



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

IARA RANONA SOUSA PRADO

**AVALIAÇÃO DA PRESCRIÇÃO, ADMINISTRAÇÃO E
MONITORIZAÇÃO DA VANCOMICINA EM PACIENTES
ADULTOS INTERNADOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Da. Daniela Ponce.

**BOTUCATU
2018**

IARA RANONA SOUSA PRADO

AVALIAÇÃO DA PRESCRIÇÃO, ADMINISTRAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DA
VANCOMICINA EM PACIENTES ADULTOS INTERNADOS NO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em Medicina.
Orientadora: Profa. Da. Daniela Ponce.

BOTUCATU
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Prado, Iara Ranona Sousa.

Avaliação da prescrição, administração e monitorização da vancomicina em pacientes adultos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu / Iara Ranona Sousa Prado. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Daniela Ponce

Capes: 40101002

1. Vancomicina. 2. Medicamentos - Prescrição. 3. Toxicidade. 4. Nefrotoxicologia.

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

**AVALIAÇÃO DA PRESCRIÇÃO, ADMINISTRAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DA
VANCOMICINA EM PACIENTES ADULTOS INTERNADOS NO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Profa. Da. Daniela Ponce.

Defesa apresentada e aprovada em 11/12/18

BANCA EXAMINADORA

Profa. Da. Daniela Ponce.
Orientadora

Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante
Faculdade de Medicina de Botucatu – FMB – UNESP

Dra. Juliana Maria Gera Abrão
Instituto de Nefrologia de Bauru – INEB

Desejo dedicar este trabalho, bem como meus estudos, qualidades e dons à Deus, afim de que todas as bênçãos que me foram concedidas sejam convertidas em ações, pensamentos e atitudes em prol daqueles que sofrem e necessitam de amparo.

Dedico o fruto dos meus estudos à minha família, o bem mais precioso que qualquer pessoa pode ter e com a qual eu tive a benção de ser agraciada. Incluo aqui, o meu noivo Thiago, que tem me sustentado nos momentos difíceis, me apoiado e me incentivado a dar o melhor de mim em busca dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus professores que em toda essa longa caminhada de estudos souberam ser mestres, amigos e exemplos.

Um agradecimento mais que especial e que não pode ser expresso apenas nestas poucas linhas à minha orientadora, a professora Daniela Ponce, que me orientou no verdadeiro sentido da palavra. Obrigada pelo apoio, paciência, disponibilidade, ensinamentos e sensibilidade de preocupar-se não apenas com o andamento do trabalho, mas comigo. Obrigada ainda por ser um exemplo.

Agradeço a toda a família 'Clínica Médica', que me acolheu tão bem e que levarei em meu coração para sempre, incluindo mestres, amigos – cito em especial minha duplinha Luísa, enfermeiros e técnicos de enfermagem.

Não poderia esquecer ainda da equipe da Pós-graduação que teve paciência comigo e esteve sempre disposta e empenhada a me ajudar a resolver todos os problemas que aparecessem pelo caminho ameaçando a conclusão desta etapa.

“A terapêutica é um torrencial de drogas das quais não se sabe nada em um paciente de que se sabe menos ainda.”

Voltaire

PRADO, I.R.S. **Avaliação da prescrição, administração e monitorização da vancomicina em pacientes adultos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.** 2018. 67 p. Dissertação para obtenção do título de Mestre em Medicina orientado pela Profa. Dra. Daniela Ponce (Mestrado Profissional em Medicina) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, 2018.

RESUMO

Introdução: A vancomicina é um antibiótico estratégico no tratamento de infecções por bactérias gram-positivas. Controvérsias quanto a sua posologia e monitorização se revestem de importância devido ao risco de nefrotoxicidade e à emergência de cepas resistentes. **Objetivos:** Caracterizar a população, descrever padrões de prescrição da vancomicina para pacientes adultos, observar a administração da vancomicina, a coleta da vancocinemia e o momento do posterior ajuste da dose da vancomicina, além de avaliar a conformidade entre prescrição, administração e monitorização da vancomicina em Hospital Universitário (HU) e assim, a confiabilidade do prontuário eletrônico. **Metodologia:** Para a caracterização dos sujeitos, avaliação de dados de prescrição e administração, coleta da vancocinemia e ajuste de dose realizou-se um estudo transversal, enquanto para a determinação dos desfechos realizou-se um estudo longitudinal e retrospectivo. Foram incluídos pacientes adultos internados em quatro enfermarias clínicas e cirúrgicas e em duas alas do serviço de terapia intensiva (SETI) em uso de vancomicina. Foram realizadas seis visitas às enfermarias de Clínica Médica, Neurologia e Ortopedia e cinco visitas a enfermaria de Cirurgia Vasculare e aos SETIs, nos quais foram avaliados 67 pacientes e 989 prescrições, coletados dados do prontuário e observadas as rotinas de enfermagem e médica quanto a administração da vancomicina, coleta da vancocinemia e ajuste do antibiótico. **Resultados:** Não houve diferença entre as unidades quanto ao sexo, níveis basais de creatinina, tempo de internação, dias de uso de vancomicina e peso, com predomínio de pacientes mais jovens na Neurologia e com maior média de idade na Cirurgia Vasculare. A dose de ataque foi prescrita em 83,8% dos pacientes, enquanto a diluição e o tempo de infusão foram prescritos, respectivamente, em 768 (77,6%) e 212 (21,4%) das prescrições. Os SETIs apresentaram taxas de adequação da dose de ataque e de frequência de prescrição de diluição e tempo de infusão estatisticamente superiores às das enfermarias (p 0,02, p 0,04 e p <0,001,

respectivamente). Do total de diluições prescritas, 56,4% foram adequados. A Clínica Médica liderou na proporção de diluições corretamente prescritas (82,8%, $p < 0,05$), em oposição ao Serviço de terapia intensiva – Ala 1 (SETI 1) e à Neurologia, os quais apresentaram as menores taxas de adequação, de 36,4% e 36,1%, respectivamente. O tempo de infusão foi prescrito corretamente em 169 (79,7%) registros. Na Neurologia, o tempo de infusão não foi prescrito em nenhuma vez e, na Ortopedia, em nenhuma delas foi adequado. Nos demais setores, o tempo de infusão, estava adequado na sua maioria, observando-se uma tendência discrepante entre as Alas 1 e 2 do SETI ($p = 0,058$). Em análise SETIs *versus* enfermarias, verificou-se maiores taxas de adequação do tempo de infusão prescrito nos SETIs ($p = 0,003$). Houve nove casos de reação cutânea à vancomicina (13,4%). Observou-se relação inversa entre a prescrição adequada quanto ao tempo de infusão e a frequência da apresentação de reação cutânea adversa. Foram observadas 56 administrações, com 32 (57,1%) em desacordo com o prescrito. Dos 59 pacientes em uso do primeiro esquema de vancomicina na internação há dois ou mais dias, 52 (88,1%) tinham pelo menos uma vancocinemia coletada, com a 1ª vancocinemia coletada predominantemente no 2º dia de antibioticoterapia em todos os setores. Não foi possível estabelecer comparações entre os setores acerca das coletas e ajustes de dose devido ao reduzido número de coletas de vancocinemia observadas. Dentre os 265 níveis de vancocinemia registrados, 132 (49,8%) foram classificados como adequados. A lesão renal aguda (LRA) desenvolveu-se em 13 (31,7%) do total de 41 pacientes avaliados para este desfecho e foi mais frequente nos SETIs comparado às enfermarias ($p < 0,001$). Comparando-se o dia de antibioticoterapia com vancomicina em que cada paciente se encontrava na ocasião da dosagem da última creatinina e os valores da 1ª vancocinemia, verificou-se mediana de dias e níveis de vancocinemia superiores dentre os pacientes que desenvolveram LRA ($p = 0,06$ e $p = 0,002$, respectivamente).

Conclusão: Há falhas na prescrição, administração e monitorização da vancomicina em todos os setores desse HU. O Serviço de terapia intensiva – Ala 2 (SETI 2) e a Clínica Médica foram os setores que melhor preencheram os critérios de prescrição adequada. Verifica-se necessidade de implantação de medidas de capacitação e treinamento dos profissionais médicos e de enfermagem, bem como de ações de fiscalização quanto ao rigor da prescrição e administração. Os dados de prontuário não se mostraram completamente fidedignos ao realizado na prática, no entanto, o

estudo não foi capaz de reduzir a importância do prontuário como ferramenta de coleta de dados.

Palavras-chave: Vancomicina; vancocinemia; monitorização; nefrotoxicidade.

PRADO, I. R. S. **Evaluation of the prescription, administration and monitoring of vancomycin in adult patients hospitalized at the Clinical Hospital of Botucatu Medical School.** 2018. 67 p. Dissertation to obtain the Master's degree in Medicine oriented by Daniela Ponce (Professional Master in Medicine) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, 2018.

ABSTRACT

Introduction: Vancomycin is a strategic antibiotic in the treatment of gram-positive bacterial infections. Controversies regarding dosage and monitoring are important because of the risk of nephrotoxicity and the emergence of resistant strains.

Objectives: To characterize the population, to describe vancomycin prescribing standards for adult patients, to observe the administration of vancomycin, collect serum vancomycin and the vancomycin dose adjust, and to evaluate the compliance between vancomycin prescription, administration and monitoring in the University Hospital (HU) and thus, the reliability of the electronic medical record. **Methodology:**

A cross-sectional study was carried out to description of the subjects, evaluation of prescription and administration data, collection of vancocinemia and dose adjustment, while a longitudinal and retrospective study was performed to determination of outcomes. Were included adult patients hospitalized in four clinical and surgical wards and two intensive care unit's wards (ICU) using vancomycin. Six visits to the General practice, Neurology and Orthopedic wards were carried out, and five visits to the Vascular Surgery ward and to the ICUs were carried out, in which 67 patients and 989 prescriptions were collected, data from the medical record and nursing and medical routines were observed for administration of vancomycin, collection of serum vancomycin and adjustment of antibiotic. **Results:** There were no differences between the units regarding sex, baseline creatinine levels, length of hospital stay, days of vancomycin use and weight, with a predominance of younger patients in Neurology and with a higher average age in Vascular Surgery. The loading dose was prescribed in 83.8% of patients, while dilution and infusion time were prescribed, respectively, in 768 (77.6%) and 212 (21.4%) prescriptions. ICUs showed statistically superior rates of loading dose and prescriptions frequency of dilution and time of infusion compared to wards (p 0.02, p 0.04 and p <0.001, respectively). Of the total dilutions prescribed, 56.4% were adequate. The General practice led in the proportion of adequately prescribed dilutions (82.8%, p <0.05), as

opposed to the Intensive Care Unit - Ward 1 (ICU 1) and Neurology, which had the lowest compliance rates of 36.4% and 36.1%, respectively. The infusion time was correctly prescribed in 169 (79.7%) of records. In Neurology, infusion time was not prescribed at any time, and in Orthopedics, none was adequate. In other sectors, the infusion time was mostly adequate, observing a discrepant trend between ICU wings 1 and 2 (p 0.058). In the ICUs versus infirmary analysis, the rates of adequacy of the infusion time prescribed in ICUs (p 0.003) were found to be higher. There were nine cases of cutaneous reaction to vancomycin (13.4%). There was an inverse relation between the appropriate prescription for infusion time and the frequency of adverse cutaneous reaction. A total of 56 administrations were observed, with 32 (57.1%) disagreeing with what was prescribed. Among the 59 patients on the first vancomycin regimen who had been hospitalized for two or more days, 52 (88.1%) had at least one level of serum vancomycin collected, with the first collected predominantly on the second day of antibiotic therapy in all wards. It was not possible to establish comparisons among wards regarding collection and dose adjustments because of the reduced number of collections observed. Among 265 registered levels of serum vancomycin, 132 (49.8%) were classified as adequate. Acute renal injury (AKI) developed in 13 (31.7%) of the 41 patients evaluated for this outcome and was more frequent in ICUs compared to the wards (p <0.001). Comparing the day of vancomycin antibiotic therapy in which each patient was at the time of the last creatinine dosing and the values of the 1st serum vancomycin level, larger median of days and higher serum vancomycin levels were observed among patients who developed AKI (p 0.06 and 0.002, respectively). **Conclusion:** There are shortcomings in the prescription, administration and monitoring of vancomycin in all sectors of this HU. The Intensive Care Unit - Ward 2 (ICU 2) and the General practice were the sectors that best met the appropriate prescription criteria. There is a need to implement preparation measures and training for medical and nursing professionals, as well as inspection actions regarding the strictness of prescription and administration. The medical record data did not prove to be completely reliable in practice, however, the study was not able to decrease the importance of medical records as a tool for data collection.

Keywords: Vancomycin; serum vancomycin; monitoring; nephrotoxicity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Doses de vancomicina em pacientes com função renal alterada.....	23
Figura 1 – Correlação entre reação cutânea e prescrição do tempo de infusão adequada nas unidades de internação do HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Perfil dos pacientes avaliados internados em uso de Vancomicina endovenosa por setor de internação, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	31
Tabela 2	– Peso nos setores estudados, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	32
Tabela 3	– Frequência da prescrição de ataque da Vancomicina, conforme unidade de internação do HCFMB, Botucatu-SP, 2018	32
Tabela 4	– Dose de ataque da Vancomicina, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	33
Tabela 5	– Adequação do ataque da Vancomicina, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	33
Tabela 6	– Dose de manutenção da Vancomicina, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	34
Tabela 7	– Adequação da manutenção da Vancomicina, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	34
Tabela 8	– Frequência da prescrição de diluição e tempo de infusão da vancomicina, conforme unidade de internação do HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	35
Tabela 9	– Adequação das diluições de Vancomicina prescritas, conforme unidade de internação do HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	36
Tabela 10	– Adequação dos tempos de infusão da Vancomicina prescritos, conforme unidade de internação do HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	36
Tabela 11	– Reação cutânea em pacientes em uso de Vancomicina endovenosa por setor de internação, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	37
Tabela 12	– Adequação da administração da Vancomicina nos setores avaliados, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	39
Tabela 13	– Níveis de vancocinemia nos setores estudados, HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	40
Tabela 14	– Lesão renal aguda a partir do 3º dia de uso de Vancomicina, conforme unidade de internação do HC-FMB, Botucatu-SP, 2018	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HU	Hospital universitário
HC-FMB	Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
UTI	Unidade de terapia intensiva
SETI	Serviço de terapia intensiva
SETI 1	Serviço de terapia intensiva – Ala 1
SETI 2	Serviço de terapia intensiva – Ala 2
Neurol.	Neurologia
Ortop.	Ortopedia
Cx. Vasc.	Cirurgia vascular
LRA	Lesão Renal Aguda
FDA	<i>Food and drug administration</i>
EUA	Estados Unidos da América
MRSA	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
VISA	<i>Vancomycin intermediary-susceptible Staphylococcus aureus</i>
VRSA	<i>Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus</i>
MIC	<i>Minimum inhibitory concentration</i>
CLSI	<i>Clinical and laboratory standards institute</i>
hVISA	<i>Heteroresistant vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus</i>
RIFLE	<i>Risk, injury, failure, loss, end-stage</i>
AKIN	<i>Acute kidney injury network</i>
KDIGO	<i>Kidney disease improving global outcomes</i>
MDA	Malonaldeído
NAG	N-acetil-B-D-glucosaminidase
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
BRA II	Bloqueadores dos receptores da angiotensina II
AUC	Área abaixo da curva
CICr.	<i>Clearance</i> de creatinina
Art.	Artigo
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
MV-PEP	Prontuário eletrônico do paciente do sistema MV

SSI

Systat Software Incorporation

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	17
1.1.Vancomicina	17
1.2.Monitorização	19
1.3.Protocolos de administração	21
1.4.Prontuário médico	23
2.JUSTIFICATIVA	25
3.OBJETIVOS	26
4.METODOLOGIA	27
4.1.Procedimentos Éticos	27
4.2.Método de Pesquisa	27
4.3.Cenário e Participantes	27
4.4.Coleta dos Dados	28
4.5.Organização e Análise dos Dados	28
4.6.Definições	29
5.RESULTADOS	31
6.DISSCUSSÃO	43
7.CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54
APÊNDICES	58
ANEXOS	63

1. INTRODUÇÃO

1.1 Vancomicina

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

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

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

Dessa forma, a vancomicina permanece, há mais de 60 anos, como o tratamento de escolha para infecções causadas por MRSA, cuja incidência mundial

tem aumentado substancialmente nos últimos 30 anos, representando 4,6-19% das infecções de corrente sanguínea relacionadas aos cuidados em saúde associada a alta mortalidade, além de ter se apresentado desde o fim da década de 90 como importante causa de infecções comunitárias.

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

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

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

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

Inicialmente, a vancomicina foi tida como altamente nefrotóxica uma vez que a incidência de lesão renal com o seu uso foi superior a 50%. Porém, após a sua purificação houve uma queda importante desta incidência (MEANEY; HYNICKA; TSOUKLEERS, 2014). Diferentes definições têm sido descritas para tal diagnóstico, com diversos estudos recentes utilizando os critérios de lesão renal aguda (LRA) de RIFLE, AKIN e KDIGO (SAWADA et al., 2018).

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

Tal nefrotoxicidade é dose-dependente e se correlaciona a alguns fatores de risco, como: terapia com duração maior ou igual a 7 dias, idade acima de 75 anos, hipoalbuminemia severa (albumina inferior a 2,5g/dL) e uso concomitante de medicações nefrotóxicas, incluindo contraste endovenoso ou que alteram a função renal, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA II) e diuréticos de alça (NORTON et al., 2013; AZEVEDO, 2015).

1.2 Monitorização

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

A ideia da monitorização é fundamentada no fato de administração de doses iguais a intervalos regulares sofrerem diferenças individuais quanto a

absorção, ao metabolismo, à excreção e à biodisponibilidade, de forma que a resposta terapêutica passa a ser dependente da concentração sérica da medicação e não da dose administrada (DOMBROSKI; SILVA; SILVEIRA, 2015).

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

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

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

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

Em hemodialíticos, é uniforme a recomendação da coleta da vancocinemia na última hora que precede a sessão de hemodiálise

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

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

Patel et al. (2011) encontraram que níveis séricos de 15 a 20mg/L estavam relacionados em 100% dos casos com AUC/MIC ≥ 400 para microorganismos com MIC de 0,5 e 1 $\mu\text{g/ml}$, o que, para vancocinemias de 10 a 15 mg/L só é verdade para MIC de 0,5mg/L. Considerando-se que, no Japão, o MIC dos principais isolados é de 1 $\mu\text{g/ml}$, faz-se necessário concentrações no vale de 15 a 20 mg/L (NIKI et al., 2011 apud MATSUMOTO et al., 2013).

Nível de vancocinemia inferior a 15 mg/L tem sido apontado como preditor independente de falha terapêutica em pacientes com bacteremia. Tais dados embasaram a recomendação de dosagem no vale com alvo de 15 a 20 mg/L em pacientes com infecções graves como bacteremia, endocardite infecciosa, osteomielite, meningite, pneumonia e infecções graves de pele e partes moles por MRSA (KULLAR et al, 2011; VANDECASTEELE; DE VRIESE, 2011; MATSUMOTO et al., 2013).

1.3 Protocolos de administração

Assim como as orientações acerca da monitorização, os protocolos de administração da vancomicina mudaram e continuam a mudar muito nos últimos anos tendo, inicialmente, sido recomendadas doses fixas de 1g a cada 12 horas (GILBERT et al., 2015). Hoje, esquemas que consideram o peso do paciente parecem mais apropriados. Spadaro et al. (2015) ainda preconizam dose de ataque

de 1000mg para pacientes com menos de 65kg e de 1500mg para aqueles com peso superior ou igual a 65kg, apesar da maioria dos autores recomendarem doses de ataque que variem de 25 a 30 mg/kg, com máximo de 2g por dose, apenas para indivíduos com infecções graves ou complicadas, com o objetivo de atingir precocemente níveis terapêuticos nestes pacientes (THALAKADA et al., 2012 apud ELYASI; KHALILI, 2016; MATSUMOTO et al., 2013; DOMBROSKI; SILVA; SILVEIRA, 2015; PHILLIPS; GORDON, 2015; YE et al., 2016).

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

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

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

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

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

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

Dentre tais estudos, poucos são os autores que descrevem de forma precisa como deve ser realizado o ajuste de dose de acordo com os valores de vancocinemia. Spadaro et al. (2015) orientam, para valores de vancocinemia inferiores a 15 mg/L, um aumento da dose diária de 500mg, entre 15 e 25 mg/L manutenção da dose, entre 25 e 30 mg/L diminuição de 500mg da dose diária e, para aqueles superiores a 30 mg/L, a interrupção da infusão contínua por 6 horas seguida pela redução da dose. Dombroski, Silva e Silveira (2015) que defendem a infusão intermitente, recomendam um aumento em 20 a 30% da dose diária para níveis no vale abaixo de 15 mg/L, manutenção da dose para níveis entre 15 e 20 mg/L, redução em 20 a 30% da dose diária para vancocinemias entre 20 e 25 mg/L e suspensão da dose seguinte quando valores superiores a 25 mg/L. Outros autores preconizam ajustes conforme nomogramas como Ye et al. (2016), que utilizam o método estatístico de Bayesian para cálculo das doses.

1.4 Prontuário médico

É verdade que, no que concerne à vancomicina, muito ainda permanece incerto, principalmente no que se refere ao melhor esquema terapêutico e à forma de administração e monitorização de seus níveis séricos nas mais diferentes

populações, apesar do número crescente de estudos sobre tal assunto desde 1994 (ALMEIDA, 2011). Muitas destas pesquisas baseiam-se em dados obtidos de prontuário, sendo que, dos 16 estudos com humanos utilizados neste projeto, pelo menos 10 tiveram seus dados coletados a partir de registros de prontuário.

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

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

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

2. JUSTIFICATIVA

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

Considerando-se que, grande parte dos trabalhos realizados acerca da prescrição e da monitorização da administração da vancomicina baseia-se em dados obtidos de prontuários físicos ou eletrônicos, observou-se a necessidade de verificar a concordância entre os dados presentes nos prontuários e a prática e, conseqüentemente, avaliar a confiabilidade desses dados.

3. OBJETIVOS

Este estudo teve como objetivos principais, caracterizar a população, descrever padrões de prescrição da vancomicina para pacientes adultos, considerando-se dose, diluição e velocidade de infusão. Observar a administração da vancomicina, a coleta da vancocinemia e o momento do posterior ajuste da dose da vancomicina, avaliar a conformidade entre prescrição, administração e monitorização da vancomicina e assim, a confiabilidade do prontuário eletrônico.

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

4. METODOLOGIA

4.1 Procedimentos Éticos

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

4.2 Método de Pesquisa

Trata-se de um estudo ecológico. Para a caracterização dos sujeitos, avaliação de dados de prescrição e administração, coleta da vancocinemia e ajuste de dose realizou-se um estudo transversal, enquanto para a determinação dos desfechos, reação cutânea e lesão renal aguda, realizou-se um estudo longitudinal e retrospectivo.

4.3 Cenário e Participantes

O estudo incluiu pacientes adultos (> 18 anos), internados em quatro enfermarias e duas alas do SETI do HC-FMB, que estavam em uso de vancomicina intravenosa nos dias em que ocorreram visitas a tais unidades do hospital, no período de 23 de agosto a 30 de novembro de 2017. Não houve critérios de exclusão.

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

Foi calculado o tamanho amostral para a estimativa de proporções, considerando que a prevalência real de prescrições inadequadas quanto a um dos desfechos estudados (dose, diluição, velocidade de infusão ou momento da coleta da vancocinemia) fosse de 20% e desejando que a diferença entre a prevalência

real e a estimada fosse de até 10%. A um nível de significância de 5%, o resultado foi de 61 pacientes.

4.4 Coleta de Dados

Foram realizadas, no mínimo, cinco visitas a cada setor, durante as quais colheram dados do prontuário eletrônico (MV-PEP) dos pacientes internados em uso de vancomicina intravenosa, podendo um mesmo paciente ter sido incluído mais de uma vez, e observou a rotina de enfermagem, no que se referia a administração da droga e à coleta do exame de vancocinemia.

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

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

4.5 Organização e Análise dos Dados

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

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

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

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

Medianas e intervalos interquartis da 1ª vancocinemia dos pacientes que não desenvolveram e daqueles que desenvolveram LRA em cada setor também foram calculados.

Estabeleceu-se como variáveis de desfecho a ocorrência de LRA e de reações cutâneas, cujas frequências foram igualmente calculadas para cada setor estudado.

Em um segundo momento, executou-se a etapa analítica, com a utilização do teste ANOVA para a comparação das variáveis contínuas, à exceção da confrontação dos níveis da 1ª vancocinemia dos indivíduos com LRA e sem LRA, em que se aplicou o teste de Mann-Whitney, ambos à significância de 5% ($p < 0,05$). O teste do Qui-quadrado foi aplicado para as variáveis categóricas a igual nível de significância.

A correlação entre a prescrição adequada do tempo de infusão e o desenvolvimento de reações cutâneas foi estabelecida por meio do coeficiente de correlação de Pearson.

4.6 Definições

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

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

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

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

As coletas de vancocinemia adequadas foram as procedidas uma hora antes da dose seguinte de vancomicina e o seu ajuste foi adequado quando realizado imediatamente, ou seja, quando foi aguardado o resultado da vancocinemia para a administração da dose imediatamente seguinte à coleta, a fim de que a mesma fosse liberada ou ajustada pelo médico com base no resultado do exame.

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

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

5. RESULTADOS

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

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

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

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

Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana e quartis

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

Neurol.: neurologia; Ortop.: ortopedia; SETI: serviço de terapia intensiva.

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

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

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

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

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

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

Ao todo, foram prescritos 57 ataques, sendo que 1 paciente fez uso de vancomicina em dois momentos diferentes, com 2 prescrições de ataque. Observou-se ampla prescrição de ataque no SETI 2, Clínica Médica e Ortopedia, sem diferenças, conforme a tabela 3. Também não se verificou diferença quanto a frequência da prescrição de ataque entre enfermarias e SETIs (p 0,73).

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

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

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

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

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

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

*Dados expressos em mediana e quartis

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

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

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

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

	Clínica Médica (n=11)	Neurol. (n=7)	Ortop. (n=11)	Cx. Vasc (n=7)	SETI 1 (n=10)	SETI 2 (n=11)	P
Doses de ataque prescritas adequadas (%)	7 (63,6)	3 (42,8)	4 (36,4)	2 (28,6)	8 (80,0)	9 (81,8)	0,08
Prescrições de ataque adequadas (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0.05

*Dados expressos em mediana e quartis

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

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

Além das prescrições de manutenção de cada paciente, incluiu-se mais uma, referente ao segundo esquema de vancomicina recebido por um dos pacientes, totalizando 68 prescrições de manutenção. A ausência de registro de peso de 9 pacientes também acarretou redução no número de doses de

manutenção avaliadas, de forma que a mediana das 59 doses de manutenção foi de 15,0mg/Kg (14,0 – 16,0), próxima a de cada setor, como é possível ver na tabela 6.

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

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

*Dados expressos em mediana e quartis

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

De forma análoga à dose de ataque, as doses de manutenção dos 9 pacientes dos quais o peso era desconhecido foram consideradas inadequadas, assim como outras 20 doses, resultando em uma taxa de inadequação de 42,6%. O SETI 2 e a Clínica Médica foram as unidades do hospital com os maiores índices de adequação de dose de manutenção. Estas unidades, juntamente a Cirurgia Vascular, também apresentaram taxas de adequação de prescrição de manutenção mais elevadas, porém sem semelhantes aos demais setores (tabela 7).

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

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

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

*Dados expressos em mediana e quartis

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

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

Quanto ao quesito frequência de diluição prescrita, a Neurologia (97,8%) apresentou os maiores níveis de adequação. Em seguida, encontram-se o SETI 2 (87,6%) e a Clínica Médica (84,9%), semelhantes entre si, apesar de haver diferença entre o SETI 2 e o SETI 1 (77,2%), porém inexistente entre a Clínica Médica e o SETI 1. Seguindo o SETI 1, encontram-se as enfermarias de Cirurgia Vascular (57,9%) e Ortopedia (46,5%), com menores taxas de adequação de diluição prescritas, conforme exposto na tabela 8.

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

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

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

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

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

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

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

Avaliando-se os setores, a Clínica Médica (82,8%) apresentou as maiores taxas de adequação de diluição. Em seguida tem-se a Cirurgia Vascular (74,5%), o SETI 2 (69,2%) e a Ortopedia (59,5%), todos semelhantes entre si e, à exceção da Cirurgia Vascular, diferentes da Clínica Médica. Por fim, tem-se o SETI 1 (36,4%) e a Neurologia (36,1%), como pode-se observar na tabela 9. Os SETIs e as enfermarias mostraram-se semelhantes quanto à adequação de diluição ($p > 0,10$).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Foram registrados 9 casos de reação cutânea à vancomicina, dentre os 67 pacientes, das quais 7 se apresentaram na forma de *rash* e 2 como prurido. Em 7 dos 9 casos, foram prescritos anti-histamínicos após a reação cutânea, com suspensão da antibioticoterapia em apenas um caso refratário. Não se observou diferença entre as unidades (tabela 11), entre as duas alas do SETI (p 0,49) ou entre os SETIs e as enfermarias (p 0,15).

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

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

SETI: serviço de terapia intensiva.

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

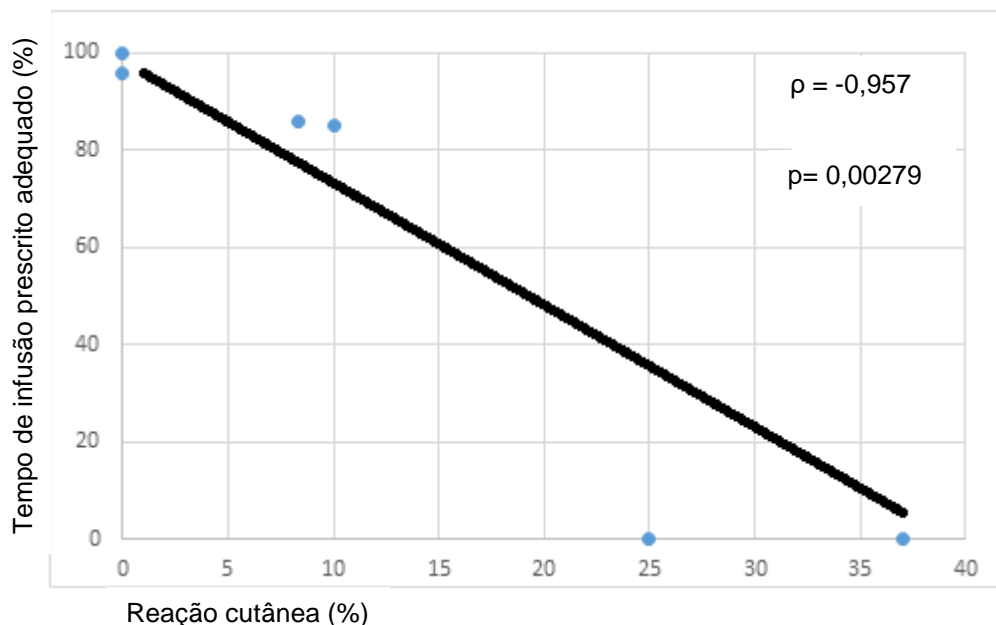


Figura 1– Correlação entre reação cutânea e prescrição do tempo de infusão adequada nas unidades de internação do HC-FMB, Botucatu-SP, 2018

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

Durante a observação direta das administrações, notou-se 8 divergências referentes à dose administrada e prescrita, das quais 4 decorreram de informações conflitantes no prontuário, com registros de dose distintos entre o campo próprio para a inserção da dose e aquele destinado à colocação de observações relacionadas à prescrição no sistema MV-PEP.

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

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

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

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

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

No decorrer do estudo, foram identificadas alterações de prescrições e suspensão de medicações manuais, rasuras, repetição de prescrições prévias sem revisão dos dados de prescrição e de observação. Quanto ao sistema de prontuário eletrônico MV-PEP, observou-se aprazamento automático da vancomicina para a cada 6 horas e permissão de inserção da dose em número de frascos ou em miligramas. Verificou-se ainda duas tendências de reaprazamentos entre as unidades do hospital, uma com base no horário de administração da dose prévia e outra de acordo com os horários padrões dos setores.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Dados expressos em mediana e quartis.

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

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

Ao todo, avaliou-se 265 vancocinemias, com mediana de 17,5mg/L (13,0 – 23,4), dos quais 34 (12,8%) foram considerados baixos, 132 (49,8%) adequados e 99 (37,4%) elevados. De acordo com a tabela 13, a Clínica Médica e a Cirurgia

Vascular apresentaram os maiores níveis de vancocinemia, semelhantes entre si e superiores aos demais, a exceção do SETI 2 que não apresentou diferença aos demais setores.

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

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

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

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

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

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

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

A maior frequência de LRA registrada se deu no SETI 1, em que 85,7% dos pacientes incluídos na análise apresentaram alteração da função renal. No entanto, apesar do desenvolvimento de LRA ter sido mais frequente no SETI 1 que no SETI 2 e na enfermaria de Cirurgia Vascular, não houve diferença quanto a frequência de LRA entre estes setores. As enfermarias de Clínica Médica, Neurologia e Ortopedia foram as que apresentaram os menores índices de LRA, diferentes do SETI 1, tendo, a Neurologia, sido distinta também do SETI 2.

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

Comparou-se, dentre os pacientes avaliados para o desfecho de LRA, o dia de antibioticoterapia com vancomicina, em que cada paciente se encontrava na

ocasião da dosagem da última creatinina, verificando-se mediana de 16,0 (5,5 – 27,0) dias dentre os que apresentaram LRA e mediana de 7,0 (4,1 – 12,7) dias, nos que mantiveram função renal estável, diferença clinicamente significativa, embora estatisticamente não significativa (p 0,06).

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

6. DISCUSSÃO

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

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

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

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

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

notoriamente inferiores aos demais, ampliando a desigualdade entre enfermarias e SETIs.

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

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

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

Também se infere que, quando prescrito, o tempo de infusão é costumeiramente administrado de forma semelhante ao prescrito, uma vez que o desenvolvimento de reação cutânea se mostrou inversamente proporcional à prescrição adequada do tempo de infusão. Dados de observação da administração reforçam tal indução, já que dentre as 12 administrações observadas, cujos tempos de infusão foram prescritos, 6 encontraram-se plenamente de acordo com o prescrito, fosse a prescrição adequada ou não, 5 não foram adequadamente executadas, já que não foi procedida a contagem de gotejamento em nenhuma delas, de forma que a velocidade de infusão poderia ou não ser adequada, e em 1 das administrações, apesar de prescrito e administrado por meio de BIC, o tempo de infusão inserido foi diferente do prescrito.

Tal relação encontrada reforça a associação direta entre tempo de infusão e reação cutânea já estabelecida na literatura (SÍLVA JÚNIOR, 2015; HOEFEL et al., 2008; MATSUMOTO et al. 2013; DRISYAMOL; MAHESH, 2016).

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

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

Através dos dados de prescrição, percebe-se a necessidade de intervenções que objetivem a capacitação e o treinamento dos profissionais médicos e residentes, bem como a fiscalização quanto ao rigor da prescrição em todos os setores.

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

Realidade semelhante é vivenciada no HC-FMB, em que o prontuário eletrônico sanou muitos problemas no que concerne a prescrição médica, integração das informações e estreitamento da comunicação entre os profissionais. No entanto, com ele também vieram alguns inconvenientes e impasses. No decorrer deste estudo, também foram identificadas alterações de prescrições e suspensões de medicações manuais, desvalorizando o prontuário eletrônico como fonte de dados para pesquisas, além de rasuras e repetição de prescrições prévias sem revisão dos dados de prescrição e, principalmente, de observação, levando a geração de prescrições com o registro das mesmas observações que, frequentemente, orientam

dose divergente da prescrita ou o aguarde da liberação médica para administração após resultado da vancocinemia em ocasiões em que ela nem mesmo foi solicitada.

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

Quanto ao aprazamento da vancomicina, notou-se problemas em diversos pontos do processo.

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

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

Outro obstáculo para o aprazamento, de acordo com a administração anterior, é a não padronização da transferência daqueles pacientes com prescrição já realizada e medicações já dispensadas pela farmácia, entre setores ou provenientes do Hospital Municipal, também sob administração da UNESP, levando

à necessidade de nova prescrição, com diversos aprazamentos para agora e deslocamento do profissional para recebimento das medicações na farmácia, o que, além de prejudicar o correto aprazamento e atrasar as administrações, também dificulta o estorno de medicações para a farmácia, gerando maiores custos ao serviço.

De forma análoga, o recolhimento diário das prescrições do setor de observação atrapalha o aprazamento das medicações dos pacientes internados que permanecem por período prolongado neste setor, sendo transferidos às enfermarias e às UTIs não acompanhados das prescrições anteriores.

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

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

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

Na população estudada, embora não tenham sido avaliadas causas de admissão, comorbidades e escores de gravidade, apenas as indicações de

monitorização em idosos, em pacientes em uso de vancomicina por mais de 3 dias e internados em UTI, já justificaria tal prática na grande maioria dos indivíduos. Assim, a amplitude da população de risco e a duração dos esquemas de tratamento com a vancomicina embasam a recomendação de monitorização rotineira no HC-FMB, devendo ser procedida uma hora antes da próxima dose a ser administrada, de acordo com o preconizado pela literatura (MATSUMOTO et al., 2013; DOMBROSKI; SILVA; SILVEIRA, 2015; YE et al. 2016).

Verificou-se que tais orientações são geralmente seguidas adequadamente.

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

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

Quanto a anotação dos horários de coleta da vancocinemia e administração da vancomicina verificou-se que, por questões práticas, os técnicos de enfermagem confirmam em momento único a coleta dos exames a serem coletados no setor nas próximas horas, não representando o horário fidedigno de coleta. A checagem de administração das medicações na prescrição impressa é frequentemente registrada como se procedida no horário aprazado na prescrição, sem anotação do horário real da administração, mesmo em casos de atrasos por aguardo do resultado da vancocinemia.

Aos fins de semana e à noite, quando os setores funcionam em regime de plantão, há maior facilidade de ajuste da vancomicina dos pacientes internados nos SETIs e aos cuidados da Clínica Médica, na sua maioria, internados na enfermaria da própria especialidade, uma vez que tais unidades desfrutam de plantonistas

exclusivos para o setor, diferente das especialidades cirúrgicas, Neurologia e Ortopedia, que dispõe de reduzido número de plantonistas encarregados, não apenas de suas enfermarias, mas também do setor de urgência.

Outras dificuldades percebidas, apesar de não serem foco de abordagem do estudo, foram a demora na liberação dos resultados da vancocinemia, relatos de não recebimento da amostra no laboratório, apesar de acompanhada a entrega no setor e a solicitação de coleta de amostras, além da inserção dos resultados no sistema MV-PEP, de acordo com a data, sem registro do horário de coleta, ocasionando confusão em casos de mais de uma coleta na mesma data. Tais fatores precisariam ser melhor avaliados em novos estudos.

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

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

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

Observou-se, dentre os indivíduos que desenvolveram LRA, tempo de antibioticoterapia com vancomicina clinicamente superior, bem como maiores níveis da 1ª vancocinemia. Tais achados corroboram com os dados descritos na literatura de que a nefropatia induzida por vancomicina é dose-dependente e de que indivíduos submetidos à terapia prolongada se encontram sob maior risco de

desenvolvê-la, reforçando a necessidade da sua correta monitorização e ajuste de dose (NORTON et al., 2013; AZEVEDO, 2015). Além disso, sugere que o valor da 1ª vancocinemia poderia ser um preditor do surgimento de LRA ao longo do tratamento, devendo para a confirmação, realizar-se estudo que avalie em conjunto e de forma mais minuciosa o ajuste da dose de acordo com os níveis séricos, a fim de excluir a possibilidade de que tal associação deva-se ao ajuste incorreto da vancomicina, com a perpetuação de níveis de vancocinemia elevados.

O manejo da vancomicina é muito fino, sofre interferência de vários fatores e envolve equipe multidisciplinar, de modo que toda a equipe deveria ter conhecimento geral quanto ao processo completo e treinamento no que lhe concerne, permitindo que a própria equipe identifique falhas e auxilie na sua fiscalização (RYBAK, 2009; MATSUMOTO et al., 2013; PHILLIPS; GORDON, 2015; OLIVEIRA, 2016; YE et al., 2016). Assim, sugere-se a normatização e elaboração de protocolo institucional acessível por meio do sistema MV-PEP e que aborde orientações de prescrição, coleta da vancocinemia e ajuste de dose, tanto em pacientes com função renal normal quanto naqueles com disfunção e em terapia renal substitutiva.

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

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

Outro estudo realizado por Melanson et al. (2013), procurou soluções baseadas em tecnologia da informação com implementação de alerta eletrônico aos enfermeiros, orientando que a coleta da vancocinemia deveria ser procedida 60 minutos antes da dose seguinte a ser administrada. Eles identificaram declínio

gradual da frequência dos erros de coleta, no entanto, desde antes da intervenção, sem redução significativa após as medidas. Verificaram ainda maior incidência de erros de coleta entre às 4 e 10 horas ($p < 0,0001$), quando a dose prévia foi administrada atrasada ($p < 0,0001$) e quando realizada por técnicos de enfermagem ($p < 0,0001$) e redução dos erros quando houve especificação, no momento da solicitação da data e do horário da coleta.

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

É necessário também enfatizar que, no serviço no qual foi procedido o estudo de Melanson et al. (2013), já havia sido implementada previamente a mesma intervenção, tendo como alvo os médicos, o que explica a redução dos erros de coleta da vancocinemia, desde antes da intervenção procedida com os enfermeiros, e sugere que tal intervenção com a equipe de médicos prescritores é eficaz e poderia ter atenuado o efeito da intervenção com os enfermeiros.

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

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

da dose anterior do antibiótico e necessidade ou não de aguarde do resultado da vancocinemia, de acordo com a realidade de cada setor.

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

7. CONCLUSÃO

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

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

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, M.F.S. **Estudo da incidência e dos fatores de risco da nefrotoxicidade por vancomicina em um hospital terciário.** 2015. 74f. Dissertação (Mestrado em Ciência) – Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

OLIVEIRA, J.S. **Avaliação de tecnologia em saúde:** fatores associados ao nível sérico de vancomicina e impacto do ajuste de dose sobre o prognóstico de pacientes adultos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. 2016. 40f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) – Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

ALMEIDA, R. **Vancomicina:** avaliação do uso em pacientes internados na unidade de terapia intensiva. 2011. 49f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

STEINMETZ, T. et al. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 4, p. 665-673, 2015.

ISOPPO, C.S. **Pacientes em hemodiálise ambulatorial:** protocolo de administração e monitoramento de níveis séricos de vancomicina. 2013. 66f. Dissertação (Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

MARTINS, H.S. Sepsis na emergência. In: MARTINS, H.S.; BRANDÃO NETO, R.A.; VELASCO, I.T. **Emergências clínicas:** Abordagem prática. 11ed. Barueri: Manole, 2016. P. 252-274.

HOWDEN, B.P. et al. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection and clinical implications. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 1, p. 99-139, 2010.

ZANOTTO, M.B. et al. Avaliação dos níveis séricos de vancomicina em pacientes internados em um hospital de ensino da região central do Rio Grande do Sul-Brasil. **Revista Jovens Pesquisadores**, v. 4, n. 3, p. 38-51, 2014.

LEVINE, D.P. Vancomycin: a history. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. supplement 1, p. S5-S12, 2006.

CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-second informational supplement. CLSI document M100-S23. Wayne: **Clinical and Laboratory Standards Institute**, 2013.

HIRAMATSU, K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 1, n. 3, p. 147-155, 2001.

NOVAMICIN: cloridrato de vancomicina. Walter F. da Silva Júnior. Anápolis: Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda, 2015. Bula de remédio.

HOEFEL, H. H. et al. Vancomycin administration: mistakes made by nursing staff. **Nursing Standard**, v. 22, n. 39, p. 35-42, 2008.

FOROUZESH, A.; MOISE, P.A.; SAKOULAS, G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in a era of increasing doses. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 2, p. 483-486, 2009.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

APÊNDICES

APÊNDICE A - Ficha de coleta de dados

PESQUISA: **AVALIAÇÃO DA PRESCRIÇÃO, ADMINISTRAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DA VANCOMICINA EM PACIENTES ADULTOS INTERNADOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

Data da visita: ____/____/2017

Setor do hospital: _____

Dados do prontuário médico:

1. Identificação

Nome: _____

Registro: _____

DIH: ____/____/2017 Peso: _____Kg () estimado pelo médico ()
estimado pela nutrição () aferido (na admissão ou em outro momento?)

2. Dados de prescrição

Início Vancomicina: ____/____/2017 Dia de uso de Vancomicina:

_____ Nº doses já administradas: _____

Posologia/ Dose atual: _____mg de ____/____ hrs (_____mg/Kg/dia)

Realizada dose de ataque: () Sim _____mg (_____mg/Kg) () Não

Diluição: _____mL (_____mg/mL) () SF 0,9% () SG 5% ()

RL () Outro: _____

Velocidade de infusão prescrita: _____hrs

3. Vancocinemia

Antes da _____^a dose Valor: _____

4. Evoluções e laboratoriais

Reação à vancomicina (*rash* ou síndrome do homem-vermelho): () Sim () Não

Creatinina à admissão/basal: _____mg/dL

Lesão renal: () Não () Sim () Aguda

() Crônica

() Indeterminada

Terapia de substituição renal dialítica: () Não () Sim

Tipo de diálise: _____

Freq. diálise: _____x Sem

Solicitação rotineira de função renal: () Não () Sim

Rotina de enfermagem:

1. Administração da vancomicina

Dose: _____mg

Corresponde ao prescrito: () Sim () Não

Reconstituição

Diluição: _____mL () SF 0,9% () SG 5% () RL () Outro:

Corresponde ao prescrito: () Sim () Não

Aprazamento: ___/___ hrs

Corresponde ao prescrito: () Sim () Não

Velocidade de infusão: _____hrs

Corresponde ao prescrito: () Sim () Não

2. Coleta da vancocinemia

Horário da coleta: _____hrs Horário da dose seguinte: _____hrs

Intervalo entre a coleta e próxima dose da vancomicina: _____hrs

Rotina médica:

Correção da dose e da posologia conforme valor de vancocinemia (ajuste em até 24horas): () Não () Sim Nova posologia: : _____mg de ___/___ hrs

Aguardou o resultado da vancocinemia para administração da dose seguinte: ()

Não () Sim

APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) RESOLUÇÃO 466/2012

O (A) senhor(a) está sendo convidado(a) para participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada “Avaliação da prescrição, administração e monitorização da vancomicina em pacientes adultos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu”, que será desenvolvida por mim, Iara Ranona Sousa Prado, médica especialista em Clínica Médica, sob orientação da profissional médica, pesquisadora e professora Dra. Daniela Ponce da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

O objetivo desta pesquisa é avaliar a prescrição, a administração e a monitorização do medicamento chamado vancomicina no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB). Para isso, estamos convidando para participar do estudo pacientes que estão internados neste hospital com infecção e em uso do medicamento vancomicina no período de julho a dezembro de 2017.

Serão coletados dados do prontuário médico eletrônico como peso do paciente, prescrição da vancomicina, exames laboratoriais de função renal e dosagem sérica da vancomicina, antecedentes de disfunção renal e efeitos adversos relacionados ao antibiótico estudado, além de serem observadas as rotinas de enfermagem, no que se refere a administração do medicamento e coleta do exame para verificar se o nível do medicamento está adequado no sangue, e as rotinas da equipe médica quanto ao ajuste da dose da vancomicina.

Participar ou não do estudo não muda em nada o tratamento ou o número de procedimentos que o (a) senhor (a) será submetido (a). Assinando esse termo, o (a) senhor (a) apenas nos autoriza a utilizar os dados obtidos durante o seu acompanhamento.

A sua participação nesta pesquisa é voluntária e garantimos que o (a) senhor (a) pode pedir para ser retirado (a) do estudo a qualquer momento, deixando de participar imediatamente, sem prejuízo algum ao seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em duas vias iguais. Uma será devidamente rubricada e entregue ao (à) senhor (a) para mantê-la em sua posse. A outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional o (a) senhor (a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, _____, de _____ de 2017.

Assinatura do sujeito ou responsável

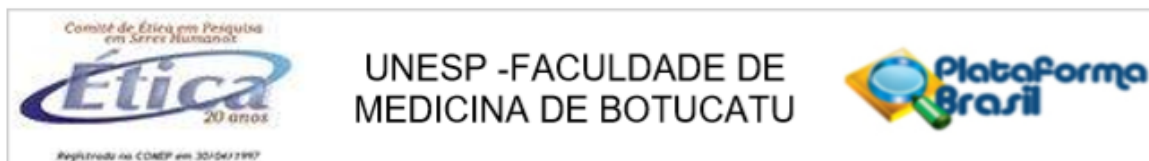
Pesquisador

Nome: Iara Ranona Sousa Prado
Endereço: Rua Agenor Nogueira, nº 635, Apto 03. Vila São Lúcio. CEP 18603-198.
Botucatu, SP.
Telefone: (86) 99963-2036
Email: iara_ranona@hotmail.com

Nome: Daniela Ponce
Endereço: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, Unidade de Diálise. Distrito de Rubião Junior – Rubião Jr. 18618-970 - Botucatu, SP.
Telefone: (14) 99762-5806 / 3811-6055
Email: dponce@fmb.unesp.br

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da prescrição, administração e monitorização da vancomicina em pacientes adultos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Pesquisador: Iara Ranona Sousa Prado

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 71366117.5.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.231.035

Apresentação do Projeto:

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo com posição estratégica no tratamento parenteral de infecções por bactérias gram-positivas multidroga

-resistentes, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Controvérsias concernentes a sua posologia, administração e monitorização se revestem de importância tendo em vista o risco de nefrotoxicidade induzida e a insurgência de cepas de *Staphylococcus aureus* com resistência total e intermediária à vancomicina. Considerando-se que grande parte da produção científica voltada para a prescrição e monitorização dos níveis séricos baseia-se em dados de prontuários, nota-se a necessidade de trabalhos que verifiquem a concordância entre os registros de prontuário e a prática e assim avaliem a confiabilidade dos estudos já existentes.

Assim, este projeto traz como objetivo avaliar prescrição, administração e monitorização da vancomicina no Hospital das Clínicas da Faculdade de

Medicina de Botucatu (HC-FMB). Tratar-se-á de um estudo transversal, observacional e prospectivo, com amostra de conveniência de 72 pacientes, que incluirá pacientes adultos internados em uso de vancomicina intravenosa nos dias destinados às visitas às unidades do hospital, sem critérios de exclusão. Deverão ser realizadas 4 visitas a cada unidade, durante as quais serão coletados dados do prontuário médico eletrônico (MV-PEP) e observadas as rotinas de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Telefone: (14)3880-1609

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: kleber@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.231.035

enfermagem, no que se refere a administração da droga e coleta do exame de vancocinemia, e médica, quanto ao ajuste

da dose da vancomicina. Os dados coletados serão armazenados em planilhas de Excel, analisados por meio do programa SPSS 20. Será realizada análise por estatística descritiva para caracterização dos sujeitos, padrões de prescrição, administração e monitorização da vancomicina e analítica com abordagem dos desfechos de interesse: presença de reação adversa à vancomicina e grau de adequação dos níveis séricos de vancomicina. Ambos os desfechos serão avaliados por modelos de regressão logística multivariada. e, para seleção de variáveis nos modelos, serão utilizados parâmetros de entrada de $p < 0,1$ e de manutenção de $p < 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a prescrição, administração e monitorização da vancomicina em diferentes setores do HC-FMB e verificar a concordância entre os dados presentes no prontuário e a prática.

Objetivo Secundário:

Descrever padrões de prescrição da vancomicina para pacientes adultos, considerando-se dose e diluição; Observar a velocidade de infusão; Identificar o momento da coleta da vancocinemia; Analisar o impacto da adequação da prescrição da vancomicina e da monitorização dos seus níveis séricos na segurança e eficácia da droga.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa não acrescenta riscos aos participantes descritos e os benefícios são secundários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo apresenta boa justificativa para sua realização. Trata-se de uma pesquisa observacional, sem intervenção na qual dados relacionados ao uso, prescrição e administração de vancomicina serão avaliados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos e declarações adequadamente anexados.

Recomendações:

Não se aplicam.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou de parecer favorável à aprovação do projeto.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Júnior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: kleber@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 2.231.035

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião EXTRAORDINÁRIA do CEP de 21/08/2017, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado o Relatório Final de Atividades, o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 21/08/2017 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_931181.pdf	13/07/2017 20:51:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	13/07/2017 20:49:49	Iara Ranona Sousa Prado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_Mestrado_Profissional_em_Medicina_Vancomicina.doc	13/07/2017 20:49:37	Iara Ranona Sousa Prado	Aceito
Outros	Documento_de_anuencia_institucional.pdf	13/07/2017 20:47:33	Iara Ranona Sousa Prado	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_Plataforma_Brasil.pdf	13/07/2017 20:47:04	Iara Ranona Sousa Prado	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 21 de Agosto de 2017

**Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)**

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: kleber@fmb.unesp.br