

FACULDADE ITA EDUCACIONAL

LUCIANA MELO DE ARAUJO

**A IMPORTÂNCIA DO MONITORAMENTO DO NÍVEL SÉRICO DO
MEDICAMENTO VANCOMICINA**

**SÃO PAULO
2025**

FACULDADE ITA EDUCACIONAL

LUCIANA MELO DE ARAUJO

**A IMPORTÂNCIA DO MONITORAMENTO DO NÍVEL SÉRICO DO
MEDICAMENTO VANCOMICINA**

Trabalho desenvolvido para a disciplina do projeto integrador 2 do curso superior de tecnologia e gestão hospitalar da faculdade ITA educacional sob a orientação do prof. Rubens Vidigal

**SÃO PAULO
2025**

Relatório baseado em Experiência Profissional

Introdução

O medicamento vancomicina é um antimicrobiano muito utilizado em unidade de terapia intensiva pediátrica e adulto para tratar pacientes com infecções bacteriana gram-positivas. O uso do medicamento deve ser monitorado com exame de nível sérico para efetuar que a dose utilizada esteja maior que a recomendada causando toxicidade ou abaixo de seu nível sérico de 15 a 20 e não tenha eficácia (Ryaback, 2020).

O uso de antimicrobianos pode promover a seleção de microorganismos resistentes, por isso é imprescindível que o uso dessas drogas seja utilizado com responsabilidade e monitoramento. O uso racional e apropriado é necessário para que as instituições de saúde possam gerenciar com ações integradas e a participação de equipe multidisciplinar a fim de garantir utilização correta e eficaz do medicamento com dose, duração, indicação e via de administração corretas (ANVISA, 2023).

“A resistência microbiana (RM) aos antimicrobianos está entre as dez maiores ameaças a saúde pública mundial da atualidade, uma vez que está tornando tal grupo de medicamentos ineficaz, gerando uma série de consequências diretas e indiretas como, por exemplo, inefetividade de tratamentos preventivos, falta de opção terapêutica para o tratamento de doenças infecciosas, prolongamento do tempo de internação hospitalar, aumento nos custos em saúde e na mortalidade” (ANVISA, 2023).

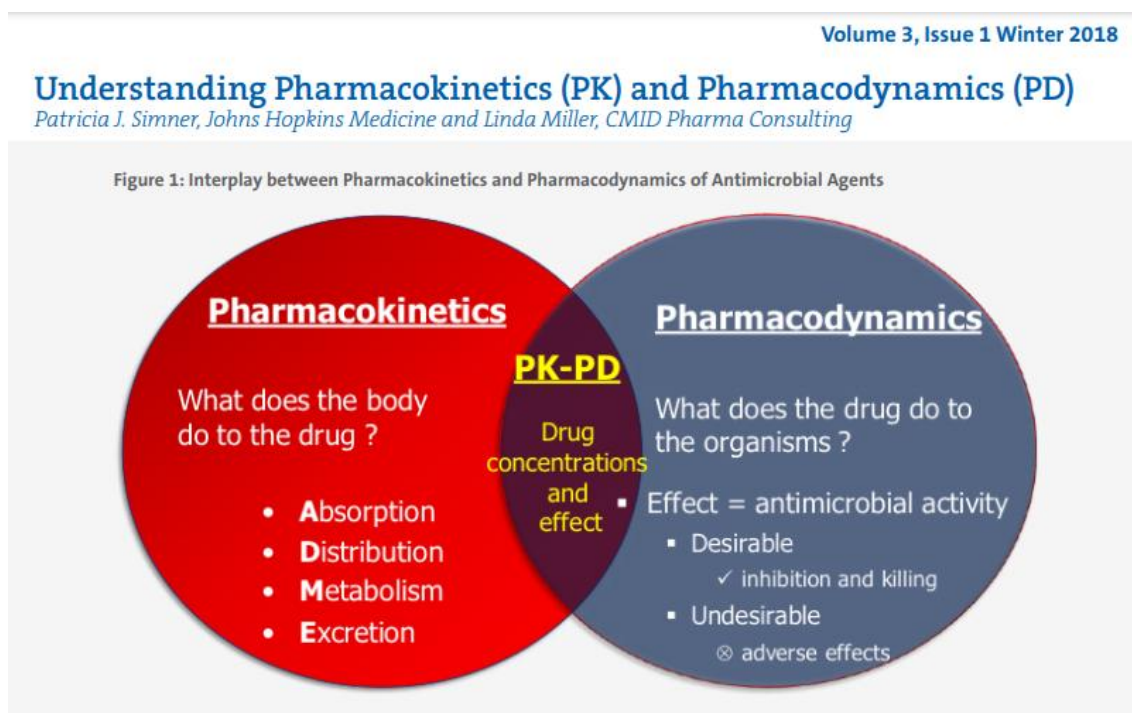
Este relatório de experiência profissional foi elaborado com levantamento de dados bibliográficos com artigos que já possui para utilização de rotina do meu trabalho como farmacêutica clínica e do livro com capítulo de minha autoria??. Os artigos podem ser consultados no google acadêmicos e para baixar precisam ser pagos.

Foi necessário utilizar a ferramenta de inteligência artificial ChatGPT apenas para fazer as referências bilbiográficas no padrão ABNT.

A IMPORTÂNCIA DO MONITORAMENTO DO NÍVEL SÉRICO DO MEDICAMENTO VANCOMICINA

Em 2017 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. O documento menciona a prescrição de antimicrobianos de maior espectro, de maior custo ou reservados para infecções por microrganismos multirresistentes, como é o caso da vancomicina. As **diretriz** foi atualizada em 2023 frente aos avanços alcançados e mantém seu foco principal no gerenciamento e uso racional de antimicrobianos (ANVISA, 2023).

A diretriz da Anvisa faz recomendações sobre intervenções guiadas pela farmácia e reforça ser **fundamental** o trabalho para otimização da dose de vancomicina levando em consideração as características do paciente, o sítio da infecção, as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do agente microbiano e as o microorganismo causador e reforça que o serviço de farmácia clínica auxilia no monitoramento terapêutico ajustando as doses (ANVISA, 2023).



A primeira diretriz de monitoramento terapêutico da vancomicina foi publicada em 2009, desde então diversas outras publicações foram feitas questionando a eficácia clínica e a toxicidade deste medicamento nos pacientes, pois este antibiótico é muito

utilizado para o tratamento de infecções por Gram positivos multirresistentes, em especial o *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). O que reforça a necessidade do tratamento com vancomicina ser individualizado avaliando sempre o paciente e seu estado clínico (Ryback, 2020).

O uso deste medicamento em pacientes pediátricos, pacientes com obesidade mórbida e com insuficiência renal devido a falta de dados adequados não permitiu que houvessem recomendações bem como melhores práticas para uso prolongado de terapia com infusão estendida e recomendação de dose máxima estimada (Ryback, 2020).

Entretanto, em março de 2009, o American Journal of Health-System Pharmacy publicou estudo que divulgava um monitoramento terapêutico da vancomicina com diretrizes revisadas por quatro fortes entidades norte-americanas: (American Society of Health-System Pharmacists, Infectious Diseases Society of America, a Pediatric Infectious Diseases Society e Society of Infectious Diseases Pharmacists) (Ryback, 2009).

O documento, com base nas novas evidências disponíveis, concluiu que apesar ter terem avanços perceptíveis desde 2009, ainda são necessários mais estudos que promovam apoio à eficácia da vancomicina (Ryback, 2009).

A dosagem ideal para cada paciente, reduzindo riscos seria melhor dimensionada a dosagem com base na pesquisa considera a utilização de técnicas de modelagem bayesiana para entender a capacidade do paciente absorver, processar e eliminar a vancomicina do seu organismo. Para tal, a revisão sugere a utilização de softwares capazes de gerar estimativas precisas e confiáveis das doses diárias a serem destinadas aos pacientes (Ryback, 2020).

Dentre os diversos tópicos apresentados nesse amplo estudo norte-americano estão:

- A. Pacientes pediátricos;
- B. Paciente com obesidade;
- C. Pacientes com doença renal e terapias de substituição renal;
- D. Dados clínicos em pacientes adultos;
- E. Monitoramento terapêutico;
- F. Toxicodinâmica;
- G. Teste de susceptibilidade à vancomicina;
- H. Infusão contínua x infusão intermitente, e

I. Dosagem.

Com o monitoramento é esperado manter o nível sérico de vancomicina entre 15g/L e 20g/L. Assim que o nível estiver estabilizado, a coleta deve ocorrer a cada 48h, sempre de 1h a 30 minutos antes da próxima dose. Caso o paciente tenha alteração da sua função renal, a medição deve ser feita a cada três dias (Ryback, 2020).

1. Indicadores de qualidade e custo no monitoramento de antimicrobianos

O programa de uso de antimicrobianos entende-se como o conjunto de ações destinadas a orientar a prescrição, dispensação e a administração de drogas, contemplando adoção de protocolos de prevenção, diagnóstico e tratamento de infecções, medidas intervencionista, educação dos profissionais de saúde e pacientes e processos de assessorias e de monitoramento no uso de antimicrobianos (ANVISA, 2023).

Os programas de gestão de antimicrobianos já existiam e eram praticados pelos profissionais controladores de infecção com o nome de “uso racional de antimicrobianos”, mas ganharam força através da necessidade de reduzir gastos com esta classe de medicamentos (Ryback, 2009).

Adquirindo diferentes estratégias e consolidando por mensurações de desfechos desejáveis e econômicos, o gerenciamento de uso de antimicrobianos pôde mensurar aspectos clínicos desejáveis do ponto de vista clínico no impacto do perfil de resistência dos microorganismos (Ryback, 2009).

Segundo Anvisa 2023 o que é sugerido como métrica para avaliação de desfechos clínicos relacionados aos pacientes são:

- Tempo de permanência hospitalar relacionado ao uso de antimicrobianos em uma unidade de internação;
- Taxa de readmissão na unidade em um período de 30 dias;
- Resposta clínica com o antimicrobiano de uso apropriado;
- Taxa de mortalidade e/ou taxa de mortalidade relacionada a infecção; e
- Taxa de mortalidade por microorganismos resistentes.

Referente aos desfechos relacionados a utilização e custos de antimicrobianos o ideal é que a economia seja atribuída, não somente a gastos com a compra de antimicrobianos, mas também, decorrente do controle mais rápido da infecção por indicação correta e tempo de tratamento, menor tempo de hospitalização (Piastrelli, 2022).

A realização do monitoramento dos fármacos pode ser feita por meio de unidades de medidas de consumo e são mensalmente enviadas à vigilância sanitária:

- A *daily dose defined* ou DDD foi desenvolvida pelo sistema de classificação noruegues e recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para estudos de utilização de medicamentos. Esta medida basea-se na dose em gramas para cada medicamento, de acordo com a principal indicação terapêutica em adultos com 70kg, por uma determinada via de administração e expressa em quantidade de princípio ativo. Essa unidade de medida é considerada padrão ouro, pois permite comparação dos resultados de consumo dos antimicrobianos mundialmente (ANVISA, 2023).

A DDD apresenta limitações quanto ao monitoramento devido a possível variação da dose indicada de acordo com o microorganismo envolvido ou o sítio de infecção, e em certas populações de pacientes como os pacientes renais crônicos que necessitam de ajustes nas doses e da população pediátrica que recebe dose por kolograma de peso, cuja DDD não é validada (ANVISA, 2023).

- Como alternativa devido essas limitações, outra unidade de medida é sugerida para mensurar a utilização diária dos referidos fármacos, a medida dos dias de terapia, a *days of therapy* ou DOT. Essa mensuração representa quantos dias o fármaco foi administrado, independentemente da quantidade de dose utilizada em gramas.

A DOT também apresenta limitações, principalmente relacionadas ao seu cálculo em pacientes que recebem mais que um antibiótico em relação aos que recebem monoterapia, ou seja, apenas tratamento com um antimicrobiano (ANVISA, 2023).

O controle de infecção hospitalar juntamente com os farmacêuticos clínicos exercem um papel fundamental no controle do uso de medicamentos restritos e influenciam positivamente para propiciar a redução do uso indiscriminado de antimicrobianos. O envio dos dados para vigilância sanitária se faz necessário para comparar o uso de antimicrobianos nas instituições de saúde e mensurar o uso por região e no país (Piastrelli, 2022).

2. A interface do laboratório de microbiologia na otimização do gerenciamento dos antimicrobianos

O BrCAST (*Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) é um comitê que têm por objetivo principal padronizar a realização e interpretação do teste de sensibilidade aos antimicrobianos, juntamente aos laboratórios de microbiologia de todo o país (Piastrelli, 2022).

Atualmente mais de 60% dos laboratórios de microbiologia já implantaram o BrCast, pois anteriormente a 2018 não existia uma recomendação e padronização oficial e muitos laboratórios utilizavam referências européias EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) (Piastrelli, 2022).

O BrCast trouxe novos conceitos nos resultados dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos:

- Sensível Dose Padrão sigla “s”: quando há alta probabilidade de sucesso terapêutico utilizando o regime de dosagem padrão de antimicrobiano;
- Sensível Aumentando Exposição sigla “i” : quando há elevada probabilidade de sucesso terapêutico porque a exposição ao antimicrobiano é aumentada pelo ajuste do regime de dosagem ou por aumento da sua concentração no local da infecção; e
- Área de Incerteza Técnica sigla AIT: representa intervalo definido ou halo de inibição onde a interpretação é duvidosa.

Segundo Piastrelli, o BrCAST tem como missão e principais objetivos:

- “ Determinar e rever periodicamente pontos de corte para interpretação dos testes de sensibilidade aos antimicrobianos para uso clínico e com finalidade epidemiológica;
- Liderar e promover o desenvolvimento e padronização dos testes de sensibilidade antimicrobiana *in vitro* no Brasil;
- Liderar e promover o desenvolvimento da garantia e controle de qualidade em testes de sensibilidade antimicrobiana *in vitro*;
- Liderar e promover a educação e treinamento em testes de sensibilidade antimicrobiana;

- Representar o Brasil nas instituições que atuem ativamente na padronização de testes de sensibilidade aos antimicrobianos”.

3. Uso da farmacocinética e farmacodinâmica para utilização de anti-microbiano de forma individualizada

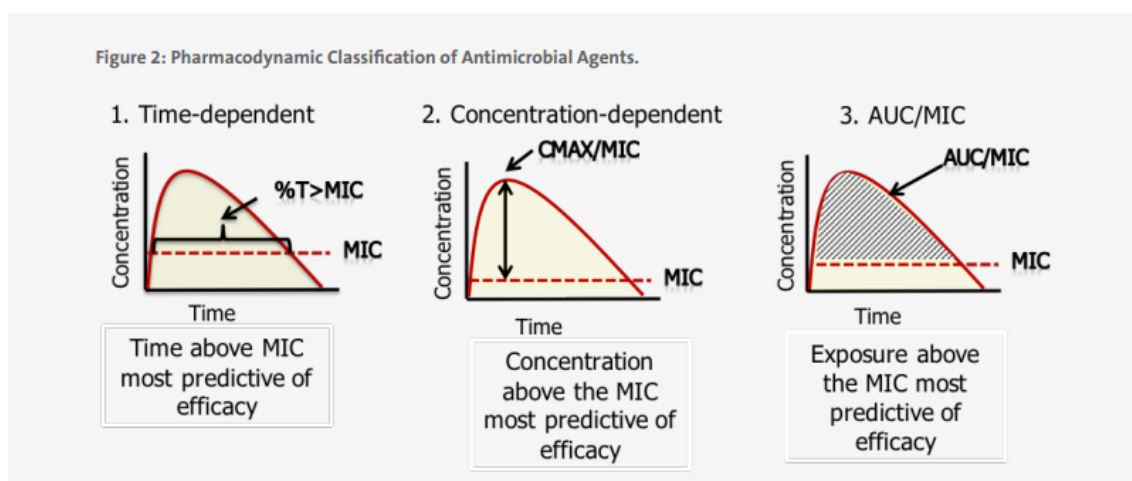
A dose segura e eficaz para utilização de um fármaco, principalmente para o grupo pediátrico, precisa ser avaliado por estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos devido diferentes fatores fisiológicos e bioquímicos. As diferenças se devem não apenas por superfície corpórea, mas também por taxas de metabolização das drogas, depuração renal e eficácia (Piastrelli, 2022).

- A. Absorção: é o processo de transporte do medicamento do local de administração para circulação sistêmica. A biodisponibilidade é a fração da dose que atinge a circulação sistêmica e sua extensão. Um fármaco que é administrado por via intravenosa tem 100% de sua biodisponibilidade. Ex: Vancomicina;
- B. Distribuição: a distribuição dos medicamentos pode ser afetada devido a ligação às proteínas plasmáticas, podendo ser reversível ou irreversível devido diversos fatores físico-químicos da droga, afinidade entre drogas e concentração da droga. Ex: um fármaco solúvel em gordura atravessa facilmente a membrana celular.
- C. Metabolismo: o fígado é o principal local de metabolização das drogas, a droga passa por biotransformação para uma porção que é mais facilmente eliminada por o organismo. Outros órgãos também participam do processo de metabolização como o trato gastrointestinal, rins e pulmões.
- D. Eliminação: geralmente a excreção e eliminação das drogas se dá por via renal e a excreção é realizada por filtração glomerular e por secreção tubular renal. Muitos fármacos afetam a função renal e podem causar toxicidade. Ex: Vancomicina.

Vancomicina

É um antibiótico glicopeptídeo comumente utilizado para tratar infecções graves por bactérias gram-positivas. Uma droga solúvel em água com molécula que tem ligação limitada às proteínas plasmáticas (albumina e imunoglobulina) e é principalmente eliminada por os rins (Piastrelli, 2022).

É um fármaco que para melhor eficácia tem em suas recomendações a razão da área sob a curva da concentração plasmática mínima inibitória, pois quanto maior sua exposição acima da curva maior será sua eficácia. Por isso o monitoramento se dá através do exame de vancocinemia no vale, que seria 1 hora antes da administração da próxima dose (Junior, 2020).



A AUC/ MIC eficácia dos antimicrobianos deste grupo depende da concentração total da droga alcançada ao longo de 24h acima da MIC do organismo (Winter, 2018).

O monitoramento dos níveis séricos de vancomicina é importante pois a subdosagem contribui para a ineficácia e desenvolvimento de microorganismos resistentes e, por sua vez, a dosagem excessiva está associada ao aparecimento de eventos adversos como nefrotoxicidade e ototoxicidade (Junior, 2020).

Para um monitoramento mais individualizado pratica-se atualmente o cálculo de vancomicina por PKPD (com vale):

1ª – Calculamos a constante de eliminação (Ke):

$$K_e = \frac{\ln (\text{Concentração de Pico aferido} / \text{Concentração de Vale aferido})}{T_2 - T_1}$$

2ª – Calculamos o pico verdadeiro:

$$\text{Concentração de pico verdadeiro} = \frac{\text{concentração de pico aferido}}{e^{(-K_e)(T_1 - T_{inf})}}$$

3ª – Calculamos o vale verdadeiro:

$$\text{Concentração de vale verdadeiro} = (\text{concentração de vale aferido}) \cdot e^{(-k_e)(\text{Tau} - T_2)}$$

4ª – Calculamos a AUC inf:

$$\text{AUC}_{inf} = \frac{(\text{Concentração de vale verdadeiro} + \text{Concentração de pico verdadeiro})}{2} (T_{inf})$$

5ª - Calculamos a AUC elim:

$$\text{AUC}_{elim} = \frac{(\text{Concentração de vale verdadeiro} - \text{Concentração de pico verdadeiro})}{K_e}$$

6ª Calculamos a AUC 24 h:

$$\text{AUC}_{24h} = (\text{AUC}_{inf} + \text{AUC}_{elim}) \times \left(\frac{24}{\text{Tau}}\right)$$

$$V_d = 0,7 \times \text{peso (Kg)}$$

$$C_{max} = C_{min} + \frac{\text{dose}}{V_d}$$

$$K_e = \frac{\ln(C_{max} / C_{min})}{T(\text{intervalo entre a dose e a coleta do vale}) - T_{inf}}$$

$$\text{AUC } t_0 - t_n = \frac{C_{max} - C_{min}}{k_e}$$

$$Cl = V_d \times k_e$$

$$\text{Dose} = \text{AUC } 24 \text{ desejado} \times Cl$$

Considerações Finais

O uso acertivo de antimicrobianos é um desafio diário nas instituições de saúde porque visa não só o tratamento adequado ao paciente, mas também, seu uso racional afim de evitar reações adversas.

Para um manejo mais preciso e adequado têm-se instituído protocolos para que todos profissionais saibam como prosceder, caso o nível sérico de vancomicina fique fora das recomendações preconizadas.

Infelizmente, na prática o que vemos é o uso de antimicrobianos de amplo espectro sendo que poderia ser utilizado um antimicrobiano com menor potência, por isso é fundamental que o farmacêutico clínico esteja inserido nas unidades de terapia intensiva e unidades de internação para que acompanhe o uso dos antimicrobianos e seja sugerido o descalamento deste antimicrobiano.

Temos visto um grande avanço nas instituições de saúde com as diretrizes da ANVISA e o envolvimento dos farmacêuticos integrando a equipe interdisciplinar e as comissões de infectologia para assegurar uso racional de antimicrobianos.

Por fim, podemos dizer que os profissionais de saúde, principalmente médicos e gestores, têm se voltado à práticas seguras no manejo de antimicrobianos e visto que é imprescindível o farmacêutico clínico para que o uso de antimicrobianos seja eficaz para evitar que a resistência microbiana.

Bibliografia:

Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, ANVISA 2023

Junior, Ronaldo Morales. Novas perspectivas no monitoramento de vancomicina. **Ponto de Vista**, São Paulo, 2020.

Piastrelli, Filipe Teixeira *et al.* **Antimicrobianos: implementação de programa de stewardship e práticas de uso em populações especiais**. 1.ed. São Paulo: APECIH, 2022.

Ryback, Michael, et al. **American Journal of Health-System Pharmacy**, Volume 66, Issue 1, 1 January 2009, Pages 82–98, <https://doi.org/10.2146/ajhp080434>

Rybak MJ, Le J, Lodise T, Levine D, Bradley J, Liu C, 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**. *Am J Health Syst Pharm*. February 2020; Pages:835-864.

Winter ME, **Basic Clinic Pharmacokinetics**, 5. Ed. 2010.