

Avaliação da prescrição, administração e monitorização da vancomicina em pacientes adultos internados em hospital terciário

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.001-051>

Iara Ronana Sousa Prado

Mestrado, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Brasil;

Carolina Aparecida de Almeida Vicentini

Estudante de graduação, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Brasil;

Pedro Andriolo Cardoso

Estudante de graduação, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Brasil;

Mayara Vidal Carneiro

Estudante de graduação, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Brasil;

Amanda de Moraes Mamede Chiarotti

Estudante de graduação, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Brasil;

Vinicius Bonafé de Souza

Estudante de graduação, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Brasil;

Daniela Ponce

Doutorado, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Brasil;

Welder Zamoner

Mestrado, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, Brasil.

RESUMO

Introdução: A vancomicina é um antibiótico estratégico no tratamento de infecções por bactérias gram-positivas. Controvérsias quanto a sua posologia e monitorização se revestem de importância devido ao risco de nefrotoxicidade e à insurgência de cepas resistentes. **Objetivos:** Descrever padrões de prescrição da vancomicina para pacientes adultos, observar a administração da vancomicina, a coleta da vancocinemia e o momento do posterior ajuste da dose da vancomicina, além de avaliar a conformidade entre prescrição, administração e monitorização da vancomicina em Hospital Universitário (HU). **Metodologia:** Estudo transversal e prospectivo, que incluiu pacientes adultos internados em quatro enfermarias clínicas e cirúrgicas e em duas alas do serviço de terapia intensiva (SETI) em uso de vancomicina. Foram realizadas seis visitas às enfermarias de Clínica Médica, Neurologia e Ortopedia e cinco visitas a enfermaria de Cirurgia Vascular e aos SETIs, nos quais foram avaliados 67 pacientes e 989 prescrições, coletados dados do prontuário e observadas as rotinas de enfermagem e médica quanto a administração da vancomicina, coleta da vancocinemia e ajuste do antibiótico. **Resultados:** Não houve diferença entre as unidades quanto ao sexo, níveis basais de creatinina, tempo de internação, dias de uso de vancomicina e peso, com predomínio de pacientes mais jovens na Neurologia e com maior média de idade na Cirurgia Vascular. A dose de ataque foi prescrita em 83,8% dos pacientes, enquanto a diluição e o tempo de infusão foram prescritos, respectivamente, em 76,8% (77,6%) e 212 (21,4%) das prescrições. Os SETIs apresentaram taxas de adequação da dose de ataque e de frequência de prescrição de diluição e tempo de infusão estatisticamente superiores às das enfermarias ($p = 0,02$, $p = 0,04$ e $p < 0,001$, respectivamente). Do total de diluições prescritas, 56,4% foram adequados. A Clínica Médica liderou na proporção de diluições corretamente prescritas (82,8%, $p < 0,05$), em oposição ao Serviço de terapia intensiva – Ala 1 (SETI 1) e à Neurologia, os quais apresentaram as menores taxas de adequação, de 36,4% e 36,1%, respectivamente. O tempo de infusão foi prescrito corretamente em 169 (79,7%) registros. Na Neurologia, o tempo de infusão não foi prescrito em nenhuma vez e, na Ortopedia, em nenhuma delas foi adequado. Nos demais setores, o tempo de infusão, estava adequado na sua maioria, observando-se uma tendência discrepante entre as Alas 1 e 2 do SETI ($p = 0,058$). Em análise SETIs versus enfermarias, verificou-se maiores taxas de adequação do tempo de infusão prescrito nos SETIs ($p = 0,003$). Houve nove casos de reação cutânea à vancomicina (13,4%). Observou-se relação inversa entre a prescrição adequada quanto ao tempo de infusão e a frequência da apresentação de reação cutânea



adversa. Foram observadas 56 administrações, com 32 (57,1%) em desacordo com o prescrito. Dos 59 pacientes em uso do primeiro esquema de vancomicina na internação há dois ou mais dias, 52 (88,1%) tinham pelo menos uma vancocinemia coletada, com a 1ª vancocinemia coletada predominantemente no 2º dia de antibioticoterapia em todos os setores. Não foi possível estabelecer comparações entre os setores acerca das coletas e ajustes de dose devido ao reduzido número de coletas de vancocinemia observadas. Dentre os 265 níveis de vancocinemia registrados, 132 (49,8%) foram classificados como adequados. A lesão renal aguda (LRA) desenvolveu-se em 13 (31,7%) do total de 41 pacientes avaliados para este desfecho e foi mais frequente nos SETIs comparado às enfermarias ($p < 0,001$). Comparando-se o dia de antibioticoterapia com vancomicina em que cada paciente se encontrava na ocasião da dosagem da última creatinina e os valores da 1ª vancocinemia, verificou-se mediana de dias e níveis de vancocinemia superiores dentre os pacientes que desenvolveram LRA ($p = 0,06$ e $p = 0,002$, respectivamente). Conclusão: Há falhas na prescrição, administração e monitorização da vancomicina em todos os setores desse HU. O Serviço de terapia intensiva – Ala 2 (SETI 2) e a Clínica Médica foram os setores que melhor preencheram os critérios de prescrição adequada. Verifica-se necessidade de implantação de medidas de capacitação e treinamento dos profissionais, bem como de ações de fiscalização quanto ao rigor da prescrição e administração. Os dados de prontuário não se mostraram completamente fidedignos ao realizado na prática, no entanto, o estudo não foi capaz de reduzir a importância do prontuário como ferramenta de coleta de dados.

Palavras-chave: Vancomicina, Vancocinemia, Monitorização, Nefrotoxicidade.

1 INTRODUÇÃO

1.1 VANCOMICINA

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo produzido pelo *Streptococcus orientalis*, aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 1958, para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-positivas. Ela inibe o processo de reticulação do peptídeoglicano, ao ligar-se à extremidade terminal D-alanil-D-alanina de unidades precursoras da parede celular de bactérias gram-positivas, exercendo, assim, um papel bactericida (AZEVEDO, 2015; OLIVEIRA, 2016).

A mesma possui meia vida de distribuição, meia vida α , de cerca de 30 minutos a 1 hora e meia vida de eliminação, meia vida β , de aproximadamente 6 a 12 horas (ALMEIDA, 2011). É pouco metabolizada e é excretada quase exclusivamente pela via renal, estando sua depuração intimamente associada ao ritmo de filtração glomerular. No sangue, cerca de 50% encontra-se ligada às proteínas plasmáticas (AZEVEDO, 2015). Sua penetração e biodisponibilidade pode variar de acordo com o sítio e o estado inflamatório (ALMEIDA, 2011; STEINMETZ et al., 2015).

Sua absorção pelo trato gastrointestinal é limitada e a administração intramuscular deve ser evitada pelo risco de necrose muscular, de forma que a via de administração predominante é a endovenosa, na forma farmacêutica de pó liofilizado (ISOPPO, 2013). Por sua posição estratégica no tratamento parenteral de infecções por cocos gram-positivos multidroga-resistentes, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), nas últimas décadas, a vancomicina teve seu uso amplamente difundido em ambiente hospitalar, devido a incidência crescente da sepse, que já ultrapassa 750mil casos/ano nos Estados Unidos da América (EUA), correspondendo a 2% das internações hospitalares e a 10% das internações em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e aumento da frequência de casos de choque séptico atribuídos a bactérias gram-positivas, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MARTINS, 2016).

Dessa forma, a vancomicina permanece, há mais de 60 anos, como o tratamento de escolha para infecções causadas por MRSA, cuja incidência mundial tem aumentado substancialmente nos últimos 30 anos, representando 4,6-19% das infecções de corrente sanguínea relacionadas aos cuidados em saúde associada a alta mortalidade, além de ter se apresentado desde o fim da década de 90 como importante causa de infecções comunitárias.

Entretanto, nos últimos anos, isolados de *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (*vancomycin intermediary-susceptible S. aureus*, VISA) ou mesmo resistentes a este antibiótico (*vancomycin-resistant S. aureus*, VRSA) têm sido identificados. Apesar de infecções por estes organismos serem pouco frequentes, tais achados têm aumentado o receio de que tais bactérias se tornem mais prevalentes caso a pressão de exposição à vancomicina permaneça (LEVINE, 2006; ZANOTTO et al., 2014).

Mais preocupantes são os registros de falha terapêutica com vancomicina no tratamento de infecções por isolados de *S. aureus* com concentração inibitória mínima (MIC) menor ou igual 2µg/ml, considerado dentro da faixa de susceptibilidade, segundo os critérios adotados pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) em 2006 (CLSI,2013). Esta população, considerada com heteroresistência intermediária à vancomicina (hVISA), reflete a heterogeneidade de um isolado de *S. aureus* com cepas com resistência intermediária e cepas sensíveis à vancomicina (HIRAMATSU, 2001). Segundo Howden et al. (2010), é estimado que o hVISA represente 60% dos isolados de MRSA tidos como sensíveis pelos métodos convencionais.

Outra polêmica envolvendo a vancomicina, além de sua eficácia, é sua segurança. A vancomicina teve seu uso inicialmente restrito, por ter sido associada a uma alta incidência de efeitos adversos, que hoje sabe-se decorrer, na sua maioria, das impurezas presentes nas primeiras formulações da medicação (AZEVEDO,2015; ALMEIDA, 2011).

Os efeitos adversos que permaneceram com as novas formulações são decorrentes, principalmente da velocidade de infusão e da concentração como *rash* cutâneo, síndrome do homem vermelho, febre e flebite. Para evitar tais reações, recomenda-se a administração de solução com concentração máxima de 5mg/mL e infusão de até 17mg/min, com duração mínima de 60 minutos para esquemas de administração intermitente (SÍLVA JÚNIOR, 2015; HOEFEL et al., 2008; MATSUMOTO et al. 2013; DRISYAMOL; MAHESH, 2016).

A princípio, tida como altamente nefrotóxica com incidência de mais de 50%, após sua purificação, a ocorrência de lesão renal induzida pela vancomicina teve grande queda (MEANEY; HYNICKA; TSOUKLEERS, 2014). Diferentes definições têm sido descritas para tal diagnóstico, com diversos estudos recentes utilizando os critérios de lesão renal aguda (LRA) de RIFLE, AKIN e KDIGO (SAWADA et al., 2018).

Em monoterapia, este glicopeptídeo é apontado como causa de lesão renal em 0 a 5% dos pacientes, já quando associado a outros fármacos com potencial nefrotóxico como aminoglicosídeos ou piperacilina-tazobactam, essa relação sobe até 35% e 42%, respectivamente (ALMEIDA, 2011; MIN et al., 2011). O mecanismo envolvido não é bem conhecido e parece ser secundário ao aumento da excreção urinária de compostos oxidantes como malonaldeído (MDA) e N-acetil-B-D-glucosaminidase (NAG) e à sua ação tóxica às mitocôndrias das células tubulares renais, levando a um aumento do consumo de oxigênio por estas células (AZEVEDO, 2015).

Tal nefrotoxicidade é dose-dependente e se correlaciona a alguns fatores de risco, como: terapia com duração maior ou igual a 7 dias, idade acima de 75 anos, hipoalbuminemia severa (albumina inferior a 2,5g/dL) e uso concomitante de medicações nefrotóxicas, incluindo contraste endovenoso ou que alteram a função renal, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA),

bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA II) e diuréticos de alça (NORTON et al., 2013; AZEVEDO, 2015).

1.2 MONITORIZAÇÃO

A polêmica entre a aplicação de menores doses de vancomicina, com maiores chances de falha terapêutica e geração de resistência bacteriana, e o uso de doses mais elevadas, com risco de efeitos adversos mais graves, como a lesão renal aguda, suscitou a necessidade de estudos e desenvolvimento de protocolos de administração baseados na monitorização do fármaco (RYBAK et al., 2009; YE; TANG; ZHAI, 2013; ZANOTTO et al., 2014; DOMBROSKI; SILVA; SILVEIRA, 2015; YE et al., 2016).

A ideia da monitorização é fundamentada no fato de administração de doses iguais a intervalos regulares sofrerem diferenças individuais quanto a absorção, ao metabolismo, à excreção e à biodisponibilidade, de forma que a resposta terapêutica passa a ser dependente da concentração sérica da medicação e não da dose administrada (DOMBROSKI; SILVA; SILVEIRA, 2015).

A monitorização da vancomicina é indicada, especialmente, para a população com maior risco de desenvolver nefropatia induzida pela vancomicina ou, na qual, características individuais tornam seu nível sérico imprevisível, facilitando tanto a ocorrência de lesão renal quanto de falhas terapêuticas. As principais indicações seriam: usos de doses elevadas da medicação, terapia com vancomicina por mais de três dias, uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos, infecções graves, instabilidade hemodinâmica, pacientes internados em UTI, função renal instável, hemodiálise, obesos, idosos, entre outros (MATSUMOTO et al., 2013; DOMBROSKI; SILVA; SILVEIRA, 2015; YE et al. 2016).

O parâmetro farmacológico mais adequado para o monitoramento da vancomicina é a área sob a curva (AUC) pela concentração inibitória mínima (AUC/MIC), por correlacionar a concentração sérica do fármaco e o tempo em que a mesma permanece acima da MIC, uma vez que a vancomicina é um antibiótico concentração e tempo-dependente (DROEGE; VAN FLEET; MUELLER, 2016). Valores de $AUC/MIC \geq 400$ são associados a melhores desfechos, no entanto, pela falta de praticidade no uso à beira-leito, a medida da AUC não é recomendada de rotina e deve ser substituída pela dosagem da concentração sérica no vale, ou seja, antes da administração da dose seguinte (YE et al., 2016).

Assim, é recomendada a monitorização por meio da dosagem sanguínea da medicação em um momento de equilíbrio estável, denominado ‘*steady-state*’, no qual a taxa de excreção é semelhante à taxa de biodisponibilidade, de forma que a concentração sérica do fármaco é constante. Para a vancomicina, esse estado é alcançado após 4-5 meias-vidas, ou seja, 24 a 48 horas após a administração da primeira dose em pacientes com função renal normal, cuja meia-vida de eliminação varia de 6 a 12 horas (MATSUMOTO et al., 2013; YE et al., 2016).

Para pacientes com função renal alterada que possuem meia-vida aumentada, as orientações com relação ao momento adequado de coleta da vancocinemia são diversas. (MATSUMOTO et al., 2013; PHILLIPS; GORDON, 2015; SPADARO et al., 2015; DOMBROSKI; SILVA; SILVEIRA, 2015; YE et al., 2016).

Em hemodialíticos, é uniforme a recomendação da coleta da vancocinemia na última hora que precede a sessão de hemodiálise (VANDECASTEELE; DE VRIESE, 2011; VANDECASTEELE; DE BACQUER; DE VRIESE, 2011; ISOPPO, 2013; MATSUMOTO et al., 2013; CREW; HEINTZ; HEINTZ, 2015; ELYASI; KHALILI, 2016; MAXSON; PATE; STARR, 2016). Isso deve-se à farmacocinética da medicação nestes indivíduos, nos quais o momento pré-diálise é aquele de menor concentração sérica, refletindo da melhor forma o vale. Nestes pacientes, ao contrário do que poderia imaginar, após a sessão de 4h de hemodiálise, que pode chegar a remover até 46% desse antibiótico, os níveis séricos da vancomicina podem se elevar cerca de 16 a 36%, refletindo a fase de redistribuição da medicação (VANDECASTEELE; DE VRIESE, 2011).

É consenso que valores de vancocinemia no vale, inferiores a 10mg/L, devem ser evitados por predispor ao surgimento de resistência bacteriana, bem como valores superiores a 20mg/L por estarem associados a maior taxa de nefrotoxicidade (YE et al., 2016).

Patel et al. (2011) encontraram que níveis séricos de 15 a 20mg/L estavam relacionados em 100% dos casos com $AUC/MIC \geq 400$ para microorganismos com MIC de 0,5 e 1 $\mu\text{g/ml}$, o que, para vancocinemas de 10 a 15 mg/L só é verdade para MIC de 0,5mg/L. Considerando-se que, no Japão, o MIC dos principais isolados é de 1 $\mu\text{g/ml}$, faz-se necessário concentrações no vale de 15 a 20 mg/L (NIKI et al., 2011 apud MATSUMOTO et al., 2013). Tais dados embasaram a recomendação de dosagem no vale objetivando 10 a 20 mg/L, assim como o fato de valor inferior a 15 mg/L ter sido apontado como preditor independente de falha terapêutica em pacientes com bacteremia reforçou a orientação de alvo de 15 a 20 mg/L em pacientes com infecções graves como bacteremia, endocardite infecciosa, osteomielite, meningite, pneumonia e infecções graves de pele e partes moles por MRSA (KULLAR et al, 2011; VANDECASTEELE; DE VRIESE, 2011; MATSUMOTO et al., 2013).

1.3 PROTOCOLOS DE ADMINISTRAÇÃO

Assim como as orientações acerca da monitorização, os protocolos de administração da vancomicina mudaram e continuam a mudar muito nos últimos anos tendo, inicialmente, sido recomendadas doses fixas de 1g a cada 12 horas (GILBERT et al., 2015). Hoje, esquemas que consideram o peso do paciente parecem mais apropriados. Spadaro et al. (2015) ainda preconizam dose de ataque de 1000mg para pacientes com menos de 65kg e de 1500mg para aqueles com peso superior ou igual a 65kg, apesar da maioria dos autores recomendarem doses de ataque que variem de 25 a 30 mg/kg, com máximo de 2g por dose, apenas para indivíduos com infecções graves ou complicadas,

com o objetivo de atingir precocemente níveis terapêuticos nestes pacientes (THALAKADA et al., 2012 apud ELYASI; KHALILI, 2016; MATSUMOTO et al., 2013; DOMBROSKI; SILVA; SILVEIRA, 2015; PHILLIPS; GORDON, 2015; YE et al., 2016).

Spadaro et al. (2015) também diferem, no que se refere à dose de manutenção, especialmente por considerarem infusão contínua mais compatível com a farmacocinética, orientando doses de 2000mg por dia para pacientes com *clearance* de creatinina superior a 50 mL/min.

Pela falta de fortes evidências que demonstrem superioridade da infusão contínua, a maioria dos estudos ainda recomenda esquemas intermitentes. Ye et al. (2016) defendem o uso do método estatístico de Baeyesian para calcular a dose a ser administrada baseada na vancocinemia, idade, creatinina sérica, peso e concentração alvo, que apesar de ter se mostrado acurado é pouco prático para a aplicação clínica diária. Phillips e Gordon (2015) ainda orientam doses de manutenção fixas, não ajustadas de acordo com o peso, de 1,5g a cada 12 horas para pacientes com ClCr >90mL/min, porém, não descrevem como o ajuste deveria ser realizado. Dombroski, Silva e Silveira (2015) preconizam doses de 15 a 20 mg/kg a cada 8 ou 12 horas, semelhante ao recomendado por Matsumoto et al. (2013), no entanto, este último estudo reforça a importância de um intervalo mínimo entre as doses de 8 horas, sendo que as recomendações de monitorização da vancomicina são dependentes da frequência de administração e valores no vale de 15 a 20 mg/L não garantem $AUC/MIC \geq 400$ para esquemas a cada 6 a 8 horas.

A uniformização de protocolos para pacientes com alteração da função renal é ainda mais complexa, visto que se trata de um grupo bastante heterogêneo. Para esta população, Matsumoto et al. (2013) sugerem um maior intervalo entre as doses do antibiótico, a cada 24 horas, já Spadaro et al. (2015), Phillips e Gordon (2015) propõem esquemas de acordo com faixas de *clearance* de creatinina conforme os quadro abaixo (Quadro 1).

Quadro 1 – Doses de vancomicina em pacientes com função renal alterada

<i>Clearance de creatinina (mL/min)</i>	<i>Dose vancomicina</i>
Spadaro et al. (2015)	
>50	2000 mg/ dia
20 – 50	1500 mg/ dia
10 – 20	1000 mg/dia
<10	500 mg/ dia
Phillips e Gordon (2015)	
>90	1500 mg a cada 12 horas
60 – 90	1000 mg a cada 12 horas
20 – 59	1000 mg a cada 24 horas
< 20	1000 mg a cada 2 a 7 dias

Fonte: SPADARO et al. (2015, modificado); PHILLIPS; GORDON (2015, modificado).

Dentre tais estudos, poucos são os autores que descrevem de forma precisa como deve ser realizado o ajuste de dose de acordo com os valores de vancocinemia. Spadaro et al. (2015) orientam, para valores de vancocinemia inferiores a 15 mg/L, um aumento da dose diária de 500mg, entre 15 e

25 mg/L manutenção da dose, entre 25 e 30 mg/L diminuição de 500mg da dose diária e, para aqueles superiores a 30 mg/L, a interrupção da infusão contínua por 6 horas seguida pela redução da dose. Dombroski, Silva e Silveira (2015) que defendem a infusão intermitente, recomendam um aumento em 20 a 30% da dose diária para níveis no vale abaixo de 15 mg/L, manutenção da dose para níveis entre 15 e 20 mg/L, redução em 20 a 30% da dose diária para vancocinemias entre 20 e 25 mg/L e suspensão da dose seguinte quando valores superiores a 25 mg/L. Outros autores preconizam ajustes conforme nomogramas como Ye et al. (2016), que utilizam o método estatístico de Baeyesian para cálculo das doses.

1.4 PRONTUÁRIO MÉDICO

É verdade que, no que concerne à vancomicina, muito ainda permanece incerto, principalmente no que se refere ao melhor esquema terapêutico e à forma de administração e monitorização de seus níveis séricos nas mais diferentes populações, apesar do número crescente de estudos sobre tal assunto desde 1994 (ALMEIDA, 2011). Muitas destas pesquisas baseiam-se em dados obtidos de prontuário, sendo que, dos 16 estudos com humanos utilizados neste projeto, pelo menos 10 tiveram seus dados coletados a partir de registros de prontuário.

O prontuário médico é definido pelo Conselho Federal de Medicina (2002), em sua resolução nº 1638, de 10/07/2002, no Art. 1º, como:

Documento único constituído de um conjunto de informações, sinais e imagens registradas, geradas a partir de fatos, acontecimentos e situações sobre a saúde do paciente e a assistência a ele prestada, de caráter legal, sigiloso e científico, que possibilita a comunicação entre membros da equipe multiprofissional e a continuidade da assistência prestada ao indivíduo.

Mesmo com papel tão importante na assistência, pesquisa, ensino, controle administrativo e acompanhamento jurídico das atividades dos profissionais de saúde, o mesmo ainda é, muitas vezes, negligenciado, com poucos estudos que avaliem a qualidade de informação dos seus registros (SARMENTO et al., 2011).

Conforme já exposto, o ajuste das doses de vancomicina a serem administradas é muito fino e sofre interferência de vários fatores relacionados ao paciente, à medicação, à forma de diluição, à administração, à coleta da vancocinemia e ao momento do ajuste, de forma que a ausência de algum dado ou o registro incorreto conduzem o médico à tomada de decisões inapropriadas com implicações clínicas ao paciente, além de produzirem dados equivocados para pesquisas.

2 OBJETIVOS

Este estudo teve como objetivos principais, descrever padrões de prescrição da vancomicina para pacientes adultos, considerando-se dose, diluição e velocidade de infusão; bem como observar a

administração da vancomicina, a coleta da vancocinemia e o momento do posterior ajuste da dose da vancomicina e avaliar a conformidade entre prescrição, administração e monitorização da vancomicina.

Como objetivos secundários, analisar a relação entre velocidade de infusão e presença de reações cutâneas (*rash* e prurido) e avaliar a relação entre os níveis de vancocinemia e o desenvolvimento de lesão renal aguda.

3 METODOLOGIA

3.1 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O presente estudo foi realizado mediante Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), assinado pelo participante ou responsável e foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, através da Plataforma Brasil, em conformidade com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, iniciando-se apenas após a sua aprovação sob o parecer nº 2.231.035.

3.2 MÉTODO DE PESQUISA

Trata-se de um estudo transversal, observacional e prospectivo.

3.3 CENÁRIO E PARTICIPANTES

O estudo incluiu pacientes adultos (> 18 anos), internados em quatro enfermarias e duas alas do SETI do HC-FMB, que estavam em uso de vancomicina intravenosa nos dias em que ocorreram visitas a tais unidades do hospital, no período de 23 de agosto a 30 de novembro de 2020. Não houve critérios de exclusão.

Fizeram parte do estudo as seguintes unidades do HC-FMB: Clínica Médica, Cirurgia Vascular, Neurocirurgia, Ortopedia e as Alas 1 (SETI 1) e 2 (SETI 2) do Serviço de Terapia Intensiva.

Foi calculado o tamanho amostral para a estimativa de proporções, considerando que a prevalência real de prescrições inadequadas quanto a um dos desfechos estudados (dose, diluição, velocidade de infusão ou momento da coleta da vancocinemia) fosse de 20% e desejando que a diferença entre a prevalência real e a estimada fosse de até 10%. A um nível de significância de 5%, o resultado foi de 61 pacientes.

3.4 COLETA DE DADOS

Foram realizadas, no mínimo, cinco visitas a cada setor, durante as quais colheram dados do prontuário eletrônico (MV-PEP) dos pacientes internados em uso de vancomicina intravenosa e

observou a rotina de enfermagem, no que se referia a administração da droga e à coleta do exame de vancocinemia.

Os dados obtidos foram registrados em ficha própria para a pesquisa (apêndice A) que constou de:

- Dados do prontuário referentes ao paciente e à prescrição: nome, registro, peso estimado ou aferido, data de início do uso de vancomicina, dia de uso de vancomicina, dose, diluição, tempo de infusão, correção da dose e da posologia conforme valor de vancocinemia, reação à vancomicina (prurido ou *rash*), presença de lesão renal, dosagem de creatinina à admissão/basal, dosagens de vancocinemia, intervalo entre as doses.
- Rotina de enfermagem: administração da vancomicina no que se refere à dose, à diluição, ao aprazamento e à velocidade de infusão, à coleta da vancocinemia, ao intervalo entre a coleta do exame e a administração da próxima dose da vancomicina (se realizada ou não no vale).
- Rotina médica: se e quando foi realizado o ajuste da próxima dose da vancomicina.

3.5 ORGANIZAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram armazenados em planilhas de Excel e analisados por meio do programa Sigmastat 4.0 (SSI, São José, CA).

A caracterização dos sujeitos por setor foi expressa por meio de média e desvio-padrão ou mediana com intervalos interquartis para variáveis contínuas (idade, peso, creatinina basal, dia de internação, dia de vancocinemia) e frequência para as categorias de sexo.

Da mesma forma, os padrões de prescrição por setor foram inicialmente descritos por meio de medianas e intervalos interquartis para variáveis contínuas (doses de ataque e manutenção) e de frequência para as categóricas (presença de prescrição de ataque, diluição e velocidade de infusão). Em seguida, os dados de prescrição, administração, coleta de vancocinemia e ajuste de dose foram categorizados como adequados ou inadequados e procedidos os cálculos de frequência para cada setor.

Para cada unidade do HC-FMB, os níveis de vancocinemia, bem como o dia de antibioticoterapia em que os pacientes se encontravam à coleta da 1ª vancocinemia foram descritos por meio de medianas e intervalos interquartis.

Medianas e intervalos interquartis da 1ª vancocinemia dos pacientes que não desenvolveram e daqueles que desenvolveram LRA em cada setor também foram calculados. Estabeleceu-se como variáveis de desfecho a ocorrência de LRA e de reações cutâneas, cujas frequências foram igualmente calculadas para cada setor estudado.

Em um segundo momento, executou-se a etapa analítica, com a utilização do teste ANOVA para a comparação das variáveis contínuas, à exceção da confrontação dos níveis da 1ª vancocinemia dos

indivíduos com LRA e sem LRA, em que se aplicou o teste de Mann-Whitney, ambos à significância de 5% ($p < 0,05$). O teste do Qui-quadrado foi aplicado para as variáveis categóricas a igual nível de significância. A correlação entre a prescrição adequada do tempo de infusão e o desenvolvimento de reações cutâneas foi estabelecida por meio do coeficiente de correlação de Pearson.

3.6 DEFINIÇÕES

Considerou-se a primeira dose prescrita como ataque quando esta era superior à dose seguinte prescrita, sem coleta de níveis de vancocinemia que justificassem ajuste. Para fins de avaliação da prescrição de manutenção, julgou-se a primeira dose de manutenção prescrita.

Foram determinadas adequadas as doses de ataque de 24 a 26mg/Kg e de manutenção de 14 a 16mg/Kg, diluições cuja concentração da vancomicina fosse menor ou igual a 5mg/mL e velocidades de infusão de até 17mg/min.

As prescrições de ataque e de manutenção foram definidas como adequadas apenas quando preenchiam todos os critérios de adequação de dose, de diluição e de velocidade de infusão.

Quanto a administração, observou-se a correspondência entre dose, diluição e velocidade de infusão prescritas e executadas e o horário de administração da medicação, sendo tolerado atraso de até 30 minutos. Nas situações de não prescrição médica de algum dos parâmetros avaliados, o não questionamento pela equipe de enfermagem foi interpretado como erro de administração quanto ao respectivo parâmetro. Foram tidas como adequadas as administrações em que, pelo menos, três desses parâmetros foram adequados.

As coletas de vancocinemia adequadas foram as procedidas uma hora antes da dose seguinte de vancomicina e o seu ajuste foi adequado quando realizado imediatamente, ou seja, quando foi aguardado o resultado da vancocinemia para a administração da dose imediatamente seguinte à coleta.

Os níveis de vancocinemia obtidos por meio do prontuário foram subdivididos em baixos ($< 10 \mu\text{g/dL}$), adequados (de 10 e $20 \mu\text{g/dL}$) e altos ($> 20 \mu\text{g/dL}$).

A determinação de LRA deu-se por meio dos critérios de KDIGO 2012, tendo como parâmetro apenas a creatinina. Dessa forma, definiu-se LRA como elevação da creatinina igual ou superior a $0,3 \text{ mg/dL}$ em 48 horas ou elevação superior ou igual a 1,5 vezes a creatinina basal em um intervalo de até sete dias (KDIGO, 2012).

4 RESULTADOS

Foram procedidas seis visitas às enfermarias de Clínica Médica, Neurologia e Ortopedia e cinco visitas à Cirurgia Vasculare e às Alas 1 e 2 do Serviço de Terapia Intensiva, de forma que foram incluídos no estudo 67 pacientes, distribuídos pelo hospital da seguinte forma: 12 na enfermaria de Clínica Médica, 11 na Neurologia, 12 na Ortopedia, 9 na Cirurgia Vasculare, 12 no SETI 1 e 11 no SETI 2.

A tabela 1 mostra as características dos pacientes avaliados internados nas diferentes enfermarias e nos SETIs.

Tabela 1 – Perfil dos pacientes avaliados internados em uso de Vancomicina endovenosa por setor de internação, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=12)	Neurol. (n=11)	Ortop. (n=12)	Cirurgia Vascular (n=9)	SETI 1 (n=12)	SETI 2 (n=11)	p
Idade Anos	57,7 ± 18,7 ^{ab}	40,6 ± 17,7 ^b	47,9 ± 17,1 ^{ab}	65,1 ± 8,0 ^a	58,7 ± 17,2 ^{ab}	49,2 ± 17,6 ^{ab}	0,03 ¹
Sexo Masc. (%)	7(58,3)	8(72,7)	9(75,0)	7(77,8)	7(58,3)	9(81,8)	0,74
Creatinina basal mg/dL	0,6 (0,5–2,2)	0,7 (0,5–0,8)	0,7 (0,7–1,0)	0,8 (0,7–1,2)	0,9 (0,7–1,2)	0,9 (0,7–1,0)	0,10
Dia de internação	13,0 (8,7–42,2)	8,0 (7,0–28,0)	14,0 (7,0–32,7)	18,0 (10,5–21,0)	13,0 (9,0–24,5)	12,0 (8,0–18,0)	0,91
Dia de vancomicina	8,0 (2,5–15,0)	8,0 (4,0–18,0)	4,0 (2,2–8,7)	4,0 (1,5–7,5)	3,0 (1,2–17,2)	4,0 (2,0–17,0)	0,62

Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana e quartis
 Letras sobrescritas distintas representam diferença estatística, sendo a>b.
 Neurol.: neurologia; Ortop.: ortopedia; SETI: serviço de terapia intensiva.

A idade dos pacientes variou entre 17 e 87 anos, com uma média geral de 52,9 ± 17,9 anos. Dentre os setores estudados, observou-se média de idade inferior na Neurologia (40,6 ± 17,7 anos) e maior na Cirurgia Vascular (65,1 ± 8,0 anos).

Verificou-se características gerais semelhantes em toda a população estudada, com predomínio do sexo masculino, níveis de creatinina de 0,8mg/dL (0,7 – 1,0), 14,0 (8,0 – 21,0) dias de internação e 4,0 (2,0 – 9,0) dias de antibioticoterapia com vancomicina.

De forma análoga, não houve diferença significativa de peso entre os setores com mediana de 66,4Kg (59,8 – 75,0) em toda a população. No entanto, dos 67 pacientes avaliados, apenas 58 possuíam registro do peso em prontuário eletrônico, 50 deles encontrados nas anotações da nutrição, sendo a Ortopedia o setor com menos registros de peso. As características dos pesos dos pacientes por unidade de internação estão detalhadas na tabela 2.

Tabela 2 – Peso nos setores estudados, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=12)	Neurologia (n=9)	Ortopedia (n=8)	Cirurgia Vascular (n=7)	SETI 1 (n=11)	SETI 2 (n=11)	p
Peso – Kg*	60,9 (56,5-73,5)	62,0 (58,2-75,3)	68,0 (56,8-87,0)	64,3 (59,8-68,7)	70,0 (63,0-77,8)	68,0 (60,5-76,5)	0,75

*Dados expressos em mediana e quartis
 SETI: serviço de terapia intensiva.

Ao todo, foram prescritos 57 ataques, sendo que 1 paciente fez uso de vancomicina em dois momentos diferentes, com 2 prescrições de ataque. Observou-se ampla prescrição de ataque no SETI

2, Clínica Médica e Ortopedia, sem diferenças estatisticamente significantes, conforme a tabela 3. Também não se verificou diferença quanto a frequência da prescrição de ataque entre enfermarias e SETIs (p 0,73).

Tabela 3 – Frequência da prescrição de ataque da Vancomicina, conforme unidade de internação do HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=12)	Neurol. (n=11)	Ortop. (n=12)	Cx.Vasc (n=9)	SETI 1 (n=13)	SETI 2 (n=11)	p
Nº doses de ataque prescritas (%)	11 (91,7)	7 (63,6)	11 (91,7)	7 (77,8)	10 (76,9)	11 (100,0)	0,20

Neurol.: neurologia; Ortop.: ortopedia; Cx. Vasc.: cirurgia vascular; SETI: serviço de terapia intensiva.

Destas 57 prescrições de ataque avaliadas, apenas 50 tiveram sua dose calculada em mg/Kg, uma vez que 7 dos pacientes não possuíam registro de peso no prontuário. A mediana geral da dose de ataque foi de 25,0mg/Kg (24,0 – 25,0), equivalente a da maioria das unidades individualmente, como mostra a tabela 4.

Tabela 4 – Dose de ataque da Vancomicina, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=11)	Neurol. (n=5)	Ortop. (n=7)	Cx. Vasc (n=6)	SETI 1 (n=10)	SETI 2 (n=11)	p
Dose de ataque mg/Kg*	25,0 (25,0– 29,0)	25,0 (22,0– 28,5)	25,0 (22,0–25,0)	23,0 (21,7–25,0)	24,0 (23,2–25,2)	25,0 (24,0–25,0)	0,37

*Dados expressos em mediana e quartis

Neurol.: neurologia; Ortop.: ortopedia; Cx. Vasc.: cirurgia vascular; SETI: serviço de terapia intensiva.

Tais pacientes sem registro de peso tiveram suas doses de ataque classificadas como inadequadas, visto vez que não foi possível o cálculo da dose por Kg de peso. Totalizando 33 doses de ataque adequadas (57,9%) e 24 inadequadas (42,1%), com distribuição similar entre os subgrupos (tabela 5).

Como também evidenciado na tabela 5, a avaliação das prescrições de ataque como um todo, considerando-se não apenas a dose, mas também a diluição e a velocidade de infusão prescritas, indicou que nenhuma prescrição de ataque preenchia os critérios de adequação.

Tabela 5 – Adequação do ataque da Vancomicina, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=11)	Neurol. (n=7)	Ortop. (n=11)	Cx. Vasc (n=7)	SETI 1 (n=10)	SETI 2 (n=11)	p
Doses de ataque prescritas adequadas (%)	7 (63,6)	3 (42,8)	4 (36,4)	2 (28,6)	8 (80,0)	9 (81,8)	0,08
Prescrições de ataque adequadas (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,05

*Dados expressos em mediana e quartis

Neurol.: neurologia; Ortop.: ortopedia; Cx. Vasc.: cirurgia vascular; SETI: serviço de terapia intensiva.

As taxas de adequação da dose de ataque foram superiores nos SETIs, com diferença estatisticamente significativa em relação às enfermarias (p 0,02).

Além das prescrições de manutenção de cada paciente, incluiu-se mais uma, referente ao segundo esquema de vancomicina recebido por um dos pacientes, totalizando 68 prescrições de manutenção. A ausência de registro de peso de 9 pacientes também acarretou redução no número de doses de manutenção avaliadas, de forma que a mediana das 59 doses de manutenção foi de 15,0mg/Kg (14,0 – 16,0), próxima a de cada setor, como é possível ver na tabela 6.

Tabela 6 – Dose de manutenção da Vancomicina, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=12)	Neurol. (n=9)	Ortop. (n=8)	Cx. Vasc (n=7)	SETI 1 (n=12)	SETI 2 (n=11)	p
Dose de manutenção mg/Kg*	15,0 (11,0–16,0)	16,0 (14,0–17,5)	15,0 (14,0–15,7)	15,0 (13,0–15,0)	14,5 (13,2–15,7)	15,0 (14,0–16,0)	0,74

*Dados expressos em mediana e quartis

Neurol.: neurologia; Ortop.: ortopedia; Cx. Vasc.: cirurgia vascular; SETI: serviço de terapia intensiva.

De forma análoga à dose de ataque, as doses de manutenção dos 9 pacientes dos quais o peso era desconhecido foram consideradas inadequadas, assim como outras 20 doses, resultando em uma taxa de inadequação de 42,6%. O SETI 2 e a Clínica Médica foram as unidades do hospital com os melhores índices de adequação de dose de manutenção e, juntamente a Cirurgia Vascular, também adequação de prescrição de manutenção, vantagens, estas, estatisticamente não significantes (tabela 7).

A comparação entre as enfermarias e os SETIs, não se verificou diferenças significantes quanto às taxas de adequação de dose (p 0,37) e de prescrição de manutenção (p 1,00).

Tabela 7 – Adequação da manutenção da Vancomicina, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=12)	Neurol. (n=11)	Ortop. (n=12)	Cx. Vasc (n=9)	SETI 1 (n=13)	SETI 2 (n=11)	p
Doses de manutenção prescritas adequadas (%)	9 (75,0)	4 (36,4)	6 (50,0)	4 (44,4)	7 (53,8)	9 (81,8)	0,21
Prescrições de manutenção adequadas (%)	3 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	2 (18,2)	0,11

*Dados expressos em mediana e quartis

Neurol.: neurologia; Ortop.: ortopedia; Cx. Vasc.: cirurgia vascular; SETI: serviço de terapia intensiva.

A diluição e o tempo de infusão foram prescritos, respectivamente, em 768 (77,6%) e 212 (21,4%) das 989 prescrições avaliadas.

Liderando, no quesito frequência de diluição prescrita, a Neurologia (97,8%) se mostrou estatisticamente superior aos outros setores. Em um segundo nível, encontram-se o SETI 2 (87,6%) e a Clínica Médica (84,9%), semelhantes entre si, apesar de haver diferença estatisticamente significativa entre o SETI 2 e o SETI 1 (77,2%), porém inexistente entre a Clínica Médica e o SETI 1. Seguindo o SETI 1, encontram-se as enfermarias de Cirurgia Vascular (57,9%) e Ortopedia (46,5%), inferiores estatisticamente às demais unidades, conforme exposto na tabela 8.

Ainda por meio da tabela 8, é possível verificar que o tempo de infusão foi prescrito com maior frequência no SETI 2 (51,1%), quando comparado às outras unidades. Em ordem de frequência, têm-se em seguida a Clínica Médica (33,3%) e a Cirurgia Vascular (31,6%), semelhantes entre si, porém, estatisticamente diferentes das demais. No SETI 1, o tempo de infusão foi prescrito em 14,6% das prescrições, semelhante ao prescrito na enfermaria de Ortopedia (13,5%). A enfermaria de Neurologia foi, notadamente, aquela com menor tempo de infusão prescrito, uma vez que nenhuma de suas prescrições compreendeu o tempo de infusão.

Ambas as taxas de frequência de prescrição de diluição e tempo de infusão foram superiores nos SETIs em relação às enfermarias ($p = 0,04$ e $p < 0,001$, respectivamente).

Tabela 8 – Frequência da prescrição de diluição e tempo de infusão da vancomicina, conforme unidade de internação do HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=192)	Neurol. (n=224)	Ortop. (n=170)	Cx.Vasc (n=95)	SETI 1 (n=171)	SETI 2^b (n=137)	p
Nº diluições prescritas (%)	163 (84,9) ^{bc}	219 (97,8) ^a	79 (46,5) ^d	55 (57,9) ^d	132 (77,2) ^c	120 (87,6) ^b	<0,05 ₁
Nº tempo de infusão prescritos (%)	64 (33,3) ^b	0 (0,0) ^d	23 (13,5) ^c	30 (31,6) ^b	25 (14,6) ^c	70 (51,1) ^a	<0,05 ₂

Letras sobrescritas distintas representam diferença estatística, sendo $a > b > c > d$.

Neurol.: neurologia; Ortop.: ortopedia; Cx. Vasc.: cirurgia vascular; SETI: serviço de terapia intensiva.

Do total de 768 diluições prescritas nas 6 unidades estudadas, 433 (56,4%) estavam adequadas.

Avaliando-se os setores, a Clínica Médica (82,8%) encontra-se no topo, com as maiores taxas de adequação de diluição. O segundo patamar é composto pela Cirurgia Vascular (74,5%), SETI 2 (69,2%) e Ortopedia (59,5%), todos semelhantes entre si e, à exceção da Cirurgia Vascular, estatisticamente inferiores à Clínica Médica. Por último, tem-se o SETI 1 (36,4%) e a Neurologia (36,1%), como pode-se observar na tabela 9. Os SETIs e as enfermarias mostraram-se semelhantes quanto a adequação de diluição ($p > 0,10$).

Tabela 9 – Adequação das diluições de Vancomicina prescritas, conforme unidade de internação do HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=163)	Neurol. (n=219)	Ortop. (n=79)	Cx.Vasc (n=55)	SETI 1 (n=132)	SETI 2 (n=120)	P
Nº diluições prescritas adequadas (%)	135 (82,8) ^a	79 (36,1) ^c	47 (59,5) ^b	41 (74,5) ^{ab}	48 (36,4) ^c	83 (69,2) ^b	<0,05 ¹

Letras sobrescritas distintas representam diferença estatística, sendo $a > b > c$.

Neurol.: neurologia; Ortop.: ortopedia; Cx. Vasc.: cirurgia vascular; SETI: serviço de terapia intensiva.

Prescrito apenas 212 vezes, o tempo de infusão estava correto em 169 (79,7%) registros. A tabela 10 traz a frequência da prescrição adequada do tempo de infusão, de acordo com as unidades de internação do HC-FMB, através da qual é possível observar que o mesmo não foi prescrito nenhuma vez na Neurologia, enquanto na Ortopedia, apesar de prescrito em 23 avaliações, em nenhuma delas estava adequado. Nos demais setores estudados, o tempo de infusão, quando prescrito, estava adequado na sua maioria, sem diferenças significantes entre si. Observou-se ainda uma tendência discrepante entre as Alas 1 e 2 do SETI ($p > 0,058$).

Em análise SETIs *versus* enfermarias, verificou-se maiores taxas de adequação do tempo de infusão prescrito nos SETIs ($p > 0,003$).

Tabela 10 – Adequação dos tempos de infusão da Vancomicina prescritos, conforme unidade de internação do HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=64)	Neurol. (n=0)	Ortop. (n=23)	Cx. Vasc (n=30)	SETI 1 (n=25)	SETI 2 (n=70)	P
Nº tempo de infusão prescritos adequados (%)	55 (85,9) ^a	0 (0,0) ^b	0 (0,0) ^b	29 (96,7) ^a	25 (100,0) ^a	60 (85,7) ^a	<0,05 ¹

Letras sobrescritas distintas representam diferença estatística, sendo $a > b$.

Neurol.: neurologia; Ortop.: ortopedia; Cx. Vasc.: cirurgia vascular; SETI: serviço de terapia intensiva.

Foram registrados 9 casos de reação cutânea à vancomicina, dentre os 67 pacientes, das quais 7 se apresentaram na forma de *rash* e 2 como prurido. Em 7 dos 9 casos, foram prescritos anti-

histamínicos após a reação cutânea, com suspensão da antibioticoterapia em apenas um caso refratário. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as unidades (tabela 11), entre as duas alas do SETI (p 0,49) ou entre os SETIs e as enfermarias (p 0,15).

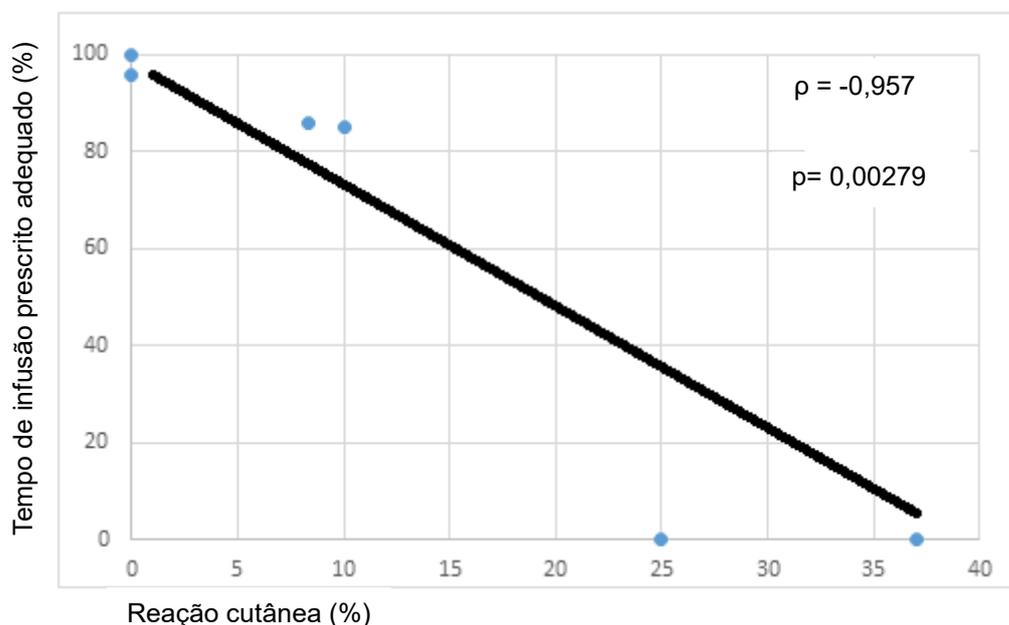
Tabela 11 – Reação cutânea em pacientes em uso de Vancomicina endovenosa por setor de internação, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=12)	Neurologia (n=11)	Ortopedia (n=12)	Cirurgia Vascular (n=9)	SETI 1 (n=12)	SETI 2 (n=11)	p
Reação cutânea (%)	1 (8,3)	4 (36,4)	3 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0,074

SETI: serviço de terapia intensiva.

Por meio da figura 1, é possível observar a relação inversa entre a prescrição adequada do tempo de infusão e a apresentação de reação cutânea adversa. Assim, vê-se que nos setores em que, apesar do tempo de infusão não ter sido frequentemente prescrito, ele foi proporcionalmente prescrito mais adequadamente, não houve o desenvolvimento de reação cutânea, à exemplo do SETI 1, em que o tempo de infusão só foi prescrito em 14,6% das vezes, porém, sempre adequadamente (100% das prescrições de infusão), sem nenhum caso de reação cutânea adversa observado.

Figura 1– Correlação entre reação cutânea e prescrição do tempo de infusão adequada nas unidades de internação do HC-FMB, Botucatu-SP, 2018



Partindo para a comparação entre o prescrito e o executado, foram observadas 56 administrações, das quais 32 (57,1%) estavam em desacordo com o prescrito (tabela 12).

Durante a observação direta das administrações, notou-se 8 divergências referentes à dose administrada e prescrita, das quais 4 decorreram de informações conflitantes no prontuário, com

registros de dose distintos entre o campo próprio para a inserção da dose e aquele destinado à colocação de observações relacionadas à prescrição no sistema MV-PEP.

Dos 15 erros relacionados à diluição, 11 (73,3%) foram assim classificados devido a não prescrição da diluição sem o questionamento da mesma pela equipe de enfermagem.

As falhas referentes ao tempo de infusão foram, em todas as unidades, as mais frequentes, com identificação de 50 casos (89,3%), dos quais 10 (20%) foram atribuídos unicamente à não prescrição médica sem a solicitação de esclarecimento por parte da equipe de enfermagem, 5 (10%) decorrentes apenas da infusão por macrogotas sem a realização da contagem do gotejamento, 34 (68%) pela associação de ambas e apenas 1 (2%) por inserção de tempo distinto ao prescrito na bomba de infusão.

O uso de bomba de infusão contínua na administração da vancomicina só foi observado em um terço das administrações presenciadas na Clínica Médica, em metade daquelas no SETI 1 e em todas as do SETI 2, de forma que os erros de administração referentes ao tempo de infusão decorreram, neste último, unicamente da não prescrição sem solicitação de esclarecimentos.

Ocorreram atrasos em 15 administrações, sendo 7 (46,7%) de 31 minutos a 1 hora e 8 (53,3%) superiores a 1 hora.

Em análise, por setor, dos fatores relacionados a administração, verificou-se taxas de adequação de diluição estatisticamente superiores na Clínica Médica em comparação à Ortopedia, à Cirurgia Vascular e ao SETI 1 e de tempo de infusão no SETI 2 em relação à Ortopedia, conforme a tabela 12.

Não foram identificadas diferenças significantes quanto a adequação da administração em comparação entre enfermarias e SETIs (p 0,21).

Tabela 12 – Adequação da administração da Vancomicina nos setores avaliados, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=12)	Neurol. (n=9)	Ortop. (n=13)	Cx. Vasc (n=7)	SETI 1 (n=8)	SETI 2 (n=7)	p
Dose da administração (%)	9 (75,0)	7 (77,8)	10 (76,9)	7 (100,0)	8 (100,0)	7 (100,0)	0,30
Diluição da administração (%)	12 (100,0) ^a	8 (88,9) ^{ab}	6 (46,1) ^b	4 (57,1) ^b	5 (62,5) ^b	6 (85,7) ^{ab}	<0,05
Tempo de infusão da administração (%)	3 (25,0) ^{ab}	0 (0,0) ^{ab}	0 (0,0) ^b	0 (0,0) ^{ab}	0 (0,0) ^{ab}	3 (42,9) ^a	0,03
Horário da administração (%)	8 (66,7)	7 (77,8)	9 (69,2)	5 (71,4)	6 (75,0)	6 (85,7)	0,96
Administrações adequadas (%)	5 (41,7)	6 (66,7)	2 (15,4)	2 (28,6)	4 (50,0)	5 (71,4)	0,10

Letras sobrescritas distintas representam diferença estatística, sendo a>b.

Neurol.: neurologia; Ortop.: ortopedia; Cx. Vasc.: cirurgia vascular; SETI: serviço de terapia intensiva.

Dos 59 pacientes em uso do primeiro esquema de vancomicina na internação, há dois ou mais dias, 52 (88,1%) tinham, pelo menos, uma vancocinemia coletada.

Observou-se que, em toda a população, a coleta da primeira vancocinemia era realizada majoritariamente no segundo dia de antibioticoterapia (mediana de 2,0; 2 – 2,7), semelhante entre os setores do hospital.

Por dificuldades logísticas, apenas 15 coletas de vancocinemia foram acompanhadas, não sendo possível seguir nenhuma na Neurologia. Das 9 coletas adequadas, 6 foram procedidas no SETI 1, com taxa de adequação de 100% neste setor.

O ajuste da dose de vancomicina, de acordo com o seu resultado sérico, também foi observado em 15 pacientes, com 8 (53,3%) ajustes realizados imediatamente à liberação do exame e, assim considerados adequados. Apesar de observada a solicitação de vancocinemia na enfermaria de Cirurgia Vascular, por não ter sido coletada, não foi possível acompanhar o ajuste da dose do antibiótico.

Não foram procedidas análises comparativas entre as unidades quanto à coleta de vancocinemia e ao ajuste da dose devido ao reduzido número de observações e, em análise comparativa entre enfermarias e SETIs, não foram identificadas diferenças significantes ($p = 0,12$ e $p = 0,20$, respectivamente).

Ao todo, avaliou-se 265 vancocinemias, com mediana de 17,5mg/L (13,0 – 23,4), dos quais 34 (12,8%) foram considerados baixos, 132 (49,8%) adequados e 99 (37,4%) elevados. De acordo com a tabela 13, a Clínica Médica e a Cirurgia Vascular apresentaram os maiores níveis de vancocinemia, semelhantes entre si e significantemente superiores aos demais, a exceção do SETI 2 que não apresentou diferença significativa aos demais setores.

Tabela 13 – Níveis de vancocinemia nos setores estudados, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=63)	Neurol. (n=41)	Ortop. (n=16)	Cx.Vasc (n=25)	SETI 1 (n=70)	SETI 2 (n=50)	p
Vancocinemia mg/L*	22,0 (15,4–33,0) ^a	14,9 (11,2– 17,9) ^b	13,4 (9,5– 16,2) ^b	22,8 (16,3–29,8) ^a	17,2 (12,7–20,6) ^b	16,7 (12,9–21,9) ^{ab}	<0,05 ¹

*Dados expressos em mediana e quartis.

Letras sobrescritas distintas representam diferença estatística, sendo a>b.

Neurol.: neurologia; Ortop.: ortopedia; Cx. Vasc.: cirurgia vascular; SETI: serviço de terapia intensiva.

Avaliou-se o desenvolvimento de LRA durante o uso de vancomicina em 41 pacientes, uma vez que, dos 67 indivíduos incluídos no estudo, 4 só apresentavam dosagem de creatinina previamente ao início da terapia com vancomicina, 18 tinham última dosagem de creatinina até no segundo dia de antibioticoterapia, 3 pacientes eram dialíticos crônicos e 1 estava em terapia dialítica já no início da internação.

Ao todo, 13 pacientes (31,7%) desenvolveram LRA, segundo os critérios de KDIGO 2012, considerando-se apenas o parâmetro da creatinina.

A tabela 14 apresenta o desenvolvimento de LRA por setor de internação.

Tabela 14 – Lesão renal aguda a partir do 3º dia de uso de Vancomicina, conforme unidade de internação do HC-FMB , Botucatu-SP, 2018

	Clínica Médica (n=8)	Neurol. (n=8)	Ortop. (n=7)	Cx. Vasc. (n=4)	SETI 1 (n=7)	SETI 2 (n=7)	p
Lesão renal aguda (%)	1 (12,5) ^{bc}	0 (0) ^c	0 (0) ^{bc}	2 (50) ^{ac}	6 (85,7) ^a	4(57,1) ^{ab}	<0,05 ¹

Letras sobrescritas distintas representam diferença estatística, sendo a>b>c.

Neurol.: neurologia; Ortop.: ortopedia; Cx. Vasc.: cirurgia vascular; SETI: serviço de terapia intensiva; LRA: lesão renal aguda.

A maior frequência de LRA registrada se deu no SETI 1, em que 85,7% dos pacientes incluídos na análise apresentaram alteração da função renal. No entanto, apesar de superior ao SETI 2 e à enfermaria de Cirurgia Vascular, tais diferenças não se mostraram estatisticamente significantes. As enfermarias de Clínica Médica, Neurologia e Ortopedia foram as que apresentaram os menores índices de LRA, estatisticamente inferiores aos do SETI 1, tendo a Neurologia sido significativamente inferior também ao SETI 2.

Confrontando-se os dados de enfermarias e SETIs, percebe-se maiores taxas de LRA nos SETIs ($p<0,001$), porém, sem diferença significativa quanto ao dia de uso de vancomicina à ocasião da dosagem da última creatinina ($p 0,95$).

Comparou-se, dentre os pacientes avaliados para o desfecho de LRA, o dia de antibioticoterapia com vancomicina, em que cada paciente se encontrava na ocasião da dosagem da última creatinina, verificando-se mediana de 16,0 (5,5 – 27,0) dias dentre os que apresentaram LRA e mediana de 7,0 (4,1 – 12,7) dias, nos que mantiveram função renal estável, diferença clinicamente significativa, embora estatisticamente não significante ($p 0,06$).

Dos 41 indivíduos avaliados para o desenvolvimento de LRA, 1 paciente não possuía nenhuma dosagem de vancocinemia, de forma que dentre os 40 indivíduos restantes, verificou-se que os valores da primeira vancocinemia foram estatisticamente superiores dentre aqueles que desenvolveram LRA, com mediana de 21,0 (12,8 – 30,7) mg/L, enquanto a dos que mantiveram função renal estável foi de 10,3 (7,1 – 14,0) mg/L ($p=0,002$).

5 DISCUSSÃO

O grupo de pacientes avaliado apresentou características gerais homogêneas, com predomínio de pacientes mais idosos na enfermaria de Cirurgia Vascular e de pacientes com menor média de idade na Neurologia, no entanto, apesar das características gerais semelhantes, não é possível afirmar que a população era realmente homogênea, uma vez que não foram avaliadas as causas de admissão e escores de gravidade que permitissem comparar desfechos como o desenvolvimento de LRA com precisão.

Observou-se conhecimento médico difuso quanto às indicações do ataque da vancomicina, porém, com níveis de adequação de doses de ataque e manutenção em toda a população ainda de

aproximadamente 57%, sem diferenças significantes entre os setores. No entanto, diferença importante foi encontrada quanto a adequação da dose de ataque das enfermarias e SETIs, que não é justificada apenas pelo menor número de registros de peso nas enfermarias, sendo que isto também refletiria discrepância de adequação das doses de manutenção entre enfermarias e SETIs, o que não foi encontrado. Assim, infere-se maior conhecimento da dose de ataque preconizada por parte dos médicos dos SETIs.

A prescrição da diluição mostrou-se frequente, com menores taxas nas enfermarias de Ortopedia e Cirurgia Vascular, porém com níveis de adequação ainda baixos em quase todos os setores, destacando-se a Neurologia, cuja frequência de prescrição de diluição foi a maior, sobressaindo-se às demais unidades, no entanto com o menor índice de adequação.

O tempo de infusão, apesar de dificilmente prescrito, mesmo nos SETIs, apresentou altos níveis de adequação, à exceção da Ortopedia, que se destaca por todos os seus tempos de infusão prescritos estarem inadequados. Isto evidencia uma desvalorização da prescrição do tempo de infusão pela equipe médica que, apesar de mostrar conhecimento das recomendações, parece não compreender a importância da sua prescrição.

Diferença significativa foi encontrada quanto à frequência e a adequação do tempo de infusão prescrito entre enfermarias e SETIs, todavia, tal discrepância figura decorrer das taxas de prescrição e adequação da Neurologia Ortopedia notoriamente inferiores aos demais, ampliando a desigualdade entre enfermarias e SETIs.

Os altos índices de não prescrição ou inadequação de diluição e tempo de infusão repercutem em reduzidas taxas de adequação das prescrições de ataque e manutenção.

Com incidência bastante variável na literatura, variando entre 4 e 50%, em pacientes infectados tratados com a terapia parenteral, a ocorrência de reação cutânea relacionada à vancomicina foi de 13,4% no HC-FMB (MARTEL; WHITTEN, 2018).

Relação inversamente proporcional entre ocorrência de reação cutânea adversa e prescrição adequada do tempo de infusão foi identificada, mas não entre tal efeito e a frequência de prescrição do tempo de infusão. Isto reflete que a não prescrição do tempo de infusão não representa necessariamente uma administração a uma velocidade de infusão relacionada a um maior risco de reação cutânea, ou seja, mesmo sem a orientação médica, a equipe de enfermagem tem certo conhecimento a respeito da necessidade de infusão lenta da vancomicina.

Também se infere que, quando prescrito, o tempo de infusão é costumeiramente administrado de forma semelhante ao prescrito, uma vez que o desenvolvimento de reação cutânea se mostrou inversamente proporcional à prescrição adequada do tempo de infusão. Dados de observação da administração reforçam tal indução, já que dentre as 12 administrações observadas, cujos tempos de infusão foram prescritos, 6 encontraram-se plenamente de acordo com o prescrito, fosse a prescrição

adequada ou não, 5 não foram adequadamente executadas, já que não foi procedida a contagem de gotejamento em nenhuma delas, de forma que a velocidade de infusão poderia ou não ser adequada, e em 1 das administrações, apesar de prescrito e administrado por meio de BIC, o tempo de infusão inserido foi diferente do prescrito. Tal relação encontrada reforça a associação direta entre tempo de infusão e reação cutânea já estabelecida na literatura (SÍLVA JÚNIOR, 2015; HOEFEL et al., 2008; MATSUMOTO et al. 2013; DRISYAMOL; MAHESH, 2016).

Observou-se que o setor que melhor preenche os critérios de uma prescrição adequada (dose de ataque, dose de manutenção, concentração e velocidade de infusão) é o SETI 2, seguido pela Clínica Médica, porém ambos ainda com pontos passíveis de melhoria.

Ainda em avaliação global, quanto a todos os quesitos relacionados à prescrição, destacam-se discrepâncias entre as duas alas do SETI, com frequências de prescrição de diluição e tempo de infusão significativamente superiores no SETI 2, ao passo que a taxa de adequação do tempo de infusão prescrito, mostrou-se estatisticamente superior no SETI 1, dados que evidenciam a não uniformidade de prescrição entre a equipe médica de ambos os setores.

Um estudo desenvolvido por Cassiani, Freire e Gimenes (2003) analisou 1.351 prescrições médicas eletrônicas de um hospital universitário e entrevistou 84 profissionais médicos da equipe de enfermagem e do setor administrativo, quanto às vantagens e desvantagem deste sistema de prescrição. Na avaliação das prescrições, foram encontradas rasuras, medicações suspensas manualmente, informações passíveis de dúvidas e prescrição manual de medicamentos. Como vantagens do sistema eletrônico de prescrição, foram referidas: facilidade de leitura dos dados, rapidez de liberação da prescrição, redução dos erros de prescrição, maior organização e praticidade, agilidade com a farmácia, arquivamento de dados, ficha de antimicrobiano inclusa, padronização de medicamentos e a presença do nome do prescritor. Os usuários queixaram-se, especialmente, da repetição de prescrições de dias anteriores sem revisão, digitação incorreta de informações, dependência do sistema eletrônico, alterações manuais de prescrições, prescrições confusas e perda de dinamismo em situações de urgência. Os entrevistados abordaram ainda o pequeno número de computadores disponíveis.

Realidade semelhante é vivenciada no HC-FMB, em que o prontuário eletrônico sanou muitos problemas no que concerne a prescrição médica, integração das informações e estreitamento da comunicação entre os profissionais. No entanto, no decorrer deste estudo, também foram identificadas alterações de prescrições e suspensões de medicações manuais, desvalorizando o prontuário eletrônico como fonte de dados para pesquisas, além de rasuras e repetição de prescrições prévias sem revisão dos dados de prescrição e, principalmente, de observação, levando a geração de prescrições com o registro das mesmas observações que, frequentemente, orientam dose divergente da prescrita ou o aguarde da liberação médica para administração após resultado da vancocinemia em ocasiões em que ela nem mesmo foi solicitada.

Outras dificuldades relacionadas ao sistema de prontuário eletrônico MV-PEP foram observadas, como o aprazamento automático da vancomicina a cada 6 horas, devendo ser alterado pelo prescritor, a permissão de inserção da dose na forma de número de frascos ou em miligramas, sendo importante causa de erros de administração relacionados à dose, em que esta, em miligramas, orientada no campo de observação, difere da prescrita em número de frascos.

Verificou-se 2 tendências de aprazamento entre as unidades do hospital: uma seguida na Clínica Médica e nos SETIs, em que a dose de vancomicina prescrita é aprazada de acordo com a dose prévia administrada e outra vigente nas enfermarias de Neurologia, Cirurgia Vascular e Ortopedia, em que as medicações a serem administradas a cada 12 horas, frequência mais comum nas prescrições de vancomicina, são aprazadas para às 10 e 22 horas, independente do horário de administração prévio. Ambos os modelos têm pontos positivos e negativos. O primeiro permite uma administração, em teoria, mais correta, com administração imediata da dose de ataque e intervalos de administração fixos, enquanto o segundo leva em algumas situações ao retardo do início da terapia e intervalos variáveis entre a dose de ataque e a primeira dose de manutenção. Por outro lado, o primeiro modelo, se não realizado por equipe preparada pode gerar confusões e erros de administração por não se encaixarem nos horários padrões da enfermaria, o que seria evitado com o segundo.

Nos setores em que o aprazamento é realizado conforme a dose anterior, observou-se a não utilização ou desconhecimento da funcionalidade de mudança do aprazamento padrão do sistema MV-PEP, ocasionando a necessidade frequente de prescrição de doses aprazadas para agora, a fim de permitir a liberação da medicação pela farmácia sem que isto represente realmente a administração naquele momento.

Outro obstáculo para o aprazamento, de acordo com a administração anterior, é a não padronização da transferência daqueles pacientes com prescrição já realizada e medicações já dispensadas pela farmácia, entre setores ou provenientes do Hospital Municipal, também sob administração da UNESP, levando à necessidade de nova prescrição, com diversos aprazamentos para agora e deslocamento do profissional para recebimento das medicações na farmácia, o que, além de prejudicar o correto aprazamento e atrasar as administrações, também dificulta o estorno de medicações para a farmácia, gerando maiores custos ao serviço.

Tão importante quanto a própria prescrição é a execução da mesma, uma vez que ambas desempenham papel indissociável para o resultado final, podendo alterar desfechos clínicos (reações adversas, toxicidades e resposta terapêutica) e levar a emergência de cepas de bactérias resistentes à vancomicina. No Brasil, esta função efetora é exercida pela equipe de enfermagem, de forma que a administração da antibioticoterapia endovenosa é realizada por meio de técnicos de enfermagem, sob supervisão do enfermeiro (HOEFEL et al., 2008).

As falhas de administração refletiram os erros de prescrição médica, na expressiva maioria, visto que os principais erros de administração, no que concerne à dose, decorreram de informações conflitantes no prontuário, os referentes à diluição e tempo de infusão relacionados à não prescrição médica, tendo também tido grande importância para este último à prática da não contagem de gotejamento. Assim, a equipe de enfermagem pecou no que refere a administração por não solicitar esclarecimentos quanto às informações duvidosas e aos dados não prescritos, hábito de não realizar a contagem do gotejamento, chegando a iniciar infusão a certa velocidade com aumento desta quando próximo do término do prazo de infusão prescrito, além de atrasos, que devem ser melhor avaliados, com o fim de esclarecer os fatores envolvidos e analisar a possibilidade de sobrecarga da equipe.

A monitorização da vancomicina é recomendada, pela maioria dos autores, apenas para uma população de risco para o desenvolvimento de nefropatia induzida pela vancomicina ou em situações nas quais seus níveis séricos são considerados imprevisíveis (MATSUMOTO et al., 2013; DOMBROSKI; SILVA; SILVEIRA, 2015; YE et al. 2016).

Na população estudada, embora não tenham sido avaliadas causas de admissão, comorbidades e escores de gravidade, apenas as indicações de monitorização em idosos, em pacientes em uso de vancomicina por mais de 3 dias e internados em UTI, já justificaria tal prática na grande maioria dos indivíduos. Assim, a amplitude da população de risco e a duração dos esquemas de tratamento com a vancomicina embasam a recomendação de monitorização rotineira no HC-FMB, devendo ser procedida uma hora antes da próxima dose a ser administrada, de acordo com o preconizado pela literatura (MATSUMOTO et al., 2013; DOMBROSKI; SILVA; SILVEIRA, 2015; YE et al. 2016). Verificou-se que tais orientações são geralmente seguidas adequadamente.

Esta coleta é procedida nas enfermarias, de segunda a sexta-feira, das 7 às 16 horas, por funcionário exclusivo para a coleta de exames e o sangue transportado ao laboratório, juntamente aos demais exames laboratoriais do setor, por funcionário encarregado a intervalos regulares de 1 hora. Durante a noite, fins de semana e feriados, a coleta das enfermarias é feita pelo técnico responsável pelo cuidado ao paciente e encaminhado ao laboratório logo que possível. Nos SETIs, a coleta da vancocinemia é realizada pelo enfermeiro do setor, sendo conduzido ao laboratório logo em seguida.

Apesar do reduzido número de observações de coleta e ajuste da vancocinemia devido a questões logísticas, o SETI 1 se sobressaiu pelo acompanhamento de considerável número de coletas com taxa de adequação de coleta de 100%, levando a alta confiabilidade dos resultados de vancocinemia coletadas neste setor.

Quanto a anotação dos horários de coleta da vancocinemia e administração da vancomicina verificou-se que, por questões práticas, os técnicos de enfermagem confirmam em momento único a coleta dos exames a serem coletados no setor nas próximas horas, não representando o horário fidedigno de coleta. A checagem de administração das medicações na prescrição impressa é

frequentemente registrada como se procedida no horário aprazado na prescrição, sem anotação do horário real da administração, mesmo em casos de atrasos por aguardo do resultado da vancocinemia.

Aos fins de semana e à noite, quando os setores funcionam em regime de plantão, há maior facilidade de ajuste da vancomicina dos pacientes internados nos SETIs e aos cuidados da Clínica Médica, na sua maioria, internados na enfermaria da própria especialidade, uma vez que tais unidades desfrutam de plantonistas exclusivos para o setor, diferente das especialidades cirúrgicas, Neurologia e Ortopedia, que dispõe de reduzido número de plantonistas encarregados, não apenas de suas enfermarias, mas também do setor de urgência.

Ao todo, avaliou-se 265 vancocinemias. Todavia, tal análise, por considerar todas as coletas de cada setor, pode apresentar viés, uma vez que não considera a possibilidade de um número maior de coletas de um mesmo paciente que possa ter apresentado níveis iniciais elevados.

Os relatos de LRA variam de 0 a 5% em monoterapia, com frequência significativamente superior quando em associação com aminoglicosídeos ou piperacilina-tazobactam, de 35% e 42%, respectivamente (ALMEIDA, 2011; MIN et al., 2011). No HC-FMB, 31,7% dos indivíduos avaliados evoluíram com LRA. Apesar da incidência relativamente alta, por não serem avaliados outros dados de prescrição, como o uso de associações medicamentosas de risco, não é possível o estabelecimento de paralelo com os dados da literatura.

O desenvolvimento de LRA mostrou-se significativamente superior nos SETIs e não relacionado aos níveis de vancocinemia ou à terapia prolongada, já que os setores com os maiores níveis séricos de vancomicina foram as enfermarias de Clínica Médica e Cirurgia Vascular e não se constatou discrepâncias significantes quanto ao tempo de antibioticoterapia entre SETIs e enfermarias. Desta forma, apesar de não terem sido avaliadas causas de admissão ou escores de gravidade, infere-se que o desenvolvimento de LRA esteja relacionado à maior gravidade dos indivíduos internados nos SETIs.

Observou-se, dentre os indivíduos que desenvolveram LRA, tempo de antibioticoterapia com vancomicina clinicamente superior, bem como maiores níveis da 1ª vancocinemia. Tais achados corroboram com os dados descritos na literatura de que a nefropatia induzida por vancomicina é dose-dependente e de que indivíduos submetidos à terapia prolongada se encontram sob maior risco de desenvolvê-la, reforçando a necessidade da sua correta monitorização e ajuste de dose (NORTON et al., 2013; AZEVEDO, 2015). Além disso, sugere que o valor da 1ª vancocinemia poderia ser um preditor do surgimento de LRA ao longo do tratamento, devendo para a confirmação, realizar-se estudo que avalie em conjunto e de forma mais minuciosa o ajuste da dose de acordo com os níveis séricos, a fim de excluir a possibilidade de que tal associação deva-se ao ajuste incorreto da vancomicina, com a perpetuação de níveis de vancocinemia elevados.

O manejo da vancomicina é muito fino, sofre interferência de vários fatores e envolve equipe multidisciplinar, de modo que toda a equipe deveria ter conhecimento geral quanto ao processo

completo e treinamento no que lhe concerne, permitindo que a própria equipe identifique falhas e auxilie na sua fiscalização (RYBAK, 2009; MATSUMOTO et al., 2013; PHILLIPS; GORDON, 2015; OLIVEIRA, 2016; YE et al., 2016). Assim, sugere-se a normatização e elaboração de protocolo institucional acessível por meio do sistema MV-PEP e que aborde orientações de prescrição, coleta da vancocinemia e ajuste de dose, tanto em pacientes com função renal normal quanto naqueles com disfunção e em terapia renal substitutiva.

Alguns estudos tentam avaliar o impacto de intervenções educativas na monitorização da vancomicina. Swartling et al. (2012) elaboraram manual curto de administração e monitorização da vancomicina para médicos e farmacêuticos e instrumento com orientações quanto a coleta da vancocinemia para enfermeiros, além de distribuírem cartões contendo doses de antimicrobianos e recomendações de monitorização da vancomicina para médicos e farmacêuticos, tendo verificado aumento significativo quanto às taxas de adequação da dose inicial de vancomicina prescritas e coleta da vancocinemia após a intervenção.

Coleman e Wilson (2015), por outro lado, realizaram intervenção voltada apenas para os enfermeiros, por meio de palestras educativas voluntárias, observando melhora dos índices de coleta de vancocinemia adequada, apesar de não significantes, e aumento importante do conhecimento de enfermagem a respeito da monitorização da vancomicina acessado por meio de questionário ($p < 0,001$).

Outro estudo realizado por Melanson et al. (2013), procurou soluções baseadas em tecnologia da informação com implementação de alerta eletrônico aos enfermeiros, orientando que a coleta da vancocinemia deveria ser procedida 60 minutos antes da dose seguinte a ser administrada. Eles identificaram declínio gradual da frequência dos erros de coleta, no entanto, desde antes da intervenção, sem redução significativa após as medidas. Verificaram ainda maior incidência de erros de coleta entre às 4 e 10 horas ($p < 0,0001$), quando a dose prévia foi administrada atrasada ($p < 0,0001$) e quando realizada por técnicos de enfermagem ($p < 0,0001$) e redução dos erros quando houve especificação, no momento da solicitação da data e do horário da coleta.

Apesar de só terem sido observados aumentos significativos no número de coletas adequadas de vancocinemia no estudo de Swartling et al. (2012), no qual o público alvo das medidas foi médicos e enfermeiros, tanto no trabalho de Coleman e Wilson (2015) quanto no de Melanson et al. (2013), considerou-se uma baixa participação dos enfermeiros devido ao horário programado para as palestras e necessidade de aceitação de participação no sistema eletrônico, respectivamente, o que pode ter implicado em resultados menos significativos. Tal hipótese é reforçada pelos resultados dos testes pré e pós-intervenção aplicados por Coleman e Wilson (2015), que mostraram melhora expressiva do conhecimento da enfermagem após as palestras ($p < 0,0001$).

É necessário também enfatizar que, no serviço no qual foi procedido o estudo de Melanson et al. (2013), já havia sido implementada previamente a mesma intervenção, tendo como alvo os médicos,

o que explica a redução dos erros de coleta da vancocinemia, desde antes da intervenção procedida com os enfermeiros, e sugere que tal intervenção com a equipe de médicos prescritores é eficaz e poderia ter atenuado o efeito da intervenção com os enfermeiros.

Outro ponto importante a ser considerado é a duração dos efeitos alcançados com a intervenção, que só foram observados por curtos períodos nos trabalhos de Swartling et al. (2012) e Coleman e Wilson (2015), por 1 e dois meses, respectivamente, enquanto o estudo de Melanson et al. (2013) realizou seguimento por 1 ano, após a intervenção.

Tendo em vista que o HC-FMB é um hospital universitário, núcleo de diversos programas de residência médica, com frequente rodízio da equipe médica prescritora e com diferenças entre os setores quanto ao suporte do corpo docente, propõe-se a realização de medidas de intervenção focadas, principalmente, na equipe de enfermagem, responsável pela efetuação das ações de administração e coleta da vancocinemia. Salienta-se a necessidade de normatização do horário de administração da vancomicina e da coleta da vancocinemia em situações de atraso da dose anterior do antibiótico e necessidade ou não de aguarde do resultado da vancocinemia, de acordo com a realidade de cada setor.

Sugere-se ainda a obrigatoriedade de alterações das prescrições via sistema MV-PEP e a padronização da transferência do paciente entre os setores, acompanhado de sua prescrição e das medicações já dispensadas pela farmácia com checagem das mesmas ao recebimento do paciente no setor de destino, a fim de facilitar a compreensão do prontuário eletrônico e do estorno de medicações para a farmácia, reduzindo custos ao serviço.

6 CONCLUSÃO

Há falhas na prescrição, administração e monitorização da vancomicina, em todos os setores desse HU. O SETI 2 e a Clínica Médica foram os setores que melhor preencheram os critérios de prescrição adequada. Verifica-se necessidade de implantação de medidas de capacitação e treinamento dos profissionais médicos e de enfermagem, bem como de ações de fiscalização quanto ao rigor da prescrição e administração.

Os dados de prontuário não se mostraram completamente fidedignos ao realizado na prática, no entanto, o estudo não foi capaz de reduzir a importância do prontuário como ferramenta de coleta de dados. Sugerindo-se a realização de novos estudos que acompanhem o processo de administração, coleta de vancocinemia e ajuste de dose com maior população.



REFERÊNCIAS

- AZEVEDO, M.F.S. Estudo da incidência e dos fatores de risco da nefrotoxicidade por vancomicina em um hospital terciário. 2015. 74f. Dissertação (Mestrado em Ciência) – Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.
- OLIVEIRA, J.S. Avaliação de tecnologia em saúde: fatores associados ao nível sérico de vancomicina e impacto do ajuste de dose sobre o prognóstico de pacientes adultos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. 2016. 40f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) – Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.
- ALMEIDA, R. Vancomicina: avaliação do uso em pacientes internados na unidade de terapia intensiva. 2011. 49f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
- STEINMETZ, T. et al. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 21, n. 4, p. 665-673, 2015.
- ISOPPO, C.S. Pacientes em hemodiálise ambulatorial: protocolo de administração e monitoramento de níveis séricos de vancomicina. 2013. 66f. Dissertação (Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.
- MARTINS, H.S. Sepsis na emergência. In: MARTINS, H.S.; BRANDÃO NETO, R.A.; VELASCO, I.T. *Emergências clínicas: Abordagem prática*. 11ed. Barueri: Manole, 2016. P. 252-274.
- HOWDEN, B.P. et al. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection and clinical implications. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 23, n. 1, p. 99-139, 2010.
- ZANOTTO, M.B. et al. Avaliação dos níveis séricos de vancomicina em pacientes internados em um hospital de ensino da região central do Rio Grande do Sul-Brasil. *Revista Jovens Pesquisadores*, v. 4, n. 3, p. 38-51, 2014.
- LEVINE, D.P. Vancomycin: a history. *Clinical Infectious Diseases*, v. 42, n. supplement 1, p. S5-S12, 2006.
- CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-second informational supplement. CLSI document M100-S23. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
- HIRAMATSU, K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 1, n. 3, p. 147-155, 2001.
- NOVAMICIN: cloridrato de vancomicina. Walter F. da Silva Júnior. Anápolis: Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda, 2015. Bula de remédio.
- HOEFEL, H. H. et al. Vancomycin administration: mistakes made by nursing staff. *Nursing Standard*, v. 22, n. 39, p. 35-42, 2008.
- FOROUZESH, A.; MOISE, P.A.; SAKOULAS, G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in a era of increasing doses. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 53, n. 2, p. 483-486, 2009.

MEANEY, C.J.; HYNICKA, L.M.; TSOUKLERID, M.G. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adults medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors. *Pharmacotherapy*, v. 34, n. 7, p. 653-661, 2014.

SAWADA, A. et al. Biopsy-proven vancomycin-induced acute kidney injury: a case report and literature review. *BMC Nephrology*, v. 72, n. 19 p. 1-7, 2018.

MIN, E. et al. Acute kidney injury in patients receiving concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam. *Critical Care Medicine*, n. 39, issue 12, p. 200, 2011.

NORTON, K. et al. Risk factors for nephrotoxicity in patients receiving outpatients continuous infusions of vancomycin in an Australian tertiary hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 69, p. 805-808, 2013.

RYBAK, M.J. et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical Infectious Diseases*, v. 49, p. 325-327, 2009.

YE, Z. K.; TANG, H. L.; ZHAI, S.D. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *Plos one*, v. 8, n. 10, p. 1-10, 2013.

DOMBROSKI, V.; SILVA, M.M.G.; SILVEIRA, M.E. Monitoramento terapêutico de vancomicina em uma unidade de terapia intensiva. *Revista Médica da UFPR*, v. 2, n. 2, p. 67-73, 2015.

YE, Z.K. et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 71, p. 3020-3025, 2016.

MATSUMOTO, K. et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 19, p. 365-380, 2013.

DROEGE, M.E.; VAN FLEET, S.L.; MUELLER, E.W. Applications of antibiotic pharmacodynamics and dosing principles in patients with sepsis. *Critical Care Nurse*, v. 36, n. 2, p. 22-32, 2016.

PHILLIPS, C.J.; GORDON, D.L. Pharmacists-led implementation of a vancomycin guideline across medical and surgical units: impact on clinical behaviour and therapeutic drug monitoring outcomes. *Integrated Pharmacy Research and Practice*, v. 4, p. 145-152, 2015.

SPADARO, S. et al. Evaluation of a protocol for vancomycin administration in critically patients with and without kidney dysfunction. *BMC Anesthesiology*, v. 15, 2015.

PATEL, N. et al. Vancomycin: we can't get there from here. *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, n. 8, p. 969-974, 2011.

KULLAR, R. et al. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, p. 975-981, 2011.

VANDECASTEELE, S.J.; DE VRIESE, A.S. Vancomycin dosing in patients on intermittent hemodialysis. *Seminars in Dialysis*, v. 24, n. 1, 2011.



GILBERT, D.N. et al. Guia Sanford para terapia antimicrobiana 2015. 45 ed. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2015.

ELYASI, S.; KHALILI, H. Vancomycin dosing nomograms targeting high serum trough levels in different populations: pros and cons. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 72, issue 7, p. 777-788, 2016.

CATALDO, M.A. et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 67, p. 17-24, 2011.

WYSOCKI, M. et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicentre randomized study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 45, n. 9, 2001.

CREW, P.; HEINTZ, S.J.; HEINTZ, B.H. Vancomycin dosing and monitoring for patients with end-stage renal disease receiving intermittent hemodialysis. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 72, p. 1856-1864, 2015.

VANDECASTEELE, S.J.; DE BACQUER, D.; DE VRIESE, A.S. Implementation of a dose calculator for vancomycin to achieve target trough levels of 15-20 µg/ml in persons undergoing hemodialysis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 53, n. 2, p. 124-129, 2011.

MAXSON, R.; PATE, J.; STARR, J. Evaluation of weight-based vancomycin dosing for hospitalized hemodialysis patients. *Renal Failure*, v. 38, n 10, p. 1677-1682, 2016.

ZELENITSKY, S.A. et al. Initial vancomycin dosing protocol to achieve therapeutic serum concentrations in patients undergoing hemodialysis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 55, n. 4, p. 527-533, 2012.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução do nº 1638. Define prontuário médico e torna obrigatória a criação da Comissão de Revisão de Prontuários nas instituições de saúde. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*, Poder Executivo, Brasília, DF, n. 153, seção 1, p. 184-5, 9 ago. 2002.

SARMENTO, R.M.B. Fidedignidade e completude dos prontuários médicos em relação aos eventos ou reações adversas em pesquisa clínica. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 57, n. 4, p. 535-540, 2011.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*, v. 2, p. 1-138, 2012.

WANG, J.T. et al. Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 47, p. 246, 2001.

MCDUGALL, J. Identification of risk factors for initial elevated vancomycin trough concentrations. *Journal of Pharmacy Technology*, v. 32, n. 1, p. 29-33, 2016.

DRISYAMOL, K.A.; MAHESH, N.M. Vancomycin induced red man syndrome. *International Journal of Pharmacological Research*, v. 6, n. 4, p. 127-132, 2016.



MARTEL, T.J.; WHITTEN, R.A. Red man syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482506/>. Acesso: 16 de maio de 2018, às 22:30hrs.

NAGAHAMA, Y.; VANBEEK, M.J.; GREENLEE, J.D.W. Red man syndrome caused by vancomycin powder. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2018.

CASSIANI, S.H.B.; FREIRE, C.C.; GIMENES, F.R.E. A prescrição médica eletrônica em um hospital universitário: falhas de redação e opiniões de usuários. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 37, n. 4, p. 51-60, 2018.

SWARTLING, M. et al. Short term impact of guidelines on vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring. *International Journal of Clinical Pharmacy*, v. 34, p. 282-285, 2012.

COLEMAN, L.K.; WILSON, A.S. Impact of nursing education on the proportion of appropriately drawn vancomycin trough concentrations. *Journal of Pharmacy Practice*, 2015.

MELANSON, S.E.F. et al. An intervention to improve the timing of vancomycin levels. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 140, p. 801-806, 2013.