

A IMPORTÂNCIA DA MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA VANCOMICINA E SUA RELAÇÃO COM OS DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

THE IMPORTANCE OF THERAPEUTIC MONITORING OF VANCOMYCIN AND ITS RELATIONSHIP WITH CLINICAL OUTCOMES IN ADULT PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

Michelle Cristina Silva de Almeida **1**
Liliane Gomes Sampaio Pacheco **2**
Maria Aline Barros Fidelis de Moura **3**

Resumo: A otimização do uso dos antimicrobianos pode controlar a disseminação da resistência microbiana, reduzir os efeitos tóxicos e melhorar as taxas de cura. A monitorização da segurança de medicamentos é elemento essencial para o uso efetivo e a segurança do tratamento. O presente trabalho buscou compilar informações a respeito dos desfechos clínicos alcançados pelo monitoramento dos níveis de vancomicina no vale e na área sob a curva. Foram analisados 13 artigos por revisão sistemática por descritores definidos, após aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Conclui-se que o monitoramento das concentrações de vancomicina é primordial para alcançar os níveis terapêuticos ideais, proporcionando desfechos clínicos favoráveis e reduzindo a incidência de toxicidade associada ao seu uso.

Palavras-chave: Vancomicina. Monitoramento de Medicamentos. Eficácia Clínica. Toxicidade.

Abstract: Optimizing the use of antimicrobials can control the spread of microbial resistance, reduce toxic effects and improve cure ranges. Monitoring drug safety is an essential element for the effective use and safe treatment. The present work sought to compile information regarding the clinical outcomes achieved by monitoring vancomycin levels based in the trough and in the area under the curve. Thirteen articles were analyzed by systematic review by defined descriptors, after applying inclusion and exclusion criteria. It is concluded that monitoring vancomycin concentrations is essential to achieve optimal therapeutic levels, providing favorable clinical outcomes and reducing the incidence of toxicity associated with its use.

Keywords: Vancomycin. Drug Monitoring. Clinical Effectiveness. Toxicity.

- 1** Graduada em Farmácia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Especialista em Farmácia Hospitalar pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e em Gestão da Qualidade em Saúde pela Faculdade Albert Einstein de São Paulo. Atualmente é farmacêutica no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes e farmacêutica da Secretaria Municipal de Saúde de Maceió-AL. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8137302947825746>. ORCID: <https://orcid.org/009-0007-2895-3646>. E-mail: michelle.almeida@hu.ufal.br
- 2** Graduada em Farmácia pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió (CESMAC). É farmacêutica da Secretaria Municipal de Saúde de Maceió-AL. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3762186726480181>. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2371-4315>. E-mail: lilianesampaio10@gmail.com
- 3** Doutora em Química e Biotecnologia pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Especialista em Farmacologia Clínica pelo Instituto Brasileiro de Pós-Graduação e Extensão (IBPEX). É professora associada IV da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), no curso de Farmácia. É docente permanente do Programa da Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFAL. É Coordenadora do Programa Centro de Informações Toxicológicas da UFAL, líder do Grupo de Pesquisa em Toxicologia - GPTox (CNPq/PROPEP/UFAL). É Coordenadora de Extensão e Cultura do Instituto de Ciências Farmacêuticas da UFAL. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8554388756291432>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8068-8946>. E-mail: aline.fidelis@icf.ufal.br

Introdução

Os medicamentos estão entre os avanços tecnológicos que proporcionaram grandes benefícios e riscos adicionais à sociedade (OMS, 2005). Os antimicrobianos têm um papel de destaque como uma das classes de medicamentos mais utilizadas, e esta ampla utilização pode trazer riscos se não for adequadamente gerenciada, podendo contribuir para o agravamento da resistência microbiana. Implantar ações que promovam o uso racional de antimicrobianos traz como benefícios, além da redução da resistência, redução do tempo de internação e dos custos.

A resistência microbiana aos antimicrobianos consiste numa das maiores preocupações globais em saúde pública (Rojas-Bonilla *et al.*, 2020), uma vez que antimicrobianos amplamente utilizados tem se tornado ineficazes, gerando uma série de consequências diretas e indiretas a exemplo do crescimento da taxa de mortalidade, o prolongamento da doença, o aumento do tempo de permanência no ambiente hospitalar bem como a ineficácia de tratamentos preventivos que comprometem toda a população (Brasil, 2017).

No que tange à implementação de um programa de gerenciamento do uso de antimicrobianos em hospitais, evidencia-se que a otimização do uso dos antimicrobianos pode controlar a disseminação da resistência microbiana, reduzir os efeitos tóxicos desses medicamentos, melhorar as taxas de cura de infecções, representando uma economia nos custos para os serviços de saúde bem como em uma melhora na segurança do paciente (Brasil, 2021).

A monitorização da segurança de medicamentos é elemento essencial para o uso efetivo de medicamentos e para a assistência médica de alta qualidade (OMS, 2005). Estes procedimentos promovem formas distintas de aprendizagem e melhoramento da segurança, gerando alertas, divulgando experiências, analisando tendências de risco e aperfeiçoando o funcionamento dos sistemas (OPAS, 2011).

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo que foi aprovado para uso clínico desde 1958. É comumente usado para tratar infecções por *Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA)* e é um antibiótico importante para o tratamento de infecções resistentes (Elyasi *et al.*, 2012). Por causa da estreita faixa de concentração terapêutica da vancomicina, o monitoramento terapêutico do fármaco é necessário para determinar a concentração apropriada (Okada *et al.*, 2019). É causa de lesão renal aguda em 5 a 15% dos pacientes, dependendo de diferentes fatores de risco específicos, como dose diária > 4g, tempo de tratamento > 14 dias, e alta concentração sérica, embora existam casos mesmo em nível terapêutico (15 a 20 mg/L) (Sales; Foresto, 2020). Por um lado, com a subdosagem existe o risco de falha do tratamento e o desenvolvimento de cepas resistentes (Ray *et al.*, 2016). A concentração de vancomicina deve ser monitorada e as doses modificadas para pacientes individualmente de modo que não exceda a concentração ideal (Okada *et al.*, 2019).

A monitorização terapêutica de medicamentos é uma estratégia utilizada para melhorar a efetividade e a segurança dos medicamentos. Não se restringe apenas à mensuração da concentração de fármacos, abrangendo uma abordagem combinada de técnicas e análises farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, que poderão contribuir para a identificação e a resolução de problemas relacionados à farmacoterapia (Conselho Federal de Farmácia, 2016 apud Conselho Federal de Farmácia, 2022).

Geralmente, deve-se coletar amostra única no momento em que a concentração do fármaco estiver menor, ou seja, na concentração mínima do estado de equilíbrio (C_{ssmin}), também denominada “vale”. A coleta, no momento que a concentração atinge o vale, para a maioria dos fármacos, deve ser realizada imediatamente ou até 30 minutos antes da dose subsequente. A concentração no vale é utilizada para avaliação de efetividade e/ou segurança de múltiplos fármacos (Beringer, 2018 apud Conselho Federal de Farmácia, 2022).

Entretanto, no consenso publicado em 2020, estabeleceu-se que a monitorização terapêutica de medicamentos não deve ser realizada apenas com base nos valores de vale, sendo necessária a coleta de concentrações no pico e no vale para o cálculo da área sob a curva (Rybak, 2020). A área sob a curva corresponde à quantidade total do fármaco presente no organismo (Beringer, 2018 apud Conselho Federal de Farmácia, 2022).

Segundo diversos autores, a exemplo de Liu *et al.* (2011), a eficácia da vancomicina depende

da razão entre a área sob a curva de concentração (AUC - Area Under the Curve) e a concentração inibitória mínima (CIM – Minimum Inhibitory Concentration) para o microrganismo causador da infecção. A AUC reflete a taxa de exposição sistêmica ao medicamento. A concentração sérica mínima de vancomicina deve, portanto, ser mantida de acordo com as recomendações da American Society for Infectious Diseases (Infectious Disease Society of América – IDSA) entre 10 e 20 mg/L. Em infecções graves níveis entre 15–20 mg/L são mais adequados.

Desde 2020, com a publicação do novo consenso sobre monitorização da vancocinemia, o parâmetro-ouro para a otimização da efetividade e segurança da vancomicina é a manutenção de uma ASCO-24/CIM entre 400 e 600 (Rybak, 2020).

A elevada variabilidade inter e intraindividual não detectada em estudos clínicos, incluindo a variação em processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, expõe os pacientes a um maior risco de inefetividade terapêutica e efeitos adversos. Neste contexto, a MTM é uma ferramenta útil que propõe a individualização posológica e a consequente otimização de desfechos clínicos (Gross, 2001; Moreau, 2016; Oga, 2021 apud Conselho Federal de Farmácia, 2022).

Em cada estratégia de dosagem, atingir concentrações-alvo identificadas, como uma concentração de vancomicina no vale de 15-20 mcg/mL para infecções graves causadas por MRSA, é um componente importante na prestação de cuidados seguros e eficazes. Embora a vancomicina seja confiável há muito tempo por sua atividade contra MRSA, o uso apropriado é necessário para reduzir risco de efeitos adversos (Okada *et al.*, 2019).

Metodologia

Foi conduzida uma revisão de literatura de trabalhos publicados em um intervalo de tempo de 10 anos – de 2013 a 2023. As estratégias de busca nas bases de dados consultadas foram as seguintes:

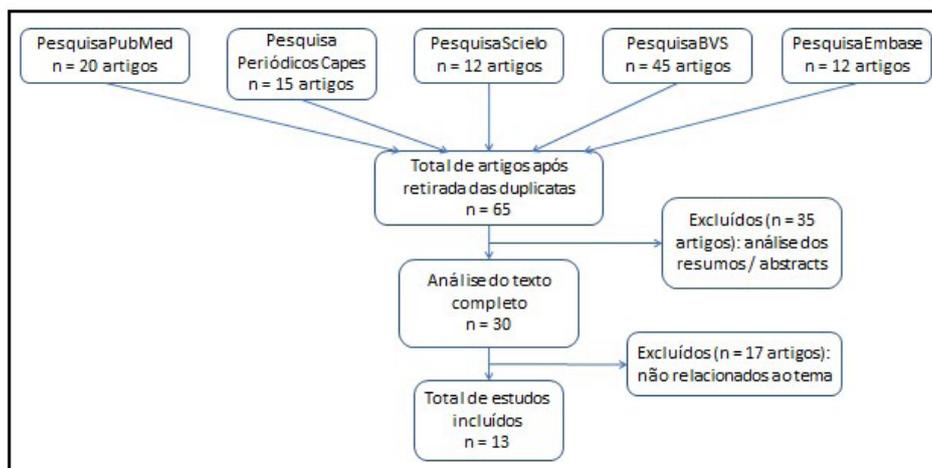
- a) PubMed – os termos utilizados foram “drug monitoring” AND “vancomycin” AND “clinical effectiveness” AND “adult”, utilizando filtro para exclusão de publicações tipo revisão sistemática;
 - b) Periódicos Capes - os termos utilizados foram “drug monitoring” AND “vancomycin” AND “clinical effectiveness” AND “adult”;
 - c) Scielo - os termos utilizados foram “drug monitoring” AND “vancomycin”;
 - d) Portal Regional da BVS - os termos utilizados foram “drug monitoring” AND “vancomycin”
 - e) AND “clinical effectiveness” AND “adult”, utilizando filtro para exclusão de publicações tipo revisão sistemática;
- Embase - os termos utilizados foram “drug monitoring” AND “vancomycin” AND “clinical effectiveness” AND “adult”, utilizando como filtros para exclusão as publicações tipo revisão sistemática e as publicações que se referiam a pacientes menores de 18 anos.

Uma triagem inicial foi executada para retirada de artigos duplicados. Como critérios de inclusão, foram utilizados estudos clínicos no monitoramento do nível sérico da vancomicina no vale e na área sob a curva. Foram excluídos estudos que tratavam de outros agravos que não tenham a vancomicina como terapia de escolha, outros tipos de monitoramento de vancomicina, estudos com pacientes pediátricos.

Desenvolvimento, resultados e discussão

O fluxo do processo de seleção dos estudos é descrito na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Do total de treze estudos incluídos, onze são do tipo observacional retrospectivo, um é do tipo observacional prospectivo e um é do tipo randomizado controlado prospectivo. A grande maioria tem como limitação principal o tamanho amostral reduzido após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão dos pacientes. O Quadro 1 traz as informações referentes aos estudos que compõem esta revisão sistemática.

Quadro 1. Descrição dos estudos analisados

| Estudo | Desenho do estudo | Comentários |
|-----------------------------|-----------------------------|--|
| SUZUKI <i>et al.</i> , 2015 | Observacional retrospectivo | Pacientes com malignidade hematológica tratados com vancomicina para neutropenia febril. As medições da concentração de vancomicina no vale foram realizadas 2 a 6 dias após o início da terapia, com coleta de amostras até uma hora antes da próxima dose de vancomicina. Menor exposição à vancomicina é necessária para alcançar resultados clínicos em pacientes com neutropenia febril; há uma relação de concentração de vancomicina no vale com eficácia clínica e incidência de nefrotoxicidade, e propõe uma concentração-alvo de cerca de 11,5 µg/ml para neutropenia febril em pacientes com malignidade hematológica. |

| | | |
|---------------------------------------|---|---|
| <p>AL-SULAITI <i>et al.</i>, 2019</p> | <p>Randomizado controlado prospectivo</p> | <p>Pacientes hospitalizados com suspeita ou confirmação de infecção estafilocócica ou outra infecção Gram-positiva, necessitando de tratamento com vancomicina por pelo menos 3 dias. Divisão aleatória em dois grupos, sendo um com monitoramento da concentração de vancomicina no vale e no pico (intervenção) e outro com monitoramento no vale (controle). Sugere-se que a dosagem de vancomicina baseada no pico e no vale, usando os alvos especificados, está associada a uma exposição mais sustentada e consistente que resultou na obtenção do limite mínimo de AUC₂₄/CIM para cura na maioria das vezes, ao contrário da dosagem baseada apenas na concentração no vale. A dosagem de vancomicina baseada em pico-vale fornece uma estratégia potencial para diminuir a exposição à vancomicina, o que refletirá em menor utilização de medicamentos, menos reações adversas relacionadas à vancomicina e menor surgimento de cepas resistentes à vancomicina.</p> |
|---------------------------------------|---|---|

| | | |
|---------------------------------|------------------------------------|---|
| <p>WANG <i>et al.</i>, 2022</p> | <p>Observacional retrospectivo</p> | <p>Pacientes acima de 60 anos tratados com vancomicina por ≥ 3 dias divididos em dois grupos. O grupo de controle refere-se a pacientes com monitoramento do nível de vancomicina no vale, de 15 a 20 mg/L. O grupo de estudo foi de pacientes que, utilizando os valores de pico e vale em dois pontos, atingiram a AUC/CIM ≥ 400. As concentrações máximas e mínimas aproximadas foram os níveis de vancomicina obtidos meia hora após a segunda dose e meia hora antes da terceira dose. A média aproximada da concentração de vancomicina no vale foi de 17,06 mg/L no grupo controle. As concentrações médias aproximadas de vancomicina no vale e no pico foram de 18,14 mg/L e 33,21 mg/L no grupo de estudo. Nenhuma nefrotoxicidade ou ototoxicidade relacionada à vancomicina foi observada nos grupos. As porcentagens de pacientes com melhora clínica, melhores valores laboratoriais e resposta bacteriológica não apresentaram significância estatística. O método pico-vale de dois pontos é prático para obter a AUC da vancomicina na prática clínica. Esta abordagem de monitoramento pela AUC/MIC≥ 400 demonstrou a eficácia e segurança do tratamento.</p> |
|---------------------------------|------------------------------------|---|

| | | |
|------------------------------------|------------------------------------|---|
| <p>OKADA <i>et al.</i>, 2019</p> | <p>Observacional retrospectivo</p> | <p>Pacientes hematológicos com neutropenia febril que receberam vancomicina. O monitoramento inicial da concentração de vancomicina no vale foi medido dentro de 30 minutos antes de sua administração 2 dias após o início do tratamento. De 150 pacientes, 17 desenvolveram lesão renal aguda induzida por vancomicina. Uma concentração inicial de vancomicina no vale > 15 mg/L e uso concomitante de piperacilina/tazobactam ou de anfotericina B lipossomal foram relacionados à lesão renal aguda induzida por vancomicina. Além disso, a concentração ideal para evitar lesão renal aguda induzida por vancomicina e obter o efeito máximo do tratamento contra neutropenia febril foi de 10–15 mg/L. A concentração de vancomicina deve ser monitorada e as doses modificadas para pacientes individualmente de modo que não exceda a concentração ideal para evitar lesão renal aguda induzida por vancomicina. Ademais, os efeitos nefrotóxicos de medicamentos administrados concomitantemente devem ser considerados.</p> |
| <p>MARELLA <i>et al.</i>, 2020</p> | <p>Observacional retrospectivo</p> | <p>Pacientes que foram tratados com vancomicina durante o uso de oxigenação por membrana extracorpórea - ECMO. A primeira concentração mínima foi medida antes da quarta dose, estando as funções renais estáveis; nos casos de instabilidade das funções renais, foi realizada DMT mais precoce ou mais frequente. Nos pacientes com concentrações terapêuticas e com a vancomicina continuada, a DMT foi realizada a cada 48h. 77 pacientes tiveram as concentrações medidas. O percentual médio de medidas na faixa terapêutica foi de 24%, sendo 46% baixas e 30% altas. Os pacientes têm concentrações abaixo do ideal, particularmente no início do tratamento com ECMO. Enfatiza-se a necessidade de dosagem regular de vancomicina guiada por TDM para pacientes em ECMO para evitar a falha do tratamento.</p> |

| | | |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| <p>BOWERS <i>et al.</i>, 2018</p> | <p>Observacional retrospectivo</p> | <p>Porcentagem de um total de 85 pacientes obesos recebendo doses iniciais de vancomicina de acordo com protocolo, alcançando metas iniciais de concentração sérica de vancomicina em estado estacionário. As concentrações de vale de estado estacionário alvo foram alcançadas em 42 pacientes (49,4%) com 27 (47,4%) na faixa de 15-20 mcg/mL e 15 (53,6%) na faixa de 10-15 mcg/mL. Nenhum paciente precisou ter a vancomicina descontinuada devido a eventos adversos. Cinco pacientes tiveram um novo início de lesão renal durante o tratamento e um paciente relatou ter a síndrome do Homem Vermelho, que melhorou quando a infusão foi administrada em um ritmo mais lento. Os pacientes receberiam doses grandes o suficiente sem experimentar níveis tóxicos. Houve distribuição uniforme de concentrações mínimas não terapêuticas (25% subterapêutico e 25% supraterapêutico). O estudo também acrescentou evidências para o risco de acúmulo de vancomicina nesta população de pacientes.</p> |
| <p>MCGRADY <i>et al.</i>, 2020)</p> | <p>Observacional retrospectivo</p> | <p>Pacientes tratados com vancomicina por pelo menos 24 horas. Comparação entre AUC/CIM média prevista e concentrações no vale entre pacientes que receberam doses consistentes com as recomendações versus aqueles que não o fizeram. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: aqueles que receberam dosagem consistente com a recomendação de AUC/CIM (entre 400 e 600) e aqueles que receberam a dosagem baseada no vale. O grupo AUC/CIM incluiu 127 pacientes; o grupo baseado na concentração no vale incluiu 137 pacientes. As taxas de lesão renal aguda foram semelhantes entre os dois grupos - 8%. A dosagem recomendada de AUC/CIM resultou em menor dose inicial diária de vancomicina e menores concentrações de AUC/CIM e no vale previstas. Os resultados do estudo apoiam as recomendações de um alvo de AUC/MIC de 400-600.</p> |

| | | |
|----------------------------------|------------------------------------|--|
| <p>MOGLE <i>et al.</i>, 2018</p> | <p>Observacional retrospectivo</p> | <p>Os pacientes incluídos deveriam ter recebido injeção intravenosa de vancomicina por ≥ 72h e ter duas concentrações séricas consecutivas de vancomicina após atingir estado estacionário dentro de 96h de tratamento. O pico (1–2h após o final da infusão) e o vale (antes da próxima dose) das concentrações séricas de vancomicina foram obtidos consecutivamente uma vez que o estado estacionário foi atingido (ou seja, após três a cinco doses). 46 pacientes foram incluídos no estudo. A taxa de sucesso clínico de 81,8% e a taxa de nefrotoxicidade de 13,0%. O limiar AUC24 para sucesso clínico foi ≥ 297 mg x h/L e o limite AUC24 para nefrotoxicidade foi ≥ 710 mg x h/L. Os pacientes que alcançaram valores de AUC24 ≥ 297 mg x h/L nas primeiras 96h de terapia tiveram um aumento $> 2,7$ vezes no sucesso clínico, e pacientes com um valor de AUC24 ≥ 710 mg x h/L tiveram uma taxa > 7 vezes maior de nefrotoxicidade. Sucesso clínico e nefrotoxicidade com terapia com vancomicina são dependentes da exposição e são mais apropriadamente caracterizados pela AUC24.</p> |
|----------------------------------|------------------------------------|--|

| | | |
|--------------------------------|------------------------------------|--|
| <p>KIM <i>et al.</i>, 2021</p> | <p>Observacional retrospectivo</p> | <p>Entre os 280 pacientes que receberam tratamento com vancomicina por pelo menos 48h, 258 pacientes que tiveram pelo menos duas medições de concentração no vale foram selecionados para a avaliação do alcance da meta. Eles foram divididos em dois grupos: com e sem serviço de acompanhamento farmacocinético (PKCS), resultando em grupo controle (não-PKCS, n=132) e intervenção (PKCS, n=126). A taxa de atingimento da meta foi significativamente maior no grupo com serviço de acompanhamento farmacocinético (PKCS = 60% versus não-PKCS = 75%). Da mesma forma, receber o serviço de acompanhamento farmacocinético aumentou significativamente as chances de alcance no alvo da concentração no vale e a proporção da concentração final na faixa alvo. A proporção de concentrações subterapêuticas foi significativamente maior no grupo não-PKCS e a proporção concentração terapêutica foi significativamente maior no grupo PKCS. Concentração máxima no vale supratrapêutica foi significativamente maior no grupo PKCS. Embora a PKCS aumentou a obtenção da concentração de vale alvo, não levou a uma taxa de sucesso de tratamento mais alta, duração mais curta do tratamento com vancomicina ou diminuição da nefrotoxicidade no tratamento com vancomicina.</p> |
|--------------------------------|------------------------------------|--|

| | | |
|---------------------------------|----------------------------------|---|
| <p>SHEN <i>et al.</i>, 2018</p> | <p>Observacional prospectivo</p> | <p>Pacientes que tinha um requisito para monitoramento e teve tratamento com vancomicina não inferior a 5 dias para avaliação da eficácia. A concentração mínima recomendada era de 15 a 20 mg/L e a dose diária não era superior a 2 g/dia. Amostras de soro foram coletadas antes da dose (dentro de 0,5 horas) e em qualquer ponto de 0,5 horas a 1 hora pós-dose até a quinta dose ou mais tarde. 334 pacientes foram avaliados para o resultado clínico e análise de PK/PD (C_{min}, C_{max}, AUC₀₋₂₄ e AUC₀₋₂₄/MIC), e 316 pacientes foram avaliados quanto à eficácia bactericida. Nenhuma associação significativa entre os índices PK/PD e resultados clínicos/microbiológicos foi encontrada. Não foi identificada nenhuma correlação entre os índices PK/PD da vancomicina e os resultados clínicos ou microbiológicos em pacientes chineses adultos com infecções gram-positivas após estratificação por locais de infecção e classificação bacteriana. A necessidade de monitoramento de vancomicina usando concentração mínima e a meta de tratamento atual de AUC₀₋₂₄/MIC ≥400 precisam ser avaliadas e confirmadas em estudos prospectivos adicionais.</p> |
|---------------------------------|----------------------------------|---|

| | | |
|--------------------------------|------------------------------------|--|
| <p>ODA <i>et al.</i>, 2020</p> | <p>Observacional retrospectivo</p> | <p>Investigação retrospectiva da taxa de incidência de lesão renal aguda no monitoramento guiado por uma AUC >400 µg x h/mL e no monitoramento guiado por concentração no vale dentro de 15–20 µg/mL. Pacientes receberam vancomicina por ≥5 dias consecutivos e que tiveram suas concentrações medidas. Os pacientes elegíveis foram agrupados de acordo com a manutenção da concentração no vale dentro de 15–20 µg/mL. Por outro lado, uma AUC >400 µg x h/mL foi estimada usando duas ou mais concentrações medidas no vale, com mais de um pico em torno de uma dose. O tempo padrão no pico foi definido para 2 horas após o final de uma infusão de 1 hora, e uma diferença dentro de 1 hora foi permitida. 52 pacientes foram designados para o monitoramento por concentração no vale de 15–20 µg/mL, enquanto 22 pacientes foram designados para o grupo guiado por AUC >400 µg x h/mL. Oito de 16 pacientes infectados por MRSA com monitoramento por concentração no vale de 15–20 µg/mL e oito de 11 pacientes infectados por MRSA no grupo com monitoramento guiado por AUC >400 µg x h/mL receberam vancomicina com sucesso de tratamento sem qualquer recidiva dentro de 30 dias. A taxa de incidência de lesão renal aguda foi de 28,8% no grupo de monitoramento por concentração no vale de 15–20 µg/mL, e 9,1% no grupo de monitoramento guiado por AUC >400 µg x h/mL, com significância estatística. O monitoramento guiado por AUC >400 µg x h/mL pode ser superior ao guiado por concentração no vale de 15–20 µg/mL em minimizar a nefrotoxicidade durante a terapia com vancomicina.</p> |
|--------------------------------|------------------------------------|--|

| | | |
|---------------------------------------|------------------------------------|---|
| <p>STEVENSON <i>et al.</i>, 2015</p> | <p>Observacional retrospectivo</p> | <p>Investigação da relação entre medição os níveis séricos de vancomicina após antibioticoterapia empírica inicial em pacientes com peritonite. Comparando pacientes que realizaram níveis séricos de vancomicina no segundo dia de tratamento, com aqueles que não tiveram dosagens de vancomicina, e ainda com aqueles que tiveram medição de concentração de vancomicina em pelo menos 3 ocasiões na primeira semana não apresentaram resultados comparáveis de taxa de cura. O estudo mostrou que a resultados clínicos de episódios de peritonite não estão associados com a frequência ou níveis de medições de vancomicina sérica na primeira semana de tratamento.</p> |
| <p>AL-MAQBALI <i>et al.</i>, 2022</p> | <p>Observacional retrospectivo</p> | <p>101 pacientes tratados com infusão IV intermitente de vancomicina (mais de 1–2h) por > 72h. Identificação de fatores entre a prática de monitoramento com vancomicina potencialmente associados à falha terapêutica (medida pela necessidade de reiniciar a terapia com vancomicina em 28 dias e mortalidade por todas as causas) e nefrotoxicidade induzida por vancomicina. Uma porcentagem relativa de 16,8% não atingiu o nível alvo durante a terapia. Outro achado preocupante, o fato de que 47,5% dos pacientes tiveram um nível de vale alto de (> 20 mg/L) durante o período de tratamento. Relacionou-se parte da proporção de nefrotoxicidade induzida por vancomicina a níveis mínimos altos (>20 mg/L). A incidência de nefrotoxicidade induzida por vancomicina foi de 31,7%; 18,8% dos pacientes tiveram reinício de uso de vancomicina em 28 dias. 25,2% dos pacientes faleceram durante a internação. Houve associação entre a incidência de nefrotoxicidade induzida por vancomicina e mortalidade hospitalar por todas as causas.</p> |

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Baseando-se na literatura consultada, o uso do monitoramento das concentrações séricas de vancomicina através da razão entre a área sob a curva e concentração inibitória mínima – AUC/MIC é um ganho notável no cuidado ao paciente. Teria como benefício a redução do risco de nefrotoxicidade associada à vancomicina, podendo até proporcionar menos doses diárias, quando comparado com o monitoramento das concentrações no vale. Porém, tem como limitação a sua aplicabilidade na prática clínica em se tratando de custos e dificuldade de execução do processo.

Muitos autores relatam que o monitoramento dos níveis de concentração no vale entre 15-20mg/L é usado como substituto por sua maior facilidade de aplicação, mas em alguns casos estes valores evidenciam níveis altos de vancomicina, podendo levar a aumento de risco de reações adversas como incidência de lesão renal aguda, confirmando a nefrotoxicidade induzida pela vancomicina.

Considerando a estreita faixa terapêutica da vancomicina e, com isso, a incidência tanto de níveis subterapêuticos que podem levar a falha de tratamento e aumento da resistência microbiana, bem como níveis supratrapêuticos elevando o risco de toxicidade importante, nota-se como sendo de extrema importância a individualização da terapia com vancomicina como instrumento para alcançar as concentrações plasmáticas dentro da faixa ideal.

Considerações finais

O monitoramento das concentrações de vancomicina é primordial para alcançar os níveis terapêuticos ideais, proporcionando desfechos clínicos favoráveis e reduzindo a incidência de toxicidade associada ao seu uso. A aplicabilidade do monitoramento através da razão entre área sob a curva e concentração inibitória mínima é dificultada por questões técnicas, porém promove em muitos casos a manutenção da eficácia do tratamento. O monitoramento através da concentração de vancomicina no vale pode contribuir, ainda que em menor proporção, no alcance de resultados clínicos satisfatórios. Ainda são necessários mais estudos com diferentes metodologias, tamanho amostral mais robusto e utilizando análise prospectiva para trazer mais evidências dos benefícios para a prática clínica do monitoramento dos níveis de vancomicina.

Referências

AL-MAQBALI, J. S.; SHUKRIB, Z. A.; SABAHIB, N. A.; AL-RIYAMIA, I.; ALAWI, A. M. A. Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring (TDM) and Its Association with Clinical Outcomes: A Retrospective Cohort. **Journal of Infection and Public Health**, v. 15, n. 5, p. 589–593, maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.04.007>. Acesso em: 20 jul. 2023.

AL-SULAITI, F. K.; NADER, A. M.; SAAD, M. O.; SHAUKAT, A.; PARAKADAVATHU, R.; ELZUBAIR, A.; ALBADRIYEH, D.; ELEWA, H.; AWAISU, A. Clinical and Pharmacokinetic Outcomes of Peak–Trough-Based Versus Trough-Based Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Approaches: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 44, n. 5, p. 639–652, mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00551-1>. Acesso em: 20 jul. 2023.

BOWERS, R. D.; COOPER, A. A.; WENTE, C. L.; WILSON, D. T.; JOHNSON, S. W.; DREW, R.H. Evaluation of a vancomycin dosing nomogram in obese patients weighing at least 100 kilograms. **Pharmacy Practice**, v. 16, n. 3, p. 1204, set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2018.03.1204>. Acesso em: 14 jul. 2023.

BRASIL. **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. GVIMS/GGTES/ANVISA – 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/diretriz-nacional-para-elaboracao-de-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude.pdf>. Acesso em: 05 abr. 2023.

BRASIL. **Nota Técnica nº 06/2021**. Implementação do Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em hospitais. GVIMS/GGTES/ANVISA – 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no06-2021-implementacao-do-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-pga/view>. Acesso em: 05 abr. 2023.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Monitorização terapêutica de medicamentos: contextualização e arcabouço conceitual.** Nov. 2022. Disponível em: https://admin.cff.org.br/src/uploads/publicacao/arquivo/954b6b8068bbdb7fc685_366d4d95c38d8058dc0b.pdf. Acesso em: 21 jun. 2023.

ELYASI, S.; KHALILI, H.; DASHTI-KHAVIDAKI, S.; MOHAMMADPOUR, A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 9, p. 1243 – 1255, mar. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1259-9>. Acesso em: 14 jul. 2023.

KIM, S. M.; LEE, H. S.; HWANG, N. Y.; KIM, K.; PARK, H. D.; LEE, S. Y. Individualized Vancomycin Dosing with Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetic Consultation Service: A Large-Scale Retrospective Observational Study. **Drug Design, Development and Therapy**, v. Volume 15, p. 423–440, mar. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S285488>. Acesso em: 20 jul. 2023.

LIU, C.; BAYER, A.; COSGROVE, S. E.; DAUM, R. S.; FRIDKIN, S. K.; GORWITZ, R. J.; KAPLAN, S. L.; KARCHMER, A. W.; LEVINE, D. P.; MURRAY, B. E.; RYBAK, M. J.; TALAN, D. A.; CHAMBERS, H. F. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 3, p. e18-e55, fev. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq146>. Acesso em: 21 jul. 2023.

MARELLA, P.; ROBERTS, J.; HAY, K.; SHEKAR, K. Effectiveness of Vancomycin Dosing Guided by Therapeutic Drug Monitoring in Adult Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 9, jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.01179-20>. Acesso em: 20 jul. 2023.

MCGRADY, K. A.; BENTON, M.; TART, S.; BOWERS, R. Evaluation of traditional initial vancomycin dosing versus utilizing an electronic AUC/MIC dosing program. **Pharmacy Practice**, v. 18, n. 3, p. 2024, set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2020.3.2024>. Acesso em: 14 jul. 2023.

MOGLE, B. T.; STEELE, J.M.; SEABURY, R.W.; DANG, U.J.; KUFEL, W. D. Implementation of a two-point pharmacokinetic AUC-based vancomycin therapeutic drug monitoring approach in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 52, n. 6, p. 805–810, dez. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.08.024>. Acesso em: 20 jul. 2023.

ODA, K.; JONO, H.; NOSAKA, K.; SAITO, H. Reduced nephrotoxicity with vancomycin therapeutic drug monitoring guided by area under the concentration–time curve against a trough 15–20 µg/mL concentration. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 4, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106109>. Acesso em: 20 jul. 2023.

OKADA, N.; CHUMA, M.; AZUMA, M.; NAKAMURA, S.; MIKI, H.; HAMANO, H.; GODA, M.; TAKECHI, K.; ZAMAMI, Y.; ABE, M.; ISHIKAWA, K. Effect of serum concentration and concomitant drugs on vancomycin-induced acute kidney injury in haematologic patients: a single-centre retrospective study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 12, p. 1695–1704, set. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02756-4>. Acesso em: 20 jul. 2023.

OMS. **A importância da Farmacovigilância** / Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. (Monitorização da segurança dos medicamentos). Disponível em: <https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2023.

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas.** OPAS. Rede PAHRF Documento Técnico nº 5, editor. Washington, D.C; 2011. Disponível em: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Red-PARF-5-Port.pdf>. Acesso em: 05 abr. 2023.

RAY, A. S.; HAIKAL, A.; HAMMOUD, K. A.; YU, A. S. L. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical Journal of American Society of Nephrology**, v. 11, n. 12, p. 2132–2140, nov. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05920616>. Acesso em: 21 jul. 2023.

ROJAS-BONILLA, M.; LUCIANI, K.; JARA, D.; RÍOS-CASTILLO, I. Impacto de un programa de optimización de uso de antimicrobianos en un hospital pediátrico de tercer nivel en Panamá. **Revista Chilena de Infectología**, v.37, n.1, p. 9-18, fev. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182020000100009>. Acesso em: 24 abr. 2023.

RYBAK, M. J.; LE, J.; LODISE, T. P.; LEVINE, D. P.; BRADLEY, J. S.; LIU, C.; MUELLER, B. A.; PAI, M. P.; WONG-BERINGER, A.; ROTSCHAFER, J. C.; RODVOLD, K. A.; MAPLES, H. D.; LOMAESTRO, B. M. 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**, v. 77, n. 11, mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191793/>. Acesso em: 21 jul. 2023.

SALES, G. T. M.; FORESTO, R. D. Drug-induced nephrotoxicity. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, p. s82-s90, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.82>. Acesso em: 14 jul. 2023.

SHEN, K.; YANG, M.; FAN, Y.; LIANG, X.; CHEN, Y.; WU, J.; YU, J.; ZHANG, H.; WANG, R.; ZHANG, F.; HANG, J.; WEN, X.; LI, H.; SHEN, L.; ZHANG, Z.; WU, S.; SHEN, B.; HUANG, W.; CHANG, C.; SHEN, Y.; REN, H.; YUAN, Q.; SONG, X.; LUO, X.; ZHANG, H.; YANG, W.; YANG, J.; ZHANG, J. Model-based Evaluation of the Clinical and Microbiological Efficacy of Vancomycin: A Prospective Study of Chinese Adult In-house Patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 67, n. suppl_2, p. S256–S262, nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy667>. Acesso em: 20 jul. 2023.

STEVENSON, S.; TANG, W.; CHO, Y.; MUDGE, D. W.; HAWLEY, C. M.; BADVE, S. V.; JOHNSON, D. W. The Role of Monitoring Vancomycin Levels in Patients with Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis. **Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis**, v. 35, n. 2, p. 222–228, mar. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3747/pdi.2013.00156>. Acesso em: 20 jul. 2023.

SUZUKI, Y.; TOKIMATSU, I.; MORINAGA, Y.; SATO, Y.; TAKANO, K.; KOHNO, K.; OGATA, M.; HIRAMATSU, K.; ITOH, H.; KADOTA, J. A retrospective analysis to estimate target trough concentration of vancomycin for febrile neutropenia in patients with hematological malignancy. **Clinica Chimica Acta**, v. 440, p. 183–187, fev. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.11.027>. Acesso em: 20 jul. 2023.

WANG, L.; LIN, X.; WANG, L.; YE, H.; LIN, Y.; RUAN, J.; SHI, S. Clinical validation of the two-point method for predicting vancomycin AUC based on peak and trough plasma concentrations. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 44, n. 6, p. 1325–1331, set. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01474-9>. Acesso em: 20 jul. 2023.

Recebido em 26 de novembro de 2023
Aceito em 22 de dezembro de 2023