



Vancomicina: monitoramento sérico em pacientes internados na UTI de um hospital universitário do Amazonas

Vancomycin: serum monitoring in hospitalized patients in the ICU of a university hospital of Amazonas

Vancomicina: monitorización sérica en pacientes ingresados en la UCI de un hospital universitario de Amazonas

Elizianne Andrade Burton¹, Mírian Brasil Magalhaes de Oliveira², Rebeka Caribé Badin².

RESUMO

Objetivo: Avaliar o emprego da vancomicina no tratamento de infecções em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e verificar a adequação da faixa terapêutica após o monitoramento. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e unicêntrico, realizado em um hospital de alta complexidade da Região Norte, no período de janeiro a junho de 2022. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos e em uso de vancomicina oral e/ou profilática. **Resultados:** Ao total foram incluídos vinte pacientes, com média de idade de $48,8 \pm 19,07$ anos. Houve predomínio do sexo masculino (55%), as principais comorbidades foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) (45%) e neoplasias. Foram realizadas 29 vancocinemas ao todo, das quais 58,6% obtiveram dose subterapêutica, em contraponto, nos pacientes que evoluíram para óbito (40%), houve preponderância da dose tóxica (50%). Foram solicitados exames microbiológicos para 55% dos pacientes, e nas culturas positivas houve predominância de *Pseudomonas aeruginosa* (33,4%). **Conclusão:** Avancocinemia é indispensável para uma farmacoterapia segura e deve ser executada em pacientes críticos, especialmente os internados em UTI, com o intuito de prevenir falhas terapêuticas. A atuação em conjunto da equipe multiprofissional permite otimizar a antibioticoterapia e diminuir o avanço da resistência bacteriana.

Palavras-chave: Vancocinemia, Unidade de terapia intensiva, Paciente crítico, Farmácia clínica.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the use of vancomycin in the treatment of infections in patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) and to verify the adequacy of the therapeutic range after monitoring. **Methods:** This is a retrospective, cross-sectional, single-center study, carried out in a highly complex hospital in the North Region, from January to June 2022. Patients under 18 years of age and using oral vancomycin and/or prophylactic. **Results:** A total of twenty patients were included, with a mean age of 48.8 ± 19.07 years. There was a predominance of males (55%), the main comorbidities were systemic arterial hypertension (SAH) (45%) and neoplasms. A total of 29 vancokinemas were performed, of which 58.6% obtained a subtherapeutic dose, on the other hand, in patients who died (40%), there was a preponderance of the toxic dose (50%). Microbiological tests were requested for 55% of the patients, and in the positive cultures, there was a

¹ Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus - AM.

² Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), Manaus - AM.

predominance of *Pseudomonas aeruginosa* (33.4%). **Conclusion:** Vancokinemia is essential for safe pharmacotherapy and should be performed in critically ill patients, especially those admitted to the ICU, to prevent therapeutic failures. The joint action of the multidisciplinary team makes it possible to optimize antibiotic therapy and reduce the progress of bacterial resistance.

Keywords: Vancokinemia, Intensive care unit, Critical patient, Clinical pharmacy.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el uso de vancomicina en el tratamiento de infecciones en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y verificar la adecuación del rango terapéutico tras el seguimiento.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, unicéntrico, realizado en un hospital de alta complejidad de la Región Norte, de enero a junio de 2022. Pacientes menores de 18 años y en uso de vancomicina oral y/o profiláctica. **Resultados:** Se incluyeron un total de veinte pacientes, con una edad media de $48,8 \pm 19,07$ años. Hubo predominio del sexo masculino (55%), las principales comorbilidades fueron la hipertensión arterial sistémica (HAS) (45%) y las neoplasias. Se realizaron un total de 29 vankokinemias, de las cuales el 58,6 % obtuvo una dosis subterapéutica, en cambio, en los pacientes que fallecieron (40 %), hubo predominio de la dosis tóxica (50 %). Se solicitaron exámenes microbiológicos al 55% de los pacientes, y en los cultivos positivos predominó *Pseudomonas aeruginosa* (33,4%). **Conclusión:** La vankoquinemia es fundamental para una farmacoterapia segura y debe realizarse en pacientes críticos, especialmente en los ingresados en UCI, para evitar fracasos terapéuticos. La acción conjunta del equipo multidisciplinar permite optimizar la antibioticoterapia y reducir el avance de las resistencias bacterianas.

Palabras clave: Vancoquinemia, Unidad de cuidados intensivos, Paciente crítico, Farmacia clínica.

INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são fármacos abundantemente empregados no tratamento de infecções bacterianas, e para a seleção leva-se em consideração o diagnóstico clínico e tolerância do paciente, identificação do agente patogênico e investigação de resistência bacteriana para que a utilização seja coerente e efetiva dentro do tratamento proposto. Dentre os antimicrobianos mais utilizados em pacientes hospitalizados encontra-se a vancomicina. (YANG CY, et al., 2020).

A vancomicina é um antimicrobiano pertencente a classe dos glicopeptídeos amplamente utilizada no tratamento de diversas infecções bacterianas sistêmicas e seu emprego tornou-se muito comum ao longo do tempo dentro dos protocolos clínicos apresentando eficácia contra microrganismos Gram-positivos multirresistentes como MRSA, o que acarretou estagnação do desenvolvimento de novos antimicrobianos e, conseqüentemente, no surgimento multifatorial das primeiras cepas resistentes à vancomicina (KOVACEVIC T, et al., 2020; RYBAK MJ, et al., 2020; DOS SANTOS MA, et al., 2021;).

A estreita janela terapêutica deste antimicrobiano é uma característica significativa e relevante referentes ao seu uso, visto que a concentração sérica inadequada abaixo dos parâmetros padronizados pode fornecer uma falha no tratamento, promovendo o aumento da resistência bacteriana, e a concentração acima desses valores tende a acentuar efeitos adversos inerentes ao fármaco, podendo desencadear complicações na função renal de forma aguda ou crônica (GAMBOA JS, 2021; DOS SANTOS MA, et al., 2021).

Nesse aspecto, torna-se fundamental o monitoramento terapêutico da vancomicina, também denominado vancocinemia, sendo um parâmetro crucial no manejo farmacológico da terapia empregada, com a finalidade de acompanhar a eficácia clínica e assegurar a rastreabilidade do tratamento garantindo a segurança do paciente, sobretudo àqueles acometidos por infecções mais graves ou em condições fisiológicas comprometidas (GAMBOA JS, 2021). Se por um lado as doses subterapêuticas trazem como consequência a ineficácia da antibioticoterapia, além da maior probabilidade de resistência bacteriana, por outro lado, as doses acima da concentração necessária para o tratamento, denominadas tóxicas ou supratrapêuticas estão

relacionadas à nefrotoxicidade, o que agrava o estado fisiológico do paciente e provavelmente estende seu tempo de internamento hospitalar decorrente de eventos inconvenientes como insuficiência renal, diálise e aumento do índice de mortalidade. Na ótica da farmacoeconomia, todas as ocasiões supracitadas causam um aumento significativo dos custos hospitalares para investimento da otimização dos serviços prestados ao paciente, porém, por serem situações passíveis de prevenção, estes gastos também se tornam evitáveis (JEFFRES MN, 2017).

A recomendação do monitoramento sérico é indicada para pacientes que estão em tratamento com vancomicina previsto por tempo superior a 48 horas, bem como os pacientes com condições fisiológicas prejudiciais como insuficiência renal, infecções graves, desnutrição, obesidade, além dos idosos e crianças, pois todos estes dispõem de uma característica em comum: a variabilidade no volume de distribuição do antimicrobiano (GAMBOA JS, 2021). A ototoxicidade, apesar de menos comum, também pode ser desenvolvida pelo uso da vancomicina em doses excessivas, porém este evento parece estar adicionalmente relacionado à predisposição ou variabilidade genética do paciente (ZAMONER W, et al., 2019).

Sabendo-se que as singularidades dos pacientes podem alterar os processos farmacocinéticos dos fármacos de modo geral, as práticas clínicas à beira-leito, como a anamnese do paciente, intervenção e evolução farmacêutica, solicitação de vancocinemia e outros exames laboratoriais necessários ao monitoramento da farmacoterapia, conciliação medicamentosa, verificação de interações medicamentosas e incompatibilidades físico-químicas, devem ser qualificadas por meio do uso de informações mais detalhadas sobre os medicamentos prescritos e empregados viabilizando antibioticoterapia adequada e individualizada produzindo resultados clínicos efetivos (FEDERICO MP, et al., 2017; JEFFRES MN, 2017).

Neste cenário, o farmacêutico clínico é crucial para corroborar para uma farmacoterapia adequada e segura ao paciente, visto que suas atividades no âmbito hospitalar reduzem significativamente os erros de medicação, os riscos e falhas terapêuticas (SBRAFH, 2017). Dentro desse contexto, o presente estudo tem o objetivo de avaliar o emprego da vancomicina no tratamento de infecções em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), como também verificar a adequação da faixa terapêutica após o monitoramento sérico.

MÉTODOS

Estudo descritivo, transversal e retrospectivo realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital da capital do Amazonas, pertencente ao Sistema Único de Saúde, no período de janeiro a junho de 2022. O hospital é referência no atendimento de média e alta complexidade, também atua na formação e capacitação de profissionais de saúde.

O critério de inclusão do estudo foi pacientes internados na UTI com prescrição de vancomicina em sua antibioticoterapia, enquanto os critérios de exclusão foram: pacientes menores de 18 anos e pacientes em uso de vancomicina por via de administração oral e/ou profilático (48 horas).

No protocolo da pesquisa foi definido que os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão, tiveram seus dados coletados por meio da ficha de monitoramento exclusiva para essa finalidade. As variáveis coletadas foram: idade, procedência, sexo, motivo da internação, comorbidades, parâmetros laboratoriais de admissão na UTI (Hemograma completo, ureia e creatinina), sítio de infecção, tempo de internamento na UTI e hospitalar.

Também foram consultadas as evoluções médicas e da equipe da farmácia clínica para resgate de informações sobre antibioticoterapia com vancomicina (duração de tratamento, data de início e término do uso) e resultados de culturas (quando houver).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas, sob protocolo de número CAAE nº 63617822.8.0000.5020 e número de parecer nº 5.757.885, por se tratar de uma revisão retrospectiva de dados, foi solicitado isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

Durante o período do estudo 64 pacientes utilizaram vancomicina, no entanto, 44 pacientes não cumpriram os requisitos dos critérios de inclusão do estudo, (29,5% destes eram menores de idade e 70,5% fizeram uso profilático do antibiótico). Dessa forma, 20 pacientes foram efetivamente incluídos no estudo. Um dos pacientes teve a antibioticoterapia com vancomicina realizada duas vezes, em momentos diferentes da internação, perfazendo 21 monitoramentos no total.

Dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes

Houve predomínio do sexo masculino (55%) entre os pacientes analisados, com faixa etária predominante entre 56 e 65 anos, o que corresponde a 25% da população estudada, com média de idade de $48,8 \pm 19,07$ anos, sendo o paciente mais jovem com 18 anos e o mais idoso com 80 anos. Quanto à procedência destes pacientes, notou-se a prevalência de indivíduos oriundos de outros municípios do Estado do Amazonas (60%). Referente ao desfecho clínico dos pacientes internados e monitorados na UTI, o índice de alta hospitalar (60%) foi superior ao de óbito (40%), conforme demonstrado na **tabela 1**.

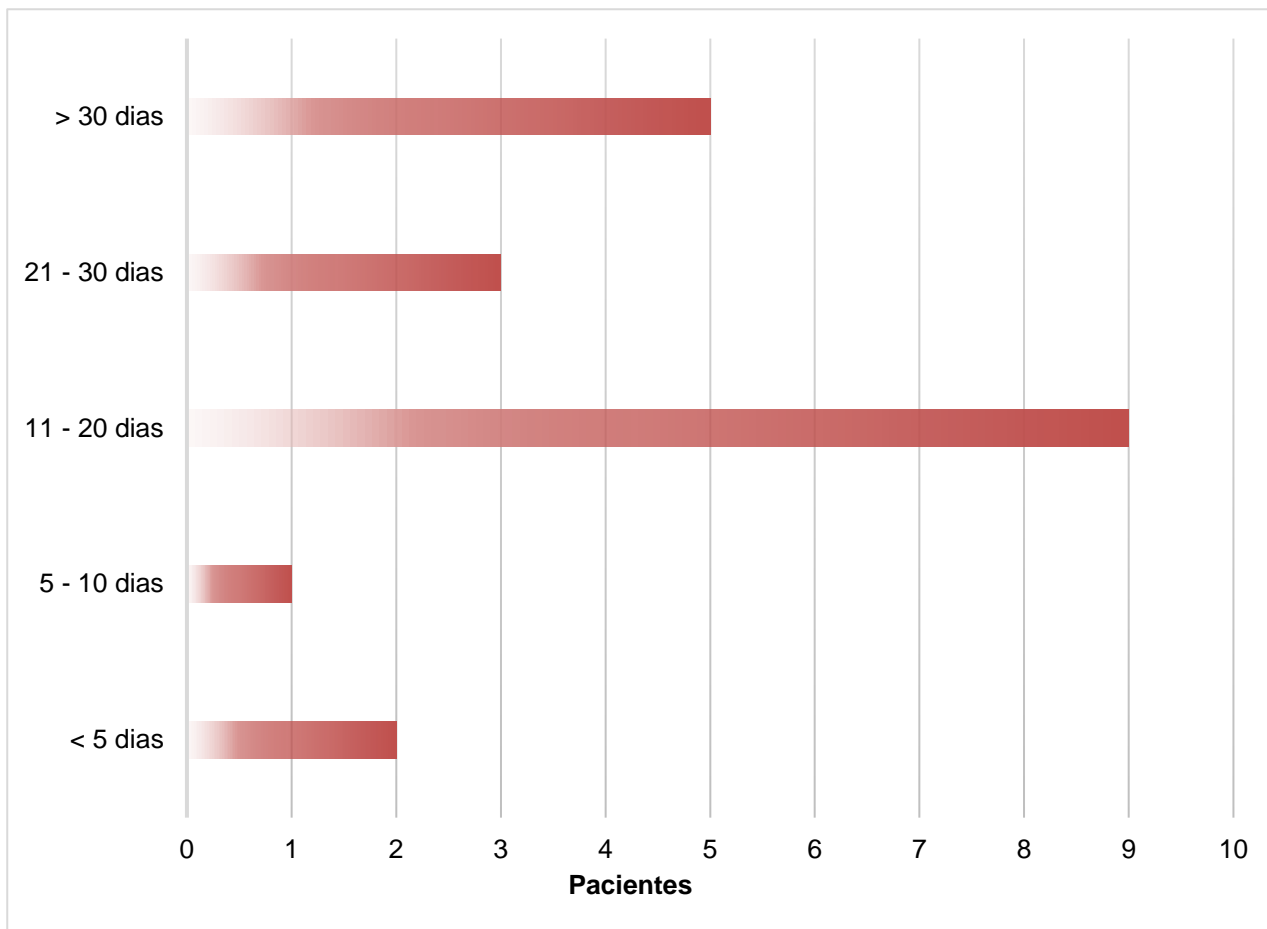
Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes internados na UTI durante o tempo de estudo (n=20).

Classificação da população por sexo		
Sexo	N	(%)
Feminino	9	45
Masculino	11	55
Classificação da população por idade		
Faixa etária	N	(%)
18 - 25 anos	4	20
26 - 35 anos	1	5
36 - 45 anos	2	10
46 - 55 anos	4	20
56 - 65 anos	5	25
66 - 75 anos	2	10
> 75 anos	2	10
Procedência dos pacientes		
Origem	N	(%)
Manaus	6	30
Outro Estado	2	10
Outros municípios (AM)	12	60
Desfecho Clínico		
Status	N	(%)
Alta hospitalar	12	60
Óbito	8	40

Fonte: Burton EA, et al., 2023.

Quanto ao tempo de internamento hospitalar, 35% dos pacientes internados permaneceram por mais de 60 dias, enquanto, especificamente na UTI, o tempo predominante foi entre 11 e 20 dias (45%), conforme descrito no **gráfico 1**.

Gráfico 1 - Tempo de internamento na UTI dos pacientes inseridos no estudo.



Fonte: Burton EA, et al., 2023.

Em relação aos motivos de internação na UTI, classificados por sistema orgânico, observou-se a prevalência de pacientes com diagnóstico relacionados ao sistema nervoso central (35%), seguido pelo sistema respiratório (25%), estando os sistemas renal e digestivo empatados, ocupando a terceira posição de acometimento (15%).

Referente às comorbidades identificadas, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi predominante (45%) nos pacientes internados, seguida pelas neoplasias (35%) de localizações diversas, e, continuamente, as nefropatias e a síndrome metabólica de origem múltipla: diabetes *mellitus* (DM) (20%).

Dentre as especialidades envolvidas na internação destes pacientes estão, em predominância, a neurocirurgia (30%), seguida pela clínica médica (20%) e reumatologia (10%), respectivamente.

Dos 20 pacientes incluídos, 8 (40%) evoluíram para óbito, sendo estes, majoritariamente, do sexo masculino (75%), com faixa etária predominante acima de 75 anos, o que corresponde a 37,5% da população com este desfecho clínico, sendo a média de idade desses pacientes de $60,88 \pm 13,89$ anos.

Quanto às altas hospitalares (12), a predominância foi do sexo feminino (58,33%), na faixa etária entre 18 e 25 anos, correspondente a 33,33% desta população, já a média de idade foi de $40,75 \pm 18,13$ anos.

Referente às comorbidades identificadas na população em óbito, a HAS se manteve predominante (50%), seguida por DM e complicações respiratórias (25% cada). A respeito das especialidades relacionadas aos óbitos, a neurocirurgia foi majoritária (37,5%), seguida pela clínica médica (25%), alterando apenas a terceira posição, onde a reumatologia não aparece mais, sendo substituída pelas especialidades cirurgia do aparelho digestivo, gastroenterologia e hematologia (12,5% cada), de acordo com a **tabela 2**.

Tabela 2 - Perfil dos pacientes que evoluíram para óbito (n=8) e pacientes que receberam alta (n=12) após internação na UTI.

Dados dos pacientes em óbito		
Sexo	N	(%)
Feminino	2	25
Masculino	6	75
Faixa etária	N	(%)
18 - 25 anos	-	-
26 - 35 anos	-	-
36 - 45 anos	1	12,5
46 - 55 anos	2	25
56 - 65 anos	2	25
66 - 75 anos	-	-
> 75 anos	3	37,5
Dados dos pacientes em alta hospitalar		
Sexo	N	(%)
Feminino	7	58,33
Masculino	5	41,67
Faixa etária	N	(%)
18 - 25 anos	4	33,33
26 - 35 anos	1	8,33
36 - 45 anos	1	8,33
46 - 55 anos	2	16,67
56 - 65 anos	3	25
66 - 75 anos	1	8,33
> 75 anos	-	-
Comorbidades predominantes nos pacientes em óbito		
Variáveis	N	(%)
Cardiopatias	1	12,5
DM	2	25
HAS	4	50
Hepatopatias	1	12,5
Nefropatias	1	12,5
Nega comorbidades	1	12,5
Neoplasias	1	12,5
Obesidade	1	12,5
Respiratórias	2	25
Especialidades predominantes nos pacientes em óbito		
Variáveis	N	(%)
Cirurgia Digestiva	1	12,5
Clínica Médica	2	25
Gastroenterologia	1	12,5
Hematologia	1	12,5
Neurocirurgia	3	37,5

Fonte: Burton EA, et al., 2023.

A média de Proteína C reativa (PCR) e creatinina (Cr) dos pacientes em uso de vancomicina durante o período de estudo foi de 184,04mg/L e 1,58mg/dL, respectivamente. Considerando que o valor de referência da PCR é < 8,0mg/L e os valores de referência de creatinina são de 0,6 a 1,2 mg/dL para homens e 0,5 a 1,1 mg/dL para mulheres, o resultado apresentado foi acima do normal (MALTA DC, et al., 2019; OLIVEIRA MAM, et al., 2022). Os exames microbiológicos foram realizados somente em 11 pacientes (55%), com culturas coletadas dos sítios correspondentes ao diagnóstico clínico. Ao todo, foram coletadas 21 amostras, não havendo crescimento de microrganismos em 12 (57,1%) destas, obtendo em contrapartida, resultado de cultura positiva em 9 amostras (42,9%). Houve crescimento em amostras de sangue (55,6%), urina (22,2%) e secreção traqueal (22,2%), as bactérias isoladas e prevalentes foram *Pseudomonas aeruginosa* (33,4%),

Klebsiella pneumoniae (22,2%), *Enterobacter cloacae* (11,1%), *Enterobacter* sp. (11,1%), *Staphylococcus aureus* (11,1%) e *Staphylococcus* coagulase negativa (11,1%), respectivamente. O grupo de pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) era composto por 2 homens e 2 mulheres, com idade média de $41,5 \pm 26$ anos. A concentração sérica da vancomicina foi encontrada, majoritariamente, na faixa subterapêutica (50%). O paciente mais idoso evoluiu para óbito e apenas ele apresentou dose tóxica em sua última coleta sem haver tempo para ajuste de dose. Os demais pacientes evoluíram para alta hospitalar. A programação de diálise destes pacientes não foi rastreada.

Entre os pacientes obesos (3), majoritariamente do sexo feminino (66,7%), houve unanimidade nos resultados de vancocinemia, onde todas as dosagens apresentaram concentrações subterapêuticas e apenas 1 (33,3%) paciente evoluiu para óbito decorrente do evento de endocardite e choque séptico.

Dados Farmacoterapêuticos

O tempo de antibioticoterapia com vancomicina foi de 7 dias em todas as prescrições dos pacientes incluídos na pesquisa, onde apenas 19% dos tratamentos foram finalizados, 62% suspensos e 19% interrompidos por motivo de óbito. Foram realizadas 29 vancocinemias durante o tempo de estudo, onde 21 coletas (72,4%) foram para primeiro monitoramento, 5 coletas (17,2%) para segundo monitoramento e 3 coletas (10,4%) para terceiro monitoramento. Não houve coleta para quarto monitoramento. Em relação aos resultados das vancocinemias realizadas, as doses subterapêuticas (abaixo de $15\mu\text{g/mL}$) obtiveram predomínio, sendo detectadas em 17 amostras (58,6%), seguida por doses tóxicas (acima de $20\mu\text{g/mL}$), identificadas em 9 amostras (31%), e somente 3 (10,4%) amostras encontraram-se dentro do valor de referência para níveis terapêuticos adequados ($15\text{-}20\ \mu\text{g/mL}$).

Vale ressaltar que a equipe médica juntamente com a equipe de farmácia clínica atuou em conjunto, no ajuste da dose /posologia, quando foi evidenciado doses supraterapêuticas e subterapêuticas na vancocinemia. Em contraponto, nos pacientes que evoluíram para óbito, houve preponderância da faixa supraterapêutica (50%) em relação às doses subterapêuticas (37,5%) e adequadas (12,5%). As distribuições estão demonstradas na **tabela 3**.

Tabela 3 - Resultados da realização de vancocinemia durante o período de estudo e tempo de uso da vancomicina.

Vancocinemia dos pacientes internados		
Coletas realizadas	N	(%)
1ª coleta	21	72,4
2ª coleta	5	17,2
3ª coleta	3	10,4
Ajustes de dose		
Sim	22	75,9
Não	7	24,1
Tempo de uso da vancomicina		
1 dia	2	9,5
2 dias	9	42,9
3 dias	1	4,8
4 dias	1	4,8
7 dias (tratamento finalizado)	4	19
Interrompido por óbito	4	19

Fonte: Burton EA, et al., 2023.

Tabela 4 - Rastreamento dos resultados da vancocinemia de acordo com as coletas realizadas.

Vancocinemia status	1ª coleta	2ª coleta	3ª coleta	(%)
Dose adequada	3	-	-	10,4
Dose subterapêutica	12	3	2	58,6
Dose tóxica	6	2	1	31

Fonte: Burton EA, et al., 2023.

Tabela 5 - Predominância de doses tóxicas nas amostras de pacientes que evoluíram para óbito.

Vancocinemia de pacientes que evoluíram para óbito		
Faixa terapêutica	N	(%)
Adequada	1	12,5
Subterapêutica	3	37,5
Tóxica	4	50

Fonte: Burton EA, et al., 2023.

Quanto à associação da vancomicina a outros antimicrobianos, houve uma série de fármacos associados em diferentes esquemas que variou entre os pacientes. De acordo com os dados encontrados, a vancomicina foi empregada em monoterapia apenas em 1 (4,8%) tratamento, ou seja, 95,2% das antibioticoterapias foram realizadas com outros antimicrobianos associados à vancomicina, destes o meropenem (48%) foi o antimicrobiano mais utilizado concomitantemente, sendo utilizado em 14 esquemas, seguido pela Piperacilina + Tazobactam (14%), utilizada em 4 esquemas terapêuticos.

DISCUSSÃO

Entre os fatores de variabilidade que afetam a farmacocinética da vancomicina, alterando a concentração sérica do fármaco e gerando impacto no tratamento referente à dose e posologia, estão destacados os pacientes críticos em sepse, dialíticos, obesos ou com baixo peso, idosos e portadores de doenças crônicas e/ou autoimunes. Sendo assim, a rastreabilidade do uso racional e monitoramento sérico da vancomicina em pacientes internados em UTI, segue sendo um desafio na prática clínica (SOUZA LG, et al., 2021).

Foi possível observar a predominância do sexo masculino entre os pacientes incluídos no estudo. Houve prevalência da HAS (40%) como comorbidade encontrada nos indivíduos monitorados, resultado similar ao do estudo de Eid (2018). Complicações no sistema nervoso central (35%) foram o principal motivo de internação, resultado esperado de acordo com a ascensão do HUGV como instituição de referência em neurocirurgia no Amazonas (LINS AC, et al., 2012).

Uma descrição análoga referente ao perfil dos pacientes internados em uma UTI neurológica foi demonstrada por Almeida, em 2017. Também houve predomínio do sexo masculino entre os pacientes que evoluíram para óbito (75%), dos quais, 37,5% possuíam mais de 75 anos e média de tempo de internamento na UTI de 21,4 dias. Desfecho clínico semelhante foi encontrado em um estudo realizado em Palhoça, Santa Catarina (SC), onde a média de tempo de internamento foi de 20 dias e os mesmos fatores associados ao óbito dos pacientes internados foram descritos (REINER GL, et al., 2020), resultado similar também registrado no estudo de Favarin SS e Camponogara S (2012), realizado em um hospital universitário.

A idade avançada repercute no prognóstico do paciente, conforme apontado neste estudo. Este fator somado à presença de doenças crônicas e ao uso de suporte ventilatório invasivo gera agravamento do quadro clínico e baixa responsividade aos tratamentos, dentre eles, as antibioticoterapias (MACÊDO GGC, et al., 2021). Ratificando tal premissa, 71,4% dos pacientes idosos deste estudo apresentaram doses subterapêuticas nas vancocinemias realizadas (média de 8,2µg/mL), evidenciando uma inadequação terapêutica nesta população.

Houve maior incidência de alta hospitalar em pacientes do sexo feminino (58,33%), com idade entre 18 e 25 anos, em sua maioria pacientes crônicos que necessitaram de cuidados intensivos, com tempo de internamento em média de 26,3 dias para alcançarem estabilização hemodinâmica e receberem alta, comprovando que a faixa etária é um fator contribuinte para o prognóstico. Desfecho cômpar foi encontrado na pesquisa de Stein FC, et al. (2009) e de Paris MC, et al. (2021). Quanto ao valor da média de PCR (184,04mg/L) encontrado nos pacientes corrobora o quadro clínico infeccioso e/ou inflamatório, visto que sua dosagem contribui para o melhor rastreamento dessas condições. Adicionalmente, o resultado da média de Cr (1,58mg/dL) reitera a disfunção orgânica aguda do sistema renal dos pacientes em tratamento com vancomicina, tornando-se um valor expressivo que revela contribuição com a injúria deste órgão, mesmo

desconsiderando os participantes dialíticos (4). Achado semelhante foi descrito nas pesquisas de Souza LG (2021) e de Macêdo GGC, et al. (2022). Ressalta-se que a resposta adequada da vancomicina não está diretamente relacionada com a dose administrada, mas sim, depende da concentração sérica, haja vista diferentes respostas nas etapas da farmacocinética em pacientes com alteração na função renal. Desta forma, o ajuste de dose deve estar de acordo com a concentração sérica, garantindo maior segurança na farmacoterapia ao passo que reduz eventos de toxicidade (RYBAK MJ, et al., 2020).

Em relação à população obesa do estudo, houve predominância de doses subterapêuticas durante o monitoramento sérico, resultado semelhante ao que foi encontrado nos estudos de Souza (2021), onde um grupo de pacientes obesos apresentou o mesmo desfecho laboratorial. Há estudos voltados para este público, os quais apontam uma seleção de dose de ataque de até 3g para que a faixa terapêutica adequada seja atingida com sucesso (HAFFERNAN AJ, et al., 2019).

Referente aos achados microbiológicos, o mesmo efeito limitado foi expresso no estudo de Mota FS et al. (2018), apontando similaridade na prevalência de microrganismos durante isolamento em uma UTI de Goiânia, onde *K. pneumoniae* apresentou-se predominante, seguida por *Escherichia coli*, a qual não foi identificada entre as bactérias isoladas nesta pesquisa, já *P. aeruginosa* apareceu na quarta posição, seguida por *E. cloacae*. Um estudo realizado por Diniz AMM e Santos RMCS (2019), no HUGV, também apresentou *K. pneumoniae* como perfil de microrganismo prevalente no ambiente hospitalar, bem como Souza LG, et al. (2022), em pesquisa realizada em um hospital referência em Doenças Tropicais, em Manaus, revelou como microrganismos prevalentes: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *E. coli*, respectivamente.

A ordem de prevalência dos microrganismos isolados no presente estudo pode ter sofrido influência de acordo com o *n* de amostragem, haja vista utilização de maior quantidade de amostras nos demais estudos supracitados. A cobertura de microrganismos mediante ao tratamento com vancomicina em indivíduos que não apresentaram cultura positiva, denota o emprego empírico da antibioticoterapia, caracterizando uma insustentabilidade em variáveis microbiológicas. Mesmo que o manejo empírico esteja atrelado à redução da mortalidade dentro da UTI, os riscos de toxicidade, interações medicamentosas e a resistência bacteriana recaem sobre essa prática (KISAT M, et al., 2022). Portanto, os protocolos de uso racional de antimicrobianos mostram-se imprescindíveis, bem como as medidas de precaução de contato. Quanto aos antimicrobianos associados à vancomicina, destacaram-se o meropenem e a Piperacilina+Tazobactam. Houve associação com mais antimicrobianos, mas a porcentagem não foi consideravelmente relevante. O uso regular da vancomicina associada a estes antimicrobianos reitera a estratégia anteriormente citada com foco em atingir um amplo espectro microbiano, mesmo com a carência de culturas positivas. Vale a ressalva para casos sépticos, onde tal sinergismo terapêutico continua sendo preconizado (KISAT M, et al., 2022).

De acordo com o protocolo institucional, o uso da vancomicina ficou definido em dose usual de 2g/dia, caracterizada como dose de manutenção. Houve registro de 8 (47%) amostras com valor subterapêutico abaixo de 10µg/mL, o que está relacionado à falha na terapia e possível aumento de resistência bacteriana. Em contraponto, foram detectadas 3 (33,3%) amostras com concentração tóxica acima de 40µg/mL, o que é considerado fator de risco para nefrotoxicidade (GAMBOA JS, 2021).

Em um estudo desenvolvido em Porto Alegre (RS), Baiocco GG (2022) obteve resultado semelhante, onde 81,5% das amostras monitoradas apresentaram doses tóxicas, desdobrando o impacto da nefrotoxicidade na segurança destes pacientes. O presente estudo apontou predominância das doses subterapêuticas nos pacientes internados e das doses tóxicas em pacientes que evoluíram para óbito, corroborando o resultado de Dombroski V, et al. (2015), onde 38,8% das amostras encontravam-se abaixo da faixa terapêutica, entretanto, as doses tóxicas predominaram nas amostras dos pacientes que faleceram.

Outros estudos recentes também apontaram predominância das doses subterapêuticas nos pacientes internados, como o de Braun M e Linden R (2022), o qual obteve esse resultado em 46,4% da população de estudo, e o de Macêdo GGC, et al. (2022), que comprovou frágil assistência desta antibioticoterapia onde 24 pacientes apresentaram concentrações subterapêuticas da vancomicina, visto que o monitoramento foi realizado em 36 pacientes, ou seja, um valor representativo de 66,7% da população estudada.

Embora os valores encontrados nos resultados de vancocinemia dos pacientes que evoluíram a óbito sejam superiores, não há como determinar a relação das dosagens com este desfecho clínico, visto que tal evento é multifatorial. A dose apropriada deve ser selecionada conforme os parâmetros PK/PD e essa estratégia não pode ser resumida a padrões de seguimento generalizados haja vista diferença metabólica entre as populações (HAFFERNAN AJ, et al., 2019), daí a necessidade de adesão das doses de ataque. Presume-se, adicionalmente, que o aumento da excreção de vancomicina nos pacientes em sepse seja de, aproximadamente, dez vezes em comparação à condição normal (MACÊDO GGC, et al., 2022).

A mensuração da vancomicina por meio da dosagem sérica para monitoramento sustenta o cenário mais adequado para auxílio na redução de intoxicação, falha terapêutica e resistência bacteriana por meio de ajustes de dose. Desta forma, essa estratégia é o método mais funcional para alcançar terapia segura e eficaz para a prática clínica. O monitoramento racional do uso de antimicrobianos estabelece um caráter assistencial padronizado de conduta, bem como medidas intervencionistas. Dentro desse contexto, a farmácia clínica tem encontrado espaço para desenvolvimento, tornando-se um indicador para o aprimoramento das prescrições e farmacoterapias, contribuindo para a segurança do paciente e sua qualidade de vida (BRAUN M e LINDEN R, 2022).

Contudo, a pesquisa constatou algumas dificuldades a serem consideradas, a primeira delas é referente ao tamanho da população de estudo, possibilitando projeções sujeitas a erros. A limitação do n de pacientes incluídos para monitoramento deu-se pela redução do número de internações na UTI, acarretada pela suspensão de cirurgias, ainda em reflexo da pandemia, diminuindo assim, a quantidade de pacientes que fizeram uso de vancomicina nesta unidade.

Sabe-se que a avaliação das informações para ajustes de dose demanda de anotações advindas da equipe multiprofissional, o que inclui diversos fatores como o cumprimento do tempo de infusão preconizado, horário da coleta e da administração da vancomicina por parte da enfermagem, além da solicitação da vancocinemia e de marcadores orgânicos relevantes como Cr e PCR por parte dos prescritores médicos (HECKLER AM e HAHN SR, 2020).

Habitualmente, o farmacêutico clínico realiza a solicitação da vancocinemia, conforme prevê a Resolução nº585 de 29 de agosto de 2013, para monitoramento farmacoterapêutico sem fins diagnósticos, e cumpre o papel de fiscalizar essas variáveis que influenciam na obtenção de dados precisos para a farmacoterapia adequada, logo, a ausência do profissional farmacêutico durante os períodos noturnos e nos finais de semana, configura uma dificuldade adicional. Desta forma, compreender a farmacocinética da população atendida, detectar as predisposições e padrões fisiológicos sujeitos à alteração mediante ao uso da vancomicina em pacientes críticos, permite acesso à individualização de dose conforme o quadro clínico do indivíduo repercutindo em seu prognóstico (MEDELLÍN-GARIBAY SE, et al., 2016).

CONCLUSÃO

Nossos achados possibilitaram traçar o perfil de utilização de vancomicina em pacientes internados em unidade terapia intensiva, como também revelou a predominância de doses subterapêuticas seguidas de supraterapêuticas. Dessa forma, enfatizando que o monitoramento sérico da vancomicina por meio do exame laboratorial é indispensável para uma farmacoterapia adequada e segura e deve ser executado em pacientes críticos, especialmente os internados em UTI, idosos, obesos e com disfunção renal visando ajustar as doses do antimicrobiano a fim de prevenir falhas terapêuticas. A atuação em conjunto de farmacêuticos clínicos e intensivistas permite otimizar a antibioticoterapia e diminuir o avanço da resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

1. ANDRADE LB. O papel do farmacêutico no âmbito hospitalar. Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa, Centro de Capacitação Educação (CCE) em Farmácia Hospitalar e Clínica, 2015.
2. ARAÚJO RQ e ALMEIDA SM. Farmacêutico Intensivista, o diferencial, na UTI. Rev Pharmacia Brasileira. 2010; 12(78): 17-22.

3. BAIocco GG. Protocolo de Vancocinemia: os impactos sobre a segurança dos pacientes. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Tese (doutorado). Orientadora: Profª Drª. Helena Maria Tannhauser Barros. Porto Alegre, RS. 2022.
4. BRAUN M e LINDEN R. Evaluation of initial dosing regimens of vancomycin used in the treatment of infections in patients into a trauma intensive care unit. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*, 2022. 13(4):0845.
5. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF) – Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>
6. DINIZ AMM e SANTOS RMCS. Ocorrência de *Escherichia coli* e *Klebsiella spp* produtoras de ESBL em Hospital Universitário, na cidade de Manaus - AM. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, Santa Cruz do Sul, 2019; 9(2).
7. DOMBROSKI V, et al. Monitoramento Terapêutico de Vancomicina em uma Unidade de Terapia Intensiva. *Rev. Med. UFPR*. 2015; 2(2): 67-73.
8. FAVARIN SS e CAMPOGARA S. Perfil dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva adulto de um Hospital Universitário. Universidade Federal de Santa Maria. REUFMS. *Rev. Enferm. UFSM*, 2012; 2(2):320-329.
9. FEDERICO MP, et al. Notions of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, and their use in medical practice. Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, BA, Brasil. *Rev Soc Bras Clin Med*, 2017; 15(3): 201-205.
10. FERNANDES LL. A importância do farmacêutico hospitalar juntamente com a equipe multidisciplinar na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). *Revista FAROL – Rolim de Moura – RO*, 2019; 8(8): 5-21.
11. GAMBOA JS. Monitorização Farmacocinética da Vancomicina nos Serviços Farmacêuticos do CHUCB. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Departamento de Ciências Médicas. Universidade Beira Interior, 2021; 3-16 p.
12. HAFFERNAN AJ, et al. Vancomycin population pharmacokinetics for adult patients with sepsis or septic shock: are current dosing regimens sufficient? *Eur J Clin Pharmacol.*, 2019; 75(9):1219-1226.
13. HECKLER AM e HAHN SR. Implementation of vancomycin therapeutic monitoring protocol in adults. *Rev. Epidemiol. Controle Infecç.* Santa Cruz do Sul, 2020; 10(3):263-269.
14. JEFFRES MN. The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. *Drugs*, 2017; 77(11): 1143–1154.
15. KISAT M, et al. Antibiotic Therapy in the Intensive Care Unit. *Surgical Clinics of North America*, 2022; 102(1): 159-167.
16. LINS AC, et al. Infecções Hospitalares em pacientes submetidos à Clipping de Aneurisma internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Getúlio Vargas na Cidade de Manaus-AM. *J Bras Neurocirurg*, 2012; 23(4): 281-287.
17. MACÊDO AMA, et al. Análise de sobrevivência de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica invasiva. *Rev Min Enferm.*, 2021; 25:e-1372.
18. MACÊDO GGC, et al. Characterization of vancomycin use, dosage and clinical indicators of critical neurosurgical and polytraumatized patients. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2022; 15(7): e10640.
19. MAGALHÃES ACAF, et al. Evaluation of the implementation of clinical pharmacy service in the Intensive Care Unit to contribute to patient safety. *Rev Med Minas Gerais*, 2016; 26(5): 16-22.
20. 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(2): 2.
21. MEDELLÍN-GARIBAY SE, et al. Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016; 71(2): 471–479.
22. 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): 270-277.
23. OLIVEIRA MAM, et al. Comparação dos perfis inflamatório e trombótico de pacientes com COVID-19 em seus diferentes desfechos: alta hospitalar e óbito. *Research, Society and Development*, 2022; 11(2): e34311225990.

24. PARIS MC, et al. Epidemiological profile, and prognosis of traumatized patients hospitalized in an Intensive Care Unit. Universidade Estadual do Centro Oeste. Curitiba, PR – Brasil. *Brazilian Journal of Development*, 2021; 7(3): 28588-28603.
25. REINER GL, et al. Desfecho clínico e fatores associados ao óbito em pacientes com sepse internados em Unidade de Terapia Intensiva. *AMB. Arq. Catarin Med*, 2020; 49(1): 02-09
26. RYBAK MJ, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2020; 77(11) :835–864.
27. SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR (SBRAFH). Padrões Mínimos para Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. 3ª Ed., São Paulo: Editora Atheneu, 2000. ISBN: 978-85-61645-00-7.
28. SOUZA ERS, et al. Perfil de crescimento de cepas multirresistentes em UTI's de um hospital referência em doenças tropicais. *Revista Feridas*, 2022; 10(54).
29. SOUZA LG, et al. Farmácia clínica e vancocinemia: da monitorização terapêutica à mudança de conduta nas unidades de internação. Hospital Santa Casa de Maringá. RBFHSS. *Rev. Bras Farm Hosp Serv Saude*, 2021; 12(4): 6-18.
30. STEIN FC, et al. Prognostic factors in elderly patients admitted in the intensive care unit. Serviço de Terapia Intensiva do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” – HSPE-FMO – São Paulo (SP), Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009; 21(3):255-261.
31. ZAMONER W, et al. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019; 46(4): 292–301.
32. DOS SANTOS MA, et al. *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE): perfil geral. *Revista JRG De Estudos Acadêmicos*, 2021; 4(8): 127–139.
33. KOVACEVIC T, et al. Population pharmacokinetic model of Vancomycin based on therapeutic drug monitoring data in critically ill septic patients. *Journal of Critical Care*, 2020; 55(1): 116-121.
34. YANG CY, et al. Differential effects of inappropriate empirical antibiotic therapy in adults with community-onset gram-positive and gram-negative aerobic bacteremias. Department of Emergency Medicine, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2020; 26(2): 222-229.