de exclusão englobaram pacientes em terapia dialítica, protocolo de morte encefálica, indisponibilidade de dados pertinentes à coleta, em segunda utilização de vancomicina, fora do período de tempo exigido para a coleta da vancocinemia e com vancomicina suspensa antes da coleta, totalizando 38 exclusões. Destaca-se que o protocolo institucional de vancocinemia, que mensura os valores séricos da droga, recomenda concentrações de vale do fármaco entre 15 e 20  $\mu\text{m}/\text{mL}$  para manutenção da sua janela terapêutica.

A coleta de dados foi realizada através do prontuário físico do paciente e do sistema de informações da instituição. O instrumento de coleta de dados teve elaboração própria, foi baseado em diretrizes internacionais de utilização da droga e publicações de pesquisas anteriores, e incluiu variáveis sociodemográficas, relacionadas ao uso do fármaco e aos indicadores clínicos dos participantes. Ressalta-se que um teste piloto foi aplicado durante o mês de dezembro de 2020 e incluiu 13 participantes.

As variáveis sociodemográficas incluíram idade e sexo, enquanto as de emprego da vancomicina foram: dias de internação no hospital até o início da vancomicina, dias de internação na unidade de terapia intensiva até o início da vancomicina, presença e tipo de comorbidade, posologia da vancomicina, motivo para o início da vancomicina, microrganismo isolado para o início da vancomicina, antimicrobianos utilizados antes da vancomicina e antimicrobianos associados.

As variáveis que abordaram os indicadores clínicos dos participantes, por sua vez, incluíram: creatinina (CR), Balanço Hídrico (BH), Taxa de Filtração Glomerular (TFG), Débito Urinário (DU), escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), presença de choque, presença de Insuficiência Respiratória Aguda (IRpA), peso estimado e vancocinemia.

Ressalta-se que as variáveis de função renal foram acompanhadas durante o período de início do antimicrobiano até a coleta da vancocinemia para análise de comportante, totalizando três mensurações (dia de início da vancomicina, após 24h e após 48h). A fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD/EPI) foi empregada para a TFG por apresentar maior acurácia e precisão em indivíduos adultos (FONSECA GS, et al., 2021).

A presença de choque foi descrita a partir do uso de drogas vasoativas, enquanto a presença de IRpA ocorreu diante da necessidade clínica de assistência ventilatória mecânica,  $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ ,  $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$ ,  $\text{SpO}_2 < 90\%$  e/ou  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$  em respiração espontânea. O cálculo de peso estimado foi coletado a partir da ficha de acompanhamento nutricional.

A distribuição dos indicadores clínicos de acordo com os valores de vancocinemia abordou as variáveis de função renal a partir dos seguintes critérios: I) CR –  $< 0,6 \text{ mg/dL}$ ,  $0,6 \text{ a } < 1,3 \text{ mg/dL}$  e  $> 1,3 \text{ mg/dL}$  (MALTA DC, et al., 2019); II) BH – intervalos entre os percentis 25, 50 e 75; III) TFG –  $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  e  $> 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (FONSECA GS, et al., 2021); IV) DU – intervalos entre os percentis 25, 50 e 75.

Os valores de vancocinemia, por sua vez, foram categorizados através dos limites terapêuticos adotados na instituição, ou seja, subterapêuticos (abaixo de  $15 \mu\text{m}/\text{mL}$ ), terapêuticos (entre 15 e  $20 \mu\text{m}/\text{mL}$ ) e supraterapêuticos (acima de  $20 \mu\text{m}/\text{mL}$ ).

Os dados obtidos foram agrupados em planilha do programa Microsoft Office Excel 2016 e importados para o software Statistical Package for the Social Sciences versão 20 for Windows. A análise das variáveis ocorreu por meio de estatística descritiva, com medidas de média, desvio padrão, mediana e quartis para variáveis quantitativas e medidas de frequência absoluta e relativa para dados categóricos. As medidas das variáveis quantitativas foram precedidas pelo teste de Shapiro-Wilk para verificação da normalidade dos dados. Os percentis foram aplicados para categorizar dados quantitativos e viabilizar o cálculo de distribuição em tabela de referência cruzada.

A pesquisa seguiu os princípios éticos regidos por meio da Resolução no 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, de modo que o projeto foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital de ensino cenário do estudo, sendo aprovado conforme parecer no 4.594.210, CAAE 38670120.4.0000.5198, em 16 de março de 2021.

## RESULTADOS

A amostra incluiu 36 participantes, dos quais a maioria, que correspondeu a 22 pacientes, apresentaram perfil neurocirúrgico (61%) e eram do sexo masculino (61%), como também 25 não possuíam comorbidades descritas em prontuário (69,4%). Dos participantes com comorbidades, 8 (22,2%) eram portadores de hipertensão arterial, 2 (5,6%) de diabetes mellitus e 2 (5,6%) de síndrome da imunodeficiência humana e/ou hepatites virais. A média de idade foi de  $43,83 \pm 17,35$  anos.

O período médio de internação na instituição hospitalar até o início da vancomicina foi  $9,25 \pm 5,06$  dias. O tempo de internação nas unidades de terapia intensiva até o início da vancomicina, por sua vez, obteve uma mediana de 5 dias, com quartis de 2,25, 5 e 8 dias.

**Tabela 1** - Caracterização da posologia da vancomicina (n=36).

Variáveis	N	f (%)
<b>Tempo de infusão</b>		
Sem descrição	1	2,8
1 hora	1	2,8
2 horas	34	94,4
<b>Dose</b>		
1 grama	36	100
<b>Intervalo de administração</b>		
12 horas	36	100
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

Fonte: Macêdo GGC, et al., 2022.

De acordo com a **Tabela 1**, o tempo de infusão foi em sua grande maioria de duas horas representando 94,4% (34), enquanto as posologias caracterizadas com 1 hora e sem descrição apresentaram a mesma quantidade uma da outra com 2,8% (1). Já quando se trata da dose, não houve discrepância, 100% com 1 grama, assim como o intervalo de administração que apresentou 12 horas em 100% dos casos.

**Tabela 2** - Indicações infecciosas e microrganismos isolados para início da vancomicina (n=36).

Variáveis	N	f (%)
<b>Indicação para início da vancomicina</b>		
Sem descrição	15	41,7
Infecção do trato respiratório	13	36,1
Infecção de corrente sanguínea	3	8,3
Infecção de sistema nervoso central em pós-operatório	2	5,6
Infecção de partes moles	2	5,6
Infecção de trato urinário	1	2,8
<b>Microrganismo isolado</b>		
Sem cultura específica	34	94,4
<i>Staphylococcus cohnii</i>	1	2,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	2,8
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

Fonte: Macêdo GGC, et al., 2022.

É possível observar na **Tabela 2** que quando se trata da indicação para o início da vancomicina a maioria dos casos com 41,7% (15) apresentam-se sem descrição, porém os casos de infecção do trato respiratório apresentam um número de casos semelhante com 36,1% (13), observa-se também três casos de infecção de corrente sanguínea, dois casos de infecção de sistema nervoso central em pós-operatório, dois casos de infecção de partes moles e apenas um de infecção de trato urinário. Já sobre o microrganismo isolado, 94,4% (34) sem cultura específica, sendo apenas 1 *Staphylococcus cohnii* e 1 *Staphylococcus haemolyticus*.

**Tabela 3** - Antimicrobianos utilizados antes do início da vancomicina e antimicrobianos associados à vancomicina (n=36).

Variáveis	N	f (%)
<b>Antimicrobianos usados antes da vancomicina*</b>		
Piperacilina + tazobactam sódicos	17	25,7
Ceftriaxona	12	18,1
Meropenem	8	12,1
Cefalotina	6	9,0
Cefazolina	4	6,0
Clindamicina	4	6,0
Aciclovir	3	4,5
Amicacina	1	1,5
Cefepime	1	1,5
Sulfadiazina	1	1,5
Pirimetamina	1	1,5
Gentamicina	1	1,5
Azitromicina	1	1,5
<b>Antimicrobianos associados à vancomicina*</b>		
Meropenem	17	42,5
Piperacilina + tazobactam sódicos	13	32,5
Ceftriaxona	2	5,0
Aciclovir	2	5,0
Amicacina	1	2,5
Cefepime	1	2,5
Sulfadiazina	1	2,5
Pirimetamina	1	2,5

**Legenda:** \*O valor de n não corresponde ao da pesquisa em virtude da utilização de diversos esquemas de antimicrobianos por cada paciente. Ressalta-se que a vancomicina foi utilizada de maneira isolada em dois casos. **Fonte:** Macêdo GGC, et al., 2022.

Pode-se destacar na **Tabela 3** que dentre os antimicrobianos usados antes da vancomicina, houve uma maior prevalência do Piperacilina + tazobactam sódicos com 25,7% (17), do Ceftriaxona com 18,1% (12) e do Meropenem com 12,1% (8), seguido por outros 10 antimicrobianos, nenhum com mais de 9%. Já quando se trata dos antimicrobianos associados à vancomicina, o Meropenem destacou-se com a maior porcentagem, apresentando 42,5% (17), seguido do Piperacilina + tazobactam sódicos com 32,5% (13), houveram outros 6 antimicrobianos, nenhum apresentou mais de 5%.

**Tabela 4** - Distribuição de CR e do BH de acordo com os valores de vancocinemia. (n=36)

Variáveis	Valores de vancocinemia					
	Subterapêuticos		Terapêuticos		Supraterapêuticos	
	N	f (%)	N	f (%)	N	f (%)
<b>CR inicial</b>						
<0,6 mg/dL	14	38,9	2	5,6	4	11,1
0,6 a 1,3 mg/dL	9	25	1	2,8	4	11,1
>1,3 mg/dL	1	2,8	0	0	1	2,8
<b>CR 24h</b>						
<0,6 mg/dL	15	41,7	2	5,6	4	11,1
0,6 a 1,3 mg/dL	8	22,2	0	0	4	11,1
>1,3 mg/dL	1	2,8	1	2,8	1	2,8
<b>CR 48h</b>						
<0,6 mg/dL	12	33,3	2	5,6	4	11,1
0,6 a 1,3 mg/dL	10	27,8	0	0	4	11,1
>1,3 mg/dL	2	5,6	1	2,8	1	2,8
<b>Total</b>	36	100	36	100	36	100
<b>BH inicial</b>						
≤891,5ml	7	19,4	0	0	2	5,6
891,6 a 2474,4ml	13	36,1	2	5,6	3	8,3
≥2474,5ml	4	11,1	1	2,8	4	11,1

Variáveis	Valores de vancocinemia					
	Subterapêuticos		Terapêuticos		Supraterapêuticos	
	N	f (%)	N	f (%)	N	f (%)
<b>BH 24h</b>						
≤413,5ml	6	16,7	1	2,8	2	5,6
413,6 a 1853,24ml	12	33,3	1	2,8	5	13,9
≥1853,25ml	6	16,7	1	2,8	2	5,6
<b>BH 48h</b>						
≤291,5ml	7	19,4	1	2,8	1	2,8
291,6 a 2012,24ml	11	30,6	2	5,6	5	13,9
≥2012,25	6	16,7	0	0	3	8,3
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>	<b>36</b>	<b>100</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

**Legenda:** \* Destaca-se que os percentis do BH para o dia de início da vancomicina foram 891,5ml, 1340ml e 2474,5ml; 413,5ml, 1315,5ml e 1853,25ml após 24h de início; e 291,5ml, 1156ml e 2012,25ml após 48h de início. **Fonte:** Macêdo GGC, et al., 2022.

A **Tabela 4** aponta que a maior parte dos valores subterapêuticos de vancomicina se concentraram em faixas de CR <0,6mg/dl nas três medições (inicial, após 24h e após 48h) de maneira similar, a concentração de valores subterapêuticos da droga apresentaram-se mais frequentes entre percentis medianos de BH nas três medições.

**Tabela 5** - Distribuição da TFG de acordo com os valores de vancocinemia. (n=36)

Variáveis	Valores de vancocinemia					
	Subterapêuticos		Terapêuticos		Supraterapêuticos	
	N	f (%)	N	f (%)	N	f (%)
<b>TFG inicial</b>						
<90ml/min/1,73m <sup>2</sup>	4	11,1	1	2,8	1	2,8
>90ml/min/1,73m <sup>2</sup>	20	55,6	2	5,6	8	22,2
<b>TFG 24h</b>						
<90ml/min/1,73m <sup>2</sup>	3	8,3	1	2,8	2	5,6
>90ml/min/1,73m <sup>2</sup>	21	58,3	2	5,6	7	19,4
<b>TFG 48h</b>						
<90ml/min/1,73m <sup>2</sup>	3	8,3	1	2,8	1	2,8
>90ml/min/1,73m <sup>2</sup>	21	58,3	2	5,6	8	22,2
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>	<b>36</b>	<b>100</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

**Fonte:** Macêdo GGC, et al., 2022.

Como é possível observar, os dados da **Tabela 5**, por sua vez, convergem para uma concentração de valores abaixo da faixa terapêutica da droga em TGF >90ml/min/1,73m<sup>2</sup> nos três momentos de análise. Além disso, os dados acerca dos indicadores clínicos apontam a variabilidade dos valores séricos de vancomicina a partir de variáveis de função renal, especialmente em relação a depuração de CR e da TFG.

**Tabela 6** - Distribuição do DU de acordo com os valores de vancocinemia. (n=36)

Variáveis	Valores de vancocinemia					
	Subterapêuticos		Terapêuticos		Supraterapêuticos	
	N	f (%)	N	f (%)	N	f (%)
<b>DU inicial</b>						
≤1412,5ml	5	13,9	2	5,6	2	5,6
1412,6 a 2686,4ml	12	33,3	1	2,8	5	13,9
≥2686,5ml	7	19,4	0	0	2	5,6
<b>DU 24h</b>						
≤1850ml	6	16,7	2	5,6	2	5,6
1851 a 2599ml	11	30,6	0	0	5	13,9
≥2600	7	19,4	1	2,8	2	5,6
<b>DU 48h</b>						
≤1585ml	5	13,9	2	5,6	2	5,6
1586 a 2584ml	12	33,3	0	0	6	16,7
≥2585	7	19,4	1	2,8	1	2,8
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>	<b>36</b>	<b>100</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

**Fonte:** Macêdo GGC, et al., 2022.

De acordo com a **Tabela 6**, assim como os dados relativos ao BH, as maiores frequências de valores subterapêuticos de vancomicina estiveram presentes entre os percentis medianos do DU nas três medições. No entanto, o maior percentil de DU também demonstrou consideráveis concentrações abaixo da sua faixa terapêutica. Os percentis do DU para o dia de início da vancomicina foram 1412,5ml, 2025ml e 2686,5ml; 1850ml, 2225ml e 2600ml após 24h; e 1585ml, 2025ml e 2585ml após 48h.

A maior parte dos participantes, que correspondeu a 32 (88,9%), não apresentaram uso de drogas vasoativas durante o uso da vancomicina. No entanto, 28 (77,9%) estavam em quadros de insuficiência respiratória. O peso estimado, por sua vez, apresentou uma média de 72,4kg  $\pm$  14,5kg. O escore SOFA obteve mediana de 3,5, com quartis de 2,0 e 6,0.

De maneira geral, apenas três pacientes obtiveram resultados de vancocinemia entre os valores desejados para a terapêutica, que se concentram no intervalo de 15 a 20  $\mu$ m/mL, correspondendo a 8,3%, enquanto 24 (66,7%) participantes apresentaram valores subterapêuticos e 9 (25%) denotaram valores supraterapêuticos da droga.

Os resultados da pesquisa demonstraram a ocorrência de uma frágil assistência antimicrobiana no geral, sobretudo na relação entre identificação do foco infeccioso, instituição de terapêutica farmacológica precisa e valores elevados do escore SOFA. De maneira semelhante, a aplicabilidade da vancomicina mostrou incoerências frente a necessidade de segurança farmacológica, principalmente acerca do curto período de tempo para o seu início, ausência de culturas que justificassem a sua prescrição e seus frequentes níveis subterapêuticos.

## DISCUSSÃO

Os resultados da pesquisa demonstraram um perfil de pacientes neurocirúrgicos adultos jovens, do sexo masculino e com baixa prevalência de comorbidades. Apesar desse cenário apresentar maior frequência em situações de politrauma, dados obtidos em pesquisas anteriores apontam prevalência de internações por causas externas em indivíduos em faixa etária jovem nos últimos anos, destacando-se a associação das causas externas com o trauma cranioencefálico e a necessidade de cirurgias neurológicas (NASCIMENTO S, et al., 2020).

Estudos apontam que o tempo de hospitalização geral e de internação em unidades de terapia intensiva se relacionam diretamente ao risco de colonização por microrganismos multirresistentes, que representam as maiores incidências em setores críticos, e desenvolvimento de infecções relacionadas à assistência à saúde, embora os resultados dessa pesquisa demonstrem pequenos períodos para início da vancomicina nas duas situações, considerando, sobretudo, a sua indicação precisa para cepas resistentes de *Staphylococcus* (HESPANHOL LAB, et al., 2019; GUO T, et al., 2019).

Observa-se que a posologia da vancomicina apresentou variabilidade no tempo de infusão em dois casos, apesar das recomendações americanas adotadas pela instituição hospitalar, que de acordo com estudos sugerem tempo de infusão de duas horas em virtude do risco de síndrome do homem vermelho e possível anafilaxia associados ao medicamento (LIU C, et al., 2011).

Além disso, estudos demonstram que posologias padrões de vancomicina, como a seguida na instituição de pesquisa, resultam mais frequentemente em baixos níveis séricos da droga em indivíduos obesos, em virtude de fatores como maiores volumes de distribuição e excreção renal, de maneira a incidir sobre possíveis falhas terapêuticas nesse grupo, embora os achados da pesquisa demonstrem valores medianos de peso estimado (OBARA VY, et al., 2016; TAFELSKI S, et al., 2015).

A análise dos sítios infecciosos associados ao uso da vancomicina apontou alta frequência de ausência de descrição clínica que subsidiasse o início do medicamento, sugerindo a ocorrência de fragilidades assistenciais no acompanhamento dos quadros infecciosos e na continuidade terapêutica dos pacientes. Esse cenário incide sobre crescentes taxas de resistência antimicrobiana relacionada ao uso inefetivo e excessivo de agentes antimicrobianos nas unidades de terapia intensiva (BAKKE V, et al., 2017).

Em outra perspectiva, consoante aos dados de outros estudos em unidades de terapia intensiva, as infecções do trato respiratório, sobretudo as pneumonias associadas à ventilação mecânica, e as infecções de corrente sanguínea foram as mais frequentes. Os resultados, no entanto, divergiram acerca das ocorrências de infecções do sistema nervoso central em pós-operatório e infecção de partes moles, que decorreram do perfil de pacientes dessa pesquisa, enquanto a infecção de trato urinário apresentou frequências mais altas em estudos que abordam perfis clínicos gerais (HESPANHOL LAB, et al., 2019; CARDOSO FRG, et al., 2021).

A ausência de culturas positivas para os microrganismos cobertos por meio da vancomicina aponta a utilização de estratégias terapêuticas empíricas e sem sustentação em variáveis microbiológicas. A prescrição de antimicrobianos baseada apenas em achados clínicos, apesar de constituir uma prática frequente nas unidades de terapia intensiva e de ter sido empregada na maioria dos casos da pesquisa, aumenta a possibilidade de resistência antimicrobiana, além de predispor os pacientes aos eventos adversos relacionados ao processo de utilização do fármaco, como a lesão renal aguda associada ao uso de vancomicina (MOTA FS, et al., 2018).

O perfil terapêutico antimicrobiano utilizado antes da vancomicina apresenta considerável variabilidade a partir do emprego de diversas classes, sobretudo das penicilinas, carbapenêmicos e cefalosporinas. Além disso, apesar do uso de vancomicina exigir condições infecciosas específicas, destaca-se a ocorrência de casos em que a droga esteve na primeira escolha terapêutica sem a existência de culturas positivas que a justificasse. Esse cenário sugere a possibilidade de não seguimento de protocolos institucionais para a prescrição de fármacos antibióticos que estejam baseados nas características de delineamento clínico dos pacientes e no perfil microbiológico padrão da instituição.

Dessa maneira, embora a aplicação empírica inicial de antimicrobianos de amplo espectro se associe à diminuição da mortalidade em unidades de terapia intensiva, a longo prazo incidem sobre os riscos de multirresistência microbiana, toxicidade e interações medicamentosas (KISAT M e ZARZUR B, 2022).

A frequente associação de meropenem e piperacilina e tazobactam sódicos à vancomicina também ratifica os achados anteriores de que a prescrição de antibióticos no setor se baseia em estratégias que objetivam atingir um amplo espectro microbiano ainda que na ausência de culturas positivas. No entanto, a associação de antimicrobianos de modo empírico para potencialização terapêutica é preconizada apenas em quadros sépticos e com descalonamento após os resultados microbiológicos (KISAT M e ZARZUR B, 2022).

Pesquisas nacionais apontam frequências significativas de resistência bacteriana nos principais antibióticos descritos nos resultados desse estudo, com destaque para as cefalosporinas de segunda geração (57,9%), penicilinas (56,2%), cefalosporinas de terceira geração (51,9%), carbapenêmicos (46,1%) e cefalosporinas de quarta geração (43%) diante de bacilos gram-negativos isolados em unidades de terapia intensiva. O meropenem, especificamente, apresentou resistência variável de 82,8% a 85% (MOTA FS, et al., 2018; TIAN L, et al., 2022).

Diversos estudos apontam que variáveis relacionadas ao estado renal incidem diretamente nos valores séricos de vancomicina, especialmente em virtude de incrementarem ou estagnarem a depuração renal da droga. De maneira geral, pacientes com perfis clínicos que evoluem com baixas TFG apresentam concentrações supratherapêuticas desse fármaco, apontando a relação entre aumento da TFG e diminuição da ocorrência de concentrações supratherapêuticas (QIAN X, et al., 2017).

Os resultados obtidos no estudo, nesse sentido, convergem com os dados acima, visto que pacientes que obtiveram TFG >90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> apresentaram, frequentemente, concentrações subterapêuticas de vancomicina.

Nessa conjuntura, os baixos resultados da vancocinemia corroboram dados de um estudo internacional em que pacientes neurocirúrgicos apresentaram valores subterapêuticos da droga em virtude de sua alta depuração, de modo que esse quadro estaria relacionado ao DU aumentado decorrente do uso de medicamentos diuréticos, inotrópicos e dos fluidos de reanimação volumétrica durante o tratamento ativo da manutenção da pressão de perfusão cerebral (WU FLL, et al., 2015).



Além disso, indivíduos que necessitam de controle ativo e contínuo da pressão de perfusão cerebral, como pacientes com lesões cerebrais traumáticas, apresentam depuração renal aumentada ainda após a descontinuação das terapêuticas de controle volumétrico intravascular (WU FLL, et al., 2015).

Indivíduos vítimas de trauma, por sua vez, demonstraram correlação negativa significativa entre a depuração de CR e as concentrações séricas mínimas de vancomicina, de modo que maiores valores de depuração de creatinina se associaram a valores subterapêuticos da droga por representarem indiretamente a sua taxa de excreção renal (BAKKE V, et al., 2017). De maneira associada, a maioria dos participantes que obtiveram valores de CR <0,6mg/dL apresentaram valores subterapêuticos de vancomicina, sugerindo que a depuração de CR acompanha a depuração da droga.

Enfatiza-se que a variabilidade dos valores da vancomicina nesses grupos incide sobre a possibilidade de redução gradual da atividade do fármaco e conseqüente falha terapêutica associada ao aparecimento de cepas com suscetibilidade diminuída a esse antibiótico, quadro que tende a resultar em piores desfechos clínicos, prolongar o tempo de hospitalização e aumentar a morbimortalidade em um perfil de pacientes sob condições clínicas (LIU C, et al., 2011).

Embora valores subterapêuticos da droga tenham se concentrado nos intervalos do percentil 50 do BH, que equivalem a mediana, a variabilidade dos limites da variável denota ausência de valor estatístico desse resultado, cenário semelhante ao da análise da vancocinemia conforme o DU.

Os resultados obtidos no escore SOFA apontam que a maioria dos pacientes estavam em quadros de disfunção orgânica, dado que valores acima de 2 se relacionam progressivamente a maiores mortalidades (VINCENT JL, et al., 1996).

Pacientes sépticos geralmente necessitam de dosagens de ataque e de manutenção mais altas de vancomicina para obterem concentrações adequadas da droga, devido à síndrome do extravasamento capilar secundária à liberação de endotoxinas por microrganismos, que resulta em aumento do volume de distribuição de drogas hidrofílicas, como a vancomicina. Estima-se ainda que esses pacientes tenham a excreção renal de vancomicina dez vezes maior que o normal (OBARA VY, et al., 2016).

Os resultados, de maneira geral, incidem sobre a necessidade de a equipe interprofissional em terapia intensiva implementar efetivamente a cultura de segurança do paciente em farmacovigilância, com destaque para a atuação dos profissionais de Enfermagem, dado seu exercício profissional diretamente relacionado ao processo de preparo, administração de medicamentos e vigilância à beira leito.

## CONCLUSÃO

Os dados obtidos contribuem para suscitar a ocorrência de cenários de insegurança farmacológica e antimicrobiana em terapia intensiva, apontando a necessidade de implantação institucional de processos que fomentem a cultura de segurança do paciente diante do uso de medicamentos, como também de parametrização farmacoterapêutica e de vigilância infecciosa, considerando a criticidade do perfil de pacientes. O estudo apresentou limitações que se relacionaram à grande perda amostral, incidindo em baixa generalização dos dados e ausência de significância estatística. Apesar do delineamento da pesquisa abordar um objeto de estudo de grande especificidade, destaca-se a necessidade de pesquisas com tamanhos amostrais mais robustos.

---

## REFERÊNCIAS

1. BAKKE V, et al. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017; 61(6):627-635.
2. CARDOSO FRG, et al. Profile of patients presenting hospital-acquired infection at intensive care units of public hospitals. *Rev Epidemiol Controle Infecç*, 2021; 10(4):1-7.
3. CARLOS ALNS, et al. Incidência de infecções de sítio cirúrgico em neurocirurgias em pacientes oncológicos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2020; 12(10): e3966.

4. FONSECA GS, et al. Desempenho das equações baseadas em creatinina para estimativa da taxa de filtração glomerular comparadas à depuração da creatinina endógena. *Braz. J. Nephrol*, 2021.
5. GUO T, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models of vancomycin in large cohorts of intensive care unit patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019; 63: e02543-18.
6. HESPANHOL LAB, et al. Infecção relacionada à Assistência à Saúde em Unidade de Terapia Intensiva Adulto. *Enferm Glob*, 2019; 53(1): 229-241.
7. KISAT M, ZARZUR B. Antibiotic Therapy in the Intensive Care Unit. *Surgical Clinics of North America*, 2022; 102: 159-167,
8. KUREBAYASHI L, et al. Clinical evaluation of patients with Vancomycin spacer retained for more than 12 months. *Acta Ortop Bras*, 2019; 27(1): 55-8.
9. LIU C, et al. Diretrizes Práticas da Infectious Diseases Society of America para o Tratamento de Infecções por *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina em Adultos e Crianças. *Infectious Diseases Society of America*, 2011; e18-e55.
10. MALTA DC, et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*, 2019; 22(suppl 02): e190010.
11. MOTA FS, et al. Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. *RBAC*, 2018; 50(3): 270-7.
12. NASCIMENTO S, et al. Perfil epidemiológico de pacientes adultos com traumatismo cranioencefálico grave na rede SUS do Distrito Federal: um estudo retrospectivo. *Rev Bras Neurol*, 2020; 56(4): 5-10.
13. OBARA VY, et al. 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): 380-386.
14. QIAN X, et al. Evaluation on variability and safety of serum trough concentrations of vancomycin in patients admitted to intensive care unit. *Int J Infect Dis*, 2017; 60: 17-22.
15. RYBAK MJ, et al. Executive Summary: Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review of the American Society of Health System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2020; 9: 281-284.
16. TAFELSKI S, 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; (4): 355-63.
17. TAUFFER J, et al. Caracterização das infecções de sítio cirúrgico em pacientes submetidos à neurocirurgia em um hospital público entre 2017 a 2019. *Vigil sanit debate*, 2021; 9(2): 104-110.
18. TIAN L, et al. Direct detection of antibiotic resistance in chinese helicobacter pylori clinical isolates by sequencing-based approach. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022; 6436256.
19. VINCENT JL, et al. The SOFA (Sepsis.related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*, 1996; 22(7): 707-10.
20. WU FLL, 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(5): 609-618.
21. ZAHA DC, et al. Recent Advances in Investigation, Prevention, and Management of Healthcare-Associated Infections (HAIs): Resistant Multidrug Strain Colonization and Its Risk Factors in an Intensive Care Unit of a University Hospital. *BioMed Res Int*, 2019; 2510875: 1-9.