



Joana Patrícia Gomes Vieira

Avaliação do impacto da monitorização farmacocinética clínica da vancomicina nos *outcomes* clínicos de doentes internados

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação da Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco e pela Doutora Marília João Rocha e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Joana Patrícia Gomes Vieira

Avaliação do impacto da monitorização farmacocinética clínica da vancomicina nos *outcomes* clínicos de doentes internados

Dissertação apresentada na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para a obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob orientação científica da Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco e orientação científica da Doutora Marília João Rocha

Julho 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Por decisão pessoal da autora, a dissertação não segue o novo Acordo Ortográfico.

Agradecimentos

À Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco, minha orientadora, pelo dinamismo, pelo rigor, pela disponibilidade e pela dedicação com que me orientou na realização deste projecto.

À Doutora Marília Rocha, também minha orientadora, pela sugestão do tema e oportunidade proporcionada, por todo o conhecimento e saber que me transmitiu e por toda a dedicação, paciência e prontidão com que me acolheu e auxiliou sempre que precisei.

Ao Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos, pela receptividade e pelo apoio prestado no tratamento de dados.

Aos meus pais e à minha irmã, pelo apoio incondicional e paciência, por acreditarem em mim e sempre me apoiarem nas minhas escolhas.

Aos meus amigos que me ouviram falar deste projecto por muito tempo, um enorme obrigada pela amizade, pela boa disposição, pela força, pelas palavras de incentivo, pela muita paciência e por nunca me terem deixado desistir.

Pelo carinho, por toda a atenção, pela motivação constante e por terem estado sempre presentes nesta longo percurso.

A todos, o meu sincero obrigada!

Resumo

Introdução

Infecções causadas por agentes patogénicos como *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus spp.* tornaram-se cada vez mais comuns no ambiente hospitalar e a vancomicina é um dos principais antibióticos utilizados no tratamento destas. Como resultado, as *guidelines* actuais têm defendido doses significativamente mais elevadas de vancomicina, transformando a monitorização farmacocinética clínica da vancomicina num ponto crucial a discutir. A monitorização correcta da vancomicina pode ser uma mais-valia tanto em termos de segurança como de efectividade, não só reduzindo a ocorrência de efeitos adversos como contribuindo para atingir as concentrações desejadas, nos tempos desejados, aumentando o sucesso do tratamento e diminuindo a ocorrência de resistências ao fármaco e a necessidade de substituição por outro antibiótico.

Objectivo

Pretende-se com o presente trabalho averiguar que impacto tem a aplicação de um protocolo de monitorização farmacocinética clínica nos doentes sujeitos a tratamento com vancomicina internados num hospital terciário.

Métodos

Análise observacional retrospectiva de todas as prescrições médicas com vancomicina dos doentes internados nos serviços no CHUC. Esta análise levou-nos à percepção da existência de doentes que cumprem integralmente o protocolo de MFC e os que não cumprem, sendo que dentro destes temos dois tipos de situações: os que apresentam atrasos ou falhas nos tempos de amostragem e de acerto posológico e os que nunca chegam a dosear. Ficando assim a amostra constituída por três grupos diferentes em estudo, que se distinguem de acordo com o grau de cumprimento do protocolo de MFC da vancomicina.

Seguidamente foi efectuada análise e avaliação dos indicadores capazes de avaliar o impacto da MFC e das suas falhas no desfecho clínico: o nº de dias para atingir $AUC > 450$, o nº de tomas até dosear a primeira vez, o nº de picos e vales, o nº de falhas TDM, a PCR, a creatinina, o nº de dias para atingir a estabilidade clínica, o nº de dias necessários para atingir a normalidade dos valores dos leucócitos, o nº de dias de internamento e tratamento com vancomicina e ainda o desfecho final de cada doente.

Resultados

177 doentes preencheram os critérios de inclusão, sendo que 56% cumpriu MFC da vancomicina e em 44% dos doentes ocorreram falhas na MFC.

A bactéria predominante nos três grupos é o *Staphylococcus*. Contudo, a terapêutica empírica é uma prática muito recorrente, e o Grupo 3 destaca-se nesse ponto com 60% das situações em que não houve identificação do microrganismo.

O Grupo 1 é o que apresenta a descida mais significativa dos valores de PCR, contrariamente ao Grupo 2 que apresentou um aumento nos valores de PCR.

O Grupo 1 destaca-se por uma descida mínima, nos valores de creatinina, em comparação com os outros dois grupos que apresentam ligeiros aumentos.

Grupo 1 cumpre o protocolo e o doseamento à 3ª toma, enquanto o Grupo 2 mostrou uma média de $6,7 \pm 3,9$ tomas até ser efectuado o primeiro doseamento. Já o Grupo 3 nunca chegou a dosear.

Relativamente ao número de tomas em falha do protocolo de MFC ao longo do tratamento com vancomicina, o Grupo 3 apresenta uma média de $24,9 \pm 14,9$ tomas em atraso, contra $8,4 \pm 8,7$ tomas do Grupo 2 e de zero no Grupo 1.

O Grupo 2 é o que apresenta maior tempo de internamento (44,7 dias), bem como tratamentos de maior duração de antibioterapia. O Grupo 1 teve uma média de dias de tratamento (15 dias) e internamento (23,9 dias) inferior aos grupos que apresentaram falhas ao cumprimento do protocolo.

Os Grupo 1, 2 e 3 demoraram em média 5,2, 9,4 e 8,1 dias para atingir a estabilidade clínica.

No Grupo 1 houve uma taxa de mortalidade de 10%, no Grupo 2 de 24.1% e no Grupo 3 de 32.2%.

Conclusões

A monitorização correcta da vancomicina é, assim, uma mais-valia, não só para reduzir a ocorrência de efeitos adversos como para atingir as concentrações necessárias à eficácia terapêutica desejada, nos tempos óptimos, aumentando o sucesso do tratamento e diminuindo assim a ocorrência de resistências ao fármaco e a necessidade de troca de antibiótico, bem como o aumento dos tempos de tratamento e de internamento. A MFC da vancomicina deve assim, ser uma prática clínica cumprida de forma rigorosa, de forma a ser uma mais-valia para o doente.

Abstract

Introduction

Infections caused by pathogens such as Staphylococcus aureus and Enterococcus spp. have become increasingly common in hospitals and Vancomycin is a major antibiotic used for the treatment thereof. As a result, current guidelines have maintained significantly higher doses of vancomycin, transforming clinical pharmacokinetic monitoring of vancomycin at a crucial point to discuss. The correct vancomycin monitoring can be an advantage in terms of safety and effectiveness not only to reduce the occurrence of adverse effects such as contributing to achieve the desired concentration in the desired time, increasing the success of the treatment and reducing the occurrence of resistance to the drug and the need for replacement by another antibiotic.

Aims

Ascertain what is the impact of implementation of a therapeutic drug monitoring (TDM) in patients undergoing treatment with vancomycin admitted to a tertiary hospital.

Methods

Retrospective observational study of all prescriptions with vancomycin of patients hospitalized in services in CHUC. This analysis led us have to the perception of patients who fully comply with the MFC protocol and those that do not, and within these are two types of situations: those with delays or failures in sampling times and dosage adjustment and those are never determined. So, we have three different study groups which differ according to the degree of compliance with the TDM vancomycin protocol.

Then was realized the analysis and evaluation of indicators to assess the impact of MFC and its failures in clinical outcome: the number of days to reach $AUC > 450$, the number of doses to the first dosing, the number of peaks and troughs, the number of TDM failures, C-reactive protein (CRP), creatinine, time to clinical stability (days), time to normalization of the leukocytes count (days), the number of days of hospitalization and treatment with vancomycin and yet the final outcome each patient.

Results

177 patients met the inclusion criteria, and 56% fulfilled TDM vancomycin and 44% of patients had failures in the TDM.

The predominant bacterium in the three groups is Staphylococcus. However, empirical therapy is a very common practice, and Group 3 stands out at this point with 60% of situations where there was no identification of the microorganism.

Group 1 is the one with the most significant decrease in CRP values, contrary to Group 2 which showed an increase in CRP values.

Group 1 is distinguished by a minimum decrease in creatinine values in comparison with the other two groups with slight increases.

Group 1 accomplish the protocol and dosing the third dose, while Group 2 showed an average of 6.7 ± 3.9 doses to be dosing in third dose. The Group 3 was never determined.

Regarding the number of doses in failure of TDM protocol during the treatment with vancomycin, the Group 3 had an average of 24.9 ± 14.9 doses delayed, compared to 8.4 ± 8.7 Group 2 doses and zero in Group 1.

Group 2 shows longer hospital stay (44,7 days) and longer duration of vancomycin treatment. Group 1 had a mean length of treatment (15 days) and hospital stay (23.9 days) smaller than the groups who failed to comply with the protocol.

The Group 1,2 and 3 took on average 5.2, 9.4 and 8.1 days to achieve clinical stability.

In Group 1 there was a mortality rate of 10% in Group 2 of 24.1% and in Group 3 of 32.2%.

Conclusions

The correct vancomycin monitoring is thus an advantage not only to reduce the occurrence of adverse effects such as to achieve the concentration necessary for the desired therapeutic effect, the optimum times, increasing the success of the treatment, thus reducing the occurrence of resistances the drug substance and the need for antibiotic exchange, and increased treatment times and hospitalization. The TDM vancomycin should be a clinical practice enforced rigorously in order to be an added value for the patient.

Índice

I. Introdução	1
1.1. Infecções hospitalares e resistência aos antimicrobianos.....	2
1.1.1. Resistência aos antimicrobianos.....	5
1.1.2. Bactérias resistentes.....	7
1.1.3. Uso dos antibióticos e desenvolvimento de resistências.....	9
1.2. Vancomicina.....	13
1.2.1. Características químicas e de estabilidade.....	14
1.2.2. Mecanismo de acção.....	15
1.2.3. Indicações terapêuticas.....	16
1.2.4. Parâmetros farmacocinéticos.....	17
1.2.4.1. Factores capazes de alterar a farmacocinética da vancomicina.....	19
1.2.5. Efeitos adversos.....	21
1.3. Linezolid.....	24
1.3.1. Mecanismo de acção.....	24
1.3.2. Indicações terapêuticas.....	25
1.3.3. Parâmetros farmacocinéticos.....	25
1.3.3.1. Factores capazes de alterar a farmacocinética da linezolid.....	27
1.3.4. Efeitos adversos.....	28
1.4. Monitorização Farmacocinética Clínica.....	30
1.4.1. Monitorização das concentrações séricas de vancomicina.....	31
II. Objectivos	33
2.1. Objectivo Geral.....	34
2.2. Objectivos Específicos.....	34
III. Material e Métodos	35
3.1. Desenho do estudo.....	36
3.1.1. Local de estudo.....	37
3.1.2. Período de estudo.....	37
3.1.3. Base de dados.....	37
3.1.4. População em estudo.....	38
3.2. Recolha de dados.....	38
3.3. Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica.....	40
3.4. Considerações éticas.....	41
3.5. Análise da informação recolhida.....	42
3.5.1. Selecção dos indicadores.....	42
3.5.2. Escolha dos <i>outcomes</i> clínicos.....	45
3.5.3. Grupos em estudo.....	45
3.6. Análise estatística.....	47
IV. Resultados	48

4.1.	Caracterização da amostra em estudo	49
4.2.	Caracterização da população em relação ao Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica	51
4.2.1.	Caracterização dos grupos segundo Monitorização Farmacocinética Clínica	53
4.3.	Avaliação dos <i>outcomes</i> clínicos	59
V.	Discussão	63
VI.	Conclusão.....	76
VII.	Referências bibliográficas.....	78
VIII.	Anexo.....	86

Lista de Abreviaturas

AUC – *Area Under the Curve* (Área sob a curva)

CCI – Comissões de Controlo da Infecção

CHUC – Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

C_{máx} – Concentração máxima

CV – Coeficiente de variação

DGS – Direcção Geral de Saúde

DP – Desvio-padrão

ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control* (Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças)

FDA – *Food and Drug Administration*

IACS – Infecção Associada aos Cuidados de Saúde

IV – Intravenoso

MFC – Monitorização Farmacocinética Clínica

MIC – *Minimum Inhibitory Concentration* (Concentração Mínima Inibitória)

MRSA – *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PD – *Pharmacodynamics*

PK – *Pharmacokinetics*

PRSP – *Penicillin-Resistant Streptococcus pneumoniae* (*Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina)

SGICM – Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

VISA – *Vancomycin Intermediate resistant S. Aureus* (*S. aureus* com resistência intermédia à vancomicina)

VRE – *Vancomycin-Resistant Enterococcus* (*Enterococcus* resistentes à vancomicina)

VRSA – *Vancomycin-Resistant S. Aureus* (*S. aureus* com resistência total à vancomicina)

WBC – *White Blood Cells*

Índice de Figuras

Figura I1 - Mapa elucidativo da presença de MRSA na Europa.....	8
Figura I2 - Mapa elucidativo da presença de VRE na Europa	9
Figura I3 - Estrutura química da vancomicina	14
Figura I4 - Ligação da vancomicina ao terminal D-Ala-D-Ala de bactérias sensíveis (a) e ligação da vancomicina ao terminal D-Ala-D-Lac de estirpes resistentes (b)	16
Figura I5 - Estrutura química da linezolida.....	24
Figura I6 - Metabolismo da linezolida no ser humano	26
Figura I7 - Conceito de janela terapêutica e resposta clínica esperada.....	30
Figura MM1 - Factores capazes de influenciar a MFC da vancomicina.....	37
Figura MM2 - Dados relevantes recolhidos durante o estudo da MFC de vancomicina.	39
Figura MM3 - Dados relevantes recolhidos para avaliação da resposta ao tratamento com vancomicina.....	39
Figura MM4 - Fluxograma dos doentes no estudo.	46
Figura R1 - Distribuição dos doentes por idade.	49
Figura R2 - Distribuição da população por idade e por sexo.	50
Figura R3 - Distribuição dos doentes pelo local de internamento.	50
Figura R4 - Distribuição dos doentes por diagnóstico.	51
Figura R5 - Distribuição de doentes mediante o cumprimento ou não do protocolo de MFC relativamente ao 1º doseamento.....	52
Figura R6 - Distribuição de doentes mediante o cumprimento (S) ou não cumprimento (N) do protocolo ao longo do tratamento.....	52
Figura R7 - Média de idades dos doentes nos 3 grupos em estudo.....	55
Figura R8 - Diagnósticos apresentados por cada um dos 3 grupos em estudo.....	56
Figura R9 - Avaliação da evolução dos valores de PCR no início e fim do tratamento.....	56
Figura R10 - Comparação da evolução dos valores de creatinina ao longo do tratamento.....	57
Figura R11 - Número de tomas efectuadas até ser realizado o primeiro doseamento nos grupos do estudo.	58
Figura R12 - Número de tomas em falha relativamente ao protocolo MFC da vancomicina ao longo do tratamento.....	59
Figura R13 - Número de falhas (tomas) relativamente ao protocolo MFC da vancomicina ao longo do tratamento.....	59
Figura R14 - Número de dias de tratamento e internamento dos 3 grupos de estudo.....	61
Figura R15 - Número de dias necessários para atingir a estabilidade clínica.	61
Figura R16 - Desfecho final de cada doente nos 3 grupos em estudo.	62

Índice de Tabelas

Tabela MMI - Margens terapêuticas consideradas no protocolo de MFC da vancomicina nos HUC.	41
Tabela R1 - Estatística descritiva dos 177 doentes.....	51
Tabela R2 - Comparação dos doentes que fizeram <i>switch</i> para linezolidina e os que não fizeram tendo em consideração se cumpriram MFC.	53
Tabela R3 - Características dos doentes do estudo que cumpriram integralmente o protocolo, os que tiveram falhas de MFC e os que nunca dosearam.....	54
Tabela R4 - Comparação dos <i>outcomes</i> nos 3 grupos de estudo.	60

Preâmbulo

As infecções hospitalares são um problema relevante nos serviços de saúde e a vancomicina tem sido considerada a ‘terapia de ouro’ no tratamento de infecções causadas por bactérias de Gram-positivo. Contudo, ao longo do tempo tem surgido um aumento significativo de resistências aos antimicrobianos e a vancomicina não é excepção, levando a falências nos tratamentos. Em consequência, a eficácia da vancomicina tem sido posta em causa, procurando-se saber se esta tem sido utilizada correctamente ou se existem alterações que possam ser feitas para que os tratamentos com este antimicrobiano tragam mais benefícios. O ponto de partida para a obtenção de maior eficácia clínica nos tratamentos com vancomicina pode ser a monitorização farmacocinética clínica da vancomicina, que ainda não é uma prática aplicada da forma mais adequada e que pode ser a causa do insucesso do tratamento com a vancomicina e consequentemente a razão para a alteração de antibiótico na irradicação das bactérias.

Com o presente estudo pretendeu-se averiguar que impacto tem a aplicação de um protocolo de monitorização farmacocinética clínica nos doentes sujeitos a tratamento com vancomicina internados num hospital terciário.

I. Introdução

I.1. Infecções hospitalares e resistência aos antimicrobianos

O rápido aparecimento e disseminação de microrganismos resistentes aos antibióticos nos hospitais constitui um problema de dimensões mundiais. Os doentes internados em instituições de saúde estão expostos a uma ampla variedade de microrganismos patogénicos, uma vez que num hospital o uso de antimicrobianos potentes e de largo espectro é a regra e os procedimentos invasivos são rotina. As infecções nos serviços de saúde são consideradas um problema de saúde pública, causando impacto na morbilidade e mortalidade, no tempo de internamento e nos custos com procedimentos diagnósticos e terapêuticos.

Mas o problema das infecções hospitalares não é recente e preocupa a população científica há décadas e décadas. Já no ano de 1840, Ignaz Semmelweis demonstrou a importância da higiene dos profissionais de saúde para controlar a transmissão de infecções em hospitais (WEINSTEIN, 1998). Ainda na época de Semmelweis, o *Streptococcus* surgiu como sendo o responsável por várias infecções nosocomiais.

À medida que os anos foram passando, mais bactérias, especialmente de Gram-positivo, foram surgindo, assistindo-se a um desfile de bactérias nas instalações hospitalares. Este feito culminou com a pandemia de 1940-1950, quando o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) causou grandes problemas nosocomiais. Já na década de 1970 foi a vez dos bacilos de Gram-negativo, principalmente *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae*, marcaram a sua presença no tema das infecções hospitalares. No final dos anos 1980 e início dos anos 1990 surgiu uma preocupação ainda maior: o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA - *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) e o *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE - *Vancomycin-resistant Enterococcus*), que se apresentaram à saúde mundial como novos inimigos (WEINSTEIN, 1998).

Em Portugal, a infecção hospitalar foi abordada pela primeira vez em 1930 pela Direcção Geral de Saúde (DGS) e em 1996, com o objectivo de minimizar o risco e controlar as infecções nos hospitais, foram tomadas iniciativas como a criação de Comissões de Controlo da Infecção (CCI) nas unidades de saúde públicas ou privadas (DGS, 2007).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define ‘infecção hospitalar’ ou ‘infecção nosocomial’ como sendo uma infecção adquirida no hospital, por um doente internado, por outra razão que não essa infecção, ou uma infecção que ocorre num doente internado num hospital, ou noutra instituição de saúde, e que não estava presente nem em incubação à data de admissão. Estão incluídas as infecções adquiridas no hospital que se detectam após a alta, assim como infecções ocupacionais nos profissionais de saúde (OMS, 2010).

O termo 'infecção nosocomial' foi actualizado pelo termo 'infecção associada aos cuidados de saúde' (IACS) devido à transição da infecção nos cuidados de saúde que, hoje em dia, não são prestados apenas nos hospitais, existindo também os cuidados domiciliários, de ambulatório ou em lares residenciais. Assim, a adesão a princípios comuns da prática de controlo de infecção deve ser aplicada também nesses ambientes. As IACS são, então, o conceito alargado de infecção adquirida pelos utentes e profissionais, associada à prestação de cuidados, onde quer que estes sejam prestados, independentemente do nível dos cuidados (agudos, reabilitação, ambulatório ou domiciliários) (COSTA, SILVA & NORIEGA, 2007).

O diagnóstico de IACS é realizado com base em alguns critérios clínicos orientadores. Segundo a OMS, a premissa inicial para que um caso de infecção seja considerado nosocomial é averiguar se as manifestações clínicas se iniciaram há, no mínimo, 72 horas após a admissão hospitalar. É fundamental saber se houve algum procedimento diagnóstico e/ou terapêutico durante este período. Os critérios ainda devem incluir evidências clínicas (sinais e sintomas), resultados de exames laboratoriais (microbiológicos, histopatológicos e sorológicos) e estudos de imagem (ultrassonografia, radiológicos, endoscópios, etc.) (NOGUEIRA, 2009).

Analisando o relatório de vigilância "*Point prevalence survey of health care associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals*", realizado em 2013 pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC - *European Centre for Disease Prevention and Control*), constata-se que os principais tipos de infecções associadas aos cuidados de saúde, mais comuns nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), são as infecções respiratórias e as infecções da corrente sanguínea. Em especialidades como geriatria e psiquiatria, as infecções mais comuns são as do tracto urinário, enquanto que em serviços de cirurgia, ginecologia ou obstetrícia as mais comuns são as da ferida cirúrgica. Por sua vez, é na pediatria que se verifica uma vasta proporção de infecções sistémicas (ECDC, 2013).

Muitos factores contribuem para o aumento preocupante das IACS. Estas infecções estão associadas à gravidade clínica dos doentes, à realização de procedimentos invasivos, ao uso de imunossuppressores, ao maior período de internamento, à colonização por microrganismos resistentes, à prescrição de antimicrobianos de largo espectro e ao próprio ambiente, que favorece a selecção natural de microrganismos (ALMEIDA, SIMÕES E RADDI, 2007; NOGUEIRA *et al.*, 2009).

O envelhecimento da população e as intervenções médicas e terapêuticas cada vez mais agressivas criaram um grupo de pessoas particularmente vulneráveis. Como resultado, as maiores taxas de infecção estão em doentes presentes nas UCI, sendo a taxa de IACS nas UCI aproximadamente três vezes maior do que noutros serviços hospitalares (AKHTAR, 2010). Nas unidades de internamento, factores como o tempo de permanência prolongado, a ventilação mecânica, procedimentos invasivos, a idade, doenças de base e condições nutricionais têm contribuído para uma maior prevalência de infecções.

Neste contexto, torna-se evidente que indivíduos em estados críticos apresentem maior vulnerabilidade a adquirirem infecções hospitalares. Estes factores podem contribuir fortemente não apenas para o índice de infecções a nível hospitalar elevado mas também para a alta prevalência de morbilidade e mortalidade (NOGUEIRA *et al.*, 2009).

Factores organizacionais e comportamentais – falta de triagem adequada dos doentes na admissão, transferência de doentes pelos serviços, falta de profissionais de saúde, bem como a falta de cumprimento das práticas de higiene por parte destes – contribuem também para esta preocupação (AKHTAR, 2010).

Tendo em conta toda a contextualização do tema e todas as suas consequências ao longo dos anos gerou-se um consenso em que prevenir as IACS é, sem dúvida, uma prioridade. Aproximadamente um terço das IACS são evitáveis e, para atender este nível de prevenção, é necessário prosseguir com várias estratégias (ARCHIBALD *et al.*, 1997).

Para provocar as mudanças necessárias, o primeiro passo a ter em consideração é assegurar que tanto os profissionais de saúde como os doentes estão informados sobre este problema. Só assim é possível sensibilizar a população e fazer com que essa consciência traga as mudanças comportamentais e organizacionais necessárias.

Uma segunda medida é uma atenção redobrada ao comportamento dos profissionais de saúde. A exigência no cumprimento das regras de higiene provou já há muitos anos ser um ponto a ter sempre em consideração. Limitar a transmissão de microrganismos entre doentes durante os cuidados directos que lhes são administrados, através da lavagem das mãos e da utilização de luvas, da prática asséptica adequada, de estratégias de isolamento, de práticas de esterilização e desinfecção e tratamento de roupas são bons exemplos. A utilização de equipamentos descartáveis é uma mais-valia neste aspecto. A protecção dos profissionais de saúde através de vacinação e de equipamentos de segurança e vestuário de protecção é também um ponto crucial (LUANGASANATIP *et al.*, 2015).

De particular importância é ainda a utilização correcta dos antibióticos e também o desenvolvimento de dispositivos de monitorização não invasivos e técnicas cirúrgicas minimamente invasivas que evitem o elevado risco associado a possíveis infecções (DUCEL et al., 2002).

Um sistema de vigilância das IACS é também uma mais-valia, pois permite a obtenção de dados mais representativos acerca dos microrganismos mais presentes a nível hospitalar. É importante que esta vigilância se efectue de forma contínua, activa e sistemática, utilizando alguns critérios como simplicidade, flexibilidade, consistência, representatividade e especificidade, para que se possa divulgar junto da equipa de saúde e de outros profissionais, nomeadamente administradores das instituições, dados sobre taxas de infecção e resistência aos antimicrobianos, de forma a serem tomadas medidas adequadas de prevenção das IACS (DGS, 2010).

As infecções associadas aos cuidados de saúde não representam apenas uma preocupação para a saúde mundial. Acarretam importantes consequências económicas para qualquer sistema de saúde de um país. A nível internacional, os sistemas de saúde têm-se debatido com um crescimento constante da despesa em saúde. Como tal, efectuar uma avaliação económica dos custos associados às IACS é fundamental para a tomada de decisão dos gestores de serviços de saúde, de modo a reduzir o impacto deste problema (GRAVES et al., 2010).

1.1.1. Resistência aos antimicrobianos

Apesar das infecções hospitalares anteriormente referidas serem um problema a nível mundial, vão-se desenhando novas estratégias para as tratar. Os antibióticos são, por excelência, os fármacos utilizados para o tratamento destas infecções bacterianas, quer sejam associadas aos cuidados de saúde quer tenham sido adquiridas na comunidade.

O grande marco no tratamento das infecções bacterianas ocorreu com a descoberta da penicilina, por Alexander Fleming, em 1928. A sua descoberta deve-se ao facto de Fleming ter verificado a inibição de uma cultura bacteriana de *Staphylococcus* pela acção de um fungo, posteriormente identificado como sendo do género *Penicillium*. A substância produzida por este fungo foi então denominada de penicilina.

Esta descoberta inaugura uma nova era para a medicina, denominada a “era dos antibióticos”. Apesar da penicilina ter sido descrita em 1929 como agente antibiótico, só foi

introduzida como agente terapêutico no ano de 1940. Após o processo de industrialização da penicilina, especialmente em consequência da Segunda Guerra Mundial, foi observado um rápido crescimento na descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos, principalmente nas últimas décadas do século XX, sendo disso exemplo os antibióticos de grupos como os beta-lactâmicos, os aminoglicosídeos, as tetraciclina, os macrólidos e os glicopeptídeos (GUIMARÃES *et al.*, 2010).

No entanto, entre os anos 1940 e 1950, os médicos reconheceram que era cada vez mais difícil erradicar as bactérias causadoras de infecções: uma espécie de resistência estava a surgir. O arsenal de agentes antimicrobianos já não tinha actividade contra muitas das bactérias. Contudo, era ainda uma era em que o desenvolvimento antimicrobiano estava num bom caminho, e por volta de 1957 novas entidades químicas tinham sido descobertas a partir das tetraciclina, macrólidos, aminoglicosídeos e glicopeptídeos, bem como derivados semi-sintéticos da penicilina.

Apesar disso, uma questão avassaladora corria em simultâneo: a resistência a quase todas as classes de antibióticos estava a aumentar. Com o passar dos anos, o desenvolvimento de fármacos para tratar as infecções bacterianas tornou-se cada vez mais complexo e escasso, havendo uma redução dramática na identificação de novos protótipos de antibióticos a partir dos anos 90 (ROBERT & OWENS, 2008).

A evolução implacável de resistência, face a uma diminuição no desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos, levou a um aumento do número de casos em que o agente patogénico é resistente à maioria, ou mesmo a todos, os fármacos disponíveis para uso clínico (os chamados fenótipos de resistência *pandrug*), ou seja, uma situação que nos remete para a era pré-antibiótica (ALLERBERGER, FRANK & GAREIS, 2008). Um exemplo bem recente foi o surgimento de uma bactéria – uma estirpe da *E. coli*. – resistente a todo o tipo de medicamento existente. Foi descoberta pela primeira vez em 2015 nos Estados Unidos e o seu aparecimento anuncia a emergência de bactérias totalmente resistentes aos medicamentos, não só na América, mas também na Europa, onde se inclui Portugal, com identificação de estirpes multirresistentes.

O problema da resistência a medicamentos antimicrobianos alcançou uma dimensão mundial e uma magnitude alarmantes, sendo hoje em dia um dos principais problemas não resolvidos em saúde pública, afectando um conjunto de partes interessadas, como o doente, os prestadores de cuidados de saúde, a indústria farmacêutica e a sociedade em geral.

A resistência atrasa o tratamento das infecções, garantindo que os doentes permaneçam internados por mais tempo, aumentando assim o risco de propagação, ou seja, o doente actua como um reservatório da infecção por um período mais longo, pondo em risco outros seres humanos. Outro factor importante é que a longa duração da doença e tratamento aumentam os custos de cuidados de saúde e os encargos económicos. Para além do aumento directo no custo dos antibióticos, as despesas associadas, como estadia prolongada nas UCIs e análises repetidas, que acabam por colocar ainda mais encargo financeiro causado pelo doente ao sistema de saúde (ROSSOLINI & MANTENGOLI, 2008).

1.1.2. Bactérias resistentes

A incidência de infecções hospitalares causadas por bactérias altamente resistentes, como MRSA ou bactérias de Gram-negativo multirresistentes, tem desafiado os médicos. O *S. aureus* e *Enterococcus spp.* são dois dos microrganismos mais comuns que causam infecções hospitalares e são consistentemente associados a taxas elevadas de mortalidade. A resistência destas bactérias de Gram-positivo em relação a agentes de primeira linha, como a meticilina e a vancomicina, continua a aumentar. O mesmo tem acontecido em relação a diversas bactérias de Gram-negativo (JONES, 2001).

S. aureus

O *S. aureus* é uma bactéria de Gram-positivo oportunista que pode provocar infecções graves como celulites, meningites, pneumonia, endocardite e síndrome do choque tóxico, entre outras (COSGROVE, 2006). Praticamente todas as estirpes do *S. aureus* eram susceptíveis à penicilina quando esta foi introduzida no início de 1940. Contudo, em 1944, os primeiros relatos de *S. aureus* resistentes à penicilina já haviam aparecido, e hoje praticamente todas as estirpes desta bactéria são resistentes às penicilinas naturais, aminopenicilinas e penicilinas antipseudomonas (RICE, 2006). Ao longo do tempo o *S. aureus* tornou-se também resistente à meticilina (MRSA), começando a aparecer e a propagar-se dentro do ambiente hospitalar e, mais tarde, no seio da comunidade (BOUCHER *et al.*, 2009).

As suas formas MRSA têm sido a causa mais importante de infecções nosocomiais resistentes a antimicrobianos em todo o mundo (Figura II). Em geral, o MRSA não é resistente apenas à meticilina, mas também a múltiplos grupos de antimicrobianos como

fluoroquinolonas (ciprofloxacina), macrólidos (eritromicina), aminoglicosídeos (gentamicina, canamicina, neomicina e estreptomicina), tetraciclina, rifampicina e ácido fusídico (LOWY, 1998). Durante muitos anos, a vancomicina era o único tratamento eficaz para infecções por MRSA graves. Mas, nos últimos anos, quatro novos agentes com actividade anti-MRSA foram introduzidos no mercado: quinupristina-dalfopristina, linezolid, daptomicina e tigeciclina. Estes novos agentes são muito bem-vindos, desde que na última década se verificou o surgimento de resistência à vancomicina, associado a uma elevada exposição a esta (JINDAL, PANDYA & KHAN, 2015).

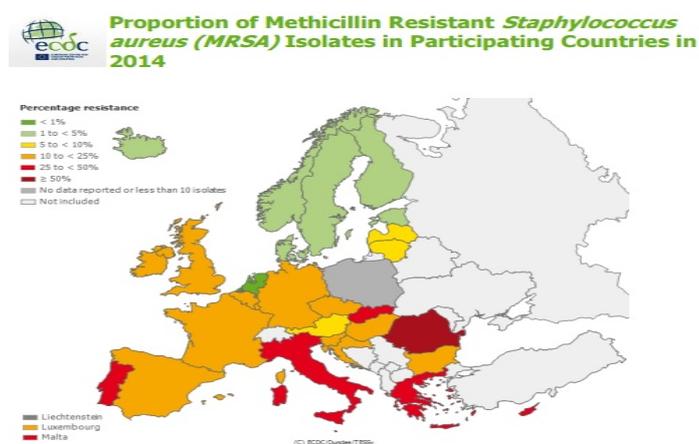


Figura II – Mapa elucidativo da presença de MRSA na Europa (adaptado de HÖGBERG *et al.*, 2014).

Enterococcus spp.

Os dados epidemiológicos recolhidos ao longo das duas últimas décadas têm documentado os *Enterococcus* como importantes patógenos hospitalares. O aparecimento de clones específicos e complexos de *E. faecalis* e *E. faecium* foi acompanhado pelo aumento da resistência a uma vasta gama de agentes antimicrobianos como os glicopeptídeos e os aminoglicosídeos. Estes dois grupos antimicrobianos representam as restantes poucas opções terapêuticas para o tratamento de infecções humanas causadas por *E. faecium* resistentes à penicilina (STOSOR *et al.*, 1998).

Durante os anos 1990 um aumento dramático de VRE ocorreu nos hospitais, essencialmente nas UCI, e é hoje uma das principais causas de IACS na Europa (Figura I2) (HÖGBERG *et al.*, 2014).

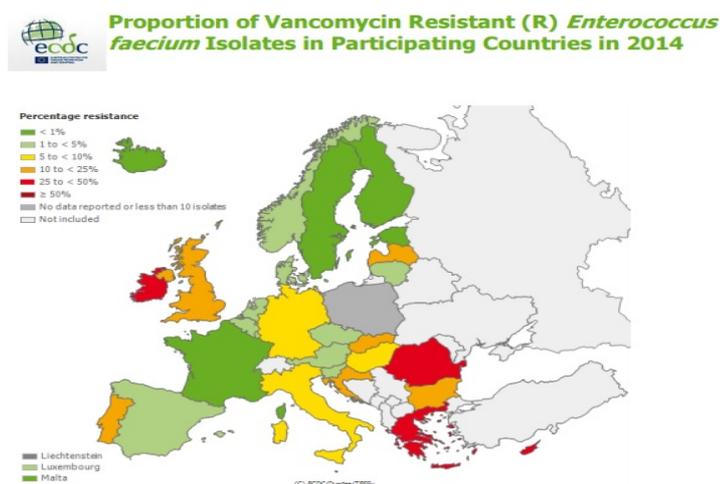


Figura 12 – Mapa elucidativo da presença de VRE na Europa (adaptado de HÖGBERG *et al.*, 2014).

Bactérias de Gram-negativo

Há também bactérias de Gram-negativo que se têm tornado uma preocupação constante para a saúde pública, uma vez que também estas têm apresentado resistências aos antimicrobianos que os neutralizavam como as fluoroquinolonas, as cefalosporinas de terceira geração, os aminoglicosídeos ou os carbapenemos (JINDAL, PANDYA & KHAN, 2015).

Torna-se cada vez mais difícil pôr fim a este ciclo vicioso, em que as bactérias assumem a vitória perante os antibióticos e conseqüentemente perante a saúde dos cidadãos. Segundo o ‘Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network de 2014’, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* são as principais bactérias de Gram-negativo causadoras dos estragos nas instalações hospitalares, causando mortes e atrasando curas. E acima de tudo, sendo agentes patogénicos causadores de infecções nosocomiais, podem estar presentes de forma múltipla no mesmo doente.

1.1.3. Uso dos antibióticos e desenvolvimento de resistências

A partir de meados dos anos 1900 a antibioterapia tem melhorado muito os cuidados de saúde aos doentes. No entanto, o uso excessivo ou o mau uso de antibióticos pode ter efeitos prejudiciais, contribuindo para a resistência bacteriana aos antimicrobianos. O uso inapropriado dos antibióticos está associado a pressões selectivas para o surgimento de bactérias resistentes (FISHMAN, 2006).

Prescrever antibióticos desnecessariamente, atrasar a administração de antibióticos em doentes críticos, prescrever doses de antibiótico demasiado baixas ou demasiado elevadas em relação ao que é indicado para o doente, tratamentos muito curtos ou muito longos e a incapacidade de avaliar o tratamento com antibióticos são os principais pontos relativos ao mau uso deste tipo de fármacos (DRYDEN, 2011).

É evidente que a educação dos profissionais de saúde tem um papel central para ajudar a melhorar a qualidade da prescrição de antibióticos. Este será, sem dúvida, o ponto de partida e a pedra angular para a criação de uma estratégia que visa otimizar o uso dos antimicrobianos, garantindo que estes são utilizados de forma adequada.

A antibioterapia *stewardship* é uma prática que garante a selecção ideal da dose e duração de uma terapia antimicrobiana e que leva ao melhor resultado clínico com o menor número de efeitos adversos e o menor risco para a criação de resistência (SHLAES *et al.*, 1997). A estratégia para uma boa gestão antimicrobiana pode e deve respeitar as seguintes medidas (DRYDEN, 2011):

- a) iniciar o tratamento com antimicrobianos eficazes, logo que possível, em doentes com infecção e em risco de vida;
- b) enviar amostras de culturas apropriadas para o laboratório de microbiologia, pedindo identificação e testes de sensibilidade, sempre que possível, antes do início do tratamento;
- c) prescrever em conformidade com as políticas e directrizes, evitando agentes antimicrobianos de largo espectro;
- d) prescrever o tratamento mais curto e provavelmente o mais eficaz;
- e) escolher o antimicrobiano com vista a minimizar os danos colaterais (efeitos adversos e/ou resistências);
- f) monitorizar os níveis do fármaco quando for relevante de forma a evitar toxicidade;
- g) avaliar a terapêutica antimicrobiana após 48 h da sua iniciação;
- h) parar o antibiótico quando já não houver evidência de infecção;
- i) sempre que possível fazer a mudança de via intravenosa para a terapêutica oral;
- j) se os antibióticos intravenosos ainda forem necessários, considerar a terapêutica em ambulatório.

As normas apresentadas anteriormente são passos simples para otimizar a utilização de antibióticos e devem ser consideradas como padrão de rotina dos cuidados de saúde no tratamento de infecções bacterianas. A ideia principal de uma boa gestão antimicrobiana é

usar o antimicrobiano certo, no momento certo, na dose certa e na duração certa. Desta forma, será possível preservar a utilidade dos antibióticos e evitar o aumento das resistências a estes fármacos.

O problema do aumento da resistência antimicrobiana, em parte devido ao uso de antimicrobianos de forma intensiva ou incorrecta e também devido ao "vazio da descoberta" no campo do desenvolvimento de novos antibióticos, resultou numa crise de saúde pública global e crescente. Um grande número de agentes antimicrobianos tornou-se ineficaz contra organismos previamente susceptíveis, criando um enorme desafio para os gestores de saúde de todo o mundo. Medidas adequadas devem ser tomadas para que não se chegue a um beco sem saída na terapêutica antimicrobiana. As soluções passam por redes de vigilância, educação dos prestadores de cuidados de saúde e da comunidade em geral, e pesquisa básica voltada para o desenvolvimento de novos métodos de prevenção e tratamento adequado de infecções. Estas parecem ser actualmente as medidas necessárias para resolver o problema da resistência antimicrobiana.

Como foi sendo referenciado ao longo do tópico anterior, as áreas das IACS e as resistências aos antibióticos são um problema grave e ao qual Portugal não está alheio. Os agentes antibacterianos viram a sua eficácia ser rapidamente superada pela capacidade que as bactérias têm de se oporem à sua acção, tornando-se cada vez mais frequente encontrarem-se estirpes resistentes a várias classes de antibacterianos. A comunidade científica definiu um grupo de bactérias que constitui uma particular preocupação em termos de aquisição de resistência a antimicrobianos, designando-o pelo acrónimo ESKAPE, que corresponde às iniciais dos seguintes microrganismos: *Enterococcus* resistentes à vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Klebsiella* produtoras de beta-lactamases de espectro alargado, *Acinetobacter* resistentes ao imipenemo, *Pseudomonas* resistentes ao imipenemo e *Enterobacter* resistentes às cefalosporinas de terceira geração, resistências que também existem em Portugal (DGS, 2014).

Portugal apresenta das mais elevadas taxas de resistência antimicrobiana em *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*. A infecção por MRSA, em particular, tornou-se comum no ambiente hospitalar. Os agentes patogénicos de Gram-positivo estão normalmente implicados em infecções respiratórias, infecções na pele e tecidos moles, infecções ósseas e articulares (HÖGBERG *et al.*, 2014). Contudo, já há muitos anos que os glicopeptídeos como a vancomicina têm, tradicionalmente, sido eficazes. Entretanto, esta supremacia começou a sofrer abalos com o aparecimento dos primeiros VRE e também pelo aparecimento de surtos comunitários de MRSA e por estirpes com

resistência intermédia (VISA - *Vancomycin Intermediate resistant S. Aureus*) ou total à vancomicina (VRSA - *Vancomycin-Resistant S. Aureus*) (MENDES, 2010).

Diante deste cenário alarmante, antibióticos que hoje lideram as listas dos mais utilizados correm o risco de se tornarem obsoletos, devido ao aumento da resistência bacteriana. É o caso da vancomicina. A vancomicina, apesar de antiga, é ainda hoje um antimicrobiano tradicional nos hospitais portugueses e o estudo da forma como é utilizado é, sem dúvida, um ponto interessante para termos conhecimento do modo como este influencia as vidas dos doentes e as estatísticas hospitalares.

1.2. Vancomicina

Na década de 1950, a Farmacêutica Eli Lilly & Company iniciou uma intensa investigação com o objectivo de descobrir antibióticos com actividade contra infecções por *Staphylococcus* resistentes à penicilina, uma vez que as opções disponíveis de tratamento eram já escassas. Os principais propósitos dessa pesquisa eram encontrar novas classes de antibióticos, com maior eficácia, contra bactérias de Gram-positivo já resistentes à penicilina, que apesar de utilizada há um curto período de tempo já apresentava um perfil de resistência por parte do *S. aureus* preocupante.

A vancomicina foi isolada pela primeira vez em 1952 por Edmund Kornfeld (funcionário da Eli Lilly) a partir de amostras de solo da Indonésia e Índia. Um organismo isolado, por fermentação, a partir das culturas de *Nocardia orientalis* (outrora designada de *Streptomyces orientalis*) produziu uma substância, inicialmente rotulada de ‘composto 05865’, que era activa contra a maioria das bactérias de Gram-positivo, incluindo *Staphylococcus* resistentes à penicilina. Após o início dos estudos clínicos, o composto passou a ser chamado de ‘Mississipimud’ (Lodo do Mississipi), devido ao seu aspecto acastanhado. Esse aspecto era causado pelas impurezas, que por sua vez eram responsáveis pela sua toxicidade, o que quase causou o seu desuso. Com a purificação deste composto, recebeu então o nome de vancomicina, proveniente da palavra ‘vanquish’, que significa ‘vencer, dominar, superar, conter’ (LEVINE, 2006).

Com o avançar dos estudos, o sucesso terapêutico da vancomicina foi parecendo cada vez mais promissor e foram organizados e apresentados à *Food and Drug Administration* (FDA) vários relatórios com o objectivo de obter a aprovação desta recente descoberta. No entanto, nessa mesma época, as novas penicilinas semi-sintéticas foram também aprovadas pela FDA, pelo que a toxicidade apresentada pela vancomicina fez com que esta se tornasse reservada para doentes com alergia grave aos beta-lactâmicos ou para doentes com infecções provocadas por organismos que eram resistentes aos agentes mais recentes.

A vancomicina foi, assim, eclipsada por antibióticos que foram considerados como sendo menos tóxicos e igualmente ou mais eficazes. No entanto, no início de 1980 ocorreu um aumento dramático no uso de vancomicina. O aumento expressivo foi da responsabilidade principal de dois acontecimentos. O primeiro foi o aparecimento da enterocolite pseudomembranosa, em que a resposta à vancomicina foi excelente, e a presença da doença – também chamada de ‘ileocolite estafilocócica aguda’ – tornou-se uma indicação para o uso da vancomicina (KIRST, THOMPSON & NICAS, 1998). O segundo marco

que levou ao aumento da utilização da vancomicina foi o surgimento de patógenos resistentes, como o caso do MRSA e do *Streptococcus pneumoniae* resistente. Conhecido durante décadas como sendo uma das causas de infecção hospitalar, o MRSA apareceu isolado de repente na comunidade, em Detroit, e, depois, em todo o mundo. Por causa da crescente resistência do *S. aureus* à penicilina e a outros beta-lactâmicos, e em especial pela actividade previsível da vancomicina contra MRSA, esta tornou-se a escolha de eleição, iniciando-se assim uma nova era na história do antibiótico a partir dos anos 80 (BARG, SUPENA & FEKETY, 1986).

O número de publicações sobre a vancomicina reflecte o aumento significativo do seu uso nos últimos 30 anos e o seu interesse para a comunidade científica no que toca a uma melhor compreensão das suas indicações e sobretudo do seu uso correcto. Apresentando uma grande actividade contra bactérias de Gram-positivo, o uso deste antibiótico na prática clínica sofreu um incremento importante nos últimos anos devido ao aumento das infecções nosocomiais (LEVINE, 2006).

1.2.1. Características químicas e de estabilidade

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico tricíclico complexo de elevado peso molecular (TAN, DENG & LIU, 2015) (Figura 13).

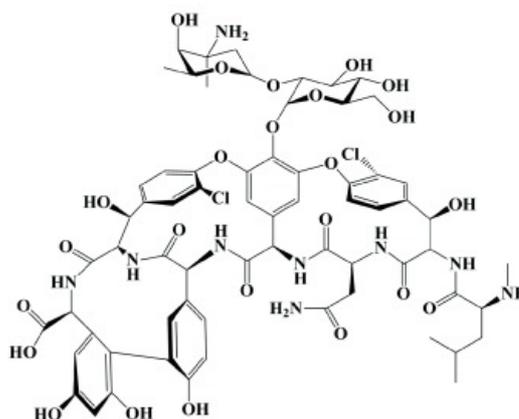


Figura 13 – Estrutura química da vancomicina (TAN, DENG & LIU, 2015).

Apresenta-se comercialmente sob a forma de um sal de cloridrato de vancomicina, um pó com uma cor acastanhada, anfótera e sabor amargo, muito solúvel em água e insolúvel em álcool.

O pó deve ser reconstituído e o concentrado resultante deve então ser diluído antes da utilização. Os solventes apropriados são solução de glucose a 5% e solução de cloreto de sódio a 0,9%.

A solução de vancomicina tem um valor baixo de pH, o que pode levar à instabilidade física e química quando misturada com outros componentes. A mistura com soluções alcalinas deverá ser evitada. Assim, cada solução parentérica deverá ser observada à procura de precipitados ou descoloração antes da sua utilização.

Relativamente ao prazo de validade do medicamento diluído, a estabilidade físico-química do produto diluído tem sido demonstrada por 48 horas a 2, 8 e 25 °C quando diluído com 0,9% de cloreto de sódio ou glucose a 5%. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente, a menos que a reconstituição e a diluição sejam efectuadas em condições de assepsia validadas e controladas (TAN, DENG & LIU, 2015).

1.2.2. Mecanismo de acção

As paredes celulares das bactérias de Gram-positivo contêm um polímero semi-rígido chamado de peptidoglicano, ou mureína, que é um polímero de hidrato de carbono idêntico a uma rede que actua como um suporte estrutural e mecânico necessário para evitar que as células litem com a pressão osmótica. Os monómeros do peptidoglicano consistem em unidades de peptídeos dissacarídeos que são unidas em longas cadeias por ligações glicosídicas. A reticulação das cadeias, ou a transpeptidação, proporciona ao polímero uma estrutura rígida (ASHFORD & BEW, 2012).

Esta classe de antibióticos inibe a síntese do peptidoglicano. Uma vez inibida a síntese de parede celular, a autólise enzimática da parede celular pode ocorrer. Na ausência da influência retentora da parede celular, a elevada pressão osmótica dentro da célula rompe a membrana da bactéria. Portanto, estes antibióticos são geralmente bactericidas. No caso da vancomicina propriamente dita, o seu mecanismo de acção consiste na inibição da síntese da parede celular bacteriana, impedindo o segundo passo da síntese do peptidoglicano. Pensa-se que se formam ligações de hidrogénio entre a vancomicina e as terminações D-alanina-D-alanina do pentapeptídeo precursor do peptidoglicano da membrana celular (Figura 14). Este efeito produz de imediato a inibição da síntese da parede celular, com alterações secundárias na membrana citoplasmática. De forma resumida, a vancomicina exerce o seu efeito por ligação aos precursores da parede celular das bactérias, evitando a síntese desta. Daqui resulta o efeito antibacteriano da vancomicina, incluindo não só alteração da permeabilidade

da parede da célula bacteriana, como também a inibição selectiva na síntese do ácido ribonucleico. Com o enfraquecimento da parede celular, esta não é mais capaz de suportar a pressão osmótica positiva dentro da célula, levando à lise celular e, conseqüentemente, à morte da bactéria (ASHFORD & BEW, 2012).

As bactérias de Gram-positivo expõem precursores do peptidoglicano na superfície externa da membrana citoplasmática, enquanto que as bactérias de Gram-negativo são protegidas pela presença de uma membrana de lipopolissacarídeos exterior impermeável a grandes biomoléculas (BINDA, MARINELLI & MARCONE, 2014). A insensibilidade das bactérias de Gram-negativo à vancomicina parece ficar a dever-se ao facto dos canais aquosos formados por proteínas purinas na membrana externa destas bactérias não se adequarem ao tamanho e volume deste fármaco e, assim, este não chegar ao seu local de acção (KAHNE et al., 2005).

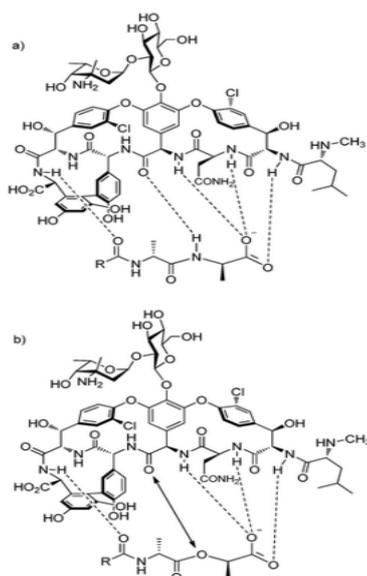


Figura I4 – Ligação da vancomicina ao terminal D-Ala-D-Ala de bactérias sensíveis (a) e ligação da vancomicina ao terminal D-Ala-D-Lac de estirpes resistentes (b) (ASHFORD & BEW, 2012).

I.2.3. Indicações terapêuticas

A vancomicina, administrada por via intravenosa, está indicada no tratamento de infecções graves, potencialmente fatais, causadas por bactérias de Gram-positivo sensíveis que não podem ser tratadas ou não respondem eficazmente a outros antimicrobianos, como as penicilinas e cefalosporinas. Em geral, é eficaz contra o *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*,

S. pneumoniae, *S. viridans* e diversas espécies de *Bacillus*, *Actinomyces*, *Clostridium* e *Corynebacterium* (GUPTA, BIYANI & KHAIRA, 2011). Este antibiótico tornou-se ainda mais relevante com o aparecimento do MRSA e das resistências à penicilina e a antibióticos beta-lactâmicos.

A vancomicina deve ser reservada para aqueles casos em que exista uma indicação específica para minimizar os riscos de resistência emergente. Assim, este antibiótico deve ser utilizado no tratamento de endocardite, osteomielite, pneumonia, sépsis com bacteriemia, infecções de tecidos moles e em doentes que não podem receber ou que não responderam a tratamentos com penicilinas ou cefalosporinas, ou que apresentem infecções estafilocócicas resistentes a outros antibióticos, incluindo meticilina. A vancomicina pode também ser um recurso para profilaxia da endocardite em doentes de alto risco submetidos a procedimentos cirúrgicos e que apresentam alergia aos antibióticos beta-lactâmicos (RUBINSTEIN & KEYNAN, 2014).

1.2.4. Parâmetros farmacocinéticos

Devido às suas características físico-químicas, a vancomicina não é absorvida após administração por via oral. No tratamento de infecções sistêmicas graves, a vancomicina é administrada por via intravenosa através de perfusão intermitente ou contínua. Em relação à perfusão intermitente recomenda-se que a sua duração não seja inferior a 60 minutos por cada grama administrado, de forma a que sejam evitados alguns dos efeitos adversos da vancomicina (RYBAK, 2006). A administração intramuscular de vancomicina não é recomendada pois é muito dolorosa, provocando eritema local e tumescência (GIULIANO, HAASE & HALL, 2010).

Após administração intravenosa, a vancomicina é distribuída em quase todos os tecidos corporais e difunde-se nos líquidos pleural, pericárdico, ascítico e sinovial, assim como no músculo cardíaco, válvulas cardíacas e ossos, atingindo aí concentrações elevadas, tais como no plasma (RYBAK, 2006). O volume de distribuição da vancomicina aproxima-se ou excede ligeiramente o volume de água corporal total (BLOUIN *et al.*, 1982). O volume médio de distribuição é significativamente maior em doentes com obesidade mórbida quando comparado com doentes normais e também aparece largamente aumentado em doentes com insuficiência renal terminal (RODVOLD *et al.*, 1988). Por outro lado, o volume de distribuição também é maior em doentes idosos, possivelmente devido a alterações na

circulação periférica e na ligação às proteínas plasmáticas dependentes da idade (CUTLER et al., 1984).

A sua ligação às proteínas plasmáticas atinge valores da ordem dos 52 - 60%. Na presença de insuficiência renal com hipoalbuminémia estes valores diminuem consideravelmente (ACKERMAN et al., 1988; RODVOLD et al., 1988).

A vancomicina é excretada principalmente por filtração glomerular. No entanto, a *clearance* renal da vancomicina excede a *clearance* da creatinina, sugerindo que outros mecanismos para além da filtração glomerular – como a secreção tubular – contribuem para a eliminação da vancomicina (GOLPER et al., 1988). Em doentes com função renal normal, 80 a 100% de uma dose administrada por via intravenosa é recuperada na urina em 24 horas (KROGSTAD, MOELLERING & GREENBLATT, 1980). A *clearance* total da vancomicina está linearmente correlacionada com a *clearance* da creatinina (MATZKE et al., 1984).

A semi-vida de eliminação da vancomicina em doentes com função renal normal varia entre 2,9 e 13,3 horas (HEALY et al., 1987). A maioria dos dados sugere que a vancomicina é excretada quase intacta pelos rins sem que tenha ocorrido metabolização apreciável. Contudo, vários estudos sugerem que, nos humanos, pode ocorrer alguma eliminação não renal, nomeadamente por via hepática, uma vez que doentes com alteração da função hepática e com função renal normal apresentam um prolongamento do valor de semi-vida da vancomicina. Embora sejam necessários dados adicionais sobre a *clearance* da vancomicina em indivíduos com doença hepática, os ajustamentos de dose não parecem ser necessários nestes doentes (CHEN et al., 2011).

Nos casos de uso oral a vancomicina, que não é absorvida devido à sua elevada polaridade, tem uma ação tópica. Após a administração oral, reaparece na sua forma activa nas fezes, sendo por isso considerada quimioterapeuticamente adequada por via tópica em casos de colite pseudomembranosa e colite estafilocócica (GOLPER et al., 1988).

I.2.4.1. Factores capazes de alterar a farmacocinética da vancomicina

Insuficiência renal

O principal parâmetro farmacocinético para a determinação de regimes de dosagem terapêutica de vancomicina é a *clearance* desta. Desde que a *clearance* da vancomicina diminuída foi associada a doentes com insuficiência renal que estes têm constituído o grupo populacional mais estudado no que diz respeito às alterações no comportamento farmacocinético da vancomicina, e a partir destes vários métodos têm sido desenvolvidos para o estabelecimento das doses de vancomicina (ROTSCHAFER *et al.*, 1982). Grandes diferenças na depuração da vancomicina são devidas a diferenças na função renal (RODVOLD *et al.*, 1988). À medida que a função renal diminui tem-se observado um aumento progressivo da semi-vida de eliminação da vancomicina e uma redução na sua *clearance* total (LEE & MARBURY, 1984). Deste modo, a insuficiência renal aparece como sendo o processo fisiopatológico que mais afecta a farmacocinética da vancomicina: ocorre um decréscimo na *clearance* e um prolongamento do tempo de semi-vida que são proporcionais aos danos da função renal. O volume de distribuição não sofre alterações. Nestes doentes aconselha-se, por isso, muito cuidado e atenção no ajustamento da dose, recomendando-se fortemente a monitorização dos níveis plasmáticos da vancomicina.

Idade

A disposição da vancomicina em doentes geriátricos parece estar relacionada com a função renal e a farmacocinética da vancomicina tem sido também estudada nos idosos (MATZKE *et al.*, 1984). Os doentes idosos apresentam uma *clearance* da vancomicina diminuída quando comparada com doentes mais jovens. Por isso, exibem uma maior semi-vida de eliminação em associação com um declínio da taxa de filtração glomerular e um maior volume aparente de distribuição no estado estacionário (CUTLER *et al.*, 1984). Segundo a informação apresentada anteriormente é recomendado o ajuste e a monitorização das doses de vancomicina nos idosos.

No grupo populacional dos recém-nascidos e crianças verificou-se que existe uma relação directa entre a *clearance* e a idade, estando as modificações dependentes do desenvolvimento da função renal. A vancomicina deve ser utilizada com especial cuidado em

prematturos e crianças, devido à sua imaturidade renal e ao possível aumento das concentrações séricas de vancomicina. Nos recém-nascidos e crianças a *clearance* e o volume de distribuição aparente da vancomicina estão directamente correlacionados com a idade pós-concepcional e com o peso corporal (SILVA *et al.*, 1998).

Sexo

Em relação ao sexo, verificam-se alterações na distribuição da vancomicina consoante se trate de indivíduo do sexo masculino ou feminino. As mulheres apresentam valores de volume de distribuição consistentemente mais elevados que os homens da mesma faixa etária. Da mesma forma, verificou-se que os valores de *clearance* da vancomicina mais baixos surgiam em doentes do sexo feminino (DUCHARME, SLAUGHTER & EDWARDS, 1994).

Obesidade

Vários estudos demonstraram que o peso corporal total representa um factor importante na previsão do volume de distribuição aparente e na *clearance* da vancomicina. Os doentes com obesidade apresentam volumes de distribuição aparente significativamente mais elevados do que os doentes não obesos (43,0 L vs 28,9 L) e semi-vidas de eliminação inferiores (3,2 h vs 4,8 h), respectivamente. Os doentes obesos apresentam também valores de *clearance* de vancomicina maiores que os doentes não obesos. No entanto, isto não se verifica quando se faz o ajustamento em relação ao peso corporal total (RODVOLD *et al.*, 1998). Portanto, doses diárias totais mais elevadas de vancomicina podem ser necessárias para manter as mesmas concentrações em doentes obesos, quando comparados com doentes não obesos. A dose de vancomicina deverá ser estabelecida tendo em conta o peso corporal do doente (DUCHARME, SLAUGHTER & EDWARDS, 1994). O uso de doses sub-terapêuticas em doentes com excesso de peso ou obesidade, além de proporcionarem falência terapêutica, podem contribuir para o desenvolvimento de resistências.

Doentes queimados

Em relação aos doentes queimados, estes apresentam *clearance* da creatinina mais elevada e semi-vidas de eliminação menores quando comparados com outros doentes. Por isso mesmo, estes doentes queimados necessitam de doses diárias maiores, e possivelmente mais frequentes, para desencadear concentrações séricas eficazes. Para evitar concentrações

sub-terapêuticas neste tipo especial de população é conveniente fazer a individualização da terapêutica com vancomicina através da monitorização das suas concentrações séricas (RYBAK *et al.*, 1990).

1.2.5. Efeitos adversos

A vancomicina é um agente terapêutico frequentemente usado a nível hospitalar. Contudo, tal como todos os fármacos, tem como lado menos positivo os efeitos adversos, que a literatura associa à utilização de doses inadequadas e de terapia prolongada, razões que consequentemente aumentam os riscos de níveis tóxicos e o aparecimento e agravamento desses mesmos efeitos (BRUNIERA *et al.*, 2015).

Nefrotoxicidade

Um dos efeitos adversos mais associado à vancomicina é a nefrotoxicidade. Os primeiros casos relatados de nefrotoxicidade causada pela vancomicina foram associados com as impurezas encontradas na produção do medicamento (RUBINSTEIN & KEYNAN, 2014). Com a melhoria do processo de produção e a eliminação gradual de impurezas dos fármacos, as lesões renais têm sido atribuídas a outras causas (BRUNIERA *et al.*, 2015). Doses elevadas e tempo prolongado de tratamento de vancomicina estão associadas a um elevado risco de nefrotoxicidade. No entanto, os vários estudos realizados no sentido de avaliar a indução de nefrotoxicidade não conseguiram estabelecer um efeito causal directo, porque muitos dos doentes que desenvolveram nefrotoxicidade estavam a fazer terapêutica concomitante com aminoglicosídeos, apresentavam doença renal prévia ou tinham uma infecção grave por *Staphylococcus* (WONG-BERINGER *et al.*, 2011). Consequentemente, a fim de evitar nefrotoxicidade, os níveis sanguíneos devem ser monitorizados e devem ser realizados testes à função renal regularmente.

Ototoxicidade

A ototoxicidade tem sido também um efeito adverso preocupante aquando da terapêutica com vancomicina. Os primeiros sinais de ototoxicidade provocados por uma terapêutica com vancomicina incluem zumbido, vertigens e a perda de audição, que ocorrem secundariamente à destruição do nervo auditivo. Em alguns casos, o dano é irreversível. Não parece haver uma relação directa com as elevadas concentrações do fármaco no plasma. Na

maioria dos casos, no entanto, os doentes já apresentavam disfunção renal ou perda de audição ou estavam sob tratamento concomitante com outros fármacos ototóxicos. Portanto, o uso de vancomicina deve ser evitado em doentes com perda auditiva diagnosticada previamente e também nos idosos, que constituem uma população particularmente susceptível às lesões auditivas (BRUNIERA *et al.*, 2015). Assim, a execução de testes audiométricos antes do tratamento parece ser fundamental.

Outros efeitos adversos

Urticária, dermatite esfoliativa, erupções cutâneas maculares, eosinofilia, vasculite, anafilaxia e, ocasionalmente, colapso vascular têm também sido relatados como reacções induzida pela vancomicina (BRUNIERA *et al.*, 2015). Estudos recentes referiram ainda a ocorrência de dermatite exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de *Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica em doentes a quem foi administrada vancomicina (FORRENCE & GOLDMAN, 1990). Parte destes efeitos adversos resulta de uma velocidade de administração elevada. Não menos importante é também a incidência de neutropenia durante a terapêutica com vancomicina que tem aumentado, provavelmente devido ao seu crescente uso no tratamento de infecções estafilocócicas graves resistentes, assim como à terapêutica prolongada para o tratamento de endocardites e osteomielites (RUBINSTEIN & KEYNAN, 2014).

Sendo assim, o acompanhamento regular dos níveis sanguíneos de vancomicina é indicado na utilização a longo prazo, especialmente em doentes com insuficiência renal ou problemas auditivos, bem como na administração concomitante de substâncias nefrotóxicas ou ototóxicas, respectivamente.

Como fomos observando ao longo da abordagem sobre a vancomicina, a consolidação desta como antibiótico poderoso frente a bactérias de Gram-positivo trouxe uma vitória na incessante guerra contra muitas infecções hospitalares e ainda continua a ser o agente de primeira escolha amplamente utilizado nos hospitais. É um antimicrobiano com anos de história e muitos estudos feitos que nos permitem conhecê-lo melhor.

A vancomicina requer atenção em pontos importantes como o esquema posológico utilizado, a monitorização farmacocinética efectuada e ainda o controlo dos efeitos adversos como a nefrotoxicidade e as reacções alérgicas.

Como resultado, o estabelecimento de doses ideais através da monitorização terapêutica bem como a avaliação da função renal são essenciais desde o início do tratamento, de modo a que haja uma administração segura e individualizada e com eficácia clínica. Por outro lado, a utilização de doses inadequadas e terapias prolongadas aumentam os riscos de toxicidade e também podem ser as causas do aparecimento de resistência à vancomicina que se tem desenvolvido para níveis clinicamente significativos ao longo dos anos, e falência na resposta à infecção.

O aparecimento de novas gerações de antibióticos que podem substituir a vancomicina surgiu como a solução para controlar a resistência e conseguir tratar infecções provocadas por bactérias de Gram-positivo multirresistentes. Um antimicrobiano promissor que surgiu como sucessor da vancomicina foi a linezolida.

1.3. Linezolida

Muitos agentes patogénicos de Gram-positivo como o *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* e *Streptococcus pneumoniae* tornaram-se cada vez mais resistentes aos agentes antimicrobianos tradicionais. Este facto preocupante tem forçado os médicos a procurar tratamentos alternativos para doentes com infecções graves e, como tal, novos fármacos com actividade contra bactérias de Gram-positivo são urgentemente necessários. As oxazolidinonas constituem uma nova classe de agentes antibacterianos sintéticos com actividade contra organismos de Gram-positivo. Diversos estudos têm demonstrado que as oxazolidinonas, incluindo a linezolida, são activas contra espécies como o MSRA, *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina (PRSP - *Penicillin-Resistant Streptococcus Pneumoniae*) e mesmo *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VRE - *Vancomycin-resistant Enterococcus*) (SWANEY, 1998). A linezolida (Figura 15) foi a primeira oxazolidinona a ser aprovada para uso clínico, por apresentar actividade bacteriostática contra muitos patogéneos já resistentes, tal como os referidos anteriormente (DIEKEMA & JONES, 2001).

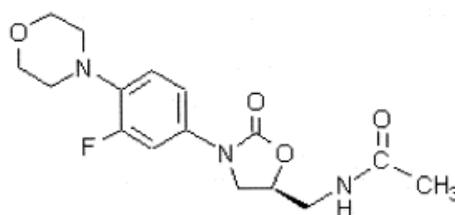


Figura 15 – Estrutura química da linezolida (SCHWEIGER & WEINBERG, 2003).

1.3.1. Mecanismo de acção

As oxazolidinonas são conhecidas por actuarem inibindo a fase de iniciação da tradução e, deste modo, interferirem com a síntese das proteínas bacterianas. A linezolida liga-se à porção 23S da subunidade ribossomal 50S, evitando a formação do complexo de iniciação funcional 70S, que é um componente essencial do processo de tradução. Esta inibição no início da síntese de proteínas é um mecanismo único e limita a resistência cruzada com outros agentes antimicrobianos, uma vez que não há nenhum mecanismo de resistência pré-existente na natureza (DIEKEMA & JONES, 2001).

1.3.2. Indicações terapêuticas

A linezolida está indicada no tratamento de infecções graves causadas por bactérias de Gram-positivo. Em geral, é eficaz contra *Enterococcus spp.*, *S. aureus* e *Streptococcus spp.* Este antimicrobiano possui ainda elevada eficácia contra pneumococos resistentes à penicilina e passou também nos testes contra *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria spp.*, *Leuconostoc spp.*, *Pediococcus spp.*, *Rhodococcus spp.* e *Nocardia spp.* (DIEKEMA & JONES, 2001).

Este antibiótico pode ser utilizado no tratamento de infecções pulmonares como pneumonias nosocomiais e pneumonias adquiridas na comunidade, infecções sistêmicas, endocardite, meningite, osteomielite, infecções dos tecidos moles, infecções ósseas, infecções do tracto urinário e infecções intra-abdominais (DRYDEN, 2011).

1.3.3. Parâmetros farmacocinéticos

A linezolida está disponível em formulação intravenosa, comprimidos revestidos por película e suspensão oral. A dose padrão é de 600 mg a cada 12h e nenhum ajuste de dose é necessário quando se muda da via intravenosa para formulações orais ou quando há insuficiências renal ou hepática moderadas (BAIETTO et al., 2014).

A linezolida é rápida e extensivamente absorvida após administração oral (STALKER et al., 2003). A elevada biodisponibilidade oral demonstra que a linezolida pode ser administrada quer por via intravenosa quer por via oral sem a necessidade de ajuste de dose. Esta característica é uma vantagem importante, permitindo que este antimicrobiano seja utilizado inicialmente por via intravenosa mas possa depois ser alterado para administração oral, ou até mesmo iniciar o tratamento já com a terapia oral. Após doses orais de 600 mg, as concentrações máximas séricas (C_{max}) são 15-27 mg/L e são atingidas 0,5-2h após a administração (DRYDEN, 2011).

A ligação às proteínas plasmáticas é de 31% e o volume de distribuição é cerca de 40-50 L em adultos saudáveis, aproximando-se do valor da água corporal total, com uma boa penetração nos tecidos (pele, ossos, músculos, tecido adiposo e pulmão) (MACGOWAN, 2003).

A linezolida é metabolizada em dois derivados inactivos: o metabolito ácido aminoetoxicético (PNU-142300) e o metabolito hidroxietilglicina (PNU-142586) (Figura 16). O PNU-142586 é o principal metabolito humano e pensa-se que se forma por um processo não enzimático. O metabolito PNU-142300 é menos abundante (BAIETTO et al., 2014).

Estudos *in vitro* mostraram que a formação do metabolito principal da linezolida não é mediada pelas principais isoformas das enzimas metabolizadoras de fármacos, como o citocromo P450. Outros estudos também *in vitro* utilizando microsomas de fígado humano demonstraram que a formação do principal metabolito da linezolida é iniciada por uma oxidação química que é um processo não enzimático (não catalítico). Sob condições de estado estacionário, a exposição sistêmica da linezolida excede a dos seus metabolitos. Sendo assim, os metabolitos não têm actividade antibacteriana significativa em relação à linezolida (STALKER & JUNGLUTH, 2003).

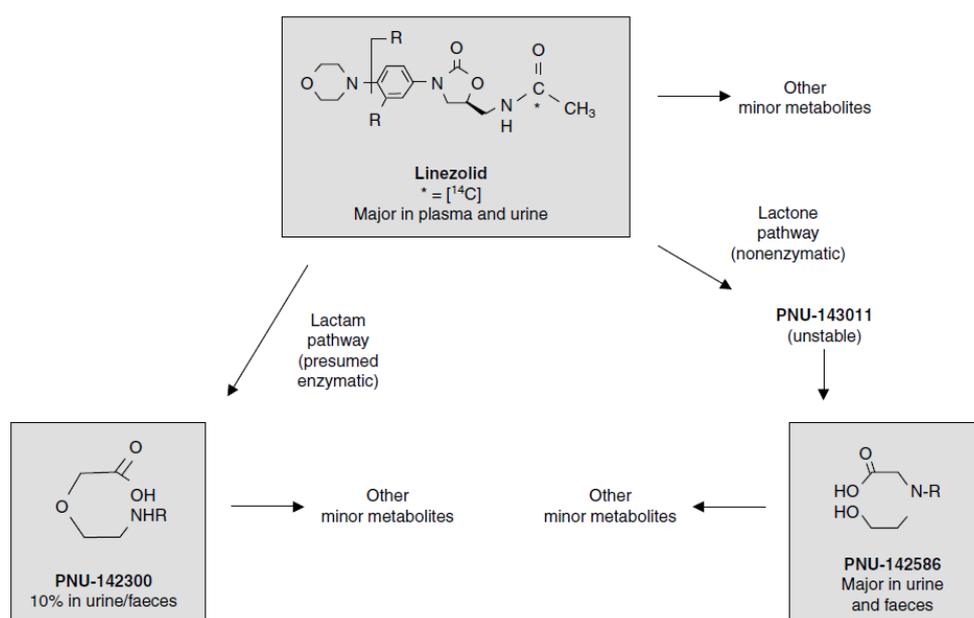


Figura 16 – Metabolismo da linezolida no ser humano (STALKER & JUNGLUTH, 2003).

A linezolida é excretada principalmente na urina como PNU-142586 (40%), fármaco inicial (30%) e PNU-142300 (10%). Não se detecta o fármaco inicial nas fezes, enquanto que aproximadamente 6% e 3% de cada dose são detectados como PNU-142586 e PNU-142300, respectivamente. A semi-vida de eliminação média da linezolida é de 5-7 horas (STALKER & JUNGLUTH, 2003).

O melhor parâmetro *in vitro* para determinar a potência de um antibiótico é a concentração mínima inibitória (MIC - *Minimum Inhibitory Concentration*). A sensibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos é representada pela MIC de cada microrganismo para cada antimicrobiano, que corresponde à menor concentração do antimicrobiano capaz de inibir o desenvolvimento visível do microrganismo. Para um determinado microrganismo ser

considerado susceptível, a MIC do antibiótico deverá ser igual ou menor que a concentração sérica atingida no local da acção (RYBAK *et al.*, 2009).

O principal parâmetro farmacocinético/farmacodinâmico indicado para verificar a eficácia da linezolida é o tempo em que a concentração é superior ao valor da MIC da bactéria em causa. Sendo assim, a linezolida é considerada um antimicrobiano tempo-dependente, ou seja, o efeito da actividade antibacteriana da linezolida é farmacocineticamente dependente do tempo em que a concentração sérica da linezolida está acima da MIC ($T > MIC$) (LEVISON & LEVISON, 2009).

A linezolida faz parte de um grupo de fármacos bacteriostáticos que produzem efeitos pós-antibióticos prolongados, ou seja, supressão contínua do crescimento bacteriano por períodos longos, mesmo quando a concentração do fármaco já é inferior à MIC (LEVISON & LEVISON, 2009).

1.3.3.1. Factores capazes de alterar a farmacocinética da linezolida

Insuficiência renal

Após doses únicas de 600 mg houve um aumento de 7-8 vezes na exposição aos dois metabolitos primários da linezolida no plasma dos doentes com insuficiência renal grave (*clearance* da creatinina < 30 mL/min) ou com necessidade de hemodiálise relativamente aos doentes com função renal normal. Como tal, a linezolida deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência renal grave (DRYDEN, 2011).

Insuficiência hepática

Há um ligeiro aumento da AUC (*Area Under the Curve*) e da semi-vida da linezolida em doentes com insuficiência hepática. É ainda notada uma diminuição da *clearance* da linezolida (STALKER & JUNGBLUTH, 2003).

Idade

A farmacocinética da linezolida pode modificar-se dependendo da idade. Crianças com menos de 12 anos têm uma AUC menor e uma semi-vida mais curta do que os adultos. Por

isso, um intervalo de doses mais curto pode ser necessário para crianças com menos de 12 anos de idade, a fim de produzir uma exposição adequada. A farmacocinética de linezolida em crianças de 12 anos e mais velhas não é significativamente diferente da dos adultos, contudo a eliminação da linezolida (baseada em kg de peso corporal) foi superior em doentes pediátricos comparando com doentes adultos, sendo que são necessárias doses diárias por kg mais elevadas (DRYDEN, 2011).

Obesidade

As concentrações séricas de linezolida nesta população de doentes são menores em comparação com as de voluntários saudáveis, o que pode estar relacionado com o aumento do volume de distribuição neste grupo de doentes (DRYDEN, 2011).

1.3.4. Efeitos adversos

Clinicamente, os principais relatos em ensaios clínicos acerca dos efeitos adversos da linezolida são, em ordem decrescente de frequência, distúrbios digestivos, cefaleias e erupção cutânea. Paralelamente a estes efeitos adversos importantes que necessitam de monitorização clínica especial, várias publicações relatam outros distúrbios clínicos como neuropatia periférica e neurite óptica observadas após uso prolongado. Outros estudos fazem referência ainda a síndrome serotoninérgica que implica agitação, taquicardia e febre em alguns doentes que fizeram tratamento com linezolida (MOISE *et al.*, 2002).

Hematologicamente, os principais efeitos adversos relatados foram trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia e anemia, ainda que menos comum (MOISE *et al.*, 2002; DUTRONC *et al.*, 2005). Como tal, é recomendada a monitorização semanal dos parâmetros hematológicos completos (incluindo níveis de hemoglobina, contagens de plaquetas e de leucócitos totais e diferenciados) em doentes a quem seja administrada a linezolida.

Concluindo, a linezolida é um agente com propriedades notáveis. A linezolida deu provas sólidas que é eficaz no tratamento de infecções graves provocadas por bactérias de Gram-positivo multirresistentes. A sua elevada biodisponibilidade oral e o facto das formulações intravenosa e oral serem equivalentes permite facilidade na escolha das ade

dosagens, e combinando isso com os seus bons resultados clínicos, torna-se uma opção eficaz.

Actualmente são baixas as taxas de resistência à linezolida, possivelmente pelo seu mecanismo de acção único. Contudo, a sub-dosagem e o uso a longo prazo podem contribuir para o desenvolvimento de resistências. Os MRSA são uma das principais causas de IACS e já são poucos os antimicrobianos que estão disponíveis para o seu tratamento.

Tal como foi relatado anteriormente, a vancomicina é o 'padrão de ouro' no tratamento de infecções bacterianas causadas por organismos gram-positivo, mas tem sido ultrapassada por bactérias que superam o seu efeito e a linezolida é uma alternativa particularmente interessante. Contudo, tendo em consideração o custo, os efeitos adversos em alguns doentes e o risco de aparecimento de resistência, a prescrição da linezolida deve ser reservada para o tratamento de infecções por MRSA, como uma alternativa aos glicopeptídeos, ou seja, como tratamento de segunda linha (GUILLARD, 2014).

1.4. Monitorização Farmacocinética Clínica

As elevadas taxas de mortalidade e morbilidade associadas a infecções graves continuam a ser um problema global e uma questão importante para o sistema de saúde, podendo as falhas no tratamento antimicrobiano ser uma das principais causas. Como tal, uma escolha terapêutica apropriada e uma dose adequada de antibiótico são duas medidas cruciais para melhorar o resultado clínico de doentes com infecções. Para alcançar um bom resultado, a optimização da dose do antibiótico para cada doente é um ponto a ter em consideração e a monitorização farmacocinética clínica é a ferramenta aconselhada.

A Monitorização Farmacocinética Clínica (MFC) é a prática clínica que usa as concentrações dos fármacos, os princípios farmacocinéticos (PK - *Pharmacokinetics*) e os princípios farmacodinâmicos (PD - *Pharmacodynamics*) na individualização da posologia e na optimização da terapêutica farmacológica de cada doente, mantendo assim as concentrações do fármaco dentro da janela terapêutica (Figura 17) (WONG *et al.*, 2014).

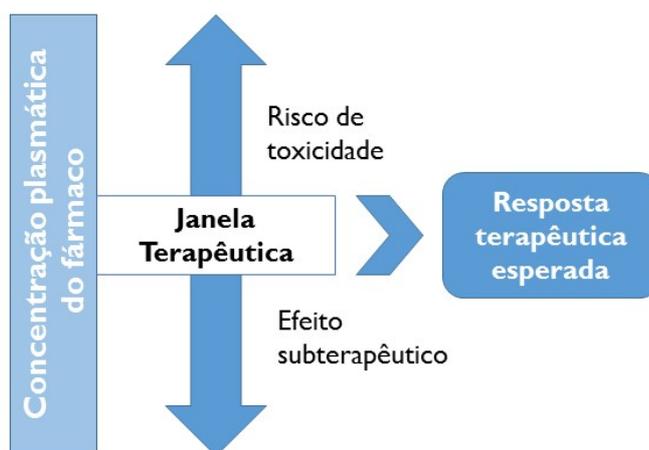


Figura 17 – Conceito de janela terapêutica e resposta clínica esperada (adaptado de KANG & LEE, 2009).

Na MFC medem-se as concentrações do fármaco em vários fluidos biológicos e interpretam-se estas concentrações em termos de parâmetros clínicos relevantes. Na sua aplicação à clínica, a qualidade da informação recolhida quanto ao fármaco e ao doente é fundamental para que as concentrações determinadas sejam interpretadas adequadamente e permitam, dessa forma, a optimização mais rigorosa do tratamento farmacológico. É fundamental que o profissional de saúde possua os conhecimentos gerais sobre

farmacocinética e conheça a farmacocinética de cada fármaco a monitorizar e os factores que a modificam (GROSS, 2001).

A MFC é uma prática instituída para um grupo restrito de fármacos, para os quais há uma relação directa entre a sua concentração e o efeito farmacológico no local de acção, que por sua vez se reflecte de forma previsível na resposta clínica. São normalmente fármacos que apresentam uma margem terapêutica estreita, observando-se toxicidade acima do limite superior e inefectividade abaixo do limite inferior de concentrações plasmáticas (KANG & LEE, 2009).

A monitorização terapêutica é indicada quando se pretende evitar toxicidade, quando se suspeita de toxicidade, quando há falta de resposta ao tratamento (por suspeita de doses sub-terapêuticas), quando se pretende avaliar o cumprimento do regime terapêutico, quando ocorrem mudanças na posologia ou no estado clínico do doente e quando se suspeita de interacções medicamentosas (GROSS, 2001).

Nem todos os doentes têm indicação para monitorização, estando indicada para algumas sub-populações como doentes pediátricos, geriátricos, politraumatizados e com risco de infecção, doentes com necessidade de avaliação da adesão à terapêutica, doentes que não apresentam as respostas esperadas com as doses habituais, doentes com insuficiência hepática ou renal e com risco de consequências graves quando não fazem as doses adequadas, doentes críticos, queimados, cirúrgicos, oncológicos ou recém-nascidos (KANG & LEE, 2009).

Ao combinar o conhecimento farmacocinético e farmacodinâmico, a MFC permite a avaliação da efectividade e segurança de um medicamento numa variedade de situações clínicas com o objectivo de individualizar esquemas posológicos de maneira a atingir o maior benefício terapêutico para o doente.

1.4.1. Monitorização das concentrações séricas de vancomicina

A vancomicina pertence ao grupo restrito de fármacos nos quais a MFC é uma prática necessária e adequada.

Numerosos autores têm sugerido várias margens terapêuticas e diferentes tempos de amostragem para uma correcta monitorização das concentrações séricas da vancomicina. Directivas recentes de monitorização terapêutica da vancomicina sugerem que os valores de

concentração sérica máxima para a vancomicina deverão estar compreendidos entre 30-40 mg/L (medidos 2h após o fim da perfusão de 1h), mas podendo chegar aos 60 mg/L sem efeitos adversos e sugerem como valores de concentração mínima 15-20 mg/L (SUZUKI *et al.*, 2012).

Uma diversidade de critérios farmacocinéticos e farmacodinâmicos têm sido propostos para a vancomicina na tentativa de otimizar a terapêutica, incluindo o tempo em que a concentração da vancomicina permanece acima da MIC ($T > MIC$), a razão entre a AUC do fármaco e a MIC (AUC/MIC) e a relação entre a C_{max} e a MIC (C_{max}/MIC) (RYBAK *et al.*, 2009).

Ora, verifica-se que a vancomicina é um antibiótico não dependente da concentração, ou seja, que não necessita de altas concentrações para ser eficaz (WAINEO, KUHN & BROWN, 2015). Pelo contrário, o efeito da actividade antibacteriana da vancomicina é farmacocineticamente dependente do tempo em que a concentração sérica da vancomicina está acima da MIC. Contudo, avaliações farmacocinéticas e farmacodinâmicas recomendam ser a razão entre a AUC durante 24h e a MIC (AUC/MIC) o melhor parâmetro para prever a eficácia da vancomicina (RUBINSTEIN & KEYNAN, 2014). Directivas para ajudar os médicos e farmacêuticos recomendam como alvo a alcançar $AUC/MIC \geq 450$, de maneira a ser conseguida eficácia por parte da vancomicina na maioria das bactérias sensíveis (HOLMES *et al.*, 2013).

Mais recentemente, nas UCI tem sido preconizada a administração da vancomicina por perfusão contínua, com base no pressuposto de que é importante maximizar o tempo durante o qual as concentrações do antimicrobiano excedem a MIC ($T > MIC$). Neste caso, os esquemas posológicos deverão ser ajustados de forma a serem atingidas concentrações séricas médias na ordem dos 25-30 mg/L, enquanto houver infecção documentada (WYSOCKI *et al.* 2001).

Concluindo, a medição dos níveis de vancomicina é útil para evitar a toxicidade e para assegurar uma concentração terapêutica adequada de forma a tratar a infecção e a evitar o desenvolvimento de resistências. O uso atempado e exacto da MFC transforma-se em mais um ponto crítico na otimização da antibioterapia, face à elevada inter- e intra-variabilidade do comportamento farmacocinético da vancomicina, ao mesmo tempo que a eficácia do controlo da infecção depende da rapidez com que se inicia e trata a mesma, usando o fármaco certo na dose correcta.

II. Objetivos

2.1. Objectivo Geral

Pretende-se com o presente trabalho averiguar que impacto tem a aplicação de um protocolo de monitorização farmacocinética clínica nos doentes sujeitos a tratamento com vancomicina internados num hospital terciário.

2.2. Objectivos Específicos

No sentido de se alcançar o objectivo primário definido para o presente estudo – avaliar o impacto da MFC nos doentes a fazer vancomicina – foram estabelecidas as seguintes etapas fundamentais:

- Revisão bibliográfica sobre infecções hospitalares, resistências e antibioterapia;
- Revisão do uso da vancomicina e importância da MFC na prática hospitalar;
- Levantamento de indicadores de *outcomes* clínicos demonstrativos da evolução do tratamento com vancomicina;
- Caracterização da amostra dos doentes em estudo quanto aos seus dados demográficos (sexo, idade, serviço de internamento), clínicos (diagnóstico, comorbilidades) e laboratoriais (tipo de infecção, creatinina);
- Análise e avaliação dos indicadores capazes de avaliar o impacto da MFC no desfecho clínico (número de dias de internamento, número de dias de tratamento, número de dias até a estabilidade clínica ser atingida, número de dias até os valores normais de leucócitos serem atingidos e taxa de mortalidade alcançada);
- Avaliação das diferenças dos *outcomes* clínicos obtidas entre os doentes que cumpriram integralmente o protocolo de MFC e os que apresentaram algum tipo de falha.

III. Material e Métodos

Tendo presente os objectivos deste estudo pretende-se, com este capítulo, fazer uma descrição do desenho do estudo, identificando o local e o período envolvidos, seguindo-se a caracterização da população utilizada, com os critérios de selecção dos participantes. Segue-se uma explicação do processo de colheita de dados e da análise dos mesmos.

3.1. Desenho do estudo

O presente trabalho corresponde a um estudo observacional retrospectivo, sem qualquer influência do investigador sobre os indivíduos ou dados observados. Os dados foram retirados do Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra pelos farmacêuticos clínicos dos seus Serviços Farmacêuticos e transferidos para uma base de dados em *Excel* que apenas identifica o doente com um código e as suas características aquando do tratamento com vancomicina e da intervenção farmacêutica associada.

Para o desenvolvimento deste estudo foi elaborada uma análise de causa-efeito, tipo diagrama de Ishikawa, para identificar os problemas sistemáticos capazes de afectar a eficiência e a exactidão dos esquemas posológicos da vancomicina nos doentes com suspeita ou infecção por bactérias de Gram-positivo (Figura MMI).

Posteriormente foram escolhidos os indicadores para avaliação do impacto da MFC nos *outcomes* clínicos dos doentes tratados com vancomicina no período em estudo.

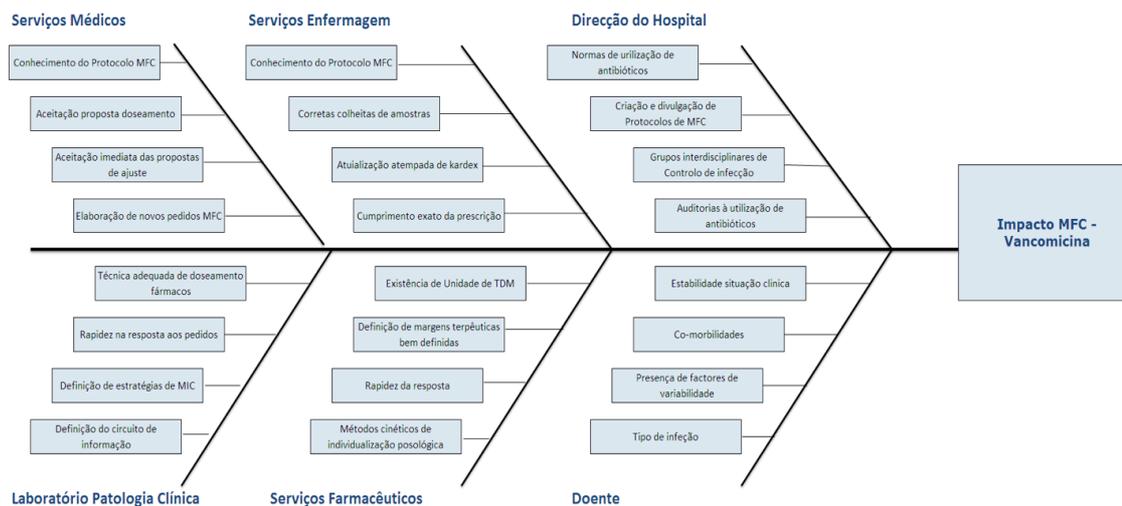


Figura MMI – Factores capazes de influenciar a MFC da vancomicina.

3.1.1. Local de estudo

O estudo foi desenvolvido no Pólo ‘Hospitais da Universidade de Coimbra’ do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), que em termos de referência, corresponde a um hospital da região centro e de referência nacional. O pólo HUC apresenta todas as suas prescrições informatizadas através de um sistema de prescrição electrónica: o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM). Este sistema permite a validação e consulta das prescrições médicas nos Serviços Farmacêuticos, pelo farmacêutico hospitalar, dando acesso aos dados clínicos do doente.

3.1.2. Período de estudo

A recolha dos dados foi referente aos anos de 2014 e 2015, envolvendo todos os doentes internados a quem tenha sido prescrita vancomicina intravenosa durante esse período.

3.1.3. Base de dados

A informação referente a cada doente foi recolhida a partir dos dados que constam na plataforma informática (SGICM) da prescrição *online* dos HUC e seus interfaces e da base de dados em *Excel* da Unidade de MFC. Desta forma foi possível dispor de todos os elementos necessários e suficientes para prosseguir com o estudo.

3.1.4. População em estudo

A partir do levantamento da base de prescrição electrónica do pólo HUC dos CHUC e da base de dados da MFC de vancomicina referentes aos anos de 2014 e 2015, foi feita a selecção de doentes para este estudo. Foram incluídos todos os doentes internados no pólo HUC sujeitos a terapêutica com vancomicina administrada por via intravenosa (IV), durante um período igual ou superior a 7 dias, para tratamento de infecção por bactérias de Gram-positivo, confirmada ou não por antibiograma. Foram excluídos todos os doentes com menos de 18 anos de idade, insuficiência renal crónica, menos de 7 dias de tratamento IV ou com prescrição oral ou profiláctica de vancomicina. Para além disso, também foram excluídos os doentes que não apresentassem análises clínicas datadas do primeiro e do último dia de tratamento.

Após a aplicação destes critérios à população de 785 doentes que durante o período de 2014-2015 fizeram tratamento com vancomicina nos HUC foram seleccionados 177 indivíduos.

3.2. Recolha de dados

Para a recolha de dados foi elaborada uma tabela com várias informações recolhidas directamente do *Excel* dos dados da Unidade de MFC ou do SGICM, e que correspondiam aos dados de cada doente quanto às suas características demográficas, clínicas, laboratoriais e farmacológicas (Figura MM2) necessárias à prossecução do estudo.

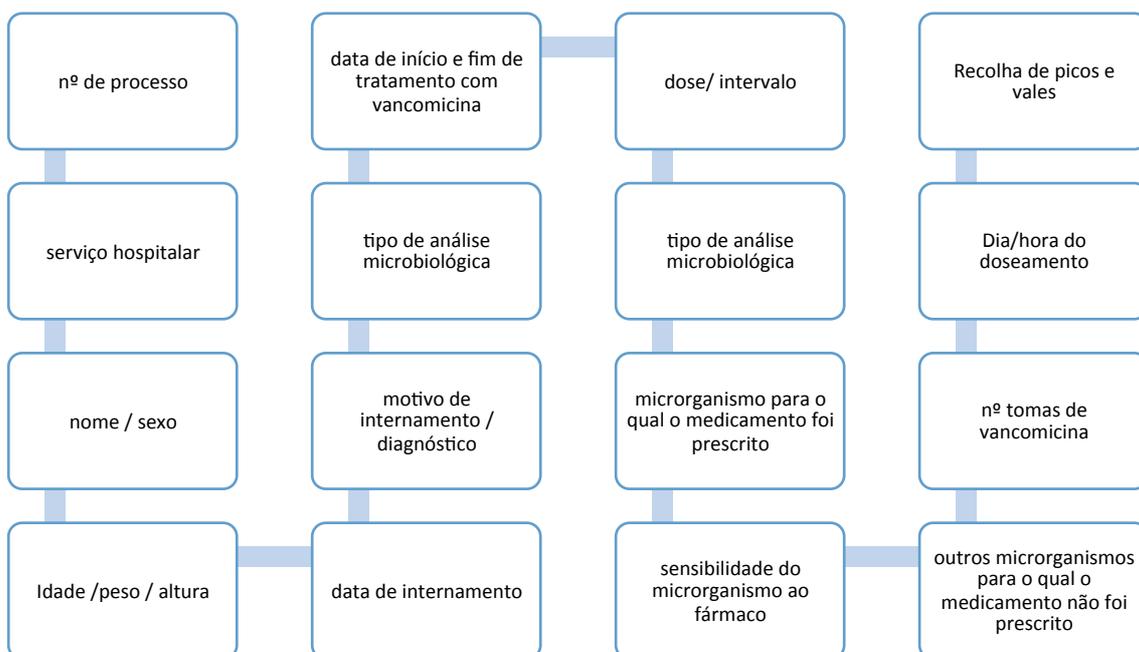


Figura MM2 – Dados relevantes recolhidos durante o estudo da MFC de vancomicina.

De notar que, nesta fase, também foram objecto de recolha alguns dados primários essenciais à avaliação da progressão clínica do estado de saúde do doente ao longo do tratamento e que constituíram a base para o desenvolvimento posterior de uma segunda tabela de análise (Figura MM3). Para caracterização do indicador da ‘estabilidade clínica’ do doente foram recolhidos os valores da temperatura, saturação de oxigénio e pressão arterial que, no seu conjunto, permitem caracterizar o indicador da estabilidade clínica do doente.

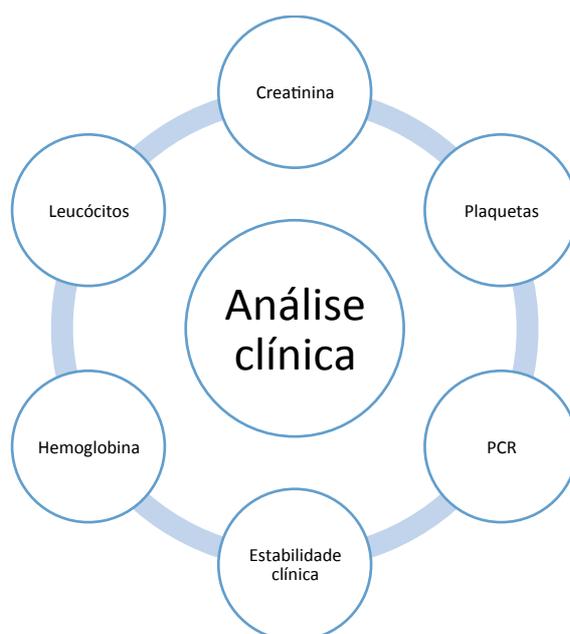


Figura MM3 – Dados relevantes recolhidos para avaliação da resposta ao tratamento com vancomicina.

De referir ainda que todos os doentes apresentaram regimes de politerapia, muitas vezes com associação a outros antibióticos, dada a presença de infecções polimicrobianas. Dada a possível influência que estes medicamentos podem ter nos resultados, foram incluídos na base de dados amicacina, gentamicina, tobramicina, netilmicina, colistina, anfotericina B, piperacilina, furosemida.

As co-morbilidades bem como o destino final de cada um deles (alta hospitalar ou falecimento) também foram recolhidos para cada doente.

No caso dos doentes sujeitos ao *switch* de vancomicina IV para linezolida IV também se obtiveram as informações referentes ao tratamento com linezolida, no que diz respeito ao início, posologia e tempo de tratamento, de forma a permitir a análise posterior dos resultados.

3.3. Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica

O protocolo de MFC que permite fazer o acompanhamento farmacocinético da vancomicina no CHUC envolve os Serviços Clínicos, o Serviço de Patologia Clínica e os Serviços Farmacêuticos. Na prática clínica, mediante a aplicação do protocolo de colheitas, o médico faz o pedido de monitorização (por sua iniciativa ou perante um pedido do farmacêutico), o enfermeiro colhe a amostra, seguidamente o laboratório realiza a determinação sérica e finalmente o farmacêutico procede à avaliação do resultado e propõe o ajuste posológico, comunicando-o ao médico, de modo a que este prescreva a possível alteração no regime posológico. Esta aplicação do protocolo de MFC é feita a todos os doentes com prescrição de vancomicina.

Realça-se que a decisão de monitorização terapêutica cabe aos médicos; no entanto, os Serviços Farmacêuticos são os responsáveis pelo protocolo utilizado relativamente aos tempos de amostragem a cumprir.

Os regimes terapêuticos iniciais foram da inteira responsabilidade dos médicos do Serviço em causa, segundo os esquemas posológicos padronizados na literatura actual, com os reajustes posológicos *a posteriori* a serem efectuados de acordo com as necessidades dos doentes, face aos resultados das concentrações séricas obtidas após atingido o estado de equilíbrio, sendo essa proposta de alteração do regime posológico e a calendarização de novo doseamento efectuadas pelos Serviços Farmacêuticos. As colheitas das amostras para quantificar a vancomicina no plasma (pico: 1h após o término da infusão ou da injeção IV; vale: 30 minutos antes da toma) devem ser efectuadas após se ter alcançado o estado de

equilíbrio estacionário (3ª toma), assegurando assim que as concentrações séricas constituem um índice válido para os fármacos no local de acção e, conseqüentemente, de eficácia do tratamento.

Com estes valores e recorrendo a um método de regressão não-linear, mediante o modelo monocompartimental, o farmacêutico da unidade de MFC fez uma estimativa individual dos parâmetros farmacocinéticos, estabelecendo posteriormente o regime posológico adequado para que sejam alcançadas concentrações séricas situadas dentro da margem terapêutica, informando de seguida o médico prescritor da nova proposta (Tabela MMI).

Tabela MMI – Margens terapêuticas consideradas no protocolo de MFC da vancomicina nos HUC.

Multidose	Perfusão contínua
Pico: 35-65 µg/mL Vale: 12-20 µg/mL	Concentração média: 23-27 µg/mL

Para o presente estudo apenas se usaram as informações apresentadas na base de dados do hospital, onde constavam os resultados da monitorização, as propostas efectuadas e os novos doseamentos a efectuar.

3.4. Considerações éticas

A aprovação para a realização deste estudo foi dada pela Comissão de Ética da Universidade de Coimbra.

O carácter retrospectivo, aliado à ausência de contacto directo com os doentes, como foi o caso de consulta de processos clínicos, determinou a dispensabilidade do “Consentimento Informado”. Cada doente em estudo foi identificado por um número específico que lhe foi atribuído de forma a manter a confidencialidade. A privacidade de cada participante foi mantida através da recolha e do estudo da informação realizada segundo as normas da confidencialidade.

Apenas os investigadores deste estudo tiveram acesso à informação dos participantes do estudo e toda a informação recolhida foi armazenada apropriadamente.

3.5. Análise da informação recolhida

Após a recolha de toda a informação relativa aos doentes em estudo procedeu-se à avaliação da informação recolhida para determinação dos *outcomes* clínicos.

Assim, após uma análise geral de toda a informação obtida inicialmente que caracteriza a população deste trabalho em termos demográficos, clínicos e farmacológicos, passou-se à avaliação dos dados que correspondem aos *outcomes* possíveis de obter e que são essenciais para a análise dos resultados tendo em vista a verificação da hipótese em estudo: avaliar o impacto da MFC nos doentes a fazer vancomicina.

3.5.1. Selecção dos indicadores

A resposta clínica ao tratamento com vancomicina foi avaliada recorrendo a diversos indicadores referidos na literatura (IWAMOTO, KAGAWA & KOIMA, 2003; YE, TANG & ZHAI, 2013; CARDILE *et al*, 2015). Este conjunto de indicadores levou à constituição de uma tabela em *Excel*, onde foi compilada a seguinte informação referente a cada doente e ao seu tratamento:

1. Número de tomas e número de dias até se atingir $AUC > 450$ e número de dias em que $AUC > 450$: segundo as boas práticas de MFC de vancomicina, a AUC é um dos indicadores PK/PD de eficácia do tratamento. Para isso, ela deve estar acima de 450 para garantir a eficácia do tratamento e diminuir o desenvolvimento de resistências (HOLMES *et al.*, 2013) Sendo assim, é importante saber quanto tempo o doente demorou a atingir o valor ideal e quanto tempo assim permaneceu, pois são bons indicadores para sabermos se a posologia está bem ajustada e garante o sucesso da terapêutica.
2. Número tomas até dosear a primeira vez: este indicador permite-nos identificar se houve ou não atrasos relativamente ao doseamento e monitorização do tratamento com vancomicina logo após a instituição da terapêutica com doses padronizadas, podendo verificar se foi cumprido o protocolo (doseamento à terceira toma).
3. Número de dias de internamento e número de dias de tratamento com vancomicina: estas variáveis são úteis para podermos comparar os diferentes doentes, procurando identificar os que tiveram tratamentos mais prolongados com vancomicina. Estes dois pontos

são cruciais para podermos avaliar a influência da monitorização terapêutica nos seus resultados e se tal influencia o *switch* para outro antimicrobiano ou a resolução da infecção.

4. Número de dias até se atingir a estabilidade clínica: a estabilidade clínica foi avaliada verificando os valores de quatro parâmetros vitais – frequência cardíaca, saturação de oxigénio, pressão arterial e temperatura corporal. O tempo para atingir a estabilidade clínica foi definido como tempo necessário para o regresso destes sinais vitais aos valores basais normais: frequência cardíaca <100 batimentos/min, saturação de oxigénio >90%, pressão arterial ≤120/80 mmHg e temperatura <37,2 °C. A estabilidade era assumida quando estes valores atingiam no seu conjunto os valores de referência (CARDILE *et al.*, 2015).

5. PCR inicial e final: a proteína C reactiva, também conhecida por PCR, é uma proteína produzida no fígado cuja concentração sanguínea se eleva radicalmente tanto quando há um processo inflamatório em curso como em qualquer infecção relevante no organismo, principalmente aquelas de origem bacteriana. Como tal, a PCR é utilizada para ajudar no diagnóstico e para acompanhar a eficácia do tratamento, pois o valor desta começa a descer à medida que a terapêutica vai tendo efeito. Os valores de PCR normais devem estar abaixo de 0,5 mg/dL (MITAKA, 2005).

6. Creatininémia inicial e final: quando a capacidade de filtração dos rins fica afectada, as concentrações de creatinina no sangue tendem a elevar-se. Se o doente apresenta um aumento dos níveis de creatinina sanguínea é um forte sinal de que o seu processo de eliminação renal está comprometido. O conhecimento das concentrações séricas de creatinina é importante para detectar insuficiência renal, mesmo em fases precoces. Essa insuficiência renal pode ser consequência da nefrotoxicidade causada por alguns fármacos, como pode ser o caso da vancomicina. Os níveis normais da creatininémia variam entre 0,6 a 1,3 mg/dL. Porém, esses valores não são absolutos e devem ser interpretados segundo a fisiologia de cada doente. Este parâmetro foi tido em consideração para ser possível observar se ocorreu nefrotoxicidade provocada pelo tratamento com vancomicina e se as falhas ou ausência de monitorização terapêutica podem de alguma forma ter influência nesta situação.

7. Número de dias até atingir valores de leucócitos normais: o hemograma é uma das análises de sangue mais úteis e mais solicitadas na prática médica. O hemograma serve para fazer o diagnóstico correcto e o acompanhamento da evolução de doenças como é o caso

de infecções bacterianas, daí o nosso interesse em alguns dos seus valores para o presente estudo. Os valores de referência de leucócitos totais situam-se entre 4 500 a 11 000/mm³ (DGES, 2015); alterações significativas nos valores destes podem indicar infecção.

8. Dose inicial nas primeiras 24h, número de ajustes dose/intervalo e número de picos e vales: estes dados foram também seleccionados, separadamente, para que seja possível observar se, ao longo do tratamento, houve alterações da posologia relativamente à primeira dose (aumento da dose, diminuição da dose). Com estes valores é possível comparar a população em estudo, verificar a dose com que começaram o tratamento, se houve ou não monitorização do fármaco e falhas na mesma.

9. Número de falhas de ajuste e número de falhas de doseamento: estas duas variáveis complementam-se com as referidas anteriormente e são cruciais para este estudo, pois permitir-nos-ão verificar se as falhas na monitorização têm influência na estabilidade clínica bem como no resultado final do doente.

10. Dose total de vancomicina: esta variável dá-nos a oportunidade de observar a que quantidades de vancomicina cada doente esteve sujeito e se isso pode ter sido influenciado de alguma forma pela monitorização terapêutica.

11. Número de dias de internamento / tratamento / dose total de linezolid: relativamente aos doentes que estiveram sujeitos ao *switch* para linezolid é também importante ter conhecimento destes pontos para podermos comparar com os mesmos dados relativos à vancomicina e verificar até que ponto a falha do tratamento com vancomicina teve a capacidade de influenciar a resolução da infecção e a transição para outro antimicrobiano.

12. Resultado final: o resultado final de cada doente é um indicativo do sucesso ou do fracasso do tratamento com a vancomicina. Se os doentes tiveram alta é sinónimo do sucesso do tratamento com vancomicina. Já a troca para outro antibiótico ou mesmo o falecimento do doente quererão dizer que o tratamento com vancomicina não foi bem-sucedido. Cabe-nos a nós, posteriormente, relacionar e averiguar se erros na monitorização terapêutica ou a ausência desta foram a causa de tais desfechos.

3.5.2. Escolha dos *outcomes* clínicos

Para a verificação da eficácia do tratamento com vancomicina e com base nos indicadores anteriores foram escolhidos os seguintes *outcomes* clínicos:

- Número de dias de internamento;
- Número de dias de tratamento;
- Número de dias necessários para atingir a estabilidade clínica;
- Número de dias necessários para atingir os valores normais de leucócitos (*White Blood Cells*);
- Resultado final.

3.5.3. Grupos em estudo

Da análise da primeira base de dados onde consta uma população pertencente a diferentes faixas etárias, com diferentes motivos de internamento, diferentes diagnósticos e bactérias associadas e tendo ainda em consideração as co-morbilidades, foi possível fazer a caracterização inicial da amostra obtida.

Esta análise levou-nos à percepção da existência de doentes que cumprem integralmente o protocolo de MFC e os que não cumprem. Sendo que dentro destes temos dois tipos de situações: os que apresentam atrasos ou falhas nos tempos de amostragem e de acerto posológico e os que nunca chegam a dosear. Ficando assim a amostra constituída por três grupos diferentes em estudo, que se distinguem de acordo com o grau de cumprimento do protocolo de MFC da vancomicina.

- Grupo Estudo I:

Todos os doentes fizeram o tratamento com vancomicina IV segundo o protocolo de monitorização deste fármaco seguido pelo hospital. Estes doentes não apresentam atrasos no número de tomas para o 1º doseamento ou em relação aos propostos posteriormente, nem em relação à aceitação das propostas de ajuste posológico após tratamento cinético dos doseamentos. Este grupo é constituído por 60 doentes.

- Grupo Estudo 2:

Neste grupo estão incluídos doentes que apesar de terem seguido o protocolo de monitorização da vancomicina, apresentaram algum tipo de atraso relativamente ao protocolo e às ordens farmacêuticas. No total correspondem a 58 doentes que foram incluídos neste grupo.

- Grupo Estudo 3:

Conjunto de indivíduos que fizeram tratamento com vancomicina, mas com ausência de qualquer doseamento durante todo tratamento. Durante o período de estudo foram incluídos neste grupo 59 doentes.

Estes grupos têm em comum o facto de nos três ter ocorrido intervenção farmacêutica, embora nem sempre aceite prontamente, uma vez que em dois deles as sugestões não foram cumpridas ou não foram efectuadas da forma mais correcta (Figura MM4).

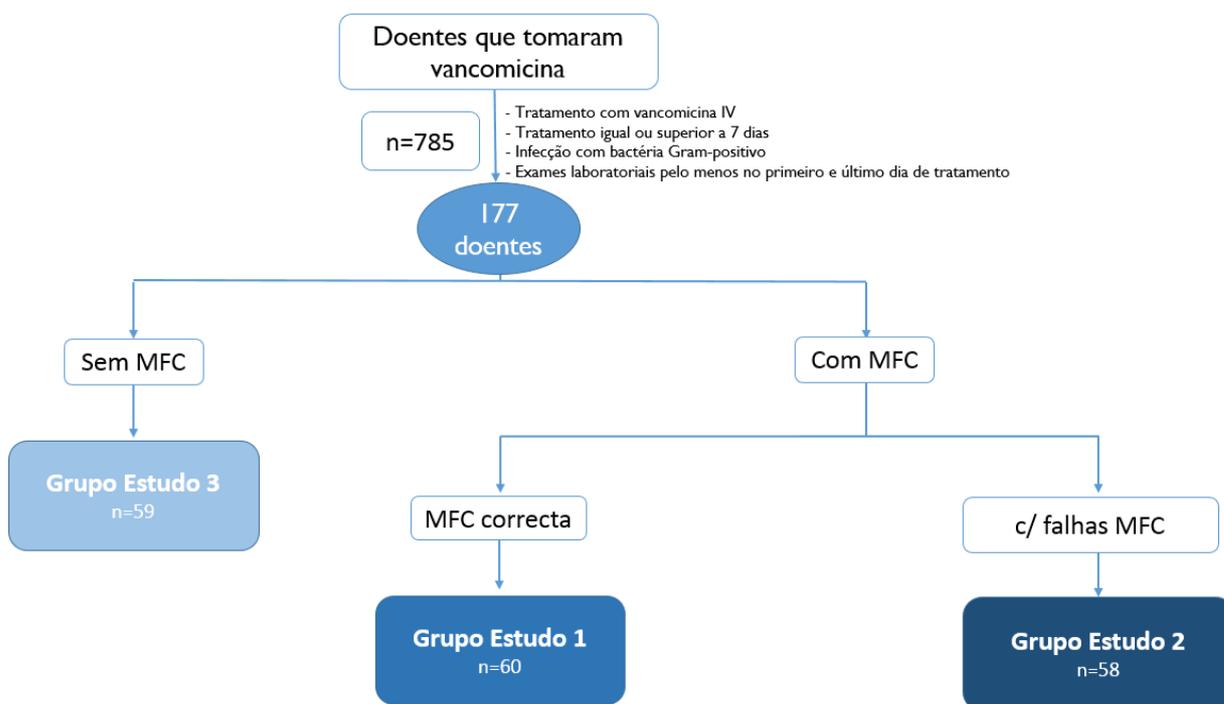


Figura MM4 – Fluxograma dos doentes no estudo.

3.6. Análise estatística

No tratamento estatístico dos dados obtidos e recolhidos foram utilizados o Microsoft Office Excel 2010 e o *Statistical Package for the Social Science* versão 20 (SPSS). Todos os dados recolhidos foram inseridos numa base de dados em Microsoft Office Excel 2010 e organizados por doente.

Recorrendo ao SPSS foi possível caracterizar a amostra através da aplicação do teorema do limite central, obtendo a média, medidas de localização relativa para obter valores máximos (Max) e mínimos (Min), medidas de dispersão de modo a obter o desvio-padrão (DP).

Independentemente da fase de análise considerada, sempre que se provou ser oportuno e apropriado, procedeu-se à implementação de ferramentas estatísticas (teste de independência do χ^2 , *t-Student*, ANOVA) para avaliação dos resultados obtidos, tendo sido adoptado um nível de significância de $p < 0,05$ para a existência de diferença entre grupos.

IV. Resultados

4.1. Caracterização da amostra em estudo

Neste estudo, como já foi referido, após a aplicação dos critérios de selecção à população de 785 doentes que durante o período de 2014-2015 fizeram Monitorização Farmacocinética Clínica de vancomicina no pólo Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, foram incluídos 177 indivíduos cujas características demográficas e clínicas apresentadas se encontram descritas na Tabela R1. Estes doentes apresentam no seu conjunto uma média de idades de $65,9 \pm 16,8$ anos, num intervalo compreendido entre os 19 e os 99 anos de idade (Figura R1).

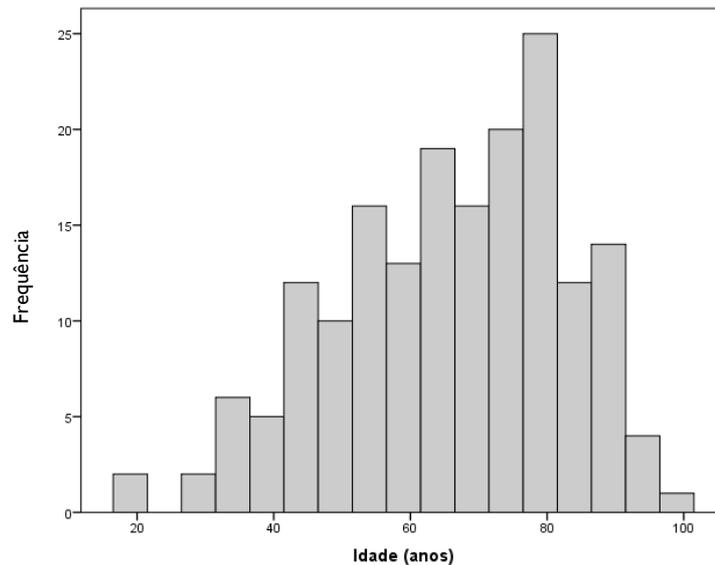


Figura R1 – Distribuição dos doentes por idade.

No que respeita à distribuição por sexos, o estudo apresenta 74 mulheres e 103 homens. Os doentes do sexo feminino apresentam uma média de idades de $65,3 \pm 18,6$ anos, num intervalo de 21 a 94 anos de idade; os doentes do sexo masculino têm entre os 19 e os 99 anos, numa média de idades de $66,3 \pm 15,4$ anos (Figura R2).

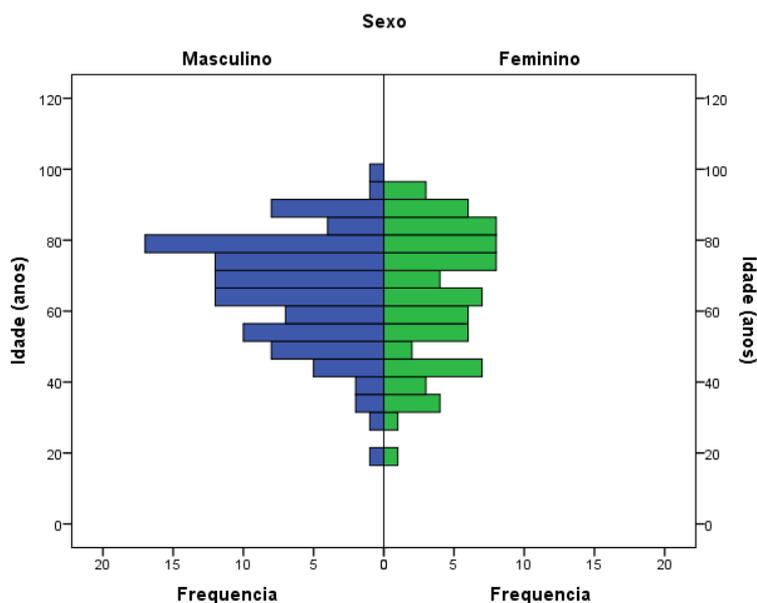


Figura R2 – Distribuição da população por idade e por sexo.

Relativamente à proveniência dos doentes a fazer vancomicina incluídos no estudo, verificou-se tratar-se de indivíduos internados nos diferentes serviços clínicos do pólo HUC. Segundo os dados recolhidos foi possível observar que se dividiam, em percentagens idênticas, entre os serviços cirúrgicos e os médicos, com uma pequena percentagem da Unidade de Cuidados Intensivos (Figura R3).

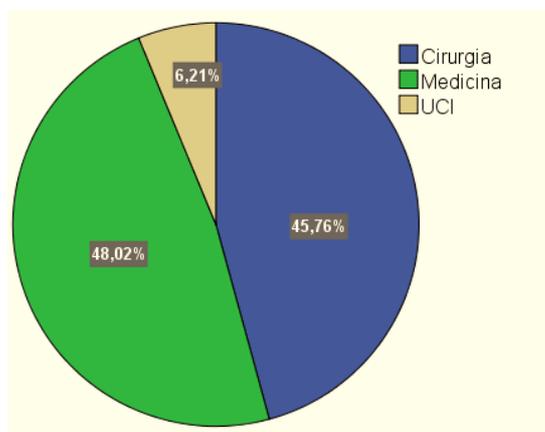


Figura R3 – Distribuição dos doentes pelo local de internamento.

A partir dos processos clínicos informatizados foi possível aceder a informações sobre a causa de internamento bem como o diagnóstico atribuído. Relativamente à identificação microbiológica verificou-se que os todos doentes a fazer vancomicina apresentam infecções causadas por bactérias de Gram-positivo. Como se pode observar pela Figura R4, as principais causas que levaram à prescrição da vancomicina foram a pneumonia (32,8%), infecções da pele e tecido subcutâneo (19,8%) e bacteriémia (18,1%).

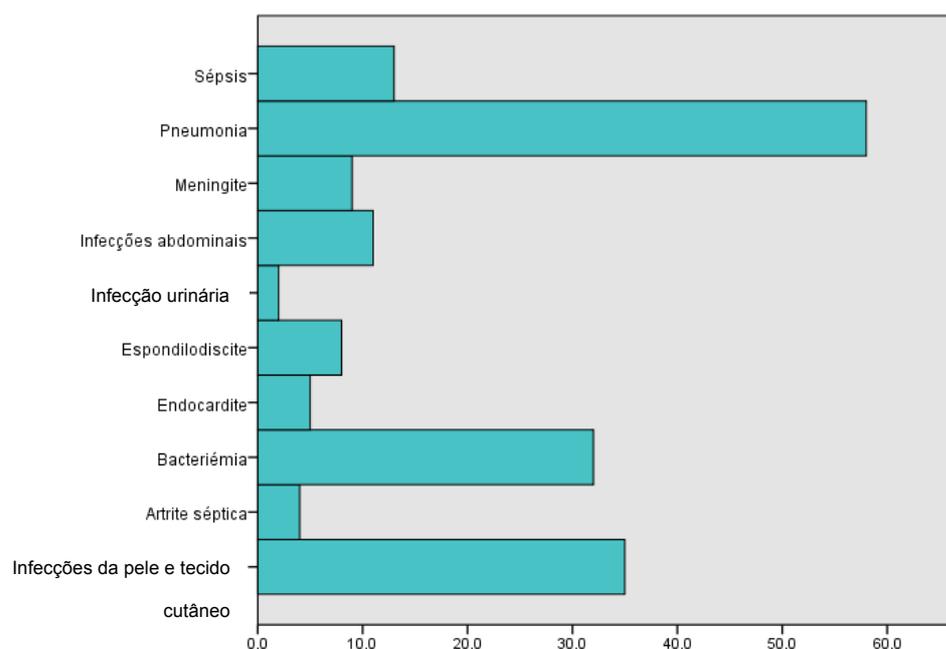


Figura R4 – Distribuição dos doentes por diagnóstico.

Tabela RI – Estatística descritiva dos 177 doentes.

	Média	Desvio-padrão
Creatininemia inicial (mg/dL)	0,86	0,62
Creatininemia final (mg/dL)	1,01	0,96
PCR inicial (mg/dL)	11,31	8,99
PCR final (mg/dL)	9,16	16,48
Dose inicial (mg/kg/dia)	2,23	0,59
Nº dias até atingir AUC>450	5,48	4,05
Nº tomas até dosear 1ª vez	11,51	13,02
Nº falhas MFC	11,05	14,34
Dias de tratamento	18,38	14,01
Dias de internamento	29,58	19,95
Dias até atingir estabilidade clínica	7,38	7,53
Dias até atingir leucócitos normais	7,36	6,46
Alta hospitalar (%)	78,00	4,20

4.2. Caracterização da população em relação ao Protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica

Uma vez que uma hipótese em estudo é a relação entre o doseamento tardio da vancomicina e o seu impacto na segurança e eficácia dos seus esquemas posológicos utilizados, foram escolhidos indicadores que permitam avaliar o impacto da monitorização farmacocinética clínica (MFC) nos *outcomes* clínicos dos doentes.

Os doentes com prescrição de vancomicina apresentam duas situações possíveis quanto à MFC: cumprem ou não o protocolo de MFC instituído no CHUC para este antibiótico. Foi instituído como primeiro ponto a observar no cumprimento deste protocolo o número de tomas até ao primeiro doseamento. Em mais de metade da amostra em estudo não foi cumprido o protocolo da vancomicina relativamente ao primeiro doseamento, tal como se pode observar na Figura R5.

A Figura R6 indica o número de doentes em que ocorrem falhas no cumprimento do protocolo proposto pelos Serviços Farmacêuticos ao longo do tratamento, em que se verifica um número superior de doentes em que a monitorização não é cumprida completamente.

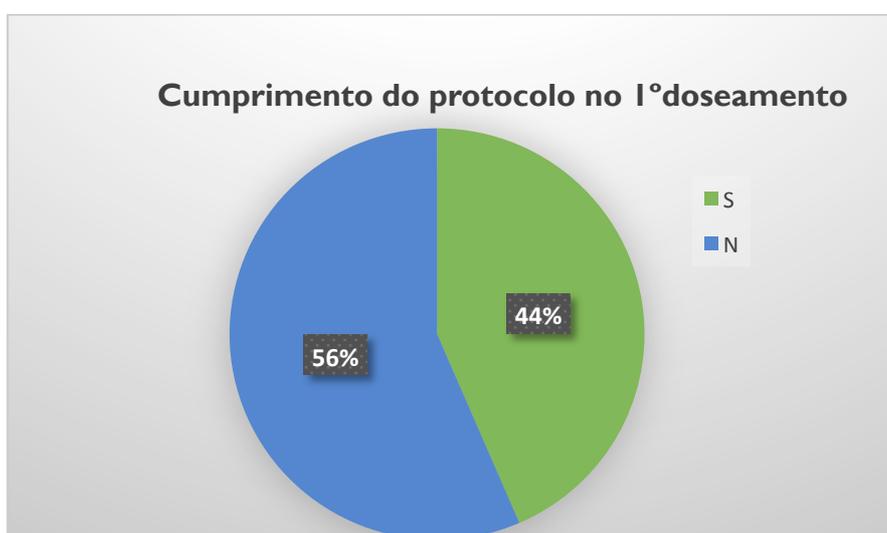


Figura R5 – Distribuição de doentes mediante o cumprimento ou não do protocolo de MFC relativamente ao 1º doseamento.

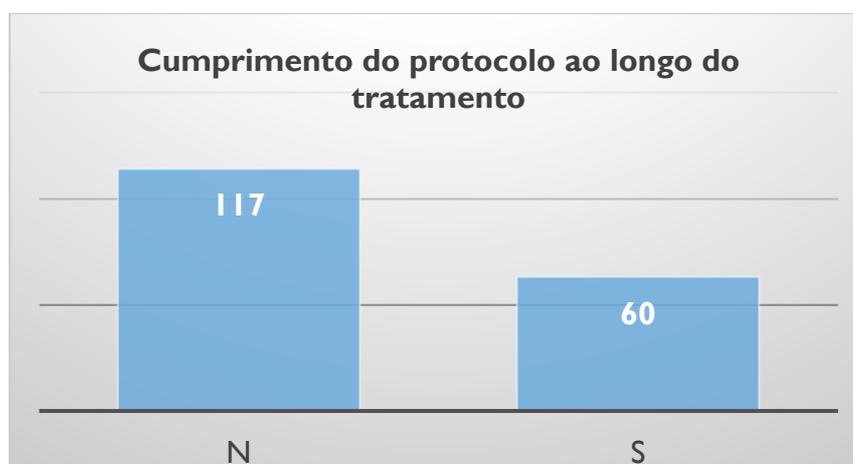


Figura R6 – Distribuição de doentes mediante o cumprimento (S) ou não cumprimento (N) do protocolo ao longo do tratamento.

Um outro facto que se observa nesta população é o *switch* para linezolida de uma parte dos doentes. Tentou-se perceber se a troca de terapêutica antimicrobiana, nomeadamente de vancomicina para linezolida, está ou não relacionada com o facto de cumprir ou não o protocolo de MFC (Tabela R2). De facto constata-se que, segundo o teste do Qui-quadrado ($p < 0,001$), há uma diferença estatisticamente significativa que revela uma tendência central, ou seja, os doentes que fizeram *switch* para linezolida foram essencialmente aqueles que não cumpriram o protocolo da vancomicina.

Tabela R2 – Comparação dos doentes que fizeram *switch* para linezolida e os que não fizeram tendo em consideração se cumpriram MFC.

		Cumprimento do protocolo		Total
		Não	Sim	
Switch a linezolida	Não	59	60	119
	Sim	58	0	58
Total		117	63	177

4.2.1. Caracterização dos grupos segundo Monitorização Farmacocinética Clínica

Face aos primeiros resultados obtidos foi possível verificar que, para além de estarmos perante os que cumprem ou não o protocolo de MFC, temos dentro dos que não cumprem duas situações distintas. Os que fizeram em algum momento doseamento de vancomicina, apesar de não cumprirem o protocolo, e os que nunca chegaram a dosear.

Assim, passamos a analisar um grupo que cumpriu sempre o protocolo (G1) com 60 doentes, outro que não cumprindo sempre esteve sujeito a MFC (G2) com 58 doentes e com 50 doentes os que nunca estiveram sujeitos a MFC (G3). Na Tabela R3 é possível observar as características demográficas e clínicas de cada um destes grupos.

Tabela R3 – Características dos doentes do estudo que cumpriram integralmente o protocolo, os que tiveram falhas de MFC e os que nunca dosearam.

		S		N
		c/MFC (G1)	c/MFC (G2)	s/MFC (G3)
Número de doentes		60	58	59
Idade (anos)		69,4±18,5	63,2±14,7	64,9±16,4
Sexo (M/F)	Masculino	31	37	35
	Feminino	29	21	24
Serviço	Cirurgia	30	24	27
	Medicina	30	26	29
	UCI		8	3
Diagnóstico	Artrite séptica	3	1	0
	Bacteriémia	9	11	12
	Endocardite	2	0	2
	Espondilodiscite	2	2	4
	Infecção urinária	2	0	0
	Infecções abdominais	3	8	0
	Infecções da pele e tecido sc	12	10	13
	Meningite	4	0	5
	Pneumonia	22	18	18
	Sépsis	3	7	3
Bactéria	<i>Enterococcus</i>	9	14	4
	<i>Staphylococcus</i>	35	29	24
	<i>Streptococcus</i>	1	3	1
	Terapêutica empírica	15	12	30
Co-morbilidades	Anemia	2	0	1
	Cancro	7	6	7
	Colesterol	11	3	10
	Diabetes	21	3	24
	HTA	25	8	37
	ICC	0	0	2
	Imuno-comprometidos	22	2	4
Medicação concomitante	Amicacina	6	7	1
	Anfotericina B	0	1	3
	Colistina	4	2	2
	Furosemida	39	13	28
	Gentamicina	5	0	4
	Netilmicina	0	0	1
	Piperacilina	14	0	15
Dose inicial (mg/kg/dia)		2,3±0,6	2,2±0,5	2,3±0,6
Nº tomas até dosear a primeira vez		3,0±0,0	6,7±3,9	NA
Nº dias para AUC>450		5,3±3,6	5,7±4,5	NA
Nº de picos e vales		3,6±2,1	3,1±1,7	NA
Nº de falhas MFC		0	8,4±8,7	24,9±14,9
Dose total (mg)		26,8±23,7	28,2±25,6	24,3±14,6
PCR (mg/dL)	Inicial	13,3±8,4	13,9±9,4	12,7±9,9
	Final	3,7±4,2	16,5±26,2	6,7±7,3
Creatinina (mg/dL)	Inicial	0,9±0,4	0,8±0,4	1±0,9
	Final	0,8±0,4	1,1±0,9	1,1±1,3
Nº dias até atingir leucócitos normais		5,4±5,9	9,4±6,4	7,3±6,5
Nº dias atingir estabilidade clínica		5,2±4,7	9,4±8,9	8,1±7,8
Nº dias internamento		23,9±14,7	44,7±23,8	20,4±9,5
Nº dias tratamento		15,0±12,5	26,7±16,9	13,7±7,4
Destino final	Alta	54	44	40
	Falecimento	6	14	19

4.2.1.1 Caracterização demográfica dos grupos

A distribuição dos doentes por sexo nos três grupos é relativamente homogênea observando-se um predomínio masculino, com uma percentagem de 51,7%, 63,8% e 59,3%, correspondendo, respectivamente, ao Grupo 1, 2 e 3.

Relativamente às idades, no Grupo 1 os elementos femininos apresentam uma média de $66,6 \pm 21,5$ anos, enquanto os masculinos uma média de $72,1 \pm 14,4$ anos. Já o Grupo 2 apresenta uma média de $59,2 \pm 15,3$ e $65,5 \pm 13,6$ anos, respectivamente. Quanto ao Grupo 3, a média de idades feminina é de $69,0 \pm 27,1$ anos e a masculina de $62,1 \pm 16,4$ anos (Figura R7).

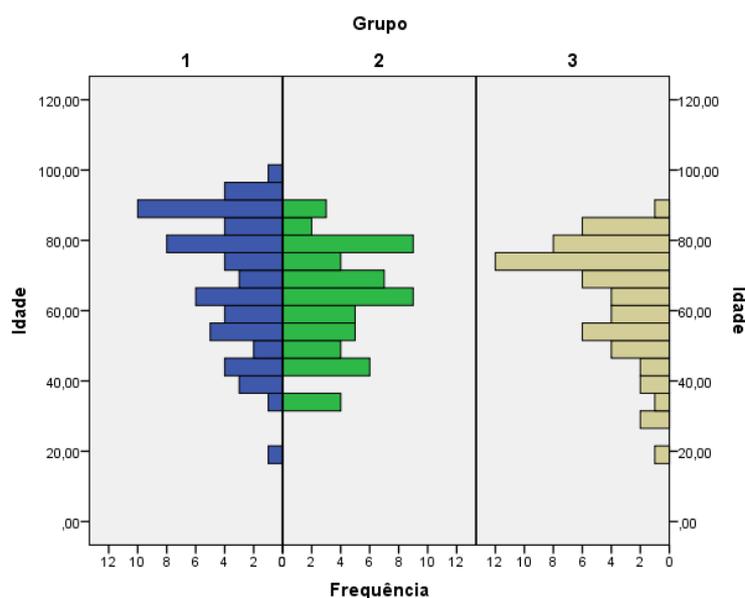


Figura R7 – Média de idades dos doentes nos 3 grupos em estudo.

4.2.1.2 Caracterização clínica dos grupos

A bactéria predominante nos três grupos é o *Staphylococcus*. Contudo, a terapêutica empírica é uma prática muito recorrente, e o Grupo 3 destaca-se nesse ponto com 60% das situações em que não houve identificação do microrganismo.

Apesar da divisão da população em 3 grupos distintos, pode-se observar que as principais causas de prescrição da vancomicina para cada um deles se mantêm relativamente ao observado na população total. Ou seja, não há diferenças entre os três grupos quanto aos principais tipos de infecção apresentados: pneumonia, infecções da pele e tecido subcutâneo e bacteriemia (Figura R8).

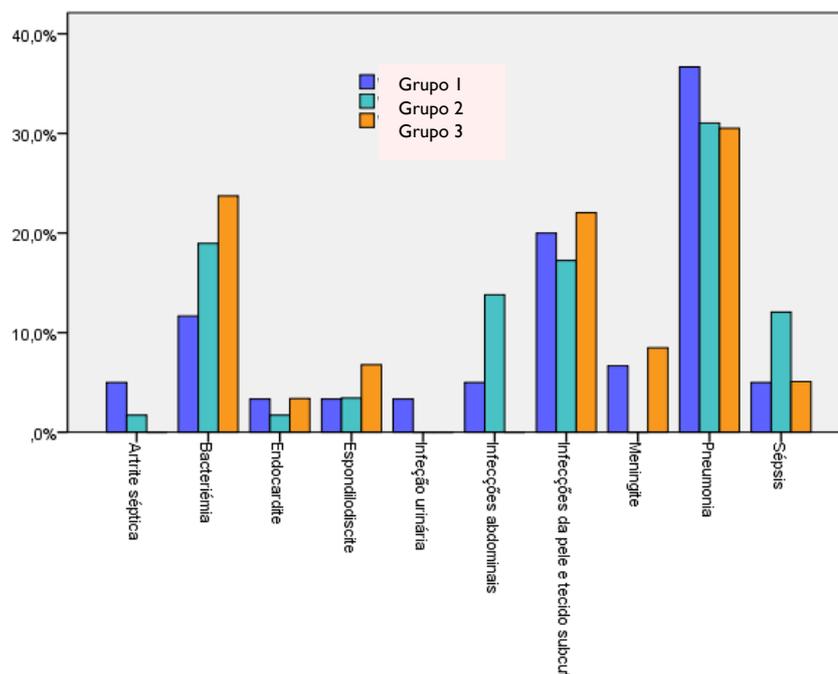


Figura R8 – Diagnósticos apresentados por cada um dos 3 grupos em estudo.

Face ao interesse dos valores da PCR (proteína C reactiva) enquanto indicador não específico da presença de infecção, foram recolhidos estes valores no início e no fim do tratamento, para acompanhar resposta ao esquema instituído. Da análise dos dados é possível verificar que o grupo onde ocorreu o cumprimento de protocolo de MFC (Grupo 1) é o que apresenta a descida mais significativa dos valores de PCR, com o grupo onde ocorreram falhas de MFC (Grupo 2) a apresentar mesmo um aumento nos valores de PCR (Figura R9).

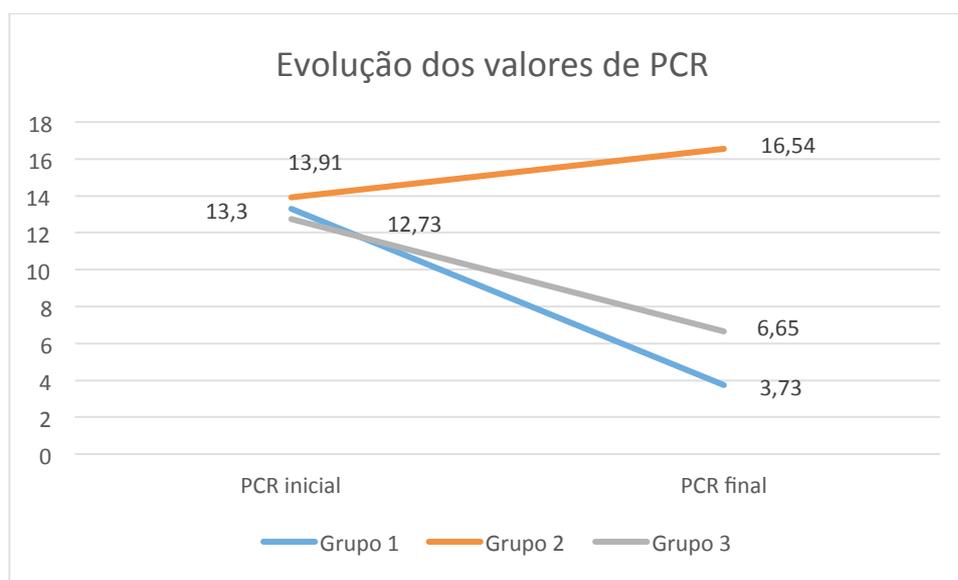


Figura R9 – Avaliação da evolução dos valores de PCR no início e fim do tratamento.

A creatinina foi tido em consideração para avaliar se função renal inicial e final dos doentes sujeitos a tratamentos com vancomicina e se as falhas ou ausência de monitorização terapêutica levam a diferenças entre os grupos. Como nos é possível observar na Figura R10, o Grupo 1 destaca-se por uma descida, mesmo que mínima, nos valores de creatinina, em comparação com os outros dois grupos que apresentam ligeiros aumentos.

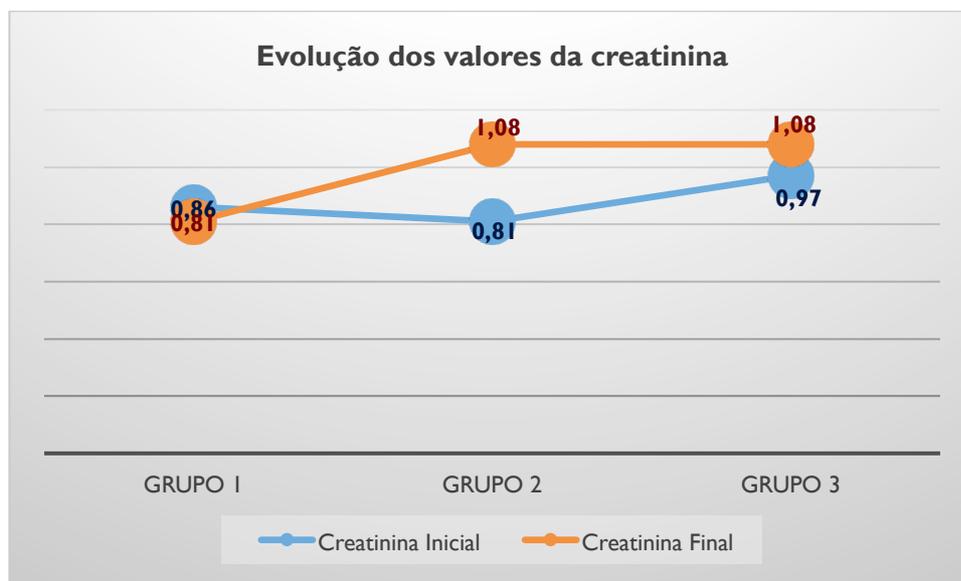


Figura R10 – Comparação da evolução dos valores de creatinina ao longo do tratamento.

4.2.1.3 Caracterização do protocolo de Monitorização Farmacocinética Clínica nos diferentes grupos

A dose inicial administrada aos doentes nas primeiras 24 h é semelhante nos três grupos do estudo. Relativamente à dose total de vancomicina, as médias dos três grupos também não diferem significativamente, sendo o Grupo 3 a apresentar o valor mais baixo e o Grupo 2 a apresentar o valor total de vancomicina mais elevado (Tabela R2).

Analisando a demora para se efectuar o primeiro doseamento em cada grupo, verificamos que no Grupo 1 se cumpre o protocolo e o doseamento à terceira toma como esperado. Enquanto o Grupo 2 demonstrou não ser tão preciso no que toca a cumprir a MFC, mostrando uma média de $6,7 \pm 3,9$ tomas até ser efectuado o primeiro doseamento. Já o Grupo 3 nunca chegou a dosear.

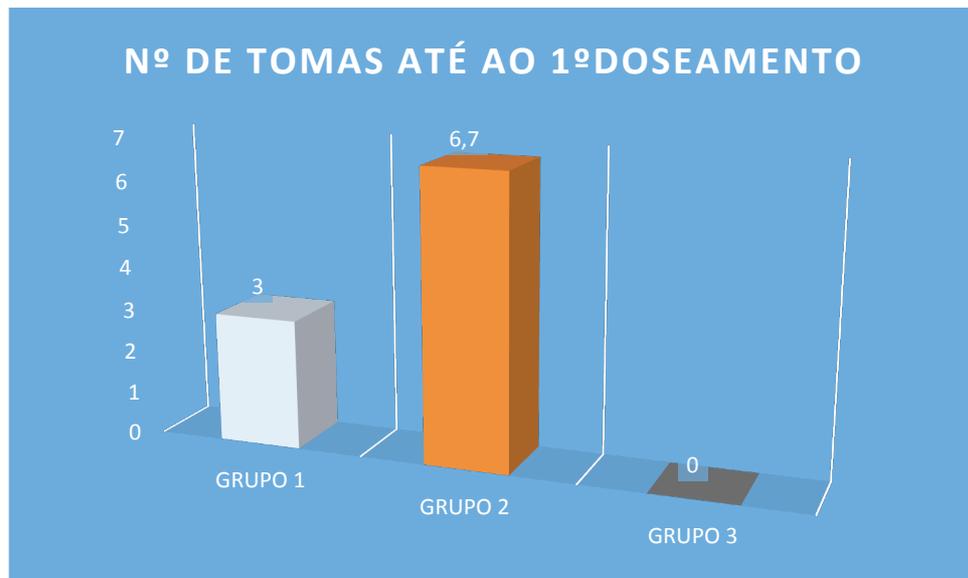


Figura R11 – Número de tomas efectuadas até ser realizado o primeiro doseamento nos grupos do estudo.

Outro parâmetro importante a considerar na utilização da MFC da vancomicina é a AUC. Isto porque se trata de um indicador PK/PD de eficácia dos esquemas posológicos utilizados, face às resistências hoje encontradas nas infecções hospitalares. Sabe-se que quanto mais rapidamente se atingir um valor de $AUC > 450$, mais eficiente será o esquema posológico utilizado para bactérias consideradas sensíveis. No nosso estudo como é possível ver na Tabela R2, este cálculo só é passível de ser feito nos doentes que fizeram doseamento de vancomicina (Grupo 1 e 2). Verifica-se que não há diferenças estatisticamente significativas entre eles quanto ao número de dias que demoraram a atingir uma $AUC > 450$.

Relativamente ao cumprimento do protocolo de MFC da vancomicina ao longo do tratamento no total da amostra, no que diz respeito à execução atempada de novos doseamentos e/ou prescrição de novos esquemas posológicos propostos, observou-se uma média de $11,1 \pm 14,3$ tomas em falha (Figura R12).

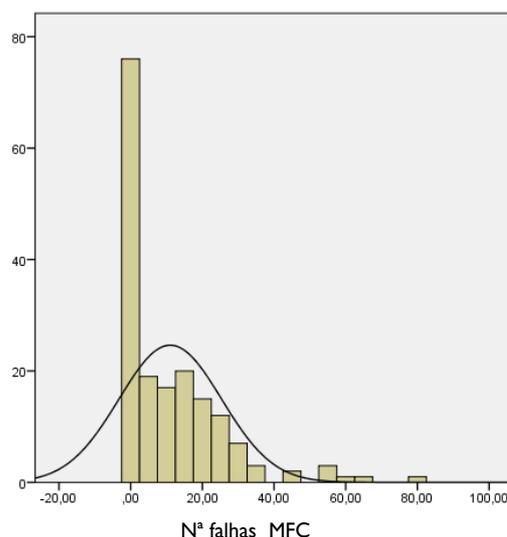


Figura R12 – Número de tomas em falha relativamente ao protocolo MFC da vancomicina ao longo do tratamento.

Comparando agora o número de tomas em falha do protocolo de MFC ao longo do tratamento com vancomicina, em cada um dos grupos em estudo, temos em destaque o Grupo 3 com uma média de $24,9 \pm 14,9$ tomas em atraso, contra $8,4 \pm 8,7$ tomas do Grupo 2 e de zero no Grupo 1 (Figura R13).

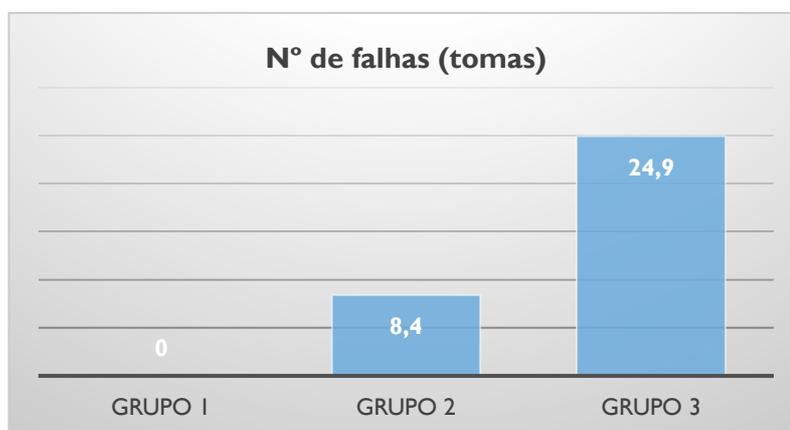


Figura R13 – Número de falhas (tomas) relativamente ao protocolo MFC da vancomicina ao longo do tratamento.

4.3. Avaliação dos *outcomes* clínicos

Definidos e caracterizados os três grupos de estudo, tentou-se perceber se apresentavam diferenças significativas entre si, relativamente aos *outcomes* clínicos definidos neste estudo. Assim, após aplicação do teste ANOVA aos 3 grupos em estudo obtiveram-se os resultados apresentados na Tabela R4.

Tabela R4 – Comparação dos *outcomes* nos 3 grupos de estudo.

	Comparação de grupos	Diferença média	Erro padrão	Significância	Intervalo de confiança a 95%	
					Limite inferior	Limite superior
Dias de tratamento	1-2	-11,7	2,4	0,000	-17,2	-6,1
	2-3	12,9	2,4	0,000	7,4	18,6
	1-3	1,3	2,3	0,840	-4,2	6,9
Dias de internamento	1-2	-20,8	3,1	0,000	-28,2	-13,5
	2-3	24,3	3,1	0,000	16,9	31,7
	1-3	3,5	3,1	0,500	-3,8	10,8
Dias para atingir estab. clínica	1-2	-4,3	1,4	0,005	-7,5	-1,1
	2-3	1,5	1,4	0,492	-1,7	4,8
	1-3	-2,8	1,3	0,104	-5,9	0,4
Dias para atingir valores normais de leucócitos	1-2	-4,1	1,2	0,002	-6,9	-1,3
	2-3	2,1	1,2	0,172	-0,65	4,8
	1-3	-1,9	1,2	0,208	-4,7	0,8
Mortalidade	1-2	-0,1	0,1	0,146	-0,3	0,1
	2-3	0,1	0,1	0,534	-0,3	0,1
	1-3	-0,2	0,1	0,009	-0,4	-0,1

O tempo de internamento e o tempo de tratamento foram dois *outcomes* de comparação entre os doentes. Segundo os dados recolhidos, os doentes ficaram internados, em média, $29,6 \pm 19,9$ dias, com tratamentos de $18,4 \pm 14,0$ dias, incluindo tratamentos apenas com vancomicina, como também tratamentos em que houve *switch* para outros antibióticos, mais especificamente para a linezolida (Figura R14).

Comparando os 3 grupos de estudo, podemos observar que o Grupo 2, relativo ao grupo de doentes que tendo feito doseamentos não cumpriram o protocolo de MFC, é o que apresenta maior tempo de internamento, bem como tratamentos de maior duração de antibioterapia. Os grupos de maior interesse para este estudo por terem feito doseamentos de vancomicina, o Grupo 1 e o Grupo 2, apresentam uma diferença estatisticamente significativa relativamente a este *outcome* (Tabela R4).

Relativamente à duração de tratamento, é possível realçar que também há diferença estatisticamente significativa entre o Grupo 1 e o Grupo 2, quer dizer que os doentes que cumpriram o protocolo da vancomicina tiveram uma média de dias de tratamento e internamento inferior aos que apresentaram falhas ao cumprimento do protocolo e posteriormente trocaram para linezolida (Tabela R4).

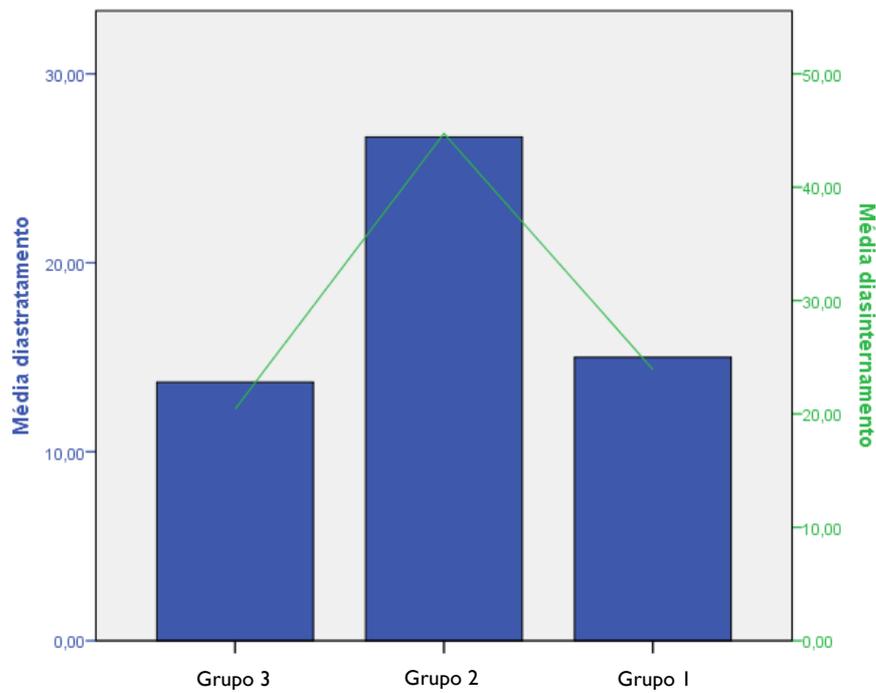


Figura R14 – Número de dias de tratamento e internamento dos 3 grupos de estudo.

A estabilidade clínica foi um dado recolhido para verificar a eficácia do tratamento ao longo do tempo. Para isso, recolheu-se o número de dias que cada doente do estudo demorou a atingir a estabilidade clínica, segundo a definição dada no capítulo de Material e Métodos, depois de iniciar o tratamento com vancomicina. Os resultados mostram-nos que cada doente demorou uma média de $7,4 \pm 7,5$ dias a atingir a estabilidade clínica (Figura R15 e Tabela R4).

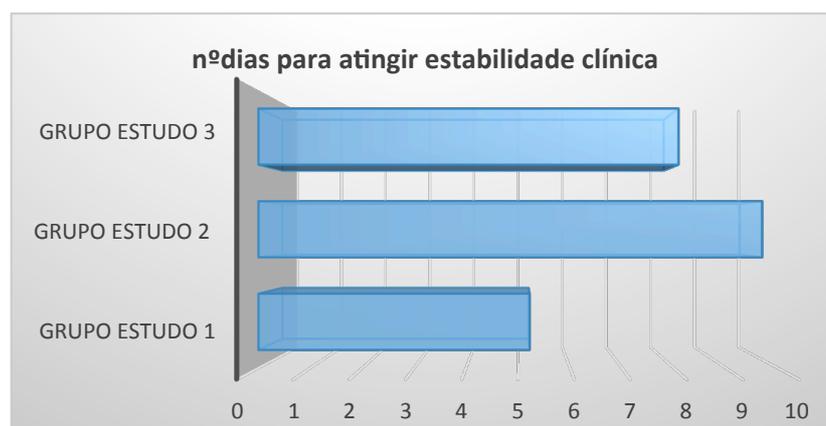


Figura R15 – Número de dias necessários para atingir a estabilidade clínica.

Comparando os três grupos em estudo, é-nos possível verificar que o grupo que atinge a estabilidade clínica mais rapidamente é o grupo de doentes onde o protocolo MFC de vancomicina é efectuado correctamente (Grupo I), sendo o grupo onde ocorreu a

interrupção do tratamento com vancomicina e *switch* para a linezolida o que apresenta o maior período de tempo em que cada doente demora a atingir a estabilidade clínica (Figura R16). Estas diferenças apresentam mesmo diferença estatisticamente significativa entre o Grupo 1 e 2, mas nenhum deles com o Grupo 3. Do que se depreende que entre os doentes que fizeram doseamentos, os que cumpriram o protocolo tiveram uma média de dias para atingir a estabilidade clínica inferior aos que não cumpriram a MFC da vancomicina.

A comparação do Grupo 1 e Grupo 2 relativamente ao número de dias necessários a atingir a normalidade dos valores de leucócitos mostra que há uma diferença significativa entre si, onde o Grupo 2 apresenta um período mais demorado para atingir os valores normais de leucócitos (Tabela R4).

O destino final de cada doente é um indicativo do sucesso ou do fracasso do tratamento com o antimicrobiano e, como tal, foi também uma informação colhida em relação a cada doente. Este indicador tornou-se útil para podermos comparar o sucesso/insucesso do tratamento nos 3 grupos de estudo. Os resultados comprovam-nos que o grupo onde foi realizado correctamente o protocolo MFC de vancomicina (Grupo 1) é o grupo que apresenta maior número de sobreviventes no final do tratamento com vancomicina (Figura R16). No entanto, dos resultados obtidos (Tabela R4) só há uma diferença estatisticamente significativa entre o Grupo 1 e o Grupo 3, ou seja, os doentes que fizeram o tratamento da vancomicina cumprindo MFC tiveram uma taxa de sobrevivência mais elevada do que os doentes que fizeram tratamento com o mesmo fármaco mas nunca foi efectuada MFC.

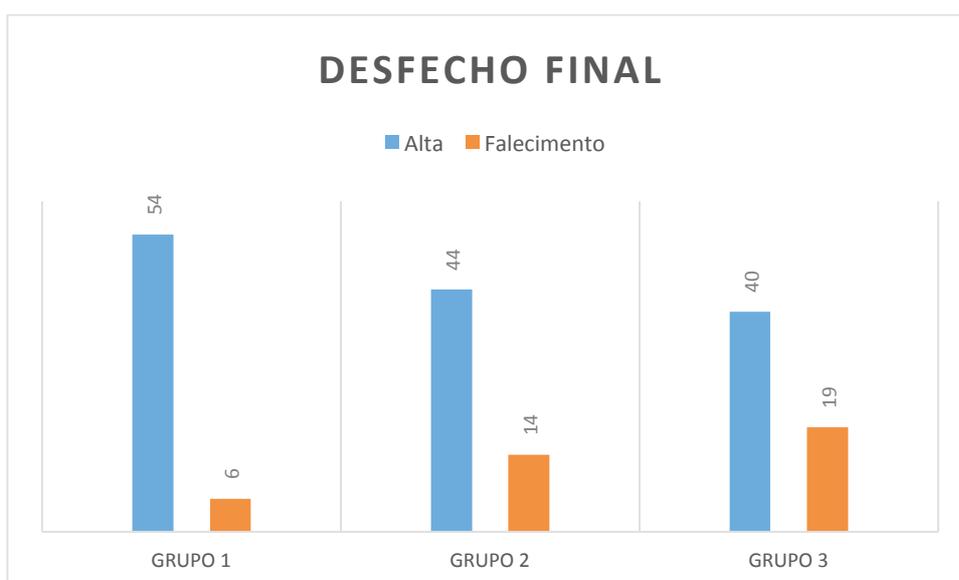


Figura R16 – Desfecho final de cada doente nos 3 grupos em estudo.

V. Discussão

Infecções causadas por agentes patogénicos como *S. aureus* e *Enterococcus spp.* tornaram-se cada vez mais comuns no ambiente hospitalar e a vancomicina é um dos principais antibióticos utilizados no seu tratamento. Entretanto, esta supremacia começou a sofrer abalos com o aparecimento das primeiras bactérias resistentes à vancomicina. Como resultado, as *guidelines* actuais têm defendido doses significativamente mais elevadas de vancomicina ou a utilização de alternativas antibióticas mais recentes (RYBAK *et al.*, 2009; MATSUMOTO *et al.*, 2013).

No entanto, atendendo à necessidade de preservar os grupos terapêuticos mais recentes das resistências antimicrobianas, ao seu custo mais elevado e ao menor domínio sobre os seus efeitos adversos, a optimização da terapêutica com vancomicina, recorrendo à MFC, torna-se num ponto crucial a considerar nos protocolos de antibioterapia dos hospitais.

A monitorização correcta da vancomicina é, assim, uma mais-valia, não só para reduzir a ocorrência de efeitos adversos como para atingir as concentrações necessárias à eficácia terapêutica desejada, nos tempos óptimos, aumentando o sucesso do tratamento e diminuindo assim a ocorrência de resistências ao fármaco e a necessidade de troca de antibiótico, aumento dos tempos de tratamento e de internamento.

Sendo a vancomicina um agente utilizado com muita frequência nos CHUC e sendo a resistência aos antimicrobianos um tema infelizmente cada vez mais presente nos dias de hoje, pareceu-nos pertinente fazer este estudo com o intuito de averiguar que impacto tem a aplicação de um protocolo de monitorização farmacocinética clínica nos doentes sujeitos a tratamento com vancomicina internados.

A recolha e compilação de informação relativa ao conjunto de doentes a incluir num trabalho deste género é um aspecto extremamente sensível, no sentido de se poderem vir a obter resultados fidedignos. O conjunto de informação obtido e disponível para análise contemplou, para além de uma meticulosa história farmacoterapêutica, elementos que permitiram uma adequada caracterização da condição fisiopatológica dos doentes face aos dados disponíveis.

Caracterização da amostra em estudo

A amostra é caracterizada por adultos já envelhecidos, com uma média de idades de $65,9 \pm 16,8$ anos, com uma maior percentagem do sexo masculino (58,18%) e distribuída pelos diversos serviços de medicina do CHUC.

Nos 177 doentes incluídos no estudo os diagnósticos são variados, mas com um predomínio das pneumonias (32,8%), infecções da pele e tecido cutâneo (19,8%) e bacteriémias (18,1%). A maioria dos doentes têm infecções causadas por bactérias de Gram-positivo, sendo as principais bactérias isoladas após culturas microbiológicas o *Staphylococcus* e o *Enterococcus* com sensibilidade à vancomicina. De facto, a vancomicina é a primeira linha no seu tratamento antimicrobiano, sobretudo nas infecções da pele e tecido cutâneo e bacteriémia (ROBERT E MOELLERING, 2006). Já para a pneumonias este pode ser, de facto, o antibiótico de escolha, mas desde que se garanta uma boa penetração pulmonar, o que necessita logo à partida de concentrações séricas mais elevadas (MONTRAVERS *et al.*, 2016). Contudo, em 32,2% das situações foi feita a prescrição de vancomicina como terapêutica empírica, tendo a utilização do tratamento antibiótico atingido uma média de cerca de 15 dias independentemente de se ter feito ou não MFC. Tal facto pode justificar alguns casos de insucesso de tratamento com vancomicina, uma vez que este antibiótico pode não ter sido o mais indicado para a erradicação das estirpes aí presentes.

Terapêutica com vancomicina

Qualquer um destes diagnósticos, em conjunto com a sépsis e as infecções abdominais, carecem de um início de terapêutica antibiótica rápida e com concentrações séricas de vancomicina dentro da margem terapêutica de forma a atingir uma $AUC > 450$ para que haja uma evolução favorável da situação clínica (WONG *et al.*, 2014). Já os tratamentos de endocardites, artrites sépticas, espondilodiscites, também presentes na amostra mas em menor número, necessitam de níveis de vancomicina eficazes, mas sobretudo de evitar acumulação e toxicidade a longo prazo, pois são tratamentos longos (COREY, G. R. , 2009).

Sendo o *Staphylococcus* (49,7%) e o *Enterococcus* (15,3%) as bactérias que mais se destacaram nas bacteriologias dos doentes, e constituindo a vancomicina o antibiótico indicado para a erradicação destas estirpes sensíveis, não podemos esquecer o problema da resistência antimicrobiana que tem surgido nestas estirpes e que pode ser desenvolvido durante tratamentos prolongados se não se atingirem níveis adequados (FISHMAN, 2006). Isto porque, apesar do papel vital da vancomicina no tratamento de infecções, muitas delas causadas por bactérias já resistentes a outros antibióticos, como é o caso do MRSA, ainda não foi encontrado um consenso acerca dos regimes posológicos ideais e metas farmacocinéticas, e têm sido sugeridas várias margens terapêuticas e diferentes tempos de amostragem para uma correcta monitorização das concentrações séricas da vancomicina (KANG & LEE, 2009).

De acordo com as diferentes fisiopatologias dos doentes e os seus diferentes estados de saúde, a MFC da vancomicina deve ser tida em consideração para se atingirem as metas terapêuticas desejadas. Devido à variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos inter- e intra-individuais causados por diversos factores, recomenda-se que as doses de vancomicina sejam ajustadas com base em concentrações séricas, de forma a que sejam alcançados os níveis terapêuticos indicados para cada doente e cada diagnóstico. A ausência de monitorização farmacocinética da vancomicina pode estar associada à utilização de doses inadequadas, sejam elas sub- ou supra-terapêuticas. E assim, associadas ao desenvolvimento de resistências e toxicidade, respectivamente, e pondo em causa o controlo da infecção. Na prática isso pode resultar em aumento de tempos de tratamento e/ou internamente, associação ou *switch* para outro antibiótico e agravamento das taxas de mortalidade (BEGG et al., 1999; AVENT et al., 2013).

Monitorização farmacocinética clínica da vancomicina

Sendo, por conseguinte, imprescindível a existência de um protocolo de MFC da vancomicina, é também essencial que este seja corretamente aplicado e cumprido por parte de todos os profissionais de saúde envolvidos. Torna-se, pois, relevante comparar resultados de doentes nos quais houve diferentes graus de intervenção através da MFC, desde o cumprimento do protocolo de monitorização da vancomicina até à ausência de qualquer monitorização, passando por outros com diferentes falhas no protocolo.

No presente estudo, os doentes com prescrição de vancomicina apresentaram duas situações possíveis quanto à MFC implementada no hospital: cumpriram ou não cumpriram o protocolo instituído para este antibiótico. Face ao tipo de infecções presentes, às resistências e à idade dos doentes do estudo torna-se evidente que atingir concentrações séricas eficazes precocemente é crítico e depende da rapidez do primeiro doseamento. Como tal, foi estabelecido, como primeiro ponto a observar no cumprimento deste protocolo, o número de tomas até ao primeiro doseamento. Seguidamente foram procuradas falhas no cumprimento do protocolo durante o tratamento. Foi ainda pesquisada a existência de associação ou passagem para outro antibiótico. Os resultados revelam que, no presente estudo, não houve associação da vancomicina a um novo antibiótico para a mesma indicação, mas houve 58 (32,8%) doentes que fizeram o *switch* para a linezolida intravenosa.

Os resultados obtidos mostram que, em mais de metade da amostra em estudo (56%) não foi cumprido o protocolo da vancomicina relativamente ao primeiro doseamento. Comparando os dois grupos – os que cumpriram e os que não cumpriram o protocolo de MFC – e tendo presente os doentes que durante o tratamento passaram para linezolidina verificamos que há uma diferença estatisticamente significativa que revela uma tendência central, ou seja, que os doentes que fizeram *switch* para linezolidina foram essencialmente aqueles que não cumpriram o protocolo da vancomicina.

Quando olhamos para o número de tomas até dosear a primeira vez, verificamos os doentes que em algum momento dosearam mas não cumpriram adequadamente o protocolo demoraram, em média, 6,7 tomas para fazer o 1º doseamento. Este valor é mais do dobro do tempo estipulado no protocolo de MFC que são 3 tomas desde o início do tratamento. Este atraso no doseamento inicial pode ter influência directa no tempo que os doentes demoram a atingir as concentrações terapêuticas desejadas, tal como também demonstrou o estudo de Cardile e colaboradores (CARDILE *et al*, 2015).

O número de dias que o doente demora a atingir $AUC > 450$ foi o parâmetro que o nosso estudo teve em consideração para avaliar o tempo necessário para atingir a concentração-alvo de vancomicina. O estudo de Iwamoto e colaboradores, em 2003 (IWAMOTO, KAGAWA & KOIMA, 2003), relata que metade dos doentes no grupo de MFC não atingiu uma concentração terapêutica desejada de vancomicina no prazo de 10 dias desde o início do tratamento e que muitas vezes demoraram mais do que 10 dias para atingir as concentrações terapêuticas desejadas. Isto é prejudicial na evolução do tratamento e na cura do doente, uma vez que maximizar os efeitos de vancomicina é de vital importância. No nosso estudo, os doentes que chegaram a fazer MFC apresentaram um tempo médio para atingir uma $AUC > 450$ de 5,5 dias, o que é metade do tempo do estudo anterior. Isto porque eles definiram como *breakpoint* o 10º dia como limite para o primeiro doseamento e enquanto o protocolo dos HUC defende a 3ª toma que vai ocorrer no 2º ou 3º dia de tratamento. E para que isto aconteça é fundamental a intervenção e persistência farmacêutica, uma vez que na grande maioria dos casos, o alerta para o doseamento das concentrações séricas é feito por mensagem informática pelo farmacêutico, executado posteriormente pelo médico, e colhido pelo enfermeiro.

De notar que, numa população idosa como a deste estudo ($65,9 \pm 16,8$ anos), a semi-vida do fármaco encontra-se aumentada devido à diminuição da *clearance* da vancomicina (CUTLER *et al.*, 1984; MATZKE *et al.*, 1984), o que conduz de imediato a duas consequências práticas: por um lado, a um atraso no tempo para atingir o estado de equilíbrio e, assim,

aumento do número de dias para a primeira colheita; por outro lado, a uma maior acumulação de fármaco a nível sérico, o que leva mais rapidamente a atingir-se a AUC desejada. O que parece ser confirmado pelos resultados deste estudo, e que nos faz supor de imediato a necessidade de caracterizar esta população de idosos e com alterações da função renal em termos cinéticos para posterior ajuste do protocolo de MFC e dos esquemas posológicos *a priori*.

Para além da importância dos atrasos dos doseamentos iniciais, também as falhas nos doseamentos e nos ajustes de farmacocinética do fármaco ao longo de todo o tratamento podem influenciar o desfecho da resposta pretendida. De facto, detectaram-se dois tipos de comportamento relativos aos doentes sujeitos a MFC: os que nunca tiveram falhas de protocolo durante todo o tratamento e aqueles que em algum(s) momento(s) as tiveram. E neste último caso estamos a falar não só dos atrasos para dosear, por demora na execução do pedido ou da colheita, mas também de alguns atrasos na prescrição de novos esquemas posológicos. É possível observarmos que, apesar de a diferença não ser significativa, há mais medições de picos e vales no Grupo 1 do que no Grupo 2, mas este último apresenta uma média de 8,4 tomas em falha no protocolo ao longo de todo o tratamento. De realçar que estes é o grupo de doentes que acaba por fazer *switch* para linezolida. Estas falhas de colheita também é defendido no estudo de Shahrami e colaboradores, em 2016 (SHAHRAMI *et al.*, 2016), em que tanto a primeira dose de monitorização farmacocinética como a individualização precoce de vancomicina devem ser consideradas para cada doente, não só com o objectivo de serem atingidas as metas de farmacocinética, mas também tendo como preocupação o aumento da incidência de bactérias cada vez mais resistentes e com MICs mais elevados na actualidade. O atraso nos cálculos dos parâmetros farmacocinéticos para alcançar a condição de estado estacionário pode colocar os doentes em risco de sub-tratamento.

No nosso estudo conseguimos atingir as concentrações terapêuticas desejadas, em média, ao quinto dia de tratamento, utilizando a dose padrão inicial descrita na maioria das referências bibliográficas de 1 g a cada 12h e seguidas neste hospital (RYBAK *et al.*, 2009). Ora, um estudo semelhante incorporou uma intervenção educacional, com um protocolo de dosagem inicial de vancomicina calculada tendo como base o peso do doente (12,5 mg/kg), passando a ser utilizadas doses iniciais mais variadas que acabaram por resultar num aumento da proporção de doentes (32,3%) que alcançaram as exposições desejadas de vancomicina (LI *et al.*, 2012). Este é um ponto importante, pois evidencia a necessidade de dosagem individualizada, substituindo a tradicional prática de todos os doentes receberem

empiricamente 1 g a cada 12h, independentemente do seu peso e altura, da localização da infecção e do seu estado hemodinâmico.

Todos estes factores (peso, local da infecção, estado hemodinâmico) provocam variabilidade no comportamento farmacocinético do fármaco, condicionando a resposta pretendida, e esta depende ainda de um intervalo de concentrações a atingir de acordo com a situação clínica do doente (ROTSCHAFER *et al.*, 1982; MATZKE *et al.*, 1984; RYBAK *et al.*, 1990; DUCHARME, SLAUGHTER & EDWARDS, 1994; HOLMES *et al.*, 2013). No nosso estudo podemos verificar que a dose média total de vancomicina administrada nos doentes monitorizados é maior do que a atingida pelos que não fizeram MFC. A dose, em gramas, do Grupo 1 foi de $26,8 \pm 23,7$, do Grupo 2 foi de $28,2 \pm 23,6$ e do Grupo 3 foi de $24,3 \pm 14,6$. Sendo evidente a enorme variação das doses utilizadas, também se observa uma variabilidade maior nas doses dos dois primeiros grupos (coeficiente de variação) de 88,4 e 83,7, respectivamente) do que no Grupo 3 (coeficiente de variação de 60,1) como seria de esperar. Grupos com números semelhantes de doentes com coeficientes de variação tão diferentes, em que estes coeficientes são decrescentes do 1 para o 3, mostram claramente a variação enorme de doses ajustadas aos doentes em cada grupo, com confirmação de que no Grupo 3 a dose é mais padronizada, e se tivermos presente o agravamento que tiveram da função renal percebe-se que foram obrigados a ajustar doses empiricamente e daí o coeficiente de variação ainda ser de 60.

MFC da vancomicina e nefrotoxicidade

A preocupação com as doses não se prende só em evitar níveis sub-terapêuticos. Nos últimos tempos, o uso de doses mais elevadas de vancomicina ao longo do tratamento destinadas a reduzir o aumento da incidência de bactérias resistentes direccionou as atenções para um efeito adverso potencialmente associado: a nefrotoxicidade (BAMGBOLA, 2016). Segundo diversos estudos, incluindo o estudo bem recente de Bamgbola, publicado em 2016 (BAMGBOLA, 2016), a causalidade da nefrotoxicidade está implicitamente associada a doses maiores e maior duração dos tratamentos com vancomicina. Embora a maioria dos casos de nefrotoxicidade sejam leves e, portanto, reversíveis, a sua ocorrência pode estar associada a uma maior incidência de doença renal no final do tratamento e, nas situações mais graves, até a uma maior taxa de mortalidade. No nosso estudo, a creatinínemia foi o indicador escolhido para avaliar a função renal. Quando a capacidade de filtração dos rins fica afectada, as concentrações de creatinina no sangue tendem a elevar-se. Se o doente

apresenta um aumento dos níveis de creatinina sanguínea em relação aos seus valores base é um forte sinal de que o seu processo de eliminação está comprometido. Este indicador não é o mais fiável no idoso, devido às alterações na capacidade de produção deste metabolito e presença de algumas co-morbilidades, mas continua a ser o único disponível com forte correlação com a taxa de filtração glomerular do indivíduo. Daí a importância da sua avaliação ser feita com base nas diferenças encontradas em relação ao valor base do doente, considerando-se a existência de algum grau de alteração da função renal quando temos diferenças de 0,2 entre valores medidos pelo menos com 24h de intervalo (RODVOLD *et al.*, 1988).

Em alguns estudos foi demonstrado que a MFC da vancomicina está associada a uma diminuição da incidência de nefrotoxicidade (IWAMOTO, KAGAWA & KOJIMA, 2003; BOND & RAEHL, 2005). No nosso estudo, a ocorrência de nefrotoxicidade associada à vancomicina não foi um dos objectivos principais. Contudo, é possível verificarmos que a população em estudo apresenta inicialmente uma creatininémia de $0,86 \pm 0,62$ mg/mL e no final do tratamento com vancomicina este valor passa para $1,01 \pm 0,96$ mg/mL. Ou seja, apesar dos valores da creatininémia dos doentes do nosso estudo estarem em média dentro dos parâmetros normais para este indicador, não deixamos de observar um incremento do início para o fim do tratamento. Mas se fizermos uma análise destes valores para cada um dos grupos considerados, constatamos que no caso do Grupo 1 houve até uma diminuição da creatininémia do valor inicial para o valor final ($0,90 \pm 0,40$ mg/mL para $0,80 \pm 0,40$ mg/mL), contrariamente aos Grupos 2 e 3 onde ocorreu uma subida da creatininémia (Grupo 2 – $0,80 \pm 0,40$ mg/mL para $1,10 \pm 0,90$ mg/mL; Grupo 3 – $1,00 \pm 0,90$ mg/mL para $1,10 \pm 1,30$ mg/mL), atingindo em alguns doentes valores considerados de insuficiência renal dado o elevado coeficiente de variação apresentado na creatininémia final. Esta avaliação acaba por evidenciar o facto do grupo que cumpriu o protocolo de MFC não apresentar agravamento da função renal, enquanto os outros dois têm alterações da função renal, com valores mais elevados para os que nunca dosearam. Isto acaba por confirmar que a monitorização terapêutica da vancomicina pode ter influenciado este parâmetro, tal como sugerem os estudos referidos anteriormente. Uma meta-análise publicada em 2015 por Ye e colaboradores sugeriu que a MFC aumenta significativamente a probabilidade de eficácia clínica e diminui a taxa de nefrotoxicidade (YE *et al.*, 2015).

MFC da vancomicina e PCR

O estudo de Iwamoto e colaboradores (IWAMOTO, KAGAWA & KOJIMA, 2003) analisa também a importância de um outro parâmetro clínico na resposta ao tratamento: a PCR. Apesar dos valores da PCR serem classificados como um indicador não específico da presença de infecção devido aos diferentes factores capazes de o influenciar, também os valores iniciais e finais foram avaliados e mostraram diferenças entre os grupos da população estudada. Enquanto os valores iniciais nos 3 grupos não diferem muito entre eles (Grupo 1 – $13,3 \pm 8,4$ mg/dL, Grupo 2 – $13,9 \pm 9,4$ mg/dL, Grupo 3 – $12,7 \pm 9,9$ mg/dL), no final do tratamento temos diferenças significativas entre eles (Grupo 1 - $3,7 \pm 4,2$ mg/dL, Grupo 2 – $16,5 \pm 26,2$ mg/dL, Grupo 3 – $6,7 \pm 7,3$ mg/dL) (IWAMOTO, KAGAWA & KOJIMA, 2003). Assim, no Grupo 1 os valores de PCR diminuíram como era esperado, já no Grupo 2 os valores de PCR aumentaram, contribuindo também para a justificação da troca para a linezolida. Este facto, para além de poder estar ligado à efectividade do tratamento com a vancomicina, pode estar relacionado com a eficácia da MFC face ao doseamento tardio do Grupo 2. No entanto, no Grupo 3, que não fez MFC, temos também uma diminuição da PCR, embora não tão acentuada como no Grupo 1. Este facto pode dever-se a várias condicionantes do próprio estudo que vão desde o número de doentes em cada grupo ser baixo para este tipo de análise, à variação do estado patofisiológico dos doentes admitidos em cada grupo como é o caso do elevado (36,7%) número de doentes imunocomprometidos presentes no Grupo 1. Afinal, apesar de no estudo de Iwamoto e colaboradores as diferenças de PCR não terem sido significativas, os resultados que obtivemos no nosso estudo acabam por dar a entender que o tratamento com vancomicina poderá ter sido mais eficaz no grupo que realizou monitorização farmacocinética do fármaco, sendo necessário o desenvolvimento futuro de outros estudos nesta área de forma mais profunda e controlada.

MFC da vancomicina e outros outcomes clínicos

No entanto, não podemos de deixar de analisar alguns indicadores que permitiram avaliar o impacto da MFC nos *outcomes* clínicos dos doentes e que fazem parte do principal foco dos resultados.

Como principais *outcomes* de interesse para o este estudo, de forma a conseguirmos verificar o valor do cumprimento do protocolo de MFC da vancomicina, foram o número de dias de internamento, o número de dias de tratamento, o número de dias para atingirem a

estabilidade clínica, o número de dias para atingir os valores normais de leucócitos e ainda o resultado final medido na taxa de mortalidade atingida.

Em relação aos dois primeiros indicadores referidos – o tempo de internamento e o tempo de tratamento – observaram-se valores distintos entre os 3 grupos. Assim, temos o Grupo 1 e 3 com $23,9 \pm 14,7$ e $20,4 \pm 9,5$ dias de internamento, respectivamente, e o Grupo 2 com o dobro ($44,7 \pm 23,8$ dias). Relativamente ao outro indicador, temos os dois primeiros grupos a apresentarem tempos de tratamento de cerca de 15 dias (Grupo 1 – $15,0 \pm 12,5$ dias e Grupo 3 – $13,7 \pm 7,4$ dias), enquanto o Grupo 2 cerca de mais 11 dias ($26,7 \pm 6,9$ dias). Estudos como o de Ye e colaboradores e Ywamoto e colaboradores (IWAMOTO, KAGAWA & KOJIMA, 2003; YE *et al.*, 2015) não encontraram diferenças significativas na duração do tratamento com vancomicina e na duração do período de internamento entre os doentes que realizaram MFC e os doentes que não realizaram MFC, embora houvesse uma tendência para a duração do tratamento diminuir. Os resultados deste estudo também mostram que não há diferenças significativas entre os doentes que fizeram MFC correctamente (Grupo 1) e o grupo sem MFC (Grupo 3) relativamente à duração do tratamento. A provável razão apontada por Ye e colaboradores diz respeito a uma alta proporção de doentes que poderia ainda não ter atingido a concentração terapêutica ou então que a MFC pode ter começado tarde demais. O que acaba por ser também a justificação dada por Iwamoto e colaboradores, através da relação que encontram no seu estudo entre o tempo que leva para atingir as concentrações alvo de vancomicina e a duração da terapia de vancomicina, com uma forte correlação entre este tempo de terapia e o pico ou o vale ($r=0,70$ e $r=0,51$; $p<0,001$, respectivamente). No presente estudo, apesar de o primeiro doseamento no Grupo 1 ser à terceira toma, o número médio de dias para se atingirem concentrações suficientes para $AUC>450$ foi de 5 a 6 dias, o que pode ser tarde. Para além disso, e tendo em linha de conta a influência da função renal na eliminação da vancomicina, também se verifica que o Grupo 1 tem inicialmente valores médios mais baixos de creatinénia que o Grupo 3, o que ajuda a atingir mais rapidamente valores altos de concentrações séricas. Embora não se podendo ter evidência dos valores atingidos neste grupo por não terem sido doseados, temos um agravamento da função renal como discutimos anteriormente, estando perante um dos efeitos adversos mais descrito da vancomicina: a toxicidade renal. Colocando-se agora a questão se um dos critérios de exclusão a colocar em futuros estudos não deve ser a presença de algum grau de insuficiência renal (YE *et al.*, 2015). O estudo de Cardile e colaboradores (CARDILE *et al.*, 2015) compara um grupo onde ocorreram falhas na monitorização da vancomicina com um grupo onde a monitorização foi realizada segundo

regras apertadas (grupo MFC), conseguindo demonstrar que os doentes no grupo MFC tiveram alta hospitalar mais rapidamente, com períodos de tratamento com vancomicina e internamento mais curtos. Este estudo apoia os resultados que o nosso estudo obteve comparando os Grupos 1 e 2, onde a MFC correcta e as falhas na MFC e incumprimentos do protocolo são comparados.

Sendo a estabilidade clínica o resultado da avaliação de um conjunto de variáveis que nos permitem analisar a evolução do doente ao longo do tratamento, facilmente se depreende que o tempo necessário para a atingir, bem como o número de dias necessário para atingir um valor normal de leucócitos, constituem outros dois *outcomes* essenciais para verificar a eficácia da terapêutica. Isto mesmo também foi avaliado no estudo desenvolvido por Cardile e colaboradores (CARDILE *et al.*, 2015), tendo-se verificado que o grupo que sofreu uma correcta monitorização farmacocinética do fármaco conseguiu atingir a estabilidade clínica mais rapidamente, havendo uma diferença significativa entre os grupos comparados. Já quando comparou o tempo para atingir a normalidade dos valores de leucócitos entre os dois grupos, este grupo de investigação relata que, apesar de não ser detectada uma diferença significativa, foi possível demonstrar que o grupo de doentes onde foi realizada MFC correctamente conseguiu atingir a normalidade dos valores leucocitários mais rapidamente. O nosso estudo confirma estes resultados ao observarem-se diferenças significativas entre os dois grupos que fizeram doseamentos. É-nos dado observar que o Grupo 1 apresenta o tempo mais baixo de todos para se atingir estabilidade clínica e valores normais de leucócitos. Estamos a falar de cerca de 5 dias para o Grupo 1, 9 dias para o Grupo 2 e o Grupo 3 com 7 dias para a estabilidade clínica e 8 dias para os leucócitos. Também com maior variabilidade entre os resultados entre os doentes dos dois últimos grupos. Especial atenção é dada ao grupo onde ocorreu a interrupção do tratamento com vancomicina e foi necessário o *switch* para a linezolid, pois este foi o que apresentou o maior período de tempo em que cada doente demora a atingir a estabilidade clínica, remetendo novamente para a conclusão de que o tratamento inicial com vancomicina não estava a ser eficaz, sendo uma das possíveis razões as falhas de MFC que ocorreram ao longo do tratamento dos doentes deste grupo. Isto deve-se ao facto destas duas variáveis estarem directamente relacionadas com a duração do tratamento e internamento, bem como também, têm influência no resultado final do doente.

O resultado clínico final de cada doente constitui um indicativo do sucesso ou do fracasso do tratamento. E podemos verificar neste estudo dois pontos conclusivos neste indicador: a percentagem de óbitos é muito menor do que a percentagem de sobrevivência;

o grupo onde foi realizado correctamente o protocolo MFC de vancomicina (Grupo 1) é o grupo que apresenta maior número de sobreviventes no final do tratamento com vancomicina. Segundo os resultados deste *outcome*, para os três grupos em estudo fica demonstrada apenas uma diferença estatisticamente significativa entre o Grupo 1 e Grupo 3 (10,0% e 32,2% de mortalidade, respectivamente). Isto pode significar que a aplicação da monitorização farmacocinética da vancomicina tem influência no resultado final do doente, uma vez que os doentes que nunca fizeram MFC e que até não apresentaram diferenças estatisticamente significativas com o Grupo 1, relativamente ao tempo para atingir estabilidade clínica, normalidade leucocitária, dias de tratamento e internamento, têm a maior taxa de mortalidade dos três grupos (Grupo 1 – 6, Grupo 2 – 14 e Grupo 3 – 19). E apesar de não se terem verificado diferenças estatísticas significativas relativamente a este *outcome* entre o Grupo 1 e o Grupo 2, a taxa de mortalidade é mais do dobro no segundo grupo (10,0% e 24,1%, respectivamente). Isto está de acordo com os outros *outcomes* analisados em que o Grupo 2 apresentava os piores resultados dos doentes sob MFC. O estudo de Cardile e colaboradores (CARDILE *et al.*, 2015) não foi capaz de mostrar o benefício no resultado final associado à MFC, o que não deixa de ser um ponto forte a favor do nosso estudo, que conseguiu evidenciar melhores resultados para os doentes monitorizados neste importante *outcome*.

De forma resumida e conclusiva, com este estudo foi possível demonstrar importantes benefícios da aplicação e cumprimento do protocolo terapêutico da vancomicina. O alcance da janela terapêutica desejada no menor tempo possível, o cumprimento do número de tomas correctas até ao primeiro doseamento, a diminuição do tempo necessário para serem atingidos a estabilidade clínica bem como dos valores normais de leucócitos são os principais responsáveis pela diminuição do tempo de internamento e tratamento, diminuição do risco de toxicidade e diminuição do risco de infecção nosocomial e resistência aos antimicrobianos e conseqüentemente para o sucesso da terapêutica com vancomicina (HALM *et al.*, 1998). Contudo, é a monitorização farmacocinética da vancomicina que permite que esses alicerces sejam robustos e seguros, sendo uma mais-valia para os doentes. Associado aos bons resultados nos tratamentos com vancomicina está ainda um ponto que, apesar de secundário, não deixa de ser importante nos dias de hoje: o factor económico. Um doente que seja tratado eficazmente com vancomicina será com certeza um doente que trará menos despesas ao serviço nacional de saúde, comparativamente a um

doente que necessite de um prolongamento no internamento e tratamentos secundários devido à falta de eficácia da terapia com vancomicina (SANCHES & MAKI, 2002).

Depois de analisados os indicadores anteriores, este estudo mostra que a MFC efectuada correctamente está associada a uma eficácia clínica mais elevada em doentes tratados com vancomicina. Fomos capazes de demonstrar que um programa de monitorização farmacocinética clínica gerido em unísono pelas equipas intervenientes pode levar ao auge a eficácia e a segurança dos tratamentos com vancomicina. Existe uma diversidade de estudos sobre a eficácia e utilidade de programas de monitorização da vancomicina e o nosso estudo corrobora com esses estudos que demonstraram que a MFC resultou num aumento da percentagem de doentes que atingiram as concentrações-alvo, numa redução dos tempos de tratamento e numa maior eficácia clínica (IWAMOTO, KAGAWA & KOJIMA, 2003; AVENT *et al.*, 2013; YE, TANG & ZHAI, 2013; CARDILE *et al.*, 2015).

Limitações do estudo

Como em todos os estudos, existem limitações e o nosso não é excepção à regra. Existem limitações deste estudo que devem ser consideradas ao analisar os resultados obtidos:

- relativamente ao desenho do estudo retrospectivo, o nosso trabalho foi efectuado num único centro hospitalar, não sendo possível fazer a generalização dos resultados a outras instalações hospitalares e a outras zonas geográficas;
- o facto do número de doentes da amostra ser relativamente limitado pode ter, de algum modo, condicionado a consistência dos resultados;
- o facto de não terem sido tidos em conta alguns indicadores do estado clínico do doente quando este iniciou o tratamento com vancomicina pode ser a causa do surgimento de resultados menos satisfatórios mesmo nos grupos onde a MFC foi efectuada correctamente;
- o facto de não ter sido estudada a influência de patologias associadas;
- o facto de não ter sido estudada a influência da medicação concomitante;
- os critérios de selecção que levaram à exclusão de doentes que, apesar de terem efectuado tratamento com vancomicina onde foi efectuada MFC, não apresentavam análises clínicas, não podendo assim os seus dados referentes à monitorização ser incluídos.

VI. Conclusão

Embora a medicina contemporânea esteja cada vez mais evoluída, as infecções e o aumento da resistência antimicrobiana, incluindo a prevalência crescente de microrganismos de Gram-positivo resistentes, são hoje um problema global. Esforços para tratamento eficaz e seguro levaram a reconsiderar a utilização de antibióticos tradicionais como a vancomicina. Este antibiótico tornou-se a primeira linha de tratamento nas septicémias, infecções com etiologia desconhecida, pneumonias, infecções da pele e tecido subcutâneo e infecções abdominais.

Face ao seu papel vital no tratamento de infecções bacterianas, e devido ao seu perfil farmacocinético, a vancomicina necessita de monitorização terapêutica apertada, de forma a otimizar o resultado clínico, minimizar o aparecimento de resistência aos antibióticos e também para minimizar a toxicidade de fármacos com janela terapêutica estreita. Contudo, como foi possível observarmos neste estudo, ainda não foi alcançado um consenso entre os clínicos acerca do cumprimento da monitorização farmacocinética da vancomicina para a utilização de doses adequadas, individualizadas e optimizadas.

Tendo o objectivo principal deste estudo consistido em averiguar o impacto da aplicação do protocolo de MFC aos doentes internados sujeitos a tratamento com vancomicina, foi possível verificar neste estudo os seguintes pontos:

- Existência de doentes que cumpriram rigorosamente o protocolo de MFC e outros onde se detectaram falhas ou incumprimento parcial ou total;
- O uso de MFC permite alcançar em menor tempo as doses ideais, a diminuição do tempo necessário para serem atingidos a estabilidade clínica bem como a normalidade dos valores de leucócitos;
- Os doentes que cumpriram o protocolo são os que apresentam menor tempo de internamento e tratamento;
- A menor taxa de mortalidade foi observada nos doentes sob MFC.

Tendo em vista os resultados obtidos, parece-nos evidente que a monitorização farmacocinética clínica da vancomicina deve ser uma prática clínica cumprida de forma rigorosa, de forma a ser uma mais-valia para o doente, não implicando assim a troca para um outro antimicrobiano, contribuindo para menor desenvolvimento de resistências e menor taxa de mortalidade.

VII. Referências bibliográficas

Referências bibliográficas

- ACKERMAN, B. H. [et al.] - Vancomycin serum protein binding determination by ultrafiltration. *Drug Intell Clin Pharm.* 22:4 (1988) 300-303.
- AKHTAR, N - Hospital acquired infections in a medical intensive care unit. *J Coll Physicians Surg Pak.* 20:6 (2010) 386-390.
- ALLERBERG, F.; FRANK, A. e GAREIS, R. - Antibiotic stewardship through the EU project "ABS International". *Wien Klin Wochenschr.* 120:9 (2008) 256-63.
- ALMEIDA, M.C. [et al.] - Ocorrência de infecção urinária em pacientes de um hospital universitário. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.,* 28:2 (2007).
- ANGELIS, G. [et al.] - Estimating the impact of healthcare-associated infections on length of stay and costs. *Clinical Microbiology and Infection.* 16:12 (2010) 1729-1735.
- ARCHIBALD L. [et al.] - Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 24:2 (1997) 211-25.
- ASHFORD, P.A. e BEW, S. P. - Recent advances in the synthesis of new glycopeptide antibiotics. *Chem. Soc. Rev.* 41 (2012) 957-978.
- BAIETTO, L. [et al.] - A 30-years review on pharmacokinetics of antibiotics: is the right time for pharmacogenetics? *Curr Drug Metab.* 15:6 (2014) 581-598.
- BAMGBOLA, O. - Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 7:3 (2016) 136-147.
- BARG, N. L.; SUPENA, R. B. e FEKETY, R. - Persistent staphylococcal bacteremia in an intravenous drug abuser. *Antimicrob. Agents Chemother.* 29:2 (1986) 209-211.
- BINDA, E.; MARINELLI, F. e MARCONE, G. L. - Old and New Glycopeptide Antibiotics: Action and Resistance. *Antibiotics.* 3:4 (2014), 572-594.
- BLOUIN, R. A. [et al.] - Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 21:4 (1982) 575-580.

- BOUCHER, Helen W. [et al.] - Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 48 (2009) 1-12.
- BRUNIERA [et al.] - The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 19:4 (2015) 694-700.
- CHEN Y. [et al.] - Risk of hepatic events in patients treated with vancomycin in clinical studies: a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety* 34:1(2011) 73-82.
- COREY, Ralph G. - Staphylococcus aureus Bloodstream Infections: Definitions and Treatment. *Clinical Infectious Diseases* 48:4 (2009) 254-259.
- COSGROVE, Sara E. – The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay and health care costs. *Clin Infect Dis*. 42:2 (2006) 82-89.
- CUTLER, N. R. [et al.] - Vancomycin disposition: the importance of age. *Clin Pharmacol Ther*. 36:6 (1984) 803-810.
- DIEKEMA, D. J. e JONES, R. N. - Oxazolidinone antibiotics. *Lancet*. 358:9297 (2001) 1975-1982.
- DRYDEN, M. S. - Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *J. Antimicrob. Chemother*. 66:4 (2011) 7-15.
- DRYDEN, Matthew [et al.] - Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 66:11 (2011) 2441-2443.
- DUCHARME, M. P.; SLAUGHTER R. L. e EDWARDS, D. J. - Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. *Ther Drug Monit*. 16:5 (1994) 513-518.
- DUTRON, H. [et al.] - Linezolid, the first oxazolidinone antibiotic. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 35:9 (2005) 427-434.
- FISHMAN, Neil - Antimicrobial Stewardship. *The American Journal of Medicine*. 119:6 (2006) 53-61.
- FORRENCE, E. A. e GOLDMAN, M. P. - Vancomycin-associated exfoliative dermatitis. *DICP*. 24:4 (1990) 369-371.

FOWLER, V. G. Jr. [et al.] - Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 17:355 (2006) 653-665.

GIULIANO, C.; HAASE, K. K. e HALL, R. - Use of vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections. *Rev Anti Infect Ther*. 8:1 (2010) 95-106.

GUILLARD, P. [et al.] - Antimicrobial stewardship and linezolid. *Int J Clin Pharm*. 36:5 (2014) 1059-1068.

GOLPER [et al.] - Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and nonrenal clearances in normal human subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 43:5 (1988) 565-570.

GROSS, A. - Best practice in therapeutic drug monitoring. *J Clin Pharmacol*, 52 (2001) 5-10.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S. e PUPO, M. T. - Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quim. Nova*. 33:3 (2010) 667-679.

GUPTA, A.; BIYANI, M. e KHAIRA, A. - Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Neth J Med*. 69:9 (2011) 379-383.

HARADA [et al.] - Study of the pharmacokinetics of vancomycin in patients with impaired liver function. *J Infect Chemother*. 5:2 (1999) 104-107.

HEALY [et al.] - Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 31:3 (1987) 393-397.

HOGBERG, L. D. [et al.] - Antibiotic use worldwide. *Lancet Infect Dis*. 14:12 (2014) 1179-1180.

HOLMES, N. [et al.] - Vancomycin AUC/MIC Ratio and 30-Day Mortality in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 57:4 (2013) 1654-1663.

IWAMOTO T., KAGAWA, Y. e KOJIMA, M. - Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull* 26:1 (2003) 876-879.

JINDAL, A.K.; PANDYA, K. e KHAN, I._D. - Antimicrobial resistance: A public health challenge, *Med J Armed Forces India*. 7:2 (2015) 178-181.

JONES, Ronald N. - Resistance Patterns Among Nosocomial Pathogens. Trends Over the Past Few Years. *Chest Journal*. 119:2 (2001).

KAHNE [et al.] - Glycopeptide and Lipoglycopeptide antibiotics. *Chem. Rev*. 105:2 (2005) 425-448.

KANG, J. S. e LEE, M. H. - Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med*. 24:1 (2009) 1-10.

KIRST, H. A.; THOMPSON, D. G. e NICAS, T. I. - Historical Yearly Usage of Vancomycin Antimicrob. *Agents Chemother*. 42:5 (1998) 1303-1304.

KROGSTAD, D. J.; MOELLERING, R. C. e GREENBLATT, D.J. - Single-dose kinetics of intravenous vancomycin. *J Clin Pharmacol*. 20:4 (1980) 197-201.

LEE, C. S. e MARBURY, T. C. - Drug therapy in patients undergoing haemodialysis. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 9:1 (1984) 42-66.

LEVINE, D. P. - Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*. 42:1 (2006) 5-12.

LEVISON, M. E. e LEVISON, J. H. - Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am*. 23:4 (2009) 791-815.

LI [et al.] - Improving vancomycin prescription in critical illness through a drug use evaluation process: a weight-based dosing intervention study. *Int J Antimicrob Agents* 39:1 (2012) 69-72.

LOWY, F.D. - Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med*. 339 (1998) 520-532.

MACGOWAN, A.P. - Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 51:2 (2003) 17-25.

MATZKE [et al.] - Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 25:4 (1984) 433-437.

MENDES, J. J. - Staphylococcus Aureus antibiotic resistance: from basic research to clinical practice. *Rev Port Med Int.* 17:1 (2010).

MOISE, P. A. [et al.] - The efficacy and safety of linezolid as treatment for Staphylococcus aureus infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 50:6 (2002) 1017-26.

NOGUEIRA, Paula [et al.] – Perfil da Infecção hospitalar em um hospital universitário. *Rev. enferm. UERJ, Rio de Janeiro.* 17:1 (2009) 96-101.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE. Programa Nacional de prevenção e Controlo da Infecção Associada aos Cuidados de Saúde: Manual de Saúde de Operacionalização. Direcção Geral de Saúde Lisboa:DGS; 2007.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE. Plano Nacional de Prevenção e Controlo da Infecção Associada aos Cuidados de Saúde: Vigilância epidemiológica da infecção nosocomial da corrente sanguínea. Lisboa: DGS, 2010.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE. Programa de prevenção e Controlo da Infecção e de Resistência aos Antimicrobianos. Direcção Geral de Saúde Lisboa:DGS; 2014.

PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE. Abordagem, diagnóstico e tratamento da Ferropénia no Adulto. Direcção Geral de Saúde Lisboa:DGS; 2015.

RICE, Louis B. - Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *American Journal of Infection Control.* 34:5 (2006) 11-19.

ROBERT, C. e OWENS, Jr. - Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 61:1 (2008) 110-128.

RODVOLD [et al.] - Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 32:6 (1988) 848-852.

ROSSOLINI, G.M. e MANTENGOLI E. - Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect.* 6:2 (2008).

- ROTSCHAFER [et al.] - Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrob Agents Chemother.* 22:3 (1982) 391-394.
- RYBAK [et al.] - Vancomycin pharmacokinetics in burn patients and intravenous drug abusers. *Antimicrob Agents Chemother.* 34:5 (1990) 792-795.
- RYBAK, M. J. - The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clinical Infectious Diseases.* 42 (2006) 35-39.
- 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. *Clin Infect Dis.* 49:3 (2009) 325-327.
- RUBINSTEIN, E. e KEYNAN, Y. - Vancomycin Revisited – 60 Years Later. *Front Public Health.* 2: 217 (2014).
- SCHWEIGER E. S. e WEINBERG, J. M . - Novel antibacterial agents for skin and skin structure infections. *JAAD.* 50:3 (2003) 331-340.
- SHLAES, D. M. [et al.] - Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis.* 25:3 (1997) 584-99.
- SILVA [et al.] - The kinetic profile of vancomycin in neonates. *J Pharm Pharmacol.* 50:11 (1998) 1255-1260.
- STALKER, D. J. e JUNGBLUTH, G. L. - Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:13 (2003) 1129-1140.
- STOSOR, V. [et al.] - Enterococcus faecium bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? *Arch Intern Med.* 9:158 (1998) 522-527.
- SUETENS, Carl [et al.]. - SURVEILLANCE REPORT:Point prevalence survey of health care associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. European Centre for Disease Prevention and Control (2013).

SUZUKI, Y. [et al.] – Is peak concentration needed in therapeutic drug monitoring of vancomycin? A pharmacokinetic pharmacodynamic analysis in patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia. *Chemotherapy*. 58:4 (2012) 308-312.

SWANEY [et al.] - The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 42:12(1998) 3251-3255.

TAN, G. Y.; DENG, Z. e LIU, T - Recent advances in the elucidation of enzymatic function in natural product biosynthesis. *F1000Research*. 4:1 (2015).

WONG-BERINGER [et al.] - Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 37:2 (2011) 95-101.

WONG, G. [et al.] - How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients?. *BMC Infect Dis*. 14:288 (2014).

WYSOCKI, M. [et al.] - Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother*. 45:9 (2001) 2460-2467.

VIII. Anexo