



# BJGH

Brazilian Journal  
of Global Health  
Revista Brasileira  
de Saúde Global

## Análise do monitoramento de Vancomicina em unidade de terapia intensiva de um hospital na Zona Sul de São Paulo

Johnny Dias<sup>1</sup>, Débora Driemeyer Wilbert<sup>1</sup>, Felipe Campos Vale<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.

### RESUMO

#### OBJETIVO

Analisar o monitoramento das concentrações séricas de vancomicina, buscando estabelecer uma correlação entre o momento em que se iniciou a vancocinemia e a ocorrência de eventos adversos em pacientes críticos.

#### MÉTODOS

Este estudo observacional e retrospectivo foi realizado em um hospital geral na zona sul de São Paulo, de julho de 2023 a julho de 2024, com dados coletados por revisão de prontuários eletrônicos. Pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e tratados com vancomicina, de forma empírica ou direcionada, foram estratificados em três grupos conforme o momento do monitoramento das concentrações séricas. A análise estatística foi descritiva, destacando variáveis clínicas e laboratoriais relevantes. Foram analisadas variáveis demográficas (idade e sexo), parâmetros laboratoriais (concentrações séricas de vancomicina em  $\mu\text{g}/\text{mL}$  e níveis de creatinina sérica), necessidade de ajustes posológicos, uso concomitante de antimicrobianos e ocorrência de eventos adversos, com ênfase na nefrotoxicidade.

#### RESULTADOS

O estudo analisou 102 pacientes, com destaque para o Grupo 1, onde 25% dos 40 pacientes atingiram o alvo terapêutico, apresentando menores taxas de eventos adversos. No Grupo 2, 90,9% dos 11 pacientes com concentrações  $<15 \mu\text{g}/\text{mL}$  demonstraram elevação de leucócitos e proteína C reativa, indicando maior prevalência de subdose. Já no Grupo 3, 72,2% dos 18 pacientes apresentaram elevação da creatinina sérica, evidenciando maior impacto renal.

#### CONCLUSÕES

O monitoramento precoce das concentrações séricas de vancomicina, após a terceira ou quarta dose, foi associado a melhores desfechos clínicos, com menores taxas de eventos adversos e maior proporção de pacientes na faixa terapêutica ideal.

#### DESCRITORES

Primeira coleta de vancocinemia; Eventos adversos da Vancomicina; Monitoramento de concentrações séricas.

#### Autor correspondente:

Johnny Dias dos Santos

Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo - SP Rua Isabel Schmidt, 349 - Santo Amaro, São Paulo - SP. Cep: 04743-030

E-mail: [bjohnny@estudante.unisa.br](mailto:bjohnny@estudante.unisa.br)

Orcid: 0009-0004-7158-4004

**Copyright:** This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons.

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

DOI: <https://doi.org/10.56242/globalhealth.2025.5.18.40-45>

## INTRODUÇÃO

Pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) apresentam elevado risco de adquirir infecções por microrganismos multirresistentes (MDROs).<sup>1</sup> Uma das principais opções terapêuticas para tratar essas infecções é a vancomicina, um glicopeptídeo antibiótico que atua ao se ligar ao precursor D-alanil-D-alanina da parede celular bacteriana, inibindo a síntese de peptidoglicano. Descoberta na década de 1960 a partir da *Actinobacteria Amycolatopsis orientalis*, a vancomicina é amplamente indicada no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-positivas resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium difficile* e *Enterococcus faecium*.<sup>2,3,4</sup>

A vancomicina é um antibiótico bactericida cuja eficácia depende de sua farmacodinâmica tempo-dependente, baseada na razão da área sob a curva de concentração sérica (ASC) e a concentração inibitória mínima (CIM) do patógeno.<sup>2,5</sup> O índice farmacocinético-farmacodinâmico (PK/PD) alvo para eficácia terapêutica é ASC24h/CIM  $\geq 400$ , o que reflete a exposição ao antimicrobiano em relação à sua atividade mínima eficaz. Essa característica diferencia a vancomicina de fármacos dose-dependentes, eliminando a necessidade de picos de concentração.<sup>6-11</sup>

Apesar de sua ampla utilização, a vancomicina apresenta uma faixa terapêutica estreita e é associada à nefrotoxicidade. Estudos reportam que lesão renal aguda (LRA) ocorre em 5% a 43% dos pacientes tratados, com até 59% desses casos atribuídos ao uso do fármaco.<sup>12,13</sup> No contexto clínico, eventos adversos podem ser indicados por alterações laboratoriais, como elevação da creatinina sérica, leucocitose e aumento de proteína C reativa (PCR), sugerindo risco de nefrotoxicidade ou falha terapêutica. O monitoramento terapêutico de medicamentos (TDM) é, portanto, essencial para otimizar a segurança e eficácia do tratamento, particularmente em pacientes críticos que demandam ajustes posológicos individualizados devido a condições como insuficiência renal ou hepática.<sup>8</sup>

Em 2009, diretrizes publicadas pela Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde (ASHP), a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) e a Sociedade de Farmacêuticos de Doenças Infecciosas (SIDP) estabeleceram parâmetros para o uso da vancomicina, incluindo metas terapêuticas, métodos de monitoramento e ajustes de dose. Esses protocolos representam um marco na padronização do manejo clínico da vancomicina e destacam a importância do monitoramento de suas concentrações séricas.<sup>9-11</sup>

O monitoramento da vancomicina (vancocinemia) envolve a coleta de amostras de sangue no momento do vale da concentração (30 a 60 minutos antes da próxima dose, após atingir o estado de equilíbrio), antes da quarta ou quinta dose. Os dados obtidos orientam ajustes terapêuticos necessários para alcançar as metas PK/PD e minimizar eventos adversos.<sup>7,9,10</sup>

A regulamentação da RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) 585/2013 atribui ao farmacêutico um papel essencial no acompanhamento farmacoterapêutico, incluindo o planejamento, a solicitação de exames laboratoriais e a individualização de esquemas posológicos, com o objetivo de promover a segurança e a eficácia do tratamento. Essa atuação é particularmente relevante no monitoramento de antimicrobianos em pacientes internados em UTI.<sup>14</sup>

Este estudo tem como objetivo analisar o monitoramento das concentrações séricas de vancomicina, buscando estabelecer uma correlação entre o momento do início do TDM e a ocorrência de eventos adversos em pacientes críticos.

## MÉTODOS

Este estudo observacional, retrospectivo foi conduzido em uma UTI de um hospital geral localizado na zona sul de São Paulo, abrangendo o período de julho de 2023 a julho de 2024. Os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuários eletrônicos utilizando as plataformas institucionais MV SOUL, PEP MV e CEACSUL. Sistema de

gestão hospitalar integrado desenvolvido pela MV Sistemas, abrangendo todos os processos hospitalares e o Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP), permitindo o registro estruturado de histórico clínico, exames, prescrições e evolução. O CEACSUL é uma plataforma institucional destinada ao controle e gestão de atendimentos, otimizando a análise de dados clínicos e administrativos.

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, internados em UTI, que receberam terapia intravenosa com vancomicina por pelo menos 4 dias consecutivos. Incluíram-se tanto pacientes submetidos a ajustes de dose da vancomicina quanto aqueles que não receberam tais ajustes, além de pacientes que realizaram ou não hemodiálise durante o período de tratamento, independentemente de ser terapia empírica ou direcionada. Casos de monoterapia e terapia combinada com outros antimicrobianos também foram considerados. Pacientes com registros clínicos incompletos ou informações insuficientes sobre o uso e monitoramento da vancomicina foram excluídos da análise.

Os pacientes foram estratificados em três grupos com base no momento de realização do monitoramento terapêutico:

- **Grupo 1:** Monitoramento após a terceira ou quarta dose de vancomicina.
- **Grupo 2:** Monitoramento realizado após a quinta dose.
- **Grupo 3:** Pacientes sem monitoramento de concentrações séricas durante o tratamento.

A coleta de dados seguiu uma abordagem criteriosa e estruturada. Inicialmente, os pacientes tratados com vancomicina foram triados a partir do sistema MV SOUL. Em seguida, a análise das evoluções médicas e prescrições no PEP MV permitiu identificar aqueles internados na unidade de terapia intensiva. Posteriormente, os exames laboratoriais disponíveis no CEACSUL foram consultados para obtenção de dados relacionados às concentrações séricas de vancomicina, creatinina sérica e outras variáveis relevantes. A classificação dos pacientes nos grupos foi baseada no momento de início do tratamento e na data de solicitação da vancocinemia, determinando também a necessidade de ajustes de dose após a obtenção dos resultados laboratoriais.

As variáveis coletadas incluíram dados demográficos (idade e sexo), concentrações séricas de vancomicina ( $\mu\text{g/mL}$ ), creatinina sérica durante o tratamento, necessidade de ajustes de dose, uso concomitante de antimicrobianos e ocorrência de efeitos adversos associados ao uso da vancomicina, como nefrotoxicidade. Os dados contínuos foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão (DP), enquanto os dados categóricos foram apresentados como número absoluto e porcentagem. As análises estatísticas foram exclusivamente descritivas, realizadas no programa Microsoft Excel, com o objetivo de organizar e sumarizar os dados coletados de forma estruturada.

Este estudo seguiu os princípios éticos estabelecidos na Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Santo Amaro (número do Parecer 6.895.660, CAAE 80552924.8.0000.0081) e pela Instituição Coparticipante (CAAE 80552924.8.3001.5447), por meio da Plataforma Brasil. Foram adotadas medidas rigorosas para assegurar o sigilo e a confidencialidade das informações dos pacientes, garantindo que nenhum dado identificável fosse registrado ou compartilhado.

## RESULTADOS

Foram incluídas no estudo um total de 102 amostras de pacientes internados em UTI que receberam vancomicina. Dentre esses pacientes, 64 eram do sexo masculino e 38 do sexo feminino, com idade média de 57,2 anos ( $\pm 19,7$ ). Durante o período de tratamento com vancomicina, cerca de 34% dos pacientes necessitaram de Terapia de Substituição Renal (TSR), mais popularmente conhecida como hemodiálise devido à insuficiência renal aguda ou crônica (Ta-

bela 1).

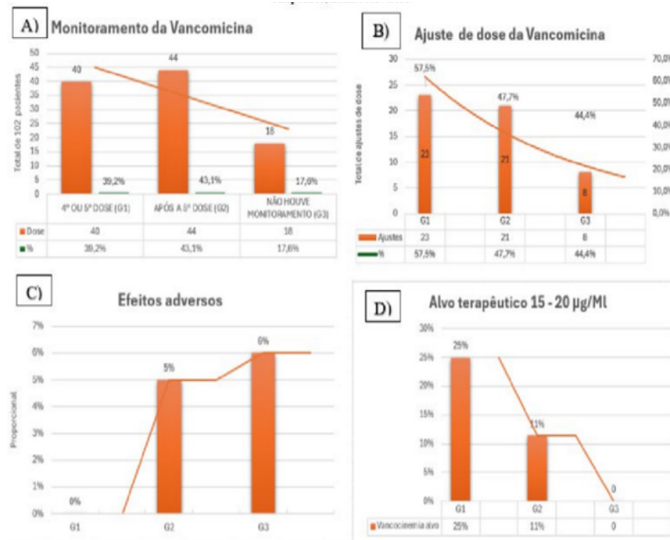
**Tabela 1.** Caracterização dos participantes que receberam vancomicina (n=102)

Caracterização	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	64	63
Feminino	38	37
<b>Terapia de substituição renal (TSR)</b>		
Submetidos à TSR	35	34,1
Não submetido à TSR	67	65,6
<b>Vancomicina associada a<sup>1</sup>:</b>		
Meropenem	65	63,7
Piperacilina + Tazobactam	16	15,6
Polimixina B	15	14,7
Outros Antimicrobianos	17	16,6
Sem associação	11	9,8
<b>Distribuições dos grupos</b>		
Grupo 1 – monitoramento após 3º ou 4º dose	40	39,2
Grupo 2 – monitoramento após 5º dose	44	43,1
Grupo 3 – sem monitoramento de [ ] séricas	18	17,6

<sup>1</sup> Alguns participantes tiveram mais de uma associação.

Os participantes foram distribuídos em três grupos (Tabela 1): grupo 1 - com monitoramento terapêutico realizado após a terceira ou quarta dose de uso da vancomicina; grupo 2 - monitoramento terapêutico realizado após a quinta dose de vancomicina, e grupo 3 - pacientes sem monitoramento de concentrações séricas durante o tratamento (Figs. 1A, 1B, 1C, 1D, 2A, 2B e 3)

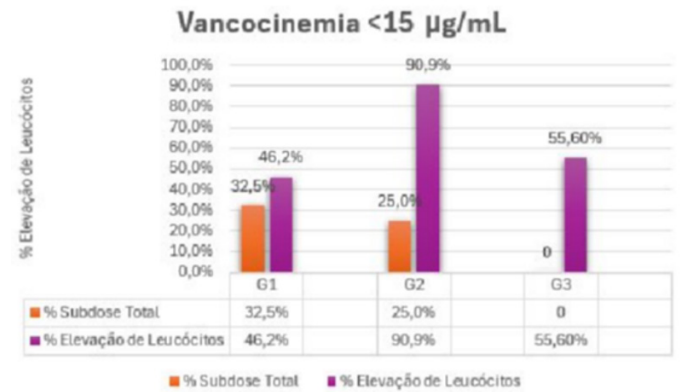
**Figura 1.** Correlação entre Monitoramento Terapêutico, Ajustes de Dose; Efeitos Adversos e Alvo Terapêutico.



**Figura 2.** Alterações na Creatinina Sérica e Incidência de Lesão Renal Aguda nos grupos



**Figura 3.** Concentrações subterapêuticas de Vancomicina e Eventos Adversos associados à falha terapêutica



No **grupo 1**, foram incluídas 40 amostras de pacientes que atenderam aos critérios estabelecidos para análise (Fig. 1A). Destes, 23 (57,5%) tiveram ajustes de dose realizados durante o período de tratamento e monitoramento das concentrações séricas de vancomicina (Fig. 1B). A análise dos dados revelou que 33 pacientes (82,50%) apresentaram concentrações séricas de vancomicina superiores a 20 µg/mL, caracterizando superdose (Fig. 2A). Nesse contexto, elevações na creatinina sérica foram observadas em nove pacientes (22,50%) sugerindo potencial nefrotoxicidade associada (Fig. 2B).

Adicionalmente, 13 pacientes (32,50%) apresentaram concentrações séricas de vancomicina abaixo de 15 µg/mL, indicando subdose. Dentre esses, seis pacientes (46,15%) exibiram elevação de leucócitos e proteína C reativa (PCR) durante ou após os resultados laboratoriais de vancocinemia em subdose, o que pode indicar risco de falha terapêutica (Fig. 3). Apesar disso, 10 pacientes (25%) atingiram o intervalo terapêutico ideal (15-20 µg/mL) e não foram registrados efeitos adversos relacionados ao uso de vancomicina nas análises de prontuários médicos (Fig. 1D).

Para o **grupo 2**, foram analisadas 44 amostras inclusas conforme os critérios estabelecidos (Fig. 1A). Dentre esses, 21 (47,73%) tiveram suas doses ajustadas durante o período de tratamento e monitoramento das concentrações séricas de vancomicina (Fig. 1B). A análise dos dados revelou que 36 pacientes (81,8%) apresentaram concentrações séricas de vancomicina superiores a 20 µg/mL, caracterizando superdose (Fig. 2A). Elevações na creatinina sérica foram observadas em 21 pacientes (47,7%), possivelmente relacionadas ao uso de vancomicina em níveis supra-terapêuticos (Fig. 2B). Por outro lado, 11 pacientes (25%) apresentaram concentrações séricas abaixo de 15 µg/mL, indicando subdose. Dentre esses, 10 pacientes (90,9%) demonstraram elevações de leucócitos e PCR durante ou após a identificação laboratorial da subdose, sugerindo risco de falha terapêutica (Fig. 3). Apenas cinco pacientes (11,4%) atingiram o intervalo terapêutico ideal (15-20 µg/mL), conforme figura 1D, enquanto dois pacientes (5%) apresentaram efeitos adversos atribuídos ao uso de vancomicina (resistência bacteriana à vancomicina e suspeita de reações adversas aos medicamentos), conforme registros nos prontuários médicos (Fig. 1C).

No **grupo 3**, foram incluídas 18 amostras de pacientes que atenderam aos critérios estabelecidos para análise (Fig. 1A). Durante o período de tratamento com vancomicina, 8 pacientes (44,4%) tiveram as doses ajustadas (Fig. 1B), com base no acompanhamento clínico (já que não receberam monitoramento das concentrações séricas de vancomicina). A elevação da creatinina sérica foi observada em 13 pacientes (72,2%), indicando potencial impacto renal associado ao uso do antimicrobiano (Fig. 2B). Além disso, 10 pacientes (55,6%) apresentaram

aumento de leucócitos e PCR durante o tratamento, possivelmente indicando resposta inflamatória ou risco de falha no controle da infecção (Fig. 3). Embora a maioria dos pacientes tenha apresentado alterações laboratoriais significativas, adicionalmente, foi identificado um efeito adverso (6%) relacionado ao uso da vancomicina, conforme registrado nos prontuários médicos (Fig. 1C).

## DISCUSSÃO

A vancomicina, amplamente utilizada como terapia empírica e direcionada no manejo de infecções graves por *Staphylococcus aureus*, apresenta desafios significativos no contexto de pacientes críticos em UTI. Nessa população, alterações fisiopatológicas complexas frequentemente resultam em modificações substanciais nos parâmetros farmacocinéticos, incluindo clearance renal, volume de distribuição e meia-vida do fármaco. Fatores como LRA, doença renal crônica (DRC), TSR, sepse e insuficiência hepática introduzem variações que podem comprometer a obtenção de concentrações séricas terapêuticas dentro do alvo, conforme as diretrizes IDSA. Além disso, essas condições frequentemente associadas a alterações hemodinâmicas e metabólicas exacerbam a dificuldade em prever a farmacocinética da vancomicina, aumentando o risco de subdosagem ou toxicidade.<sup>15-17</sup>

Pacientes internados em UTI com sepse frequentemente desenvolvem LRA, que está presente em aproximadamente 50% dos casos e frequentemente exige a implementação de TSR, seja de forma contínua ou intermitente.<sup>19</sup> No presente estudo, 34,3% dos pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica foram submetidos à hemodiálise intermitente. Esses pacientes apresentaram concentrações mínimas de vancomicina com elevada variabilidade, atribuída à depuração renal complexa que pode levar a níveis séricos supratherapêuticos (>20 µg/mL), exacerbando o risco de nefrotoxicidade e agravamento da disfunção renal. Adicionalmente, a literatura sugere que a hemodiálise intermitente apresenta maior dificuldade em alcançar e manter as concentrações séricas alvo da vancomicina (15-20 µg/mL) quando comparada à infusão contínua.<sup>20,21</sup> Nossos achados corroboram essa observação, com 67,6% dos 102 pacientes apresentando pelo menos uma vancocinemia superior a 20 µg/mL. Em contraste, um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico conduzido por Ramirez-Osorio et al. concluiu que não houve diferenças estatisticamente significativas nos desfechos clínicos entre pacientes monitorados e não monitorados, sugerindo que o monitoramento dos níveis séricos de vancomicina pode não impactar substancialmente os resultados clínicos em populações submetidas à TSR.<sup>18</sup>

A creatinina sérica é amplamente reconhecida como um biomarcador padrão da função renal, sendo utilizada rotineiramente para estimar a taxa de filtração glomerular (TFGe). Além disso, é frequentemente empregada na classificação de insuficiência renal aguda (IRA) conforme critérios estabelecidos na literatura.<sup>22</sup>

Neste estudo, a elevação da creatinina sérica foi identificada como uma das principais variáveis associadas a eventos adversos relacionados ao uso da vancomicina. Contudo, a coadministração de outros antimicrobianos, como β-lactâmicos e carbapenêmicos, pode ter contribuído para os desfechos observados nos grupos que realizaram monitoramento de concentrações séricas de vancomicina. Notavelmente, 90,2% dos pacientes incluídos no estudo receberam vancomicina em combinação com meropenem, piperacilina-tazobactam ou polimixina B. Diversas evidências na literatura sugerem que a associação de vancomicina com β-lactâmicos, anfotericina B, aminoglicosídeos ou carbapenêmicos está relacionada a um risco aumentado de IRA em comparação à monoterapia com vancomicina.<sup>23-27</sup>

Em contrapartida, Miano et al., em uma coorte prospectiva

com 739 pacientes, observaram que o uso combinado de vancomicina com um β-lactâmico elevou os níveis de creatinina sérica, mas sem alterações em biomarcadores alternativos da função renal, como cistatina C e nitrogênio ureico sanguíneo. Esse achado sugere que a elevação da creatinina pode refletir uma pseudotoxicidade, uma vez que não houve impacto em desfechos clínicos relevantes, como necessidade de diálise ou aumento da mortalidade.<sup>28</sup>

Adicionalmente, Whitenack et al. concluíram que a combinação de vancomicina com piperacilina-tazobactam não resultou em piora significativa da função renal quando comparada à combinação com cefepima, reforçando a complexidade dos mecanismos subjacentes à toxicidade renal nessa população.<sup>29</sup>

Em um estudo retrospectivo conduzido na China, Liu et al. investigaram o TDM de vancomicina em 119 pacientes internados em UTI. Os resultados demonstraram que apenas 69 pacientes (<50%) foram submetidos ao TDM, com menos de 15% atingindo a faixa terapêutica ideal (15-20 mg/L). Além disso, mais da metade dos ajustes de dose foi realizada tardiamente, fora do período recomendado. Os autores atribuíram essas limitações ao fato das coletas de amostras, o monitoramento de concentrações séricas e os ajustes de dose serem restritos a dias úteis durante o horário comercial nos hospitais chineses.<sup>21</sup>

Ye et al., em sua revisão sistemática e meta-análise, concluíram que pacientes submetidos ao TDM de vancomicina apresentam taxas significativamente maiores de eficácia clínica e menor risco de toxicidade em comparação com aqueles não monitorados.<sup>30</sup> Nossos achados apoiam essa conclusão, especialmente no grupo 1, que exibiu menores taxas de eventos adversos, ausência de registros de falha terapêutica nos prontuários médicos e maior percentual de pacientes com concentrações séricas na faixa terapêutica ideal (25%), quando comparado aos grupos 2 e 3. Adicionalmente, Peng et al., em um estudo de coorte com 18.056 pacientes, demonstraram que o TDM de vancomicina na prática clínica permite ajustes terapêuticos oportunos, contribuindo para a redução da toxicidade, o sucesso do acompanhamento farmacoterapêutico e uma menor taxa de mortalidade em pacientes críticos. Esses achados destacam a importância do monitoramento precoce e individualizado da vancomicina, preferencialmente após a terceira ou quarta dose, para otimizar a farmacoterapia e alcançar as metas farmacocinéticas desejadas.<sup>16</sup>

Com base nos resultados, é evidente que a coleta de vancocinemia no período recomendado, seguida de ajustes de dose apropriados, está diretamente associada a um maior percentual de pacientes alcançando a faixa terapêutica (15-20 mg/L).<sup>31</sup> No grupo 2, onde o monitoramento foi realizado tardiamente, após a quinta dose, houve menor proporção de ajustes de dose (47,7%) e apenas 11,4% dos 44 pacientes atingiram a meta terapêutica. Bakke et al., em um estudo observacional conduzido em unidade de terapia intensiva, relataram que aproximadamente 50% dos 83 pacientes não receberam ajustes de dose adequados após os resultados da vancocinemia, resultando em concentrações subterapêuticas e desfechos insatisfatórios.<sup>32</sup> De forma semelhante, Liu et al. relataram que apenas 14,5% dos pacientes em seu estudo alcançaram o nível terapêutico de vancomicina, o que é consistente com os resultados observados em nosso grupo 2.<sup>21</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define eventos adversos a medicamentos como respostas prejudiciais e não intencionais decorrentes do uso terapêutico de fármacos. No contexto do uso de antimicrobianos, alterações laboratoriais, como elevação da creatinina sérica, leucocitose e aumento de PCR, podem ser indicativos de eventos adversos associados ao uso da vancomicina, sugerindo risco de nefrotoxicidade ou falha terapêutica. Segundo as diretrizes de monitoramento da vancomicina estabelecidas por Rybak et al. (2009), a nefrotoxicidade é caracterizada por um aumento da creatinina sérica

de pelo menos 0,5 mg/dL ou superior a 50% em relação ao valor basal, por um período mínimo de dois dias consecutivos.<sup>9,11,33</sup> Em nossa análise, a comparação entre os três grupos evidenciou que o grupo 3 apresentou a maior proporção de pacientes com elevação da creatinina sérica (72,2%), seguido pelo grupo 2 (47,7%) e, finalmente, pelo grupo 1 (22,5%). Esses achados são consistentes com os resultados de um estudo de coorte retrospectiva conduzido por Davies et al., que demonstrou que níveis de vancomicina superiores a 20 µg/mL estavam associados a um aumento significativo na creatinina sérica.<sup>34</sup>

A relação entre a vancomicina e a nefrotoxicidade é amplamente reconhecida, com estudos destacando que concentrações mínimas  $\geq 20$  µg/mL estão associadas a um risco significativamente maior de IRA. Contudo, a incidência de IRA induzida por vancomicina também é influenciada por variáveis de confusão, como idade, comorbidades e uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos.<sup>11,35-39</sup> Um estudo experimental conduzido por Takigawa et al. utilizando camundongos demonstrou que indivíduos mais velhos eram altamente suscetíveis à LRA durante a administração de vancomicina.<sup>40</sup> Esse achado se alinha com os resultados do presente estudo, no qual a idade média dos pacientes foi de 57,2 anos, reforçando o impacto do envelhecimento na susceptibilidade à nefrotoxicidade induzida pela vancomicina.

A depuração renal aumentada (ARC), definida como clearance de creatinina superior a 130 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, idade e dose de ataque de vancomicina são fatores amplamente relatados na literatura como significativamente associados à concentração sérica subterapêutica de vancomicina.<sup>41</sup> Huang et al. demonstraram em seu estudo que a administração de dose de ataque de vancomicina foi eficaz para alcançar precocemente a concentração mínima alvo, reduzindo o risco de concentrações subterapêuticas e falha terapêutica, especialmente em pacientes com ARC e outros fatores predisponentes.<sup>42</sup>

Yang et al., ao investigarem fatores relacionados ao tratamento antimicrobiano e resistência bacteriana, concluíram que a elevação na contagem de leucócitos e no marcador inflamatório PCR está associada a maior duração do tratamento antimicrobiano, aumentando, conseqüentemente, o risco para o paciente.<sup>43</sup> Esses achados corroboram com os resultados obtidos em nosso estudo. Entre os pacientes analisados, 13 apresentaram concentrações séricas de vancomicina inferiores a 15 µg/mL no grupo 1, dos quais 46,15% exibiram elevação de leucócitos e PCR. No grupo 2, composto por pacientes monitorados tardiamente, 11 apresentaram concentrações séricas abaixo de 15 µg/mL, e 90,9% desses demonstraram elevação de leucócitos e PCR, reforçando a influência do monitoramento tardio nos desfechos inflamatórios e terapêuticos. Adicionalmente, Tsutsuura et al., em sua revisão sistemática com meta-análise, observaram que concentrações mínimas de vancomicina  $\geq 15$  µg/mL foram associadas a taxas significativamente menores de falha terapêutica.<sup>36</sup> Esses resultados enfatizam a importância de atingir e manter concentrações séricas adequadas para otimizar os desfechos clínicos e minimizar o risco de falha terapêutica.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Trata-se de uma análise retrospectiva realizada em um único centro, e, embora o número total de pacientes tenha sido significativo, a divisão em subgrupos resultou em tamanhos amostrais menores, o que pode introduzir viés de seleção. Além disso, algumas variáveis importantes, como peso corporal dos pacientes, picos febris e outras manifestações clínicas, não foram coletados, limitando a interpretação de fatores associados às concentrações séricas de vancomicina e desfechos clínicos. Por fim, a análise estatística foi exclusivamente descritiva, o que restringe a identificação de associações inferenciais entre as variáveis. Apesar dessas restrições, os achados destacam pontos relevantes para a prática clínica, reforçando a necessidade de estudos prospec-

tivos e multicêntricos para validar os resultados observados.

## CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo retrospectivo demonstraram que o monitoramento precoce das concentrações séricas de vancomicina, realizado após a terceira ou quarta dose, foi associado a melhores desfechos clínicos, incluindo menores taxas de eventos adversos e maior proporção de pacientes na faixa terapêutica alvo. Em contrapartida, o monitoramento tardio ou sua ausência evidenciaram maior prevalência de níveis supra e subterapêuticos, refletindo os desafios no manejo de pacientes críticos em cenários de complexidade fisiopatológica e limitações operacionais.

Esses achados reforçam a importância do monitoramento terapêutico adequado e do ajuste de dose baseado no TDM de vancomicina como ferramenta essencial para otimizar a farmacoterapia. Estudos prospectivos e multicêntricos, com análise estatística inferencial robusta, são necessários para confirmar esses resultados e orientar intervenções que minimizem eventos adversos e melhorem os desfechos.

## REFERÊNCIAS

1. Al-Sunaidar KA, Aziz NA, Hassan Y, Jamshed S, Sekar M. Association of Multidrug Resistance Bacteria and Clinical Outcomes of Adult Patients with Sepsis in the Intensive Care Unit. *Trop Med Infect Dis.* 2022 Nov 9;7(11):365. doi: 10.3390/tropicalmed7110365.
2. Yamada CH, Telles JP, Oliveira DDS, Cieslinski J, Ribeiro VST, Gasparetto J, Tuon FF. Comparison of intermittent versus continuous-infusion vancomycin for treating severe patients in intensive care units. *Braz J Infect Dis.* 2020 Jul-Aug;24(4):356-359. doi: 10.1016/j.bjid.2020.07.001.
3. Perazella MA. Vancomycin Should Be Considered a Nephrotoxic Antimicrobial Agent: COMMENTARY. *Kidney360.* 2022 Jan 26;3(9):1491-1493. doi: 10.34067/KID.0008112021. PMID: 36250736; PMCID: PMC9528384.
4. Stogios PJ, Savchenko A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein Sci.* 2020 Mar;29(3):654-669. doi: 10.1002/pro.3819. Epub 2020 Jan 23.
5. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. Executive Summary: Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2020 Apr;40(4):363-367. doi: 10.1002/phar.2376.
6. Pires FR, Paula SI de, Delgado AF, Carvalho WB de, Duarte NJC, Morales Júnior R, et al.. A vancomicina administrada na dose empírica garante a cobertura de pacientes pediátricos contra patógenos Gram-positivos?. *Rev bras ter intensiva [Internet].* 2020 Jul;32(3):391-7. Available from: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200067>
7. Kim SM, Lee HS, Hwang NY, Kim K, Park HD, Lee SY. Individualized Vancomycin Dosing with Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetic Consultation Service: A Large-Scale Retrospective Observational Study. *Drug Des Devel Ther.* 2021 Mar 4;15:423-440. doi: 10.2147/DDDT.S285488.
8. Šíma M, Bakhouché H, Hartinger J, Cikánková T, Slanař O. The-

- rapeutic drug monitoring of antibiotic agents: evaluation of predictive performance. *Eur J Hosp Pharm.* 2019 Mar;26(2):85-88. doi: 10.1136/ejhpharm-2017-001396. Epub 2017 Oct 30.
9. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009 Jan 1;66(1):82-98. doi: 10.2146/ajhp080434. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm.* 2009 May 15;66(10):887. PMID: 19106348.
10. Mauliņa I, Darbiniece K, Miķelsone-Jansone L, Erts R, Bandere D, Krūmiņa A. Experience of Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in Two Multidisciplinary Hospitals in Latvia. *Medicina (Kaunas).* 2022 Mar 2;58(3):370. doi: 10.3390/medicina58030370.
11. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Apr 22;60(5):2601-9. doi: 10.1128/AAC.03147-14.
12. Murphy ME, Barreto EF. Vancomycin Should Be Considered a Nephrotoxic Antimicrobial Agent: PRO. *Kidney360.* 2022 Jan 26;3(9):1484-1487. doi: 10.34067/KID.0008032021.
13. Stokes MB, Stevens JS. Vancomycin-Associated Cast Nephropathy: Reality or Fantasy? *Kidney360.* 2021 Dec 1;3(2):372-375. doi: 10.34067/KID.0007282021.
14. Conselho Federal de Farmácia. Resolução CFF nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências [Internet]. Brasília: CFM; 2013 [acesso em: 03 mar 2024]. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>
15. Lin Z, Chen DY, Zhu YW, Jiang ZL, Cui K, Zhang S, Chen LH. Population pharmacokinetic modeling and clinical application of vancomycin in Chinese patients hospitalized in intensive care units. *Sci Rep.* 2021 Jan 29;11(1):2670. doi: 10.1038/s41598-021-82312-2.
16. Peng H, Ou Y, Zhang R, Wang R, Wen D, Yang Q, Liu X. Monitoring vancomycin blood concentrations reduces mortality risk in critically ill patients: a retrospective cohort study using the MIMIC-IV database. *Front Pharmacol.* 2024 Nov 14;15:1458600. doi: 10.3389/fphar.2024.1458600.
17. Obara VY, Zacas CP, Carrilho CMDM, Delfino VDA. Os esquemas posológicos de vancomicina atualmente usados não atingem níveis terapêuticos em aproximadamente 40% dos pacientes em unidades de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2016; 28(4):380-6.
18. Ramirez-Osorio JF, Velez-Hernandez JE, Fernandez-Castaño N, Rojas-Hernandez DF, Jaimes F. Impact of Vancomycin trough levels monitoring on uncomplicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in chronic kidney disease on hemodialysis, retrospective cohort. *BMC Infect Dis.* 2024 Jun 25;24(1):634. doi: 10.1186/s12879-024-08984-z.
19. Charoensareerat T, Chaijamorn W, Boonpeng A, Srisawat N, Pummangura C, Pattharachayakul S. Optimal vancomycin dosing regimens for critically ill patients with acute kidney injury during continuous renal replacement therapy: A Monte Carlo simulation study. *J Crit Care.* 2019 Dec;54:77-82. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.07.008.
20. Lin H, Bukovskaya Y, De Moya M, Lee J, Schmidt U. Vancomycin continuous infusion versus intermittent infusion during continuous venovenous hemofiltration: slow and steady may win the race. *Ann Intensive Care.* 2015 May 8;5:10. doi: 10.1186/s13613-015-0048-x.
21. Liu Y, Jiang L, Lou R, Wang M, Si Q. Vancomycin therapeutic drug monitoring in patients on continuous renal replacement therapy: a retrospective study. *J Int Med Res.* 2022 Sep;50(9):3000605221126871. doi: 10.1177/03000605221126871.
22. Pottel H, Delanaye P, Cavalier E. Exploring Renal Function Assessment: Creatinine, Cystatin C, and Estimated Glomerular Filtration Rate Focused on the European Kidney Function Consortium Equation. *Ann Lab Med.* 2024 Mar 1;44(2):135-143. doi: 10.3343/alm.2023.0237. Epub 2023 Nov 1.
23. Kim JY, Yee J, Yoon HY, Han JM, Gwak HS. Risk factors for vancomycin-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(9):3977-3989. doi:10.1111/bcp.15429.
24. Luther, Megan K. PharmD1-3; Timbrook, Tristan T. PharmD, MBA, BPCS1,2; Caffrey, Aisling R. PhD, MS1-4; Dosa, David MD, MPH3,4; Lodise, Thomas P. PharmD, PhD5; LaPlante, Kerry L. PharmD, FCCP1-4. Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine* 46(1):p 12-20, January 2018. | DOI: 10.1097/CCM.0000000000002769
25. Al Yami MS. Comparison of the incidence of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or with meropenem. *J Infect Public Health.* 2017 Nov-Dec;10(6):770-773. doi: 10.1016/j.jiph.2016.11.007.
26. Watkins RR, Deresinski S. Increasing Evidence of the Nephrotoxicity of Piperacillin/Tazobactam and Vancomycin Combination Therapy-What Is the Clinician to Do? *Clin Infect Dis.* 2017 Nov 29;65(12):2137-2143. doi: 10.1093/cid/cix675.
27. Bellos I, Karageorgiou V, Pergialiotis V, Perrea DN. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal  $\beta$ -lactams and vancomycin: a network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jun;26(6):696-705. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.019.
28. Miano TA, Hennessy S, Yang W, Dunn TG, Weisman AR, Oniyide O, Agyekum RS, Turner AP, Ittner CAG, Anderson BJ, Wilson FP, Townsend R, Reilly JP, Giannini HM, Cosgriff CV, Jones TK, Meyer NJ, Shashaty MGS. Association of vancomycin plus piperacillin-tazobactam with early changes in creatinine versus cystatin C in critically ill adults: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2022 Sep;48(9):1144-1155. doi: 10.1007/s00134-022-06811-0. Epub 2022 Jul 14.
29. Whitenack K, Behal ML, Thompson Bastin ML, Aycinena JC, Adams PM, Flannery AH. Progression of Kidney Injury with the Combination of Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam or Cefepime in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Front Nephrol.* 2022;2:995358. doi: 10.3389/fneph.2022.995358. Epub 2022 Oct 20.
30. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Oct 18;8(10):e77169. doi: 10.1371/journal.pone.0077169.
31. Shahrami B, Najmeddin F, Mousavi S, Ahmadi A, Rouini MR, Sadeghi K, Mojtahedzadeh M. Achievement of Vancomycin Therapeutic Goals in Critically Ill Patients: Early Individualization May Be Beneficial. *Crit Care Res Pract.* 2016;2016:1245815. doi: 10.1155/2016/1245815.
32. Bakke V, Sporseem H, Von der Lippe E, Nordøy I, Lao Y, Nyrerød

HC, Sandvik L, Hårvig KR, Bugge JF, Helset E. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017 Jul;61(6):627-635. doi: 10.1111/aas.12897. Epub 2017 Apr 25.

33. Martin JH, Norris R, Barras M, Roberts J, Morris R, Doogue M, Jones GR. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society Of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Biochem Rev*. 2010 Feb;31(1):21-4.

34. Davies SW, Guidry CA, Petroze RT, Hranjec T, Sawyer RG. Vancomycin and nephrotoxicity: just another myth? *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Nov;75(5):830-5. doi: 10.1097/TA.0b013e3182a74b70.

35. Bellos I, Daskalakis G, Pergialiotis V. Relationship of vancomycin trough levels with acute kidney injury risk: an exposure-toxicity meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Oct 1;75(10):2725-2734. doi: 10.1093/jac/dkaa184.

36. Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, Enoki Y, Taguchi K, Oda K, Fujii S, Takahashi Y, Hamada Y, Kimura T, Takesue Y, Matsumoto K. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis*. 2021 Feb 6;21(1):153. doi: 10.1186/s12879-021-05858-6.

37. Regal RE, Ren SP, Paige G, Alaniz C. Evaluation of Vancomycin Dosing in Patients With Cirrhosis: Beginning De-Liver-ations about a New Nomogram. *Hosp Pharm*. 2019 Apr;54(2):125-129. doi: 10.1177/0018578718772266. Epub 2018 Apr 26.

38. Yalamarti T, Zonoozi S, Adu Ntoso K, Alborzi P. Incidência e fatores de risco de lesão renal aguda associada à vancomicina em um único centro: estudo retrospectivo. *J Clin Nephrol*. 2021; 5: 010-016. DOI: 10.29328/journal.jcn.1001067.

39. Altowayan WM, Mobark MA, ALharbi A, Alduhami AA, Rabbani SI. The influence of vancomycin on renal functions, the predictors and associated factors for nephrotoxicity. *PLoS One*. 2023 Apr 17;18(4):e0284223. doi: 10.1371/journal.pone.0284223.

40. Takigawa M, Masutomi H, Shimazaki Y, Arai T, Lee J, Ishii T, Mori Y, Ishigami A. Age-dependent changes in vancomycin-induced nephrotoxicity in mice. *J Toxicol Pathol*. 2019 Jan;32(1):57-66. doi: 10.1293/tox.2018-0036. Epub 2018 Dec 10.

41. Yu YX, Lu J, Lu HD, Li L, Li JJ, Shi L, Duan LF, Zhuang ZW, Xue SD, Shen Y, Tang L. Predictive performance of reported vancomycin population pharmacokinetic model in patients with different renal function status, especially those with augmented renal clearance. *Eur J Hosp Pharm*. 2022 Mar;29(e1):e6-e14. doi: 10.1136/ejpharm-2020-002477. Epub 2021 Jan 7.

42. Huang Y, He L, Deng Y, Zhang R, Meng M, Liu J, Chen D. Target serum concentration of vancomycin may be reached earlier with a loading dose. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Jan 4;135(3):317-323. doi: 10.1097/CM9.0000000000001905.

43. Yang T, Wang J, Cao J, Zhang X, Lai Y, Li L, Ye X, You C. Antibiotic-resistant profile and the factors affecting the intravenous antibiotic treatment course of generalized Staphylococcal Scalded Skin Syndrome: a retrospective study. *Ital J Pediatr*. 2021 Aug 6;47(1):169. doi: 10.1186/s13052-021-01120-6.