MARCUS VINÍCIUS DE SOUZA JOÃO LUIZ

**VANCOMICINA E INSUFICIÊNCIA RENAL:
PROBLEMAS RELACIONADOS AO SEU USO
EM PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Versão original

**São Paulo
2011**

MARCUS VINÍCIUS DE SOUZA JOÃO LUIZ

**VANCOMICINA E INSUFICIÊNCIA RENAL:
PROBLEMAS RELACIONADOS AO SEU USO
EM PACIENTES SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia

Orientador:
Prof. Dr. Moacyr Luiz Aizenstein

Versão original

**São Paulo
2011**

DADOS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Serviço de Biblioteca e Informação Biomédica do
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

© reprodução total

João-Luiz, Marcus Vinícius de Souza.

Vancomicina e insuficiência renal: problemas relacionados ao seu uso em pacientes submetidos à hemodiálise / Marcus Vinícius de Souza João-Luiz. -- São Paulo, 2011.

Orientador: Moacyr Luiz Aizenstein.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Departamento de Farmacologia. Área de concentração: Farmacologia. Linha de pesquisa: Uso racional de medicamentos.

Versão do título para o inglês: Vancomycin and renal failure: use-related problems in patients under hemodialysis.

Descritores: 1. Farmacologia 2. Terapia 3. Uso racional de medicamentos 4. Vancomicina 5. Hemodiálise 6. Problemas relacionados a medicamentos I. Aizenstein, Moacyr Luiz II. Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia III. Título.

ICB/SBIB0129/2011

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidato(a): Marcus Vinícius de Souza João-Luiz.

Título da Dissertação: Vancomicina e insuficiência renal: problemas relacionados ao seu uso em pacientes submetidos à hemodiálise.

Orientador(a): Moacyr Luiz Aizenstein.

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da **Dissertação de Mestrado**,
em sessão pública realizada a/...../.....,

() **Aprovado(a)**

() **Reprovado(a)**

Examinador(a): Assinatura:
Nome:
Instituição:

Examinador(a): Assinatura:
Nome:
Instituição:

Presidente: Assinatura:
Nome:
Instituição:

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 - cep. 05508-000 São Paulo, SP - Brasil
Telefone : (55) (11) 3091.7733 telefax : (55) (11) 3091-8405
e-mail: cep@icb.usp.br

São Paulo, 27 de maio de 2010.

PARECER 940/CEP

A Comissão de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do ICB, na sessão de 26.05.2010 **APROVOU** o projeto intitulado: "*Monitoramento de pacientes em hemodiálise tratados com vancomicina* " sob responsabilidade de execução dos autores Prof. Dr. **Cristoforo Scavone** e o aluno **Marcus Vinicius de Souza João Luiz**.

Cabe aos pesquisadores executantes elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final), de acordo com a resolução 196/06 do Conselho Nacional da Saúde, item IX.2 letra c.

O primeiro relatório deverá ser encaminhado à Secretaria deste CEP em
26.05.2011

Atenciosamente,

Prof. Dr. PAULO M. A. ZANOTTO
Coordenador da Comissão de Ética em
Pesquisas com Seres Humanos - ICB/USP

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA USP

Fls. nº 59
CEP/HU-USP

São Paulo, 13 de agosto de 2010.

Il^{mo}(a). S^{ra}(a).

Prof. Dr. Cristoforo Scavone

Laboratório de Neurofarmacologia Molecular
Departamento de Farmacologia – Prédio Biomédicas I
Instituto de Ciências Biomédicas
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Monitoramento de pacientes em hemodiálise tratados com Vancomicina” - **Pesquisador(a) Responsável:** Prof. Dr. Cristoforo Scavone - **Co-Investigador(es):** Prof. Dr. Moacyr Luiz Aizenstein, Dra. Lúcia Mendes Oliveira Pinto, Marcus Vinícius de Souza João Luiz - **Registro CEP-HU/USP:** 1008/10 – **SISNEP CAAE:** 0026.0.198.019-10.

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 13 de agosto de 2010, analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, inciso IX.2, letra “c”.

O primeiro relatório está previsto para 13 de agosto de 2011.

Atenciosamente,

Dra. Simone dos Reis Brandão da Silveira
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer ao Grande Arquiteto do Universo pela experiência vivida durante a realização dessa dissertação, que espero que contribua para melhoria das condições de atendimento à saúde de pacientes.

A realização deste trabalho foi possível graças à colaboração de pessoas e instituições as quais presto sinceros agradecimentos:

À minha Família, que me ofereceu sólida formação como indivíduo.

Ao ilustre Com. Dr. Irani Pereira da Silva, e família, responsável pelo cuidado à minha saúde e com quem aprendi muitos dos princípios utilizados em terapia.

Aos meus antigos orientadores, Prof. Dr. Sandro Roberto Valentini, Profa. Dra. Mariana Carina Frigieri, que me iniciaram na Ciência.

Ao meu atual orientador, Prof. Dr. Moacyr Luiz Aizenstein, de quem recebi o ilustre convite para o curso de Mestrado, e ao Prof. Dr. Cristóforo Scavone, sempre disposto a colaborar para o sucesso deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo fomento a esse trabalho.

À Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências Biomédicas por ter percebido a relevância deste trabalho.

À Comissão de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário da USP, por ter percebido a relevância deste trabalho.

Às sra. Wilma Monteiro Frésca, sra. Harumi Toda Wetzel e sra. Michela Peanho, funcionárias da Comissão de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário da USP.

Ao sr. Edelson Pereira da Silva, do setor de Auditoria Hospitalar do Hospital Universitário da USP, pela atenção e disposição em fornecer as informações sobre os pacientes analisados neste trabalho.

Aos funcionários do Serviço de Arquivamento Médico e Estatística (SAME): Daisy Cavalheiro, Eduardo Barbosa Adorno, João Paulo de Caria Silva, Selma Regina Spena e a diretora deste Serviço Marly Solange Barbosa Baldoni.

À Dra. Lúcia Mendes de Oliveira Pinto e à equipe de profissionais da saúde do Serviço de Hemodiálise do Hospital Universitário da USP.

Aos pacientes desse estudo, que ofereceram informações valiosas para a melhoria do estado de saúde de outros pacientes que serão atendidos no Hospital Universitário da USP.

Às secretárias do Departamento de Farmacologia do ICB pela atenção: Selma Regina Rigonati, Julieta Santos e Camila Gonçalves Trindade.

Aos funcionários do Serviço de Biblioteca do Hospital Universitário da USP: sr. Carlos Alberto da Cunha Carvalho, sra. Lucimar da Silva Prado, sra. Roseli B. C. Mariam e sra. Maria Alice de França Rangel Rebello.

Às estagiárias do Serviço de Biblioteca do Hospital Universitário da USP, Bruna Neves Barbosa, Dayane Fleming Oliveira e Thais Bettini Alonso.

Às bibliotecárias do Serviço de Biblioteca do ICB, Monica da Silva Amaral, Tereza Cristina Soutto Mayor e Valéria Maria Loro Pedullo, pela atenção prestada no desenvolvimento desta dissertação.

À Profa. Dra. Cleópatra da Silva Planeta pela iniciação nos Princípios de Farmacoterapia.

À Profa. Dra. Patrícia de Carvalho Mastroianni pela iniciação na área de Farmácia Hospitalar.

À Dra. Helaine Carneiro Capucho, com quem aprendi vários princípios utilizados em Farmacovigilância.

Aos colegas farmacêuticos do Serviço de Farmácia do Hospital Universitário do USP, que me ensinaram muito sobre Farmácia Clínica.

Aos funcionários técnicos e auxiliares de Farmácia e de Serviços Gerais do Serviço de Farmácia do Hospital Universitário da USP.

Aos funcionários técnicos administrativos do Serviço de Farmácia Do Hospital Universitário da USP.

Este trabalho contou com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

“As coisas maravilhosas que vocês aprendem a conhecer em suas escolas – o trabalho de várias gerações realizado em todos os países da Terra – custou grandes sacrifícios e esforços apaixonados. Tudo isto é posto em suas mãos para que vocês recolham, venerem e desenvolvam, e um dia transmitam a seus filhos. Desta forma, nós, mortais nos imortalizamos naquilo que criamos em comum, na realização de obras imperecíveis. Se vocês pensarem nisso, adquirirão uma opinião justa sobre outros povos e outros tempos”

(Albert Einstein)

RESUMO

JOÃO-LUIZ, M. V. S. **Vancomicina e insuficiência renal**: problemas relacionados ao seu uso em pacientes submetidos à hemodiálise. 2011. 111 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

A vancomicina (VANCO) é um antimicrobiano do grupo dos glicopeptídeos que se constitui no fármaco de primeira opção terapêutica para o tratamento de infecções por estafilococos meticilina-resistentes. Atualmente, recomenda-se a manutenção de níveis séricos deste antimicrobiano na faixa compreendida entre 15 e 20 µg/mL para eficácia e segurança de tratamentos com VANCO. Através de estudo transversal retrospectivo com 15 pacientes (9 pacientes com Lesão Renal Aguda; 2 pacientes com Doença Renal Crônica Agudizada e 4 pacientes com Doença Renal Crônica no estágio 5), internados nas Clínicas Médica e Cirúrgica, submetidos a tratamento concomitante com hemodiálise de baixo fluxo e VANCO, no período de dezembro de 2008 a dezembro de 2009. Doses de 1 g de VANCO foram administradas e seus níveis plasmáticos foram analisados por meio da técnica de Imunoensaio de Fluorescência Polarizada. As frequências de administrações de VANCO foram anotadas para cada paciente e comparadas aos seus níveis plasmáticos, a fim de identificar possíveis Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs). A correlação entre nível sérico com o tempo de tratamento e tempo de omissão de dose foi analisada utilizando o coeficiente de correlação de Spearman. A maioria das determinações séricas realizadas mostrou níveis séricos de VANCO fora da janela terapêutica. Quarenta determinações séricas (43%) mostravam níveis de VANCO inferiores a 15 µg/mL enquanto vinte e quatro (25,8%) revelaram níveis superiores a 20µg/mL. Treze pacientes apresentaram períodos de omissão de dose de VANCO. Este estudo nos permite sugerir que as doses de VANCO utilizadas no tratamento de pacientes dialíticos devem ser calculadas em função de sua massa corpórea real, considerando os resultados dos níveis séricos de amostras colhidas no vale, antes da sessão de diálise. Nossos resultados sugerem que a vancocinemia seja realizada no vale, a cada 48 horas, em pacientes com clearance de creatinina inferior a 20 mL/min. Essas recomendações estão sendo incorporadas ao

protocolo de uso de VANCO da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do HU-USP.

Palavras-chave: Vancomicina. Hemodiálise. *Staphylococcus aureus*. Resistência à antimicrobianos. Uso Racional de vancomicina.

ABSTRACT

JOÃO-LUIZ, M. V. S. **Vancomycin and renal failure**: use-related problems in patients under hemodialysis. 2011. 115 p. Masters thesis (Pharmacology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

Vancomycin (VANCO), a glycopeptides antimicrobial, has been considered the first therapeutic option for treatment of MRSA infections. Nowadays, in order to achieve efficacy and safety, it is recommended VANCO therapeutic plasma concentrations range between 15 and 20 $\mu\text{g/mL}$. Retrospective cross-sectional study (December 2008 to December 2009), of 15 patients (9 with acute kidney injury; 2 with acute non dialytic kidney disease and 4 with dialytic kidney disease, stage 5), charged at surgery and medical clinics. All patients were dialytic and received several doses of 1g of VANCO. Serum VANCO levels were analysed using Fluorescence Polarization Immunoassay The administration frequencies were got for each patient and compared to VANCO plasma concentrations in order to identify the possible Drug-related-Problems (DRP). The correlation between VANCO plasma levels and treatment period and missed doses period was got, using Spearman Correlation coefficient. The most VANCO serum levels were out of the therapeutic range. Forty serum levels (43%) were below 15 $\mu\text{g/mL}$ while twenty four (25.8%) were above 20 $\mu\text{g/mL}$. Thirteen patients have experienced missed dose periods. This study allows us to suggest that VANCO doses must be prescribed according to the patient Actual Body Weight (ABW), considering results of trough plasma concentrations obtained before hemodialysis session. Our results suggest that trough plasma levels are obtained every 48 hours in patients with creatinine clearance below 20 mL/min. These suggestions have been incorporated to the VANCO use protocolo of the São Paulo University Hospital Infection Control Committee.

Key words: Vancomycin. Hemodialysis. Staphylococcus aureus. Antimicrobial Resistance. Vancomycin Rational Use.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Ilustração do processo de hemodiálise.....	26
Figura 2 - Níveis séricos de VANCO (Vale) dos pacientes do estudo.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados biodemográficos e clínicos de pacientes em uso de VANCO e submetidos à hemodiálise, no período de dezembro de 2008 a dezembro de 2009.....	48
Tabela 2 – Determinação de Clearance de Creatinina dos pacientes do presente estudo, submetidos à hemodiálise de baixo fluxo ao longo do tratamento com VANCO, por meio da equação de BATTER e CRAIG.....	52
Tabela 3 – Tipos de cultura realizadas para identificação de agentes etiológicos das infecções e seus respectivos resultados, antes da administração de VANCO.....	53
Tabela 4 – Comparação estatística entre tempo de tratamento e resultado terapêutico.....	55
Tabela 5 - Comparação estatística da relação entre tempo de tratamento com VANCO e estado de doença renal.....	55
Tabela 6 - Fármacos potencialmente nefrotóxicos utilizados durante tratamento com VANCO nos pacientes do estudo, suas principais reação de nefrotoxicidade e respectivas frequências de ocorrências dessas reações adversas.....	56
Tabela 7 – Risco das interações medicamentosas.....	57
Tabela 8 – Interações medicamentosas encontradas nas farmacoterapias da população do estudo.....	58
Tabela 9 – Quantidade e porcentagem de determinações séricas encontradas no estudo, de acordo com a faixa de nível sérico (inferior a 15 µg/mL, entre 15 e 20 µg/mL e superior a 20 µg/mL).....	59

Tabela 10 – Comparação estatística da relação porcentagem de níveis séricos fora da janela terapêutica e resultado terapêutico.....	60
Tabela 11- Avaliação de conformidade nas doses de VANCO administradas.....	61
Tabela 12 - Relação entre tempo total de omissão de dose por tratamento por paciente e o resultado terapêutico.....	62
Tabela 13 - Comparação estatística da relação entre tempo total de omissão de dose de VANCO e desfecho: terapêutico.....	63
Tabela 14 – Causa mortis identificadas durante o estudo.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKIN – Acute Kidney Injury Network

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASHP – American Society of Healthy-System Pharmacists

CMI – Concentração Mínima Inibitória

CDC – Centers of Disease Control

CLSI – Clinical Laboratory Standards Institute

DRC – Doença Renal Crônica

DRCA – Dprença Renal Crônica Agudizada

EM – Erro de Medicação

HICPAC Hospital Acquired Infection Control Practices Advisory Committee

HU-USP – Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

IT – Inefetividade Terapêutica

K/DOQI - Kidney Disease Outcome Quality Initiative

LRA – Le~sao Renal Aguda

MRSA – Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

NCC-MERP – National Coordination Council dor Medication Error Reporting and Prevention

NIH – National Institutes of Health

NNIS – National Nosocomial Infections Surveillance

PA - Poliamida

PAN - Poliacrilonitrila

PC - Policarbonato

PRM – Probelmas Relacionado a Medicamento

PS - Polisulfona

PMMA - Polimetilmetacrilato

RAM – Reação adversa e edicamento

RNM – Resultado Negativo Associado a Medicamento

SAME - Serviço de Arquivamento Médico e Estatística

SAPS 3 PIRO -

UIM – Uso Irracional de Medicamento

VANCO - Vancomicina

VISA – Vancomyxin Intermediate *Staphylococcus aureus*

VRE – Vancomycin Resistant *Enterococcus*

VRSA – Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus*

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	21
1.1 Vancomicina.....	21
1.2 Hemodiálise.....	24
1.3 Farmacovigilância.....	28
2 OBJETIVOS.....	31
2.1 Obetivo Principal.....	31
2.2 Objetivos Gerais.....	31
2.2.1 <i>Verificar as características biodemográficas e clínicas da população estudada e suas relações com a doença renal.....</i>	<i>31</i>
2.2.2 <i>Efetuar anamnese medicamentosa e verificar suas relações com os resultados terapêuticos.....</i>	<i>33</i>
2.2.3 <i>Avaliar o processo de monitoramento de VANCO.....</i>	<i>33</i>
2.2.4 <i>Identificar e classificar possíveis Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs).....</i>	<i>34</i>
2.2.5 <i>Identificar o resultado terapêutico final.....</i>	<i>34</i>
2.2.6 <i>Apresentação de protocolo de uso de VANCO no HU-USP.....</i>	<i>34</i>
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
3.1 Sujeitos da pesquisa.....	35
3.2 Delineamnto experimental.....	36
3.2.1 <i>Classificação do estudo.....</i>	<i>36</i>
3.2.2 <i>Dados biodemográficos e clínicos.....</i>	<i>36</i>
3.2.3 <i>Avaliação da função renal dos pacientes durante tratamento com VANCO e hemodiálise.....</i>	<i>37</i>
3.2.3.1 <i>Determinação sérica de creatinina.....</i>	<i>37</i>
3.2.3.2 <i>Determinação do clearance de creatinina.....</i>	<i>37</i>
3.2.3.3 <i>Classificação dos pacientes quanto à diurese.....</i>	<i>37</i>
3.2.3.4 <i>Classificação da doença renal.....</i>	<i>38</i>
3.2.4 <i>Determinação da probabilidade de óbito na admissão à Unidade de Terapia Intensiva (UTI).....</i>	<i>38</i>
3.2.5 <i>Avaliação de resultados de exames de cultura e antibiograma.....</i>	<i>38</i>
3.2.6 <i>Determinação dos níveis séricos de VANCO.....</i>	<i>38</i>
3.2.7 <i>Anamnese medicamentosa.....</i>	<i>39</i>
3.2.7.1 <i>Estudo de administração e avaliação dos níveis séricos de VANCO.....</i>	<i>39</i>

3.2.7.2	<i>Identificação de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs).....</i>	39
3.2.7.2.1	<i><u>Identificação de Erros de Medicação (Erros de Prescrição e Omissões de Doses).....</u></i>	39
3.2.7.2.2	<i><u>Identificação de fármacos potencialmente nefrotóxicos.....</u></i>	40
3.2.7.2.3	<i><u>Identificação de interações medicamentosas.....</u></i>	40
3.2.7.2.4	<i><u>Classificação dos Problemas Relacionados a Medicamentos quanto à gravidade.....</u></i>	40
3.3	Análise estatística.....	41
3.3.1	Análise descritiva.....	41
3.3.2	Análise comparativa.....	41
3.3.2.1	<i>Relação entre LRA/DRCA e óbito/recuperação.....</i>	41
3.3.2.2	<i>Relação entre LRA/DRCA e níveis séricos de VANCO.....</i>	42
3.3.2.3	<i>Relação entre DRC e óbito/recuperação.....</i>	42
3.3.2.4	<i>Relação entre DRC e níveis séricos de VANCO.....</i>	42
3.3.2.5	<i>Relação entre probabilidade de morte (SAPS3 PIRO) e óbito/recuperação..</i>	42
3.3.2.6	<i>Relação entre tempo médio de omissão entre doses e óbito/recuperação...</i>	42
3.3.2.7	<i>Relação entre tempo médio de omissão entre doses e níveis séricos de VANCO.....</i>	43
4	RESULTADOS.....	44
4.1	Caracterização biodemográfica e clínica da população estudada.....	44
4.1.1	<i>Determinação do clearance de creatinina.....</i>	50
4.2	Anamnese medicamentosa.....	50
4.3	Monitoramento sérico de VANCO.....	58
4.4	Identificação e classificação de Problemas Relacionados a Medicamentos.....	60
4.5	Identificação do resultado terapêutico final.....	64
5	DISCUSSÃO.....	65
6	CONCLUSÕES.....	78
	REFERÊNCIAS.....	79
	ANEXOS.....	93
	ANEXO A - Definições de níveis de evidência e graus de recomendação (CANADIAN TASK FORCE ON THE PERIODIC HEALTH EXAMINATION, 1979).	94
	ANEXO B - CARTA CIRCULAR Nº 06 - GFARM/NUVIG/ANVISA/MS.....	95
	APÊNDICES.....	97

APÊNDICE A - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENCONTRADAS NO ESTUDO: descrição, gravidade, risco e discussão.....	98
APÊNDICE B - PROTOCOLO DE USO DE VANCOMCINA EM PACIENTES ADULTOS COM DOENÇA RENAL.....	111

1 INTRODUÇÃO

1.1 Vancomicina

A vancomicina (VANCO) é um antimicrobiano do grupo dos glicopeptídeos que se constitui no fármaco de primeira escolha para o tratamento de infecções por estafilococos meticilina-resistentes (BARCENAS et al., 1976; MOHR e MURRAY, 2007).

A ação antimicrobiana da VANCO se dá pela inibição da formação de polímeros de peptídeoglicano da parede celular bacteriana. Diferente das penicilinas, que evitam as ligações cruzadas entre os peptideoglicanos, a VANCO impede a transferência e adição de muranilpeptídeo à cadeia de peptídeoglicano. Ainda, esse antimicrobiano exerce mais alguns efeitos por provocar danos na membrana citoplasmática e inibir a síntese de RNA (MICROMEDEX, 2010a).

Seu espectro de ação abrange uma variedade de bactérias Gram positivas como *Staphylococci*, notadamente *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, e algumas cepas de *Streptococci* do grupo B. A maioria das cepas de *Clostridium* são suscetíveis, assim como *Actinomyces spp*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium spp.*, alguns *lactobacilos*, e *Listeria Streptococci viridans* e *Enterococcus faecalis* possuem tolerância as doses usualmente utilizadas. (LEVINE, 2006; MICROMEDEX, 2010a).

No final dos anos 80, desenvolveram-se linhagens de *Enterococcus* resistentes à VANCO (VRE), que chegaram a representar 15% das cepas isoladas (MURRAY, 1997; TACCONELLI, 2008).

No final da década de 90, identificaram-se no Japão cepas de estafilococos com sensibilidade diminuída à VANCO (*Vancomycin Intermediately Resistant S.aureus* – VISA (HIRAMATSU et al., 1997a; HIRAMATSU et al., 1997b). Também Johnson (1998) e Ploy (1998) identificaram a existência de cepas resistentes. Assim, a identificação de resistência à VANCO tornou-se uma grande preocupação. Algumas diretrizes foram publicadas para prevenir a disseminação de resistência à VANCO (HOSPITAL ACQUIRED INFECTION CONTROL PRACTICES ADVISORY COMMITTEE, 1995; CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2006; SIEVERT, 2008).

Em cerca de 20 anos, foi possível acumular grande número de relatos sobre alta resistência entre *Enterococci*, bem como a transferência de resistência a outras

bactérias Gram positivas, principalmente, *Staphylococcus aureus*. Foram identificados seis genes (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, e VanG) associados à resistência à VANCO (CHANG, 2003; LEVINE, 2006).

Cepas VanA são resistentes às altas concentrações de VANCO e teicoplanina; Cepas VanB são suscetíveis à teicoplanina, mas não à VANCO; Cepas VanC têm resistência constitutiva a baixas concentrações de VANCO, mas não à teicoplanina. Cepas VanE e VanG adquiriram baixo nível de resistência à VANCO, e possuem alguma suscetibilidade à teicoplanina (LEVINE, 2006).

Atualmente, as cepas consideradas sensíveis apresentam uma concentração mínima inibitória (CMI) de 2 ug/mL. Cepas com CMI entre 4 e 8 ug/mL são denominadas cepas com sensibilidade intermediária à VANCO, enquanto cepas com CMI maior que 16 ug/mL são classificadas como resistentes à VANCO (CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE - CLSI, 2006; SORIANO et al., 2008). A adoção desses limites foi baseada em dados clínicos indicando que pacientes infectados com *Staphylococcus aureus* com CMI maior que 4 ug/mL apresentaram falha na terapia com vancomicina (FRIDKIN et al., 2003).

A exposição de *Staphylococcus aureus* a baixas concentrações séricas de VANCO possuem correlação direta com o aparecimento de cepas resistentes. Concentrações séricas de vale inferiores à 10 µg/mL são um preditor de falha terapêutica e um potencial para aparecimento de VISA (SAKOULAS et al., 2006; HOWDEN et al., 2004). Diante dessas evidências, recomenda-se a manutenção de níveis séricos de VANCO acima de 10 µg/mL para se evitar desenvolvimento de resistência (RYBAK et al., 2009).

Este antimicrobiano é pouco metabolizado (30%) sendo eliminado na sua maior parte *in natura* na urina. É pouco solúvel em água, tem baixo volume de distribuição (Vd= 0.6L/kg), com baixa ligação a proteínas plasmáticas (40%) (DOLLERY, 1999; NIELSEN et al., 1975). Devido a estas características sua depuração é dependente da integridade da função renal e se correlaciona com sua taxa de filtração glomerular, que pode ser avaliada através do cálculo de depuração da creatinina.

Após administração endovenosa de 30 mg/kg (dividida em duas administrações diárias) são alcançados no soro, níveis terapêuticos de 20-40 ug/mL chegando a uma concentração no equilíbrio em torno de 15 ug/mL (CHAMBERS,

2006). A concentração plasmática máxima não deve superar 60 ug/mL, pois acima destes valores pode causar ototoxicidade (CHAMBERS, 2006).

A excreção de VANCO está alterada em pacientes com doença renal. A meia-vida ($t_{1/2}$) em pacientes com função renal normal é de 5-11 horas chegando a 7-12 dias em pacientes anúricos (CHAMBERS, 2006).

Em pacientes com insuficiência renal, a depuração renal da VANCO corresponde àquela da creatinina (NIELSEN et al., 1975). Já, a depuração não renal, que normalmente representa 30% (40 mL/min) da depuração total em pacientes saudáveis, se reduz para 5-6 mL/min em pacientes com doença renal grave. Embora o mecanismo responsável por este fenômeno não tenha sido identificado, evidências sugerem que a inibição do metabolismo da VANCO seja causada pela presença de toxinas urêmicas nestes pacientes (MACIAS; MUELLER; SCARIN, 1991).

Portanto, tanto a depuração renal quanto a não renal de VANCO, fica comprometida em pacientes renais, sugerindo a possibilidade de um acúmulo plasmático deste fármaco. Na tentativa de ajustar estas doses, algumas equações e fórmulas são utilizadas evitando submeter os pacientes a níveis séricos tóxicos que podem levar a ototoxicidade e nefrotoxicidade. O método de cálculo mais utilizado é o da depuração da creatinina proposto por Cockcroft e Gault, que leva em conta idade, sexo e peso do paciente (FRYE e MATZKE, 2005).

Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos recomendam que o parâmetro AUC/CMI seja utilizado no monitoramento terapêutico de pacientes. Considerando estudos *in vitro*, com modelos animais e humanos (RYBAK, 2006a; RYBAK, 2006b; DRUSANO, 2004; CRAIG, 2003; CRAIG, 1998). Moise-Broder et al. (2004) estudaram a relação entre AUC/CMI e sucesso terapêutico no tratamento de pacientes com pneumonia associada à ventilação, causada por *S. aureus*. Estes autores encontraram que o valor médio de AUC/CMI de 345 é exigido para o sucesso terapêutico, para patógenos com CMI de 1 µg/mL. Os autores verificaram ainda, que com as doses padrões de 1 g de VANCO, administradas a cada 12 horas, a relação AUC/CMI alcançada foi de 250, em pacientes com massa corporal real médio de 80 kg e função renal normal. A menos que o patógeno tenha CMI inferior ou igual a 0,5 µg/mL, o valor de AUC/CMI de 400 é alcançado (MOISE-BRODER et al., 2004).

Assim, doses diárias de 3 a 4g de VANCO são necessárias para fornecer uma probabilidade de 90% de cura aos pacientes (GARCIA et al., 2006). Baseando-se nesses estudos, recomenda-se que o parâmetro AUC/CMI seja maior ou igual a 400.

Visando aumentar a penetração do fármaco, aumentar a probabilidade de se alcançar os níveis séricos-alvo e melhorar os resultados clínicos, em pacientes com infecções complicadas (bacteremia, osteomielite, meningite, endocardite e pneumonia hospitalar), recomenda-se a manutenção de concentração sérica de VANCO no vale entre 15 e 20 $\mu\text{g/mL}$, para cepas de *S. aureus* com CMI menor ou igual a 1 $\mu\text{g/mL}$, pois, com esses níveis séricos, deve-se alcançar o valor de AUC/MIC maior ou igual a 400 (RYBAK et al., 2009).

Em muitas situações a VANCO é utilizada em pacientes portadores de doença renal. Os rins desses pacientes apresentam redução significativa da taxa de filtração glomerular, não conseguindo atender às necessidades fisiológicas de maneira adequada devendo, portanto, submeterem-se à diálise.

1.2 Hemodiálise

A hemodiálise é um processo no qual a composição do soluto de uma solução A (sangue) é modificada pela exposição desta solução a uma segunda solução B (solução de diálise), através de uma membrana semipermeável. De maneira geral pode-se considerar a membrana semipermeável como uma lâmina perfurada por orifícios ou poros. As moléculas de água e outras de baixo peso molecular (uréia, creatinina, alguns íons, substâncias menores que 10 kDa) conseguem passar através dos poros e se misturar, mas solutos maiores, como proteínas, não conseguem passar através da barreira semipermeável; assim, o volume de solutos de alto peso molecular, de cada lado, permanecerá inalterado (DAUGIRDAS, 2008).

Os mecanismos de transporte envolvidos no processo de diálise são a difusão e a ultrafiltração. Na difusão, o movimento aleatório de solutos ocorre a favor do gradiente de concentração. Na ultrafiltração, a água impulsionada por uma força hidrostática ou osmótica é empurrada através da membrana semipermeável. Os solutos que conseguem atravessar facilmente os poros da membrana são arrastados com a água (DAUGIRDAS, 2008).

Os processos de transporte mencionados ocorrem nos aparelhos de hemodiálise. Esses aparelhos podem ser divididos em dois circuitos: um circuito de sangue e um circuito de solução de diálise, que se encontram no dialisador. O circuito de sangue começa no acesso vascular, e a partir daí, o sangue é bombeado através de um equipo de influxo até chegar ao dialisador, retornando do dialisador

para o paciente através de um equipo de efluxo.. Várias câmaras, portas laterais e monitores estão ligados aos equipos de influxo e efluxo e são utilizados, por exemplo, para infundir solução salina ou heparina, para medir a pressão ou detectar qualquer entrada de ar (AHMAD et al., 2008).

O circuito da solução de diálise inclui vários monitores que asseguram que a solução de diálise está na temperatura certa, apresenta a concentração segura de sais dissolvidos e não está sendo exposta ao sangue devido a extravasamento na membrana do dialisador (AHMAD et al., 2008).

O dialisador é onde os circuitos de sangue e de solução de diálise se encontram e onde ocorre o movimento de moléculas entre a solução de diálise e o sangue através de uma membrana semipermeável. Basicamente, o invólucro do dialisador é uma caixa com quatro portas, duas se comunicando com o compartimento de sangue e duas com o compartimento da solução de diálise. A membrana semipermeável separa os dois compartimentos, e a área limítrofe entre os dois compartimentos é maximizada utilizando-se uma membrana dividida em múltiplas fibras ocas ou placas paralelas (AHMAD et al., 2008).

As membranas de hemodiálise são classificadas como de alto ou baixo fluxo, e variam segundo seu material, área, permeabilidade a água e sua eficiência em remover uréia e solventes de alto peso molecular. As de baixo fluxo têm poros pequenos e menores coeficientes de ultra-filtração quando comparadas às membranas de alto fluxo. Membranas de polisulfona F8, utilizadas na Clínica de Diálise do Hospital Universitário da USP são classificadas como membranas de baixo fluxo.

Atualmente, são usados quatro tipos de membranas semipermeáveis: celulose, celulose substituída e celulose sintética. A membrana de celulose é obtida a partir do algodão processado (*cuprophane*). A membrana de celulose possui grupos hidroxila livre, responsáveis pela ativação de células sanguíneas, causando bio-incompatibilidade. Nas membranas de celulose substituída (acetato de celulose, diacetato de celulose e triacetato de celulose), grande parte das hidroxilas está ligada a acetato, aumentando a biocompatibilidade da membrana (AHMAD et al., 2008).

A membrana de celulose sintética é constituída por composto amino terciário adicionado à celulose liquefeita durante o processo de produção da membrana, o que altera a superfície e a biocompatibilidade da membrana enquanto as

membranas sintéticas são plásticos alterados e os materiais utilizados incluem poliacrilonitrila (PAN), polisulfona (PS), policarbonato (PC), poliamida (PA) e polimetil-metacrilato (PMMA). Em função da diferente composição, área de superfície e espessura, os quatro tipos de membrana possuem diferentes desempenhos no processo de remoção de solutos (AHMAD et al., 2008).

Na prática clínica, as membranas de hemodiálise são categorizadas em membranas de baixo fluxo e membranas de alto fluxo. Essa classificação se baseia na permeabilidade a solutos que essas membranas apresentam. De acordo com o *Hemodialysis Study* (HEMO Study) do NIH (*National Institutes of Health*), as membranas de hemodiálise de baixo fluxo possuem clearance de β 2- microglobulina (molécula média, 11,8 kDa) menor que 10 mL/min. Membranas de hemodiálise de alto fluxo possuem clearance de β 2- microglobulina maior que 20 mL/min. Isso significa que membranas de alto fluxo possuem maior permeabilidade a moléculas médias. Além disso, membranas de alto fluxo possuem coeficiente de ultrafiltração maior que 14 mL/h/mmHg (CHEUNG et al., 2003).

Em pacientes submetidos à hemodiálise, sob tratamento com VANCO, pode ocorrer perda do fármaco no processo de filtração, o que também deve ser considerado quando do ajuste de dose. O baixo peso molecular da VANCO (1449 Da) sugere a possibilidade de difusão através de diferentes membranas de diálise (BARTH e DeVICENZO, 1996).

A Figura a seguir ilustra o processo de diálise (hemodiálise):

Figura 1 – Ilustração do processo de hemodiálise

Fonte: Adaptado de Syria PlastiMed, Medical Industries, 2011.

Embora a depuração da VANCO durante a hemodiálise já tenha sido considerada irrelevante (MASUR et al., 1983) inúmeros trabalhos têm indicado que o uso de membranas de alto fluxo pode resultar em remoção significativa de VANCO (BARTH e DeVICENZO, 1996; TROTMAN et al., 2005). Devido a controvérsias sobre a depuração da VANCO no dialisado, empregando diferentes membranas, alguns autores recomendam que os níveis plasmáticos sejam monitorados para cada decisão sobre a dose e a frequência de administração (ANDRES et al., 1997). Estes níveis devem permanecer na faixa de 15 a 20 µg/mL não devendo ultrapassar 40 µg/mL (BARTH e DeVICENZO, 1996).

Alguns autores sugerem que, em pacientes com insuficiência renal, submetidos ou não a hemodiálise, as doses devem ser de 15mg/kg (aproximadamente 1g, para um paciente de 70 kg) a cada 5-7 dias (VACHER et al., 2002). Outros sugerem que em pacientes com depuração da creatinina de 35 a 50 mL/min a administração deve ser feita a cada 24-36 horas, enquanto para pacientes com depuração menor que 35 mL/min a cada 48 horas (POLLARD et al., 1994). Vários autores sugerem, para pacientes em diálise, um tratamento padrão inicial de 1 g e doses subseqüentes de 500 mg sempre infundidas durante os sessenta minutos finais da diálise (FOOTE et al., 1998).

Baerth e DeVicenzo (1996), acompanhando 130 pacientes em 3 sessões semanais de hemodiálise com membranas de polisulfona de alto fluxo e tratados com doses de 500 mg de VANCO após cada sessão, obtiveram níveis séricos médios de 15.9 ± 5.7 µg/mL. Em outro grupo de pacientes tratados uma vez por semana 84% dos pacientes apresentaram, após uma semana, níveis séricos inferiores a 10 µg/mL (BARTH e DeVICENZO, 1996).

Estes autores (BARTH e DeVICENZO, 1996) concluíram que utilizando VANCO na dose inicial de 20 mg/kg seguida de doses de 500 mg após cada diálise (3 vezes por semana) os pacientes atingem níveis terapêuticos seguros e eficazes, não ocorrendo acúmulo deste antibiótico em tratamentos longos. Ao contrário, doses semanais de 1 g resultam em níveis subterapêuticos após o quinto dia e estes autores não recomendam sua utilização. Entretanto, as informações sobre a necessidade de suplementação com VANCO em pacientes submetidos à hemodiálise de baixo fluxo são escassas (STAMATAKIS et al., 2003).

A ameaça do surgimento de cepas resistentes e a escassez de informações sobre utilização de VANCO em pacientes submetidos à hemodiálise de baixo fluxo

justificam o monitoramento de pacientes com doença renal. Para a realização desse trabalho, a Farmacovigilância é considerada ferramenta eficaz.

1.3 Farmacovigilância

A Farmacovigilância consiste das atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis Problemas Relacionados a Medicamentos – PRMs (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2002; FRACCHIA et al., 2000; MEYBOOM et al., 1999; CRAVEN et al., 1997; ABBING, 1993).

Eventos adversos, escopo da Farmacovigilância, são definidos como quaisquer ocorrências médicas não desejáveis, que podem estar presente durante um tratamento com um produto farmacêutico, sem necessariamente possuir uma relação causal com o tratamento. Todo evento adverso pode ser considerado como uma suspeita de reação adversa a um medicamento (COBERT e BIRON, 2002).

Erros de Medicação (EMs), Reações Adversas a Medicamentos (RAMs), Inefetividade Terapêutica (IT) e Uso Irracional de Medicamentos (UIM) são alguns dos eventos adversos sobre os quais atuam a Farmacovigilância.

O Erro de Medicação (EM) é definido como qualquer evento evitável que, de fato ou potencialmente, pode levar ao uso inadequado de medicamento. Isso significa que o uso inadequado pode ou não lesar o paciente, e não importa se o medicamento se encontra sob o controle de profissionais de saúde, do paciente ou do consumidor (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS - ASHP, 1998; NATIONAL COORDINATION COUNCIL FOR MEDICATION ERRORS REPORTING AND PREVENTION - NCC-MERP, 2005). Várias etapas do processo de medicação podem originar erros: prescrição, dispensação, distribuição, mistura e preparo e, administração de medicamentos (FREITAS, 2007, informação verbal¹).

Os EMs constituem-se num grave problema de saúde e devem ser avaliados para que medidas possam ser tomadas na sua prevenção. (INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMY, 1999; LISBY; NIELSEN; MAINZ, 2005). A sua quantificação e qualificação pode produzir importantes informações sobre sua relevância clínica e sobre o esforço a ser despendido em cada uma de suas fases.

¹ FREITAS, M. São Paulo, 2007.

Segundo dados do ano de 2006, compilados pelo Instituto da Academia Nacional de Medicina, nos Estados Unidos, 1,5 milhões de pessoas, a cada ano, sofrem com EMs, gerando um custo anual estimado em 3,5 bilhões de dólares (INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMY, 2007).

Leape (1995) estimou que, nos Estados Unidos, os EMs causam cerca de 7 mil mortes por ano, com custos anuais de 2 bilhões de dólares.

A Farmacopéia Americana (The U.S. Pharmacopeia, USP) mostra que a VANCO é o sexto fármaco na lista dos fármacos associados com erros de medicação. A base de dados da USP contabilizou que 1,6 % dos EM ocorridos nos Estados Unidos se associam à VANCO (HAHN, 2007).

O outro tipo de evento adverso, a Reação Adversa a Medicamento, é definida como qualquer efeito nocivo, não intencional e indesejado de um medicamento observado com doses terapêuticas habituais em seres humanos para o tratamento, profilaxia ou diagnóstico (WHO, 2002; BATES et al., 1995; CAPELLÁ e LAPORTE, 1989).

Calcula-se que entre 2,4 a 30% dos pacientes experimentem uma reação adversa a medicamento durante a internação (PIRMOHAMED et al., 1998). O impacto econômico desse evento é estimado entre 30 a 130 bilhões de dólares (WHITE; ARAKELIAN; RHO, 1999).

A VANCO é conhecida por ser um fármaco nefrotóxico. A prevalência dessa reação adversa é de 7 a 17 % nos pacientes hospitalizados (DOWNS et al., 1989; ENG et al., 1989; MELLOR et al., 1985). Estudos sugerem que a VANCO provoca dano nas células do túbulo contorcido proximal do néfron (OKTEM et al., 2005). O risco de dano renal ocasionado por VANCO pode ser aumentado por erro de medicação. Por isso, monitoramento rigoroso da função renal e a avaliação dos níveis séricos de VANCO são preconizados em pacientes com doença renal (RYBAK et al., 2009)

A inefetividade terapêutica, que pode decorrer de um EM, corresponde a uma redução ou falha na efetividade de um produto utilizado no tratamento, diagnóstico ou prevenção de uma morbidade (CIOMS, 1998). Esse evento adverso também faz parte do escopo da Farmacovigilância (WHO, 2002).

A inefetividade terapêutica pode ter diversas outras causas. Desvios de qualidade do medicamento, interações medicamentosas, não adesão ao tratamento

e variabilidade genética (metabolismo, resistência/tolerância ao tratamento) são algumas causas de inefetividade terapêutica (ANVISA, 2007).

Assim, a equipe de saúde ao iniciar o atendimento ao paciente deve procurar estabelecer a melhor conduta, com base em informações clínicas atuais e na anamnese farmacológica. O plano terapêutico facilita a escolha do medicamento a ser administrado, a determinação da melhor via de administração, sua dose, posologia e duração do tratamento. A análise da relação risco-benefício na escolha dos fármacos deve sempre predominar com ênfase na questão da segurança do paciente.

A iminência de resistência de cepas de *Staphylococcus aureus* e de aparecimento de eventos adversos justificam o estudo do perfil de utilização de VANCO na população com doença renal, submetida à hemodiálise. Ao longo do presente estudo, a ANVISA emitiu Carta Circular Nº 06 (ANEXO B), referente a rumores de casos de inefetividade terapêutica associadas à VANCO (ANVISA, 2010). Essa ação aumenta a relevância do presente trabalho, pois mostra um assunto de repercussão nacional na saúde pública.

Os resultados e conclusões do presente estudo auxiliarão no processo de tomada de decisão ou ação para redução das conseqüências ou probabilidade da ocorrência de PRMs. Este conceito aplicado na terapêutica significa que os profissionais da saúde necessitam planejar o tratamento medicamentoso, identificando seu impacto e avaliando suas conseqüências.

2 OBJETIVOS

2.2 Objetivo Principal

O objetivo do presente estudo foi determinar o perfil de utilização da VANCO em pacientes submetidos à hemodiálise de baixo fluxo, internados no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. (HU-USP).

2.2 Objetivos Gerais

2.2.1 Verificar as características biodemográficas e clínicas da população estudada e suas relações com a doença renal

O resultado terapêutico é influenciado pelas características biodemográficas (sexo, idade e etnia) e clínicas (massa corpórea, comorbidades, diagnóstico e gravidade clínica na internação).

O sexo influencia a progressão de doença renal crônica, de modo que homens têm maior propensão a manifestar sinais e sintomas de doença renal que mulheres (SILBINGER e NEUGARTEN, 2003). Sugere-se que o sexo feminino é mais protegido que o masculino e que este sexo é um fator de risco para desenvolvimento e progressão de doença renal não diabética (MARIC, 2009). Consequentemente, homens e mulheres podem responder diferentemente à terapia adotada.

Por outro lado, o processo de envelhecimento repercute na função renal. Alterações anatômicas e funcionais nos rins são reponsáveis pelo aumento do risco de lesão renal aguda ou doença renal crônica, embora as mudanças induzidas pelo envelhecimento tenham menor contribuição para desenvolvimento e progressão de doença renal (ESPOSITO e DAL CANTON, 2010).

Estudos mostram um paradoxo de sobrevivência associado à etnia em pacientes com doença renal. Pacientes afro-descendentes submetidos à hemodiálise, nos Estados Unidos possuem maior taxa de sobrevivência que pacientes caucasianos, (KALANTAR et al., 2007). Em estudo realizado em Salvador (2001), os autores observaram que entre indivíduos normotensos, a incidência de doença renal crônica (estágio 5) foi maior em indivíduos caucasianos, enquanto que,

entre indivíduos hipertensos, afro-descendentes apresentaram maior prevalência de doença renal crônica no estágio 5.

A massa corpórea do paciente interfere no resultado terapêutico atingido, pois ela é base de cálculo para dose de medicamentos. Muitos fármacos possuem alteração de efetividade, em função de alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas à massa corpórea do paciente (BAERDERMAEKER, 2004).

Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus e Dislipidemia são fatores de risco para desenvolvimento e progressão de doença renal (WALL, 2010; MEDEIROS e ABENSUR, 2009; LAURINAVICIUS e SANTOS, 2008; LIU et al., 2004).

O tipo de doença renal tem importante impacto no resultado terapêutico dos pacientes. A lesão renal aguda está associada com aumento do risco de mortalidade hospitalar, tempo de permanência hospitalar e desenvolvimento de doença renal crônica (WALKAR et al., 2005). A alta mortalidade na lesão renal aguda (90%, em algumas situações) a torna um preditor de mortalidade independente (COSTA e YU, 2009). Por outro lado, entre pacientes portadores de doença renal crônica no Brasil, a taxa de mortalidade é de 16% e as principais causas são doenças cardiovasculares e doenças infecciosas. (MEDEIROS e ABENSUR, 2009).

Os diagnósticos de admissão hospitalar e a gravidade clínica influenciam a resposta terapêutica e determinam o prognóstico do paciente e a necessidade de monitoramento intensivo (MORENO et al., 2005).

As características das unidades de internação também contribuem para o sucesso ou fracasso do tratamento, pois podem oferecer fatores de risco aos pacientes. Nesse sentido, é importante mapear quais as unidades de internação influenciam negativamente no resultado terapêutico dos pacientes para que medidas corretivas e preventivas sejam adotadas (MacDOUGALL e POLK, 2005).

Assim como as doenças encontradas na admissão hospitalar, as doenças que acometem os pacientes ao longo da internação são responsáveis por agravarem seus estados de saúde, influenciam as condutas adotadas pelos clínicos e determinam os resultados terapêuticos (MORENO et al., 2005; PARK et al., 2010).

Em razão das interferências mencionadas, os parâmetros biodemográficos e clínicos foram determinados a fim de se estabelecer a relação entre eles e os resultados terapêuticos encontrados no estudo.

2.2.2 Efetuar anamnese medicamentosa e verificar suas relações com os resultados terapêuticos

A anamnese medicamentosa consiste em uma avaliação minuciosa dos medicamentos utilizados por cada paciente, a fim de verificar o modo de utilização dos medicamentos e a resposta clínica a eles associada. Essa avaliação permite a detecção de pontos críticos associados ao uso de VANCO.

Na anamnese medicamentosa, foram determinados para cada paciente, os motivos para indicação de VANCO e os resultados de cultura e antibiograma que orientassem a introdução do antimicrobiano. Determinaram-se também as doses e frequências de administração e período de tratamento com VANCO, fármacos concomitantes utilizados, interações medicamentosas e a repercussão clínica dessas interações. Ainda, foram identificados os fármacos potencialmente nefrotóxicos, que pudessem interferir negativamente nos resultados terapêuticos dos pacientes.

Dentre estes objetivos foi realizado o estudo de associação entre o modo de utilização do fármaco VANCO e outros fármacos considerados nefrotóxicos e os resultados terapêuticos atingidos.

2.2.3 Avaliar o processo de monitoramento de VANCO

O processo de monitoramento terapêutico de VANCO envolve a determinação de níveis séricos no vale (RYBAK et al., 2009). Assim, a adequação do processo de monitoramento terapêutico da população estudada foi realizado a fim de determinar aspectos que pudessem ser corrigidos e melhorados.

As porcentagens de níveis séricos de VANCO fora da janela terapêutica (15 a 20 µg/mL) foram associadas com os resultados terapêuticos atingidos.

2.2.4 Identificar e classificar possíveis Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs)

Após realização de anamnese medicamentosa e avaliação do processo de monitoramento de VANCO, os PRMs associados ao uso desse fármaco foram identificados.

Erros de prescrição, omissão de doses de VANCO, e interações medicamentosas foram os PRMs pesquisados e, a seguir, foram classificados quanto à gravidade, segundo os critérios adotados pela Organização Mundial de Saúde (ANVISA, 2007).

2.2.5 Identificar o resultado terapêutico final

A alta hospitalar foi considerada o resultado terapêutico final da internação. Recuperação, transferência e óbito foram considerados os três principais motivos de alta hospitalar, sendo determinados para cada paciente do estudo. Nos casos de óbito, a *causa mortis* foi relatada.

2.2.6 Apresentação de protocolo de uso de VANCO no HU-USP

A partir dos resultados e conclusões do presente estudo, um novo protocolo para utilização de VANCO foi proposto a fim de aumentar a segurança aos pacientes tratados com esse fármaco.

Nesse protocolo, novas doses e frequências de administração foram recomendadas, assim como um novo modo de monitoramento do fármaco.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Sujeitos da pesquisa

Os sujeitos desse estudo foram selecionados entre os pacientes dialisados na Clínica de Diálise do Hospital Universitário da USP no período de Dezembro de 2008 a Dezembro de 2009.

A Clínica de Diálise do HU-USP é responsável por dialisar pacientes de todas as unidades de internação desse hospital. Pacientes adultos, com idade superior a 21 anos e admitidos no Hospital Universitário da USP por meio da Clínica Médica (Unidade de Terapia Intensiva, Unidade de Terapia Semi-Intensiva ou Enfermaria) ou da Clínica Cirúrgica (Enfermaria ou Cirúrgica Ambulatorial) foram considerados candidatos ao estudo.

Esses pacientes foram admitidos com distintas morbidades. Todos apresentavam à admissão disfunção renal ou evoluíram durante a internação com necessidade de tratamento concomitante com VANCO e hemodiálise de baixo fluxo.

Os pacientes foram avaliados diariamente e seus estados clínicos eram discutidos por médicos (assistentes, residentes e estudantes do curso de medicina) farmacêuticos e outros profissionais de saúde em reuniões diárias denominadas visitas multiprofissionais.

Foram incluídos no estudo pacientes tratados com um número mínimo de três doses de VANCO, administradas de acordo com o protocolo de administração adotado pelo Hospital Universitário da USP. O protocolo preconiza que doses de 1 g de VANCO sejam administradas de acordo com os resultados das determinações séricas do fármaco.

Os pacientes selecionados foram submetidos a, no mínimo, três sessões de hemodiálise de baixo fluxo com periodicidade variável dependendo da gravidade da doença renal.

Pacientes com alterações fisiológicas que pudessem alterar a farmacocinética da VANCO como as grávidas e os queimados não foram incluídos, bem como pacientes que receberam VANCO nos 30 dias que antecederam a internação.

Os pacientes foram distribuídos, em grupos, de acordo com o tipo de doença renal apresentada.

Pacientes portadores de Lesão Renal Aguda foram distribuídos no grupo **LRA**. A classificação desses pacientes foi realizada de acordo com os critérios adotados pela Acute Kidney Injury Network (AKIN) em 2007.

Pacientes portadores de Doença Renal Crônica Agudizada foram incluídos no grupo **DRCA**. A classificação da agudização da doença renal crônica foi baseada nos critérios da AKIN de 2007.

Pacientes portadores de Doença Renal Crônica constituíram o grupo **DRC**. A classificação desses pacientes foi baseada nos critérios adotados pelo Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI), em 2002.

3.2 Delineamento experimental

3.2.1 Classificação do estudo

O presente estudo é classificado como “Estudo Transversal Retrospectivo”. O período investigado foi de *Dezembro de 2008 a Dezembro de 2009*.

3.2.2 Dados biodemográficos e clínicos

A coleta de dados biodemográficos e clínicos dos pacientes foi realizada através dos prontuários médicos de internação, armazenados no Serviço de Arquivamento Médico e Estatística (SAME) e nos prontuários médicos da Clínica de Diálise do HU-USP. O Sistema de Informação do Paciente e o Sistema de Apoio ao Diagnóstico e Terapêutica (Módulo Apolo), utilizados no HU-USP, também foram consultados para obtenção desses dados.

Os *dados biodemográficos* obtidos foram sexo, etnia, idade, massa corpórea real, presença de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia).

Os dados clínicos obtidos durante o estudo foram: diagnóstico de internação; histórico das clínicas em que o paciente foi admitido durante a internação; diagnóstico para indicação de hemodiálise; diagnóstico para indicação de VANCO; período de tratamento com VANCO e hemodiálise; número de sessões de hemodiálise durante período de tratamento com VANCO; número de doses de VANCO administradas durante o tratamento; intervalo médio entre as doses de

VANCO administradas; número de determinações séricas de VANCO (vancocinemia - vale) e intervalo médio entre as vancocinemias.

3.2.3 Avaliação da função renal dos pacientes durante tratamento com VANCO e hemodiálise

3.2.3.1 Determinação sérica de creatinina

A função renal dos pacientes foi avaliada através do biomarcador *creatinina sérica*, pelo método enzimático colorimétrico (Jaffè sem desproteinização), utilizando equipamento ADVIA® (SIEMENS, Berlim, Alemanha, 2003).

Neste método a creatinina reage com o ácido pícrico em meio alcalino, resultando em um complexo colorido, cuja taxa de formação é diretamente proporcional à concentração de creatinina na amostra. A concentração dessa substância é medida por espectrofotometria, com absorvância em 505nm.

O monitoramento da função renal dos pacientes foi realizado por meio de coleta de sangue antes da sessão de hemodiálise.

3.2.3.2 Determinação do clearance de creatinina

O Clearance de Creatinina dos pacientes foi calculado a partir da fórmula proposta por Batter e Craig (1987), utilizada em pacientes com função renal instável:

$$\text{Clearance da creatinina (ml/min)} = \frac{\{ 293 - [(2.03 \times \text{idade})] \times [1.035 - 0.01685 \times (\text{creatinina1} + \text{creatinina2})] + 49 \times [(\text{creatinina1} - \text{creatinina2}) / \text{dias}] \}}{(\text{creatinina1} + \text{creatinina2})}$$

sexo feminino = clearance x 0.85

onde, **idade** corresponde a idade do paciente, em anos; **creatinina 1** corresponde a medida inicial de creatinina sérica, em mg/dL; **creatiina 2** corresponde a medida final de creatinina sérica, em mg/dL; **dias**, corresponde ao intervalo de tempo, em dias, entre as medidas de **creatinina 1** e **creatinina 2**. Caso o indivíduo seja do sexo feminino, o resultado da equação deve ser multiplicado por 0,85.

3.2.3.3 Classificação dos pacientes quanto à diurese

Pacientes foram classificados de acordo com a diurese. Os pacientes com diurese inferior a 0.3 mL/kg/h por 24 horas ou sem diurese por mais que 12 horas

oram classificados como ANÚRICOS. Pacientes com diurese entre 0,3 e 0,5 mL/kg/h por 12 horas foram classificados como OLIGÚRICOS. Pacientes com diurese menor que 0,5 mL/kg/h por 6 horas foram classificados como pacientes com risco de lesão renal (LAMEIRE; VAN BIESEN; VANHOLDER, 2005).

3.2.3.4 Classificação da doença renal

A classificação dos pacientes de acordo com a função renal foi realizada baseando-se na evolução dos resultados de clearance de creatinina e diurese, conforme critérios estabelecidos pela AKIN (2007) e K/DOIQ (2002).

3.2.4 Determinação da probabilidade de óbito na admissão à Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

O índice SAPS 3 PIRO (*Simplified Acute Physiology Score 3 Predisposition-Insult-Response-Organ Failure*) é considerado o melhor preditor de mortalidade hospitalar em pacientes adultos, quando comparados com outros índices (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation – APACHE II* - e *Sequential Organ Failure Assessment – SOFA* (MBONGO et al., 2009).

Para cálculo do SAPS 3 PIRO, os dados da primeira hora de internação na Unidade de Terapia Intensiva foram obtidos e a probabilidade de morte dos pacientes foi determinada usando o índice SAPS 3 PIRO, modelo utilizado para prognóstico de mortalidade hospitalar (MORENO et al., 2005). O índice SAPS 3 PIRO e a respectiva probabilidade de morte foram corrigidos para países da América do Sul.

3.2.5 Avaliação de resultados de exames de cultura e antibiograma

A indicação de VANCO foi avaliada através de resultados de exames de hemocultura, urocultura, cultura de secreção traqueal, cultura de ponta de cateter e antibiograma realizados antes da administração do antimicrobiano.

3.2.6 Determinação dos níveis séricos de VANCO

Os níveis séricos de VANCO foram determinados no Laboratório Clínico do Hospital Universitário por meio da técnica de Imunoensaio de Fluorescência Polarizada (JOLLEY, 1981), utilizando analisador AxSYM® (ABBOTT, Illinois, Estados Unidos, 2006) sistema desenvolvido pela divisão diagnóstica da empresa Abbott. A sensibilidade desse sistema permite a detecção de concentrações séricas do fármaco inferiores a 2 µg/mL e possui a vantagem de detectar moléculas íntegras de VANCO na presença de produtos de degradação cristalina desse fármaco, devido a utilização de anticorpo monoclonal com alta especificidade de ligação à molécula de VANCO.

3.2.7 Anamnese medicamentosa

3.2.7.1 Estudo de administração e avaliação dos níveis séricos de VANCO

O medicamento foi administrado sob a forma farmacêutica de solução injetável, na apresentação de frasco-ampola contendo 500 mg de pó liofilizado do fármaco, para ser reconstituído no diluente (soro fisiológico 0,9%), produzido pela indústria farmacêutica NOVAFARMA.

Cada paciente recebeu a dose de 1 g de VANCO, a cada administração. Essa dose foi comparada com a dose de ataque (dose inicial de tratamento entre 25 e 30mg/kg) e a dose de manutenção (doses subseqüentes entre 15 e 20 mg/kg para continuação do tratamento) preconizadas na literatura (RYBAK et al., 2009).

O número de determinações séricas foi determinado durante o período de tratamento com VANCO e o intervalo médio entre as determinações séricas de VANCO (vancocinemia) foi calculado para cada paciente.

3.2.7.2 Identificação de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs)

Nesse estudo, erros de prescrição, omissões de dose, interações medicamentosas, utilização de fármacos potencialmente nefrotóxicos foram pesquisados.

3.2.7.2.1 Identificação de Erros de Medicação (Erros de Prescrição e Omissão de Dose)

Para avaliar erros de prescrição, as doses de 1g de VANCO utilizadas na prática clínica foram comparadas com as dose preconizadas por Rybak et al. (2009).

Foi considerada como **Omissão de Dose** a situação em que a dose de um medicamento não é administrada em um momento em que é necessária.

Essa situação foi admitida quando o paciente possuía nível sérico de VANCO inferior a 15 µg/mL, e a VANCO não havia sido administrada dentro de um período de duas horas após a liberação do resultado da determinação sérica.

Quando a omissão de dose era identificada, o tempo de omissão de dose era calculado, ou seja, o intervalo de tempo em horas, entre a liberação do resultado de nível sérico e a administração de VANCO. Todos os tempos de omissão de dose foram somados e o Tempo Total de Omissão de Dose, em horas, foi convertido para dias.

A seguir, a fração tempo total de omissão de dose / tempo de tratamento com VANCO foi calculada a fim de determinar a parcela de tempo em que o paciente se apresentava em subterapia.

3.2.7.2.2 Identificação de fármacos potencialmente nefrotóxicos

As bases de dados *Micromedex*[®] e *UptoDate*[®] foram acessadas para consulta das monografias dos fármacos utilizados por cada paciente durante tratamento com VANCO, com objetivo de determinar os fármacos que podem causar lesão renal aguda, contribuindo assim para piora do estado clínico dos paciente.

3.2.7.2.3 Identificação de interações medicamentosas

A história medicamentosa do paciente foi avaliada para identificar a utilização de algum medicamento que possa interferir com os níveis séricos de VANCO. As interações medicamentosas foram pesquisadas na base de dados *Micromedex*[®] e *UptoDate*[®].

3.2.7.2.4 Classificação dos Problemas Relacionados a Medicamentos quanto à gravidade

Os PRMs são classificados em graves ou não graves. Um PRM é considerado grave quando: provoca a morte do paciente; ameaça a sua vida; causa sua hospitalização ou a prolonga; provoca incapacidade persistente ou significativa; ou ainda, efeitos clinicamente importantes.

Algumas considerações são importantes para a correta classificação da gravidade de PRMs. O termo ameaça à vida se refere a evento em que paciente apresenta risco de morte no momento da ocorrência da reação/evento, não se referindo ao evento que poderia ter causado a morte do paciente, se ocorresse com maior intensidade (ANVISA, 2007). O termo efeito clinicamente importante deverá ser considerado quando uma situação for perigosa ou necessite de intervenção para prevenir os outros desfechos descritos nesta definição (ANVISA, 2007).

Os PRMs são considerados não graves quando não atendem aos critérios da classificação de PRM Grave.

3.3 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS versão 15.0 para Windows (IBM, Nova Iorque, NY, Estados Unidos, 2005).

3.3.1 Análise Descritiva

As variáveis contínuas do projeto foram avaliadas por meio de *MÉDIA*, *DESVIO PADRÃO*, *MÍNIMO*, *MEDIANA*, *MÁXIMO* e *TAMANHO DA AMOSTRA*.

As variáveis categóricas do presente projeto foram analisadas utilizando *FREQUÊNCIA* e *PERCENTUAL*.

3.3.2 Análise Comparativa

A análise comparativa foi realizada considerando um nível de significância de 5% ($p\text{-valor} \leq 0,05$).

3.3.2.1 Relação entre LRA/DRCA e óbito/recuperação

A comparação entre Lesão Renal Aguda ou Doença Renal Crônica Agudizada e óbito/recuperação foi realizada através do teste Mann-Whitney.

3.3.2.2 Relação entre LRA/DRCA e níveis séricos de VANCO

A comparação entre as porcentagens de níveis séricos de VANCO fora da janela terapêutica (15 a 20µg/mL) e Lesão Renal Aguda (LRA) ou Doença Renal Crônica Agudizada (DRCA) foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney

3.3.2.3 Relação entre DRC e óbito/recuperação

A comparação entre Doença Renal Crônica e óbito/recuperação foi realizada através do teste Mann-Whitney.

3.3.2.4 Relação entre DRC e níveis séricos de VANCO

A comparação entre as porcentagens de níveis séricos de VANCO fora da janela terapêutica (15 a 20µg/mL) e Doença Renal Crônica (DRC) foi realizada por meio do teste de Mann-Whitney.

3.3.2.5 Relação entre probabilidade de morte (SAPS3 PIRO) e óbito/recuperação

A comparação entre as probabilidades de morte ($\leq 0,4$ e $> 0,4$), a partir dos índices SAPS3 PIRO e óbito/recuperação foi realizada através do teste Exato de Fisher ou de Razão de Verossimilhança.

3.3.2.6 Relação entre Tempo médio de Omissão entre Doses e óbito/recuperação

O tempo de omissão de dose foi correlacionado com os possíveis óbitos por meio do teste de Mann-Whitney.

3.3.2.7 Relação entre tempo médio de omissão entre doses e níveis séricos de VANCO

A correlação entre porcentagem de nível sérico fora da janela terapêutica com o tempo de tratamento, tempo de omissão de dose, intervalo médio entre doses de VANCO foi analisada utilizando o coeficiente de correlação de Spearman.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização biodemográfica e clínica da população estudada

Os dados biodemográficos mostram predomínio de pacientes do sexo masculino (10 pacientes - 66,7%). Na população masculina, três pacientes foram diagnosticados com Doença Renal Crônica estágio 5 (30%), correspondendo à 75% dos diagnósticos de Doença Renal Crônica, estágio 5, e, sete pacientes do sexo masculino (70%) foram diagnosticados com Lesão Renal Aguda, correspondendo à 77,7% desse diagnóstico.

Na população feminina (33,3% do total de pacientes), uma paciente (20% da população feminina) era portadora de Doença Renal Crônica no estágio 5, representando 25% do total desse diagnóstico. Duas pacientes (40% da população feminina) portavam Doença Renal Crônica Agudizada, representando 100% desse diagnóstico e, duas pacientes (40% da população feminina) receberam diagnóstico de Lesão Renal Aguda.

Etnicamente, encontramos predomínio de indivíduos caucasianos (60%). Setenta e cinco por cento dos pacientes com Doença Renal Crônica no estágio 5 eram caucasianos. Os pacientes caucasianos representaram 66,7% dos pacientes com Lesão Renal Aguda. Na população afro-descendente (40% da população do estudo), um paciente (16,7% dos afro-descendentes) era portador de Doença Renal Crônica no estágio 5, representando 25% dos pacientes com esse diagnóstico. Dois pacientes (33,4%) portavam Doença Renal Crônica Agudizada, representando 100% dos pacientes com esse diagnóstico. Três pacientes (50%) portavam Lesão Renal Aguda, correspondendo à 33,4% dos pacientes com este diagnóstico.

A amostra analisada apresentou ampla faixa etária (38 a 75 anos), com média de idade de $53 \pm 11,99$ anos. A média de peso foi $75,1 \pm 12,22$ kg (Tabela 1).

Entre comorbidades, a Hipertensão Arterial Sistêmica foi a comorbidade mais freqüente (53,3%), acometendo 8 pacientes. Destes pacientes, cinco pacientes (62,5%) eram do sexo masculino e 3 do sexo feminino (37,5%). Cinco pacientes (62,5%) eram caucasianos e 3 pacientes (37,5%) afrodescendentes.

Diabetes Mellitus acometeu 26,7% dos pacientes (4 pacientes). Dois dos pacientes portadores de diabetes eram do sexo feminino (50%) e dois do sexo

masculino (50%). Etnicamente, dois pacientes diabéticos eram caucasianos (50%) e dois eram afro-descendentes (50%).

Dislipidemia acometeu 20% (3 pacientes). Destes pacientes, dois pacientes (66,7%) eram do sexo masculino e um do sexo feminino (33,3%). Dois pacientes (66,7%) eram afro-descendentes e um paciente (33,3%) era caucasiano. Esses dados mostram que Diabetes Mellitus e Dislipidemia acometeram os pacientes estudados em menor frequência.

Os pacientes do estudo foram admitidos no Hospital Universitário da USP por diversos motivos. Problemas respiratórios (Pneumonia ou Tuberculose) foram responsáveis pela admissão de parte significativa dos pacientes (4 pacientes, 26,7%). Do mesmo modo, Problemas no trato Gastrointestinal (Hemorragia Digestiva Baixa, Pancreatite, Obstrução de Via Biliar, Enterorragia) foram responsáveis pela admissão de 4 pacientes (26,7%). Dois pacientes (13,3%) foram admitidos devido à quadro de Leptospirose. Dois pacientes (13,3%) foram admitidos por Infecção em Acesso Vascular (Fístula ou catéter de Hemodiálise). Um paciente (6,7%) foi acometido por Sepses Grave e outro (6,7%) por Choque Séptico. Uma paciente (6,7%) foi admitida por quadro de Erisipela.

A gravidade clínica dos pacientes foi avaliada através dos parâmetros necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e probabilidade de morte à admissão nessa unidade.

A gravidade clínica dos pacientes foi responsável pela internação de 8 pacientes (53,4%) na Unidade de Terapia Intensiva na admissão no Hospital Universitário da USP. Os outros seis pacientes (40%) que necessitaram de cuidados intensivos foram admitidos ao longo da internação hospitalar. Apenas um paciente (RH 329) não necessitou de internação na unidade de terapia intensiva,

A probabilidade de morte, representada pelo valor de SAPS 3 PIRO, dos pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva foi associada ao resultado terapêutico de recuperação (REC) ou óbito (ÓBITO). Pacientes com Lesão Renal Aguda apresentaram as maiores probabilidades de morte (SAPS 3 PIRO = 30 % $\pm$ 17,4 %), quando comparados com pacientes com Doença Renal Crônica Agudizada (SAPS 3 PIRO = 25 % $\pm$ 6,3 %) ou com Doença Renal Crônica no estágio 5 (SAPS 3 PIRO = 10 % $\pm$ 14 %). Observou-se que os óbitos ocorreram com maior frequência entre pacientes com Lesão Renal Aguda (4 óbitos, 66,7% dos óbitos). Considerando os nove pacientes com Lesão Renal Aguda, 44,4% foram a óbito.

Entre pacientes com Doença Renal Crônica Agudizada ocorreu um óbito (16,7% do total de óbitos). Considerando os 2 pacientes com Doença Renal Crônica Agudizada, 50% destes pacientes evoluíram para óbito. Entre os pacientes com Doença Renal Crônica no estágio 5, ocorreu um óbito (16,7% do total de óbitos). Entre os os 4 pacientes com Doença Renal Crônica no estágio 5, 25% 1 destes pacientes (25%) evoluiu para óbito.

Como o paciente RH329 não foi admitido na Unidade de Terapia Intensiva, sua probabilidade de morte à admissão nessa unidade não foi calculada.

Os resultados da Tabela 1 mostram que 8 pacientes evoluíram com recuperação (REC, 53,3%), 6 pacientes foram a óbito (ÓBITO, 40%) e um paciente do estudo (TRANS, 6,7%) foi transferido a outro hospital.

O estudo da relação entre óbito/recuperação e sexo mostrou que do total de seis óbitos, 5 óbitos ocorreram em pacientes do sexo masculino, correspondendo a 83,3% dos óbitos. Um óbito ocorreu entre pacientes do sexo feminino (16,7%). Entre pacientes que se recuperaram, 5 pacientes eram do sexo masculino (62,5% dos pacientes que se recuperaram) e três pacientes do sexo feminino (37,5% dos pacientes que se recuperaram).

A relação entre óbito/recuperação e etnia mostrou que do total de seis óbitos, 3 óbitos ocorreram entre pacientes caucasianos (50% dos óbitos) e 3 óbitos ocorreram entre pacientes afro-descendentes (50% dos óbitos). Proporcionalmente, os indivíduos afro-descendentes possuíam taxa de mortalidade maior (50%), pois do total de seis pacientes afro-descendentes, três pacientes evoluíram para óbito. Por outro lado, do total de nove pacientes caucasianos, 3 evoluíram para óbito, o que corresponde a 33,3% destes pacientes.

A faixa etária não foi fator determinante para o óbito dos pacientes, pois ocorreram em ampla faixa etária.

A relação entre óbito/recuperação e comorbidade revelou que dos 8 pacientes portadores de comorbidades (Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus ou Dislipidemia), 5 pacientes (62,5%) evoluíram com recuperação e 3 pacientes (37,5%) foram a óbito. Considerando os 6 pacientes sem comorbidades, 3 pacientes evoluíram com recuperação (50%) e 3 pacientes evoluíram para óbito (50%).

O estudo da relação entre óbito/recuperação e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) evidenciou que, dos 8 pacientes hipertensos, 5 pacientes evoluíram com recuperação, (62,5%). Três pacientes portadores de HAS (37,5%) evoluíram a óbito.

O estudo da relação entre óbito/recuperação e Diabetes Mellitus (DM), evidenciou que todos 4 pacientes diabéticos evoluíram com recuperação (100%).

O estudo da relação entre óbito/recuperação e Dislipidemia (DLP) evidenciou que, dos 3 pacientes dislipidêmicos, 2 pacientes evoluíram com recuperação, (66,7%) e um paciente evoluiu para óbito (33,3%).

Tabela 1 - Dados biodemográficos e clínicos de pacientes em uso de VANCO e submetidos à hemodiálise, no período de dezembro de 2008 a dezembro de 2009 (continua)

RH	SEXO	ETNIA	IDADE	MCR	HAS	DM	DLP	UI	DIG	UTI	SAPS3PIRO	IHD
329	M	C	58	73,2	+	+	-	CC	HDB	N	-	DRC
459	F	C	71	63,4	+	-	-	UTI	PNM	S	84%	DRC
958	M	A	56	77,5	+	-	-	CC	PNM	S	39%	DRC
531	M	C	54	58,5	-	-	-	CAM	INF	S	20%	DRC
761	F	A	38	73,2	-	-	-	SEM	PANC	S	20%	DRCA
791	F	A	51	84,9	+	+	+	CM	ERISIP	S	29%	DRCA
197	M	A	54	101,2	+	+	+	UTI	CONV	S	37%	LRA
922	M	A	36	62,5	-	-	-	UTI	LEPTO	S	20%	LRA
923	F	C	46	65,4	-	-	-	UTI	SEPSE	S	52%	LRA
364	M	C	61	79,4	-	-	-	UTI	LEPTO	S	37%	LRA
44	F	C	59	72,5	+	+	-	CM	ENTER	S	20%	LRA
331	M	A	39	65	-	-	-	UTI	TB	S	41%	LRA
849	M	C	60	74,6	+	-	-	UTI	C SÉP	S	61%	LRA
335	M	C	75	97,5	+	-	+	CC	0.	S	67%	LRA
588	M	C	37	77,7	-	-	-	UTI	PNM	S	23%	LRA
TOT	M=66,7%	C=60%	53 ±	75,1 ±	53,3%	26,7%	20%	UTI=53,3%		93,3%		
TOT	F=33,3%	A=40%	11,99	12,22								

RH corresponde a identificação numérica do paciente ao longo do estudo. Os sexos masculino (M) ou feminino (F) são informados na coluna **SEXO**. Na coluna **ETNIA** é informada a etnia do paciente. AFR indica pacientes de origem afro-descendente, enquanto, CAU indica pacientes de origem caucasiana. A Idade dos pacientes é informada em anos. A Massa Corpórea Real dos pacientes (coluna **MCR**) é informada em quilogramas (kg). Nas colunas **HAS**, **DM** e **DLP** o símbolo + indica paciente que é portador de Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus e Dislipidemia, respectivamente. A unidade de internação do paciente é informada na coluna **UI**. UTI significa unidade de terapia intensiva, CC, Clínica Corúrgica, CM, Clínica Médica, SEMI, unidade de terapia semi-intensiva e CAM Cirurgica Ambulatorial.

Tabela 1 - Dados biodemográficos e clínicos de pacientes em uso de VANCO e submetidos à hemodiálise, no período de dezembro de 2008 a dezembro de 2009 (conclusão)

RH	INFECCÃO	TT	SHD	D	IMD	IMV	I (g)	M (g)	ALTA
329	Infeção de Catéter	8	4	3	2,7	2	1-1,4	1-1,4	REC
459	BCPH	20	9	7	2,9	6,7	1,6-1,9	0,9-1,2	REC
958	BCPH	13	7	6	2,6	1,3	1,9-2,3	1,1-1,5	ÓBITO
531	Choque Séptico	21	9	7	2,6	2,1	1,4-1,8	0,9-1,1	REC
761	Choque Séptico (Pancreatite)	8	5	4	2	2	1,8-2,2	1-1,4	ÓBITO
791	Erisipela bolhosa	16	9	5	3,2	1,6	1,2-1,7	1,3-1,7	REC
197	Choque Séptico (BCPH/catéter)	18	8	6	3	1,4	2,5-3	1,5-2	REC
922	Choque Séptico (BCPH)	9	8	4	2,3	2,3	1,5-1,8	0,9-1,2	REC
923	Sepse Grave (BCPH)	22	10	10	2,2	2,8	1,6-1,9	0,9-1,3	TRANS
364	Choque Séptico (BCPH)	7	6	4	1,8	2,3	2-2,4	1,2-1,6	ÓBITO
44	ITU	7	3	3	2,3	2,3	1-1,4	1-1,4	REC
331	Choque Séptico (BCP)	6	5	5	1,2	1,5	1,6-1,9	1-1,3	ÓBITO
849	Choque Séptico	11	7	5	2,2	1,4	1,9-2,2	1,1-1,5	ÓBITO
335	Choque Séptico	10	5	3	3,3	2	2,4-2,9	1,5-2	ÓBITO
588	Choque Séptico (BCPH)	16	11	5	3,2	2,3	1,9-2,3	1,1-1,5	REC
TOT		12,8	7,0	5,1	2,5	2,3			
TOT									

Na coluna DIG INT, são informados os diagnósticos que conduziram à admissão dos pacientes: HDB significa Hemorragia Digestiva Baixa; PNM, Pneumonia; INF FIS, infecção em Fístula; PANC, Pancreatite; ERISIP, Erisipela; CONV, Convulsões; LEPTO, Leptospirose; seps, Seps; ENTER, Enterorragia; TB, Tuberculose; c.SEP, Choque Séptico; O. BILIAR, Obstrução Biliar; PNM (H1N1), Pneumonia por vírus Influenza A H1N1. Na coluna **UTI**, S indica que o paciente necessitou de internação na UTI e N que o paciente não foi admitido na UTI. A coluna SAP3 PIRO indica as probabilidades de morte, em porcentagem, para os pacientes admitidos na UTI. Na coluna **ALTA** é mostrado o motivo pelo qual o paciente recebeu alta hospitalar: REC indica alta devido a recuperação; ÓBITO, alta devido a óbito e, TRANS, alta devido a transferência do paciente a outro serviço. Na coluna **IHD**, é informado o tipo de doença renal do paciente: LRA significa Lesão Renal Aguda; DRCA, Doença Renal Crônica Agudizada e DRC, Doença Renal Crônica estágio 5. A coluna **INFECCÃO** mostra as doenças que levaram ao uso de VANCO. BCP significa Broncopneumonia; BCPH, Broncopneumonia Hospitalar; ITU, Infecção do Trato Urinário. A duração de tratamento com VANCO, em dias, é mostrados na coluna **TT**, enquanto o número de sessões de hemodiálise é mostrado na coluna **SHD**. A coluna **D** mostra o número de doses de 1g de VANCO recebidas pelo paciente. O intervalo médio entre essas doses é mostrado na coluna **IMD**. O intervalo médio entre as determinações séricas de vancomicina é informado na coluna **IMV**. Nas colunas **I (g)** e **M (g)** são mostradas as doses preconizadas na literatura para início de tratamento e continuação do tratamento, respectivamente. A coluna **ALTA** informa o motivo da alta hospitalar do paciente: REC informa alta devido a recuperação; ÓBITO, alta devido ao óbito do paciente e, TRANS, informa alta hospitalar devido à transferência do paciente a outro serviço de saúde

4.1.1 Determinação do clearance de creatinina

A tabela 2 mostra a evolução do Clearance de Creatinina dos pacientes do estudo, submetidos à hemodiálise de baixo fluxo ao longo do tratamento com VANCO. Do total de 157 clearnecs de creatinina calculados, 68 determinações (43,3%) eram menores ou iguais a 20 mL/min e 89 determinações (56,7%) eram superiores a 20 mL/min.

4.2 Anamnese medicamentosa

Os motivos para indicação de VANCO são mostrados na coluna **INFECÇÃO** da Tabela 1. A presença de infecções complicadas foi o que motivou a introdução do antibiótico na maior parte dos casos (86,7%). As infecções hospitalares representam parcela significativa dessas infecções (60%), tendo a pneumonia hospitalar (BCPH) a maior incidência (46,7%), e estavam associadas à ventilação mecânica.

Os resultados dos exames de cultura são mostrados na Tabela 3. A identificação de microorganismos sensíveis à VANCO, associada à existência de febre, ocasionou a prescrição da mesma em 80% dos casos de infecção. Quatro pacientes receberam VANCO, com resultados de exame bacteriológico NEGATIVO (sem identificação de microrganismos).

O microorganismo mais encontrado foi o *Staphylococcus aureus* com cinco ocorrências. Quatro dessas ocorrências (26,7%) se referiam a bactérias com resistência à oxacilina. Uma ocorrência (6,7%) se referia a *Staphylococcus aureus* com sensibilidade à oxacilina. *Staphylococcus* DNase negativo foi identificado em quatro pacientes (26,7%). *Staphylococcus saprophytis* e *Enterococcus faecalis* foram identificados uma vez (6,7%).

Em três pacientes com resultados de cultura negativo (20%) identificaram-se, posteriormente, outros microrganismos: *Stenotrophomonas Maltophiça*, *Mycobasterium tuberculosis*, e *Stenotrophomonas Maltophiça*. Um paciente (RH958) foi acometido por uma segunda infecção causada por *Serratia Marcescens* e faleceu. Um paciente com resultado negativo de

cultura (6,7%) foi tratado com VANCO, mas não foi acometido por uma segunda infecção.

Tabela 2 – Determinação de Clearance de Creatinina dos pacientes do presente estudo, submetidos à hemodiálise de baixo fluxo ao longo do tratamento com VANCO, por meio da equação de BATTER e CRAIG.

DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
329		27,3					27,3														
459		19,9	3,9	24,9	32,8	15,9	3,9		19,7	19,7	3,9			11,1			11,1				
197		2	21	0	19,4	3,5	5,2	19,4	7,7	20,9	9,7	18,6	9,7	12,1		20,8					32,6
958												16,1	9,4								
922		15,3	21,4	27	16,1	2,5	19,6	21,4	19,1												
923		26,7	26,7	0	24,8	19,3	12,2	29,9	41,1	41,5	12,7	6,4	23,3	12,2	29,9	16,5	28,5	16,5			
364		22,4	26,3	26,3	26,3	26,3	15,2	19													
44					22			23,2													
331		8,7	21	26,4	15,5	36,3	33,3		24,5	35											
761		13,1	22,9	7,7	24,5	13,5	16,1	22,9	30,3	18,3											
531		25,7	44,9	44,4	44,4	25,1	44,7	44,4	25,1	44,7	44,4	25,1	44,7	25,1	44,7	44,4		30	28,5	17	12,6
849			20	22,2	19,3	19,3	29,4	42,4	22,8	42,4	22,8	26,6	26,6	26,6	15,4	29,4					
791		28,9	25,4	39,4	22,6	25,4	39,4	22,6	39,4	39,4	39,4	22,6		25,4	25,4	39,4	22,6				
335		29,9	17	11,4	8,4	19,3	8,4	19,3	8,4	28,1	11,4	25,4	11,4	15,8							
588		24,5	24,5	9,1	21,3	12,4	28,7	24,5	15,9	26,8	9,1	15,1	5,4	19,4	9,9	23,3					

Tabela 3 – Tipos de cultura realizadas para identificação de agentes etiológicos das infecções e seus respectivos resultados, antes da administração de VANCO

RH	RESULTADO DE CULTURA	TIPO DE CULTURA
329	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>oxacilina S</i>	Hemocultura/ Cultura de ponta de catéter
459	cocos G+ frequentes	Coloração de Gram de secreção traqueal
197	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>oxacilina R</i>	Hemocultura
958	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>oxacilina R</i>	Cultura de Líquido Pleural
922	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>oxacilina R</i>	Cultuta de Secreção Traqueal
923	<i>Staphylococcus DNase</i> <i>negativo</i>	Hemocultura
364	NEGATIVA	Hemocultura/Cultura de Lavado Bronco-alveolar
44	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	Urocultura
331	NEGATIVA	Hemocultura/Cultura de Lavado Bronco-alveolar/Cultura de Secreção Traqueal
761	NEGATIVA	Hemocultura/Urocultura/Cultura Enterococci VANCO R
531	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>oxacilina R</i>	Cultura de material Celulite
849	<i>Staphylococcus DNase</i> <i>Negativo</i>	Hemocultura
791	<i>Staphylococcus DNase</i> <i>Negativo</i>	Cultura de secreção de ferida
335	<i>Staphylococcus DNase</i> <i>Negativo</i>	Hemocultura Cultura de Líquido Addominal
588	NEGATIVA	Hemocultura/Cultura de Secreção Traqueal
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>oxacilina Resistente (ORSA)</i>	4 (26,7%)
	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>oxacilina Sensível</i>	1 (6,6%)
	<i>Staphylococcus DNase</i> <i>Negativo</i>	4 (26,7%)
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (6,6%)
	Coco Gram + identificado	1 (6,6)
	Não Identificado	4 (26,7%)

RH corresponde a identificação numérica do paciente ao longo do estudo. Na coluna RESULTADOS DA CULTURA, são mostrados os nomes dos microrganismos identificados. O termo NEGATIVA indica que não foi identificado microrganismo no exme. Na coluna TIPO DE CULTURA, informado o tipo de material usado para identificação desses microrganismos.

As doses de 1 g de VANCO foram comparadas com as doses preconizadas na literatura, segundo RYBAK et al. (2009), que propõe a utilização de doses de ataque entre 25 e 30 mg/kg e doses de manutenção entre 15 e 20mg/kg para tratamento de infecções complicadas. Verificou-se

que em 13 pacientes (86,7%) doses de 1 g de VANCO, comumente utilizadas no Hospital Universitário da USP, divergiram das doses de ataque preconizadas na literatura. Em relação às doses de manutenção, as doses de 1 g de VANCO comumente utilizadas divergiram das doses de manutenção preconizadas na literatura em 7 pacientes (46,7%).

Ao se comparar as divergências encontradas nas doses de ataque com os resultados de recuperação ou óbito, verificou-se que, dos 13 pacientes analisados, seis pacientes evoluíram a óbito (46,1%) e seis pacientes evoluíram à recuperação (46,15%). Um paciente (6,7%) foi transferido.

A comparação entre doses de manutenção e resultados de recuperação/óbito mostrou que, dos sete pacientes com divergências entre as doses utilizadas e as doses preconizadas na literatura, 4 pacientes evoluíram a óbito (57,1%) e 3 pacientes evoluíram com recuperação (42,8%).

Contabilizaram-se 7 pacientes com divergências em ambas doses (doses de ataque e de manutenção). Quatro deles evoluíram a óbito (57,1%) e 3 pacientes evoluíram com recuperação (42,8%).

O intervalo médio entre administração de VANCO foi determinado (Tabela 1). Observou-se que o intervalo médio entre as doses de VANCO foi de 2,5 dias.

Os períodos de tratamento com VANCO foram avaliados (Tabela 1). O período médio de tratamento foi de $12,8 \pm 5,58$ dias. O estudo da associação entre tempo de tratamento com VANCO e resultado terapêutico revela que pacientes que evoluíram com recuperação possuíram maior tempo de tratamento com VANCO ($15,22 \pm 5,8$ dias), enquanto pacientes que evoluíram para óbito apresentaram tempo médio de tratamento de $9,17 \pm 2,64$ dias (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação estatística entre tempo de tratamento e resultado terapêutico.

	RESULTADO		Total	p-valor
	Recuperação	Óbito		
Tempo de tratamento				
Média ± DP	15,22 ± 5,8	9,17 ± 2,64	12,8 ± 5,58	0,0663
Mediana	16,00	9,00	11,00	
Mínimo - Máximo	7 - 22	6 - 13	6 - 22	
Total	9	6	15	

Análise realizada com amostra de quinze pacientes. Na Tabela, são apresentados os valores de tempo de tratamento médio com VANCO, em dias, e seu respectivo desvio padrão (DP) no grupo de pacientes que se recuperaram (Recuperação) e no grupo de pacientes que sofreram óbito (Óbito). A linha Total apresenta números de pacientes presentes em cada grupo e a soma do número de pacientes nos dois grupos. A coluna **Total** apresenta a comparação das variáveis considerando os dois grupos juntos. A coluna p-valor informa o nível de significância da análise

O tempo de tratamento com VANCO foi comparado entre paciente com estado agudo e estado crônico da doença renal (Tabela 5). Pacientes com estado agudo da doença renal apresentaram menor tempo de tratamento com VANCO (11,82 ± 5,33 dias) do que os pacientes com doença renal crônica (15,5 ± 6,14 dias).

Tabela 5 - Comparação estatística da relação entre tempo de tratamento com VANCO e estado de doença renal

	Doença Renal		Total	p-valor
	Aguda	Crônica		
Tempo de tratamento				
Média ± DP	11,82 ± 5,33	15,5 ± 6,14	12,8 ± 5,58	0,2799
Mediana	10,00	16,50	11,00	
Mínimo - Máximo	6 - 22	8 - 21	6 - 22	
Total	11	4	15	

Na Tabela, os valores de tempo de média e desvio padrão (DP), mediana, mínimo e máximo são expressos em horas. percentuais no grupo de pacientes que se recuperaram (Recuperação) e no grupo de pacientes que sofreram óbito (Óbito). A linha Total apresenta números de pacientes presentes em cada grupo e a soma do número de pacientes nos dois grupos. A coluna **Total** apresenta a análise estatística das variáveis considerando os dois grupos juntos. A coluna p-valor informa o nível de significância da análise.

Os outros fármacos utilizados pelos pacientes do estudo, durante tratamento com VANCO foram identificados. Os fármacos potencialmente nefrotóxicos, que pudessem interferir, negativamente, nos resultados

terapêuticos dos pacientes foram identificados, considerando as reações adversas que pudessem causar (Tabela 6).

Constatou-se que os pacientes do estudo utilizaram ao longo do tratamento com VANCO uma média de $10,8 \pm 4,3$ fármacos, sendo, em média, $4,4 \pm 1,5$ desses fármacos potencialmente nefrotóxicos. Pacientes que evoluíram com recuperação receberam em média $11,4 \pm 5,4$ fármacos, sendo $4,7 \pm 1,9$ desses fármacos potencialmente nefrotóxicos. Os pacientes que evoluíram a óbito receberam, em média, $10,1 \pm 3,0$ fármacos, sendo $4,1 \pm 1,1$ desses fármacos potencialmente nefrotóxicos.

Tabela 6- Fármacos potencialmente nefrotóxicos utilizados durante tratamento com VANCO nos pacientes do estudo, suas principais reação de nefrotoxicidade e respectivas frequências de ocorrências dessas reações adversas

FÁRMACO	NÚMERO DE EXPOSTOS	PRM (RAM)	FREQUENCIA
Amiodarona	3	Lesão renal aguda	< 1%
Piperacilina/tazobactam	3	Lesão renal aguda	< 1%
Omeprazol	13	Aumento de creatinina	< 1%
Ranitidina	2	Aumento de creatinina	< 1%
Captopril	2	Lesão renal aguda	1-10%
Carvedilol	1	Lesão renal aguda	➤ 10%
Propranolol	1	Aumento de creatinina	-
AAS	4	Lesão renal aguda	< 1%
Tramadol	4	Aumento de creatinina	< 1%
Anlodipino	5	Nefrite intersticial aguda	< 1%
Fentanil	8	Lesão renal aguda	< 1%
Amicaina	1	Necrose tubular	1-10%
Imipenem	7	Aumento de creatinina	< 1%
Dipirona	6	Lesão renal aguda	-
Levofloxacina	2	Lesão renal aguda	< 1%
Ciprofloxacina	2	Lesão renal aguda	< 1%
Polimixina B	1	Lesão renal aguda	-
Furosemida	2	LRA (REDUÇÃO TFG)	-
Ceftazidima	1	Aumento de creatinina	< 1%

A seguir, foram identificadas as interações medicamentosas clinicamente importantes (com taxa de risco C, D ou X) que poderiam influenciar, direta ou indiretamente, os níveis séricos de VANCO.

A Tabela 7 apresenta a classificação do risco das interações medicamentosas e as descreve.

Tabela 7 – Riscodas interações medicamentosas

Taxa de Risco	Ação Exigida	Descrição do Risco
A	<i>Ausência de Interação</i>	Dados não demonstram interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas entre os fármacos.
B	<i>Não exige mudança de conduta</i>	Dados demonstram que fármacos podem interagir, mas há pouca ou nenhuma evidência sobre o resultado clínico dessa interação.
C	<i>Monitoramento Rigoroso da Terapia</i>	Dados demonstram que os fármacos interagem de modo significativo clinicamente. Os benefícios do uso concomitante <u>pode</u> superar os riscos. Monitoramento deve ser implementado para identificar efeitos negativos potenciais. Ajustes de dose podem ser necessários.
D	<i>Modificação da Farmacoterapia</i>	Dados demonstram que a interação medicamentosa é clinicamente relevante. Decisões específicas devem ser tomadas para minimizar a toxicidade resultante do uso concomitante dos fármacos. Essas decisões podem incluir alteração de dose ou substituição da farmacoterapia.
X	<i>Combinação contra-indicada</i>	Dados demonstram que a interação medicamentosa é clinicamente relevante. O risco dessa interação supera os benefícios.

Rápido indicador sobre interações entre fármacos. Cada interação é classificada em uma taxa de risco de A, B, C, D, ou X. A progressão de A a X é acompanhada pelo aumento da urgência por tomada de decisão. Interações A e B são acadêmicas, mas não representam preocupação clínica. Interações C, D e X sempre exigem atenção do paciente e do profissional de saúde.

As interações medicamentosas encontradas no estudo são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8 – Interações medicamentosas encontradas nas farmacoterapias da população do estudo

INTERAÇÃO	NÚMERO DE	CLASSIFICAÇÃO	RISCO
Sinvastatina/amiodarona	2	Moderada	D
Anti-hipertensivos	3	Moderada	C
Carvedilol/omeprazol	1	Moderada	C
Amicaina/ancomicina	1	Moderada	C
Omeprazol/fluconazol	1	Moderada	C
Anlodipino/fluconazol	1	Moderada	D
Fentanil/isoniazida	1	Grave	D
AAS/furosemida	1	Moderada	C
Fenitoína/anlodipino	1	Moderada	D
Carbamazepina/fenitoína	1	Moderada	D
Carbamazepina/varfaeina	1	Moderada	D
Amiodarona/diltiazem	1	Grave	D
Amiodarona/fentanil	1	Alta	D
Fentanil/metronidazol	2	Alta	D
Amiodarona/fluconazol	1	Alta	D
benzodiazepinico/fluconazol	2	Moderada	D
Fentanil/fluconazol	1	Alta	D
Fentanil/haloperidol	1	Alta	D
Haloperidol/metoclopramida	1	Alta	X
Interações Risco C			7
Interações Risco D			16
Interações Risco X			1
Total de Interações			24

A coluna Interação informam a interação entre fármacos encontradas. A coluna Frequência mostra quantas vezes a interação foi encontrada. A coluna Classificação mostra a gravidade da interação medicamentosa e a clouna Risco mostra o tipo de Risco dea interação medicamentosa. A Tabela Informa o número de interações medicamentosas de Risco C, D e X encontradas no estudo, assim como o total de interações medicamentosas encontradas

4.3 Monitoramento sérico de VANCO

A Tabela 9 mostra a quantidade e porcentagem de resultados de níveis séricos de VANCO que se encontravam abaixo de 15 µg/mL, entre 15 e 20 µg/mL e acima de 20 µg/mL.

Tabela 9 – Quantidade e porcentagem de determinações séricas encontradas no estudo, de acordo com a faixa de nível sérico (inferior a 15 µg/mL, entre 15 e 20 µg/mL e superior a 20 µg/mL)

Faixa de Nível Sérico	RESULTADO	
	Quantidade	Porcentagem
Inferior a 15 µg/mL	40	43%
15 a 20 µg/mL	29	31,2%
Superior a 20 µg/mL	24	25,8%
Total	93	100%

O intervalo médio entre as determinações séricas de VANCO foi de 2,3 dias. Entretanto, foi observado um padrão irregular no número de vancocinemias entre os pacientes estudados.

A maioria das determinações séricas realizadas mostrou níveis séricos de VANCO fora da janela terapêutica. Quarenta determinações séricas (43%) mostravam níveis de VANCO inferiores a 15 µg/mL enquanto vinte e quatro (25,8%) revelaram níveis superiores a 20 µg/mL.

Figura 2 - Níveis séricos de VANCO (Vale) Os níveis séricos de VANCO foram medidos em µg/mL. As duas últimas barras do gráfico de cada paciente correspondem aos valores de referência, mínimo (15 µg/mL) e máximo (20 µg/mL), para as determinações séricas de VANCO, (vale). As linhas vermelhas ilustram a zona de nível sérico considerado terapêutico.

A relação entre porcentagem de nível sérico fora da janela terapêutica e o resultado terapêutico (recuperação ou óbito) foi investigada (Tabela 9 e Figura 2). No grupo recuperação, 65% das determinações séricas estavam fora da janela terapêutica, enquanto, no grupo óbito, 71% das determinações estavam fora da janela terapêutica. Entretanto, a grande flutuação sérica do

antibiótico (mínimo-máximo de 25 a 100%) não esteve associada com o óbito (p-valor igual a 0,6889).

Tabela 10 – Comparação estatística da relação porcentagem de níveis séricos fora da janela terapêutica e resultado terapêutico

	RESULTADO		Total	p-valor
	Recuperação	Óbito		
Porcentagem de níveis fora da janela terapêutica				
Média ± DP	0,65 ± 0,21	0,71 ± 0,28	0,68 ± 0,23	0,6889
Mediana	0,67	0,71	0,67	
Mínimo - Máximo	0,25 - 1	0,25 - 1	0,25 - 1	
Total	9	6	15	

Na Tabela, são apresentados os valores percentuais médios de níveis séricos de VANCO fora da janela terapêutica e seu respectivo desvio padrão (DP) no grupo de pacientes que se recuperaram (Recuperação) e no grupo de pacientes que sofreram óbito (Óbito). A linha Total apresenta números de pacientes presentes em cada grupo e a soma do número de pacientes nos dois grupos. A coluna **Total** apresenta a análise estatística das variáveis considerando os dois grupos juntos. A coluna p-valor informa o nível de significância da análise

4.4 Identificação e classificação de Problemas Relacionados a Medicamentos

Após realização de anamnese medicamentosa e avaliação do processo de monitoramento de VANCO, os PRMs foram identificados e classificados.

A avaliação dos resultados negativos associados a medicamentos foi iniciada com a análise da adequação das doses de ataque e de manutenção utilizadas de VANCO.

As doses iniciais de tratamento foram inadequadas em 86,7% dos pacientes, enquanto as doses de manutenção foram consideradas inadequadas em 53,4% dos pacientes (Tabela 1). As inadequações de doses foram classificadas como Erros de Prescrição GRAVE.

Alguns pacientes receberam doses de VANCO sem a orientação de resultados de níveis séricos do antibiótico (RH459 e RH923). Esses pacientes apresentaram tempo de tratamento de 22 dias. Contudo, durante esse período, foram realizadas 3 vancocinemias (RH459) e 8 determinações (RH923). A paciente RH459 recebeu 4 doses de VANCO sem orientação de resultado de vancocinemia e a paciente RH923 recebeu 5 doses do antibiótico sem orientação dos resultados de vancocinemia.

Os horários de administração de VANCO e os horários de liberação de resultados das concentrações séricas foram cruzados para se determinar a adequação de coleta de níveis séricos na situação de vale. Verificamos que os vales não eram coletados imediatamente antes da administração de VANCO (dados não apresentados).

Em vários casos as doses de VANCO não foram administradas logo após a liberação de resultados de níveis séricos inferiores a 15 µg/mL. Além disso, constatamos administrações de VANCO em situações em que os níveis séricos eram superiores a 20µg/mL (RH44). Em outros casos, administrações de VANCO ocorreram sem os resultados da vancocinemia (RH459, RH197, RH849 e RH791). Esses PRMs foram considerados EMs GRAVES.

A conformidade na administração de doses de acordo com vancocinemia foi avaliada. Das 78 doses de VANCO administradas nos pacientes, 22 (21,8%) doses estão em conformidade com as necessidades dos pacientes, sendo administradas sem atraso. Conquenta e seis doses (78,2%) se mostraram em não-conformidade. Das 56 doses administradas, 44 doses (78,6%) possuíam inconformidades devido à omissão de dose, ou seja, foram administradas em atraso e 12 doses (21,4%) foram administradas sem levar em consideração os resultados dos níveis séricos de VANCO (Tabela 11).

Tabela 11- Avaliação de conformidade nas doses de VANCO administradas

Conformidade das doses	RESULTADO	
	Quantidade	Porcentagem
Conformidade	22	28,2%
Não conformidade	56	71,8%
- sem nível sérico	12	21,4%
- omissão	44	78,6%
Total	78	100%

O número de doses de vancomicina em conformidade e não-conformidade, e suas respectivas porcentagens, foram calculados

O presente estudo identificou que a omissão de doses de antibiótico nos pacientes analisados foi praticamente constante (Tabela 12). Sete pacientes (46,7%) apresentaram tempo total de omissão de dose de VANCO maior ou igual a 1 dia. Seis pacientes (40%) apresentaram tempo total de omissão de

dose superior a 10% do período total de tratamento com VANCO. O paciente RH197 apresentou grande porcentagem de tempo de omissão de dose (35%).

As pacientes RH459 e RH923 apresentaram tempo total de omissão de dose de VANCO subestimado, pois doses de VANCO foram administradas sem a orientação dos resultados de seus níveis séricos. Dois pacientes não apresentaram atraso na dose do antibiótico (RH44 e RH849). A ocorrência de omissões de doses foi considerada EM GRAVE.

Tabela 12 - Relação entre tempo total de omissão de dose por tratamento por paciente e o resultado terapêutico

RH	Tempo Total de Omissão de Dose	Tempo em dias	Porcentagem do Tratamento	Resultado
329	35h 36 min			REC
459	17h 20 min	---	----	REC
197	152h 13 min	---	----	REC
958	58h 33 min	---	----	ÓBITO
922	17h 01 min	---	----	REC
923	72h 30min	---	----	TRANS
364	23h 57 min	---	----	ÓBITO
44	00h 00 min	---	---	REC
331	12h 38 min	---	----	ÓBITO
761	03h 35 min	---	----	ÓBITO
531	50h 45 min	---	----	REC
849	00h 00 min	---	---	ÓBITO
791	37h 05 min	---	----	REC
335	19h 26 min	---	----	ÓBITO
588	11h 44 min			REC

Valores expressos em horas (h) e minutos (min)

Essa constatação conduziu ao estudo da relação entre tempo total de omissão de dose (soma de todo tempo em que os pacientes permaneceram com nível sérico de VANCO abaixo de 15 µg/mL) e resultado terapêutico (recuperação ou óbito). Pacientes que se recuperaram apresentaram em média maior tempo total de omissão de doses de VANCO durante o tratamento (média de 43,8 horas (1,8 dias), correspondendo a 14,2% do tempo médio de tratamento com VANCO (Tabela 13).

Os pacientes que foram a óbito apresentaram, em média, 19,6 horas (0,82 dias) de tempo total de omissão de dose, correspondendo a 6,4% do

tempo médio de omissão de dose do antibiótico. A avaliação estatística mostrou que as omissões de dose não puderam ser correlacionadas com óbitos encontrados (p-valor igual a 0,3277).

Tabela 13- Comparação estatística da relação entre tempo total de omissão de dose de VANCO e desfecho: terapêutico

	Resultado		Total	p-valor
	Recuperação	Óbito		
Tempo de Omissão				
Média ± DP	43,8 ± 46,24	19,69 ± 21,1	34,16 ± 39,12	0,3277
Mediana	35,60	16,03	19,43	
Mínimo - Máximo	0 - 152,22	0 - 58,55	0 - 152,22	
Total	9	6	15	

Na Tabela, são apresentados os valores de média e desvio padrão, mediana, mínimo e máximo são expressos em horas. percentuais médios de níveis séricos de VANCO fora da janela terapêutica e seu respectivo desvio padrão (DP) no grupo de pacientes que se recuperaram (Recuperação) e no grupo de pacientes que sofreram óbito (Óbito). A linha Total apresenta números de pacientes presentes em cada grupo e a soma do número de pacientes nos dois grupos. A coluna **Total** apresenta a análise estatística das variáveis considerando os dois grupos juntos. A coluna p-valor informa o nível de significância da análise.

4.5 Identificação do resultado terapêutico final

A última análise efetuada nesse estudo foi o motivo da *causa mortis* dos indivíduos. Todos os óbitos decorreram de choque séptico refratário ao uso de concentrações crescentes de drogas vasoativas (Tabela 15).

Os exames microbiológicos revelam a presença de *Acinetobacter baumannii* multi-resistentes em quatro pacientes que evoluíram a óbito (66,7%). *Pseudomonas aeruginosa* foi identificada em três pacientes (50%), *Klebsiella* ssp produtora de de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) em um paciente (16,7%), *Mycobacterium tuberculosis*, identificado em um paciente (16,7%), *Serratia marcescens*, identificada em um paciente (16,7%), *Stenotrophomonas maltophilia*, identificada em um paciente (16,7%).

Constatou-se que quatro pacientes (66,7%) foram acometidos por infecção associada a mais de um microrganismo.

Tabela 14 – Causa mortis identificadas durante o estudo

RH	ALTA	Causa Mortis	Microrganismo
958	ÓBITO	choque séptico refratário	Pseudomonas aeruginosa; Serratia marcescens; Stenotrophomonas maltophilia
761	ÓBITO	choque séptico refratário	Acinetobacter baumannii Multi-resistente
364	ÓBITO	choque séptico refratário	Stenotrophomonas maltophilia
331	ÓBITO	choque séptico refratário (BCPH)	Acinetobacter baumannii Multi-resistente; Mycobacterium tuberculosis
849	ÓBITO	choque séptico refratário (BCP)	Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa e Klebsiella spp produtora de beta lactamase de espectro estendido (ESBL).
335	ÓBITO	choque séptico refratário	Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa

4.6 Apresentação de protocolo de uso de VANCO no HU-USP

A partir dos resultados e conclusões do presente estudo, um novo protocolo para utilização de VANCO foi proposto a fim de aumentar a efetividade e segurança de tratamentos com esse fármaco (APÊNDICE B).

Nesse protocolo, novas doses e frequências de administração foram recomendadas, assim como uma nova forma de monitoramento do fármaco.

5 DISCUSSÃO

As metodologias utilizadas neste trabalho para detecção de PRMs e resultados terapêuticos foram consideradas sensíveis. A estratificação da gravidade clínica dos pacientes (SAPS 3 PIRO) foi ferramenta valiosa para a análise das necessidades farmacoterapêuticas da população estudada. Embora utilizando uma amostra restrita de pacientes, cruzamos dados biodemográficos e clínicos relevantes para o monitoramento dos pacientes, e foi possível determinar o perfil de uso de VANCO na Instituição.

O presente estudo avaliou uma população sujeita a diversos fatores de risco associados à mortalidade. Entre elas, doença renal, processo de hemodiálise, longa permanência hospitalar, permanência em Unidade de Terapia Intensiva, utilização de esteróides imunossupressores e infecção por *Staphylococcus aureus*, todos fatores que expuseram essa população a um alto risco de óbito (SHENG, 2007). A alta mortalidade (40%) encontrada em nosso estudo, associada a estes fatores e a infecções secundárias contribui para a relevância do presente estudo.

O predomínio do sexo masculino na população estudada concorda com os dados da literatura de que homens têm maior propensão a manifestar sinais e sintomas de doença renal (SILBINGER e NEUGARTEN, 2009).

Em razão da maior taxa de desenvolvimento e progressão de doença renal em pacientes do sexo masculino, espera-se que as complicações associadas à doença renal sejam maiores quando esses pacientes são comparados com pacientes do sexo feminino e, conseqüentemente, a taxa de mortalidade em pacientes do sexo masculino seja maior.

Considerando a composição étnica da população estudada, verificou-se predomínio de indivíduos caucasianos. Esses pacientes apresentaram taxa de sobrevivência maior (66,7%) que indivíduos afro-descendentes (50%). Esses resultados divergem de alguns resultados encontrados na literatura que revelam o paradoxo de sobrevivência associado à etnia. Pacientes afro-descendentes possuem maior taxa de sobrevivência que indivíduos caucasianos, entre pacientes submetidos à hemodiálise, nos Estados Unidos (KALANTAR et al., 2007).

A divergência entre resultados decorre do fato de o estudo de Kalantar et al. (2007) analisar apenas pacientes com doença renal crônica no estágio 5. Nosso estudo analisou também pacientes com doença renal aguda. Além disso, os pacientes do nosso estudo possuíam maior gravidade clínica.

A amostra analisada apresentou ampla faixa etária (38 a 75 anos), com média de idade de $53 \pm 11,99$ anos (Tabela 1). Houve predomínio de pacientes com idade superior a 50 anos (n=10). Pacientes com Lesão Renal Aguda possuíam média de idade de 51,88 anos. Pacientes com Doença Renal Crônica Agudizada, média de idade de 44,5 anos e pacientes com Doença Renal Crônica, estágio 5, média de idade de 59,75 anos.

Observamos prevalência significativa de Lesão Renal Aguda na população com idade mais elevada. Nossos resultados concordam com os dados encontrados por Macias-Nuñez et al. (1996). A Lesão Renal Aguda é freqüente em indivíduos com idade avançada (MACIAS-NUÑES; LÓPEZ-NOVOA; MARTINEZ-MALDONADO, 1996; COSTA; VIEIRA-NETO; NETO, 2003).

O processo de envelhecimento renal associado às comorbidades, a polifarmácia e os procedimentos intervencionistas nesta faixa etária explicam a grande incidência de Lesão Renal Aguda nessa população (MACIAS-NUÑES; LÓPEZ-NOVOA; MARTINEZ-MALDONADO, 1996; BOISKIN; MARCUSSEN; KJELLSTRAND, 1995; PASCUAL; OROFINO; BURGOS, 1992).

A literatura mostra faixa etária mais elevada dos portadores de LRA, que está associada à mudança do perfil epidemiológico destes pacientes ao longo dos anos (BELLOMO e RONCO, 1996; CASTRO et al., 1983).

Considerando a idade de pacientes com Doença Renal Crônica, no estágio 5, nossos dados mostram um perfil de pacientes com média de idade de 59,75 anos. Esses resultados concordam com os dados epidemiológicos encontrados no país. Resultado do Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (2008) mostra predomínio de pacientes portadores de Doença Renal Crônica, submetidos à diálise, na faixa etária entre 40 e 59 anos (SBN, 2008).

Dentre as comorbidades mais freqüentes, a hipertensão arterial sistêmica (53,3%) foi a de maior prevalência. Metade dos pacientes com essa

comorbidade possuía DRC. Esses dados confirmam a grande prevalência de doença cardiovascular (DCV) na população com DRC e com fatores de risco comuns (hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, dislipidemia, e idade) submetida à diálise (BROWN et al., 1994; WALL, 2010). Além disso, a própria DRC pode ser considerada um fator de risco para a DCV, já que portadores de DRC apresentam um risco cardiovascular acentuado, independentemente das comorbidades presentes (WALL, 2010). Esse risco é proporcional ao grau de disfunção renal, começando a ser significativo já em fases precoces da doença renal.

Por outro lado, diabetes mellitus e dislipidemia foram detectadas respectivamente em 26,7% e 20% dos pacientes, todos apresentando hipertensão arterial sistêmica. Essas comorbidades aumentam o risco cardiovascular na população com doença renal (BALIGA e SAPSFORD, 2009; LAURINAVICIUS e SANTOS, 2008).

Estudos populacionais (*Cardiovascular Health Study*) mostram clara associação entre diabetes mellitus e doença cardiovascular. O diabetes mellitus é um fator de risco independente para ataque cardíaco (GOTTDIENER et al., 2000). Estudo conduzido pelo *National Lung, Heart and Blood Institute (Framingham Heart Study)* mostrou que o risco de ataque cardíaco é 2 vezes maior em homens e cinco vezes maior em mulheres com diabetes (KANDEL e McGEE, 1979). A associação foi forte em pacientes mais jovens (idade inferior a 65 anos), sendo 4 vezes maior em homens e oito vezes maior em mulheres do que em indivíduos sem diabetes. Estudos clínicos mais recentes fortalecem esses dados e mostram que pacientes com diabetes possuem duas vezes mais risco de hospitalização por problema cardíaco após ajuste para outros fatores de risco (DAVIS et al., 2006).

Pacientes dislipidêmicos apresentam maior risco de apresentar DRC em algum momento de sua vida; por outro lado, portadores de DRC têm maior prevalência de dislipidemia que a população em geral (LIU et al., 2004). Demonstrou-se que a hipercolesterolemia ocasiona depósitos intraglomerulares de lipoproteínas, ativando resposta inflamatória, promovendo expressão de moléculas de adesão, quimiotaxia de neutrófilos e secreção de fatores de crescimento que levam às alterações glomerulares características da glomerulosclerose. Ainda assim, não dispomos até o

momento de evidências suficientes para afirmar que a dislipidemia seja, *per se*, um fator de risco para a DRC, pois pacientes dislipidêmicos apresentam geralmente outros fatores de risco associados, tais como hipertensão e *diabetes mellitus*, claramente vinculados ao desenvolvimento de nefropatia. Além disso, existem portadores de hipercolesterolemia que não evoluem com disfunção renal, como no caso da hipercolesterolemia familiar. É provável que o principal fator na progressão da nefropatia seja a freqüente superposição de fatores de risco, como hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, tabagismo e a própria dislipidemia (LAURINAVICIUS e SANTOS, 2008).

Ao avaliar a associação entre comorbidade e nível sérico de VANCO, constatou-se que essas comorbidades não influenciaram os resultados clínicos finais (p-valor igual a 0,2319, dados não mostrados).

A análise dos dados de admissão revelou que a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foi responsável por maior número de admissões hospitalares, o que está associado à gravidade do estado clínicos dos pacientes. A Clínica Cirúrgica (CC) recebeu três pacientes, a Clínica Médica (CM) dois pacientes e Unidade de Terapia Semi-Intensiva (SEMI) e Clínica Cirúrgica Ambulatorial (CAM) ambas receberam um paciente. O perfil nas unidades de internação mostra que a maior parte dos pacientes admitidos apresentava estado clínico grave (Tabela 1).

Diversas foram as causas de admissão nessas unidades de internação (Tabela 1). Doenças respiratórias, doenças gastrintestinais e leptospirose foram as principais causas de internação. Embora determinassem o local de admissão nas unidades de internação, essas doenças, em sua maioria, não foram responsáveis pelos desfechos clínicos.

Apenas um paciente do estudo não necessitou de suporte clínico intensivo durante a internação. Verificamos ainda que a lesão renal aguda é uma complicação presente em grande parte dos pacientes críticos, exigindo terapia de substituição renal. Nossos dados concordam com os resultados encontrados na revisão feita por Weisbord e Palevsky (2006).

A admissão em unidade de terapia intensiva revela a gravidade clínica apresentada pelos pacientes. Em nosso estudo, a gravidade clínica foi relacionada à probabilidade de morte, calculada a partir do escore SAP3 PIRO.

Observa-se que pacientes com Lesão Renal Aguda possuem, em média, maior probabilidade de morte à admissão na Unidade de Terapia Intensiva. Nossos resultados também mostram maior mortalidade entre pacientes com lesão renal aguda. Esses dados concordam com os resultados da literatura que revelam que a lesão renal aguda é um fator independente que contribui para a mortalidade de pacientes (WEISBORD e PALEVSKY, 2006).

O escore SAPS3 PIRO mostrou um bom desempenho para previsão de mortalidade. A avaliação da gravidade clínica realizada em nosso estudo pode oferecer dados clínicos importantes no processo de gerenciamento da farmacoterapia do paciente.

Pacientes com altas probabilidades de morte, como aqueles com lesão renal aguda, devem ter o número de fármacos potencialmente nefrotóxicos reduzidos. Do mesmo modo, o número de interações medicamentosas de elevada gravidade e de risco D e X devem ser evitadas a fim de se otimizar a farmacoterapia, minimizando a sobrecarga sobre rins e minimizando riscos de danos ao paciente.

Esses dados foram levados em consideração para se propor o protocolo de uso de VANCO no Hospital Universitário da USP (ANEXO D).

A comparação entre os motivos de internação e as razões para introdução da VANCO revela diferenças entre o perfil epidemiológico para a admissão hospitalar e o perfil epidemiológico que conduz ao uso de VANCO. Infecções complicadas diagnosticadas durante a internação acometeram 80% dos pacientes, a maior parte ocasionada por *Staphylococcus aureus*. Esses resultados concordam com os dados da literatura. Mais da metade das infecções em unidade de terapia intensiva é causada por *Staphylococcus aureus* multi-resistente (NNIS, 2003). A *National Nosocomial Infection Surveillance* (NNIS) acrescenta que parcela significativa dessas cepas é meticilina-resistente (NNIS, 2003).

Sepse grave e choque séptico, juntos, foram o primeiro motivo mais encontrado para introdução de VANCO (n=10; 66,7%). Metade desses casos possuía foco infeccioso pulmonar de origem hospitalar. Nossos achados concordam com os resultados da literatura, que revelam que choque séptico e sepsis grave são a como responsáveis por mais de 20% das internações em

UTI e são consideradas a principal causa de morte em UTI (ANGUS et al., 2001; MARTIN et al., 2003).

A broncopneumonia hospitalar correspondeu a 53,8% das infecções complicadas e foi o tipo de infecção hospitalar mais freqüente na amostra estudada. Segundo dados da *American Thoracic Society* e da *Infectious Disease Society of America*, a broncopneumonia hospitalar é a segunda maior causa de infecção nosocomial nos Estados Unidos e está associada a alta morbi-mortalidade, contabilizando mais de 25% do total de infecções em unidade de terapia intensiva. Como consequência, mais de 50% das prescrições de antibióticos é destinada ao tratamento dessa doença (ATS - AMERICAN THORACIC SOCIETY e IDSA - INFECTIOUS DISEASE SOCIETY OF AMERICA, 2005).

Outras consequências desta comorbidade são o aumento no tempo de hospitalização em uma média de sete a nove dias e alta taxa de mortalidade em pacientes críticos (ATS e IDSA, 2005).

Verificou-se a presença de infecções relacionadas ao acesso vascular utilizado (fístula ou cateter de hemodiálise) em alguns pacientes (13,4%). Um dos pacientes apresentava cateter de hemodiálise e outro apresentava fístula. Cateteres venosos, quando comparados à fístula AV, estão associados a um maior risco de morte por infecção em pacientes em hemodiálise (PASTAN; SOUCIE; McCLELLAN, 2002). Embora a incidência desse tipo de infecção tenha sido menor que as outras infecções, não minimiza a importância do risco de infecção relacionado ao acesso vascular utilizado.

Os pacientes que evoluíram a óbito foram acometidos por mais de uma infecção complicada ao longo da internação. As infecções hospitalares estiveram associadas à totalidade dos óbitos, tendo como principal agente etiológico o *Acinetobacter baumannii* multi-resistente. Todos os pacientes tiveram como causa mortis choque séptico refratário (Tabela 14).

Infecções por *Acinetobacter baumannii* multi-resistente estão associadas a alguns fatores de risco. Esses fatores de risco são classificados em fatores relacionados às características clínicas do paciente, fatores de risco relacionados à presença de procedimentos invasivos, fatores de risco relacionados a infecções por outros microrganismos e fatores relacionados à antibioticoterapia prévia (JUNG et al., 2010).

Fatores relacionados às características clínicas do paciente são: história prévia de admissão em unidade de terapia intensiva/unidade de internação de origem; escore de gravidade clínica; duração da internação; necessidade de ventilação mecânica; estado de choque durante a internação; presença de doença renal aguda (JUNG et al., 2010).

Fatores relacionados a procedimentos invasivos são: cateter venoso central, drenagem torácica, drenagem abdominal, presença de sonda nasogástrica, cateter urinário, procedimento de diálise (JUNG et al., 2010).

Infecções prévias por outros microrganismos são fatores de risco relacionados a infecções por *Acinetobacter baumannii* multi-resistente. Dentre esses microrganismos, estão: *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente, *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível, *Streptococcus sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas*, *Serratia marcescens* e bacteremia polibacteriana (JUNG et al., 2010).

A antibioticoterapia anterior é um fator de risco para infecção por *Acinetobacter baumannii* multi-resistente. Jung et al. (2010) demonstraram que pacientes com infecção por *Acinetobacter baumannii* multi-resistente utilizaram um maior número de antimicrobianos que pacientes que não apresentaram infecção por este microrganismo. Em nosso estudo, todos esses fatores de risco foram identificados, sendo associados à alta taxa de mortalidade encontrada entre os pacientes.

O risco de óbito associado aos fatores clínicos mencionados, pode ser potencializado diante de tratamento inadequado (IBRAHIM et al., 2000). Esse autor avaliou a relação entre adequação da antibioticoterapia para infecção na corrente sanguínea e o resultado clínico entre pacientes admitidos em uma unidade de terapia intensiva, por meio de um estudo coorte prospectivo com duração de dois anos. Dos 492 pacientes estudados, verificou-se que 29,9% dos pacientes receberam tratamento antimicrobiano inadequado. A taxa de mortalidade hospitalar de pacientes com infecção sistêmica e expostos a tratamento inadequado (61,9%) foi estatisticamente maior que a mortalidade de pacientes que receberam tratamento adequado (28,4%). Desse modo, investigamos a correlação entre o resultado terapêutico com a utilização da VANCO.

Na análise da adequação do tratamento analisamos a dose de VANCO utilizada. Recomenda-se que a dose de VANCO seja calculada em função da massa corpórea real do paciente (RYBAK et al., 2009). Quanto aos ajustes de doses devem ser avaliados em função das concentrações séricas do antimicrobiano (RYBAK et al., 2009). Ainda, o regime de dose adotado depende também da gravidade da infecção. A dose inicial de 25 a 30 mg/kg é aconselhável para que se alcance rapidamente a concentração desejada no vale (RYBAK et al., 2009).

O tratamento antimicrobiano inadequado em pacientes com infecções sanguíneas está associado com maior mortalidade comparado com pacientes que recebem adequadamente a terapia antimicrobiana (IBRAHIM et al., 2000). Nossos resultados mostram que a elevada taxa de erros de prescrição e uma alta mortalidade entre os pacientes internados foi elevada (40%), embora não se possa fazer uma relação direta entre elas.

A utilização inadequada de antimicrobianos também está relacionada ao surgimento de cepas resistentes (LEIBOVICI et al., 1998; VIDAL et al., 1996; BRYAN; REYNOLDS; BRENNER, 1983). Embora o presente estudo tenha evidenciado a prescrição de doses sub-terapêuticas de VANCO, não foram identificadas cepas de *Staphylococcus aureus* com sensibilidade intermediária ou resistente à VANCO (dados não mostrados).

O intervalo entre doses é estabelecido em função do clearance de creatinina do paciente. Para pacientes com clearance de creatinina superior a 50mL/min é preconizado doses de 15 a 20 mg/kg a cada 8 ou 12 horas. Para pacientes com clearance de creatinina entre 20 e 49 mL/min, é recomendada administração única diária de dose de 15 a 20 mg/kg. Pacientes com clearance de creatinina inferiores a 20 mL/min necessitam de intervalos de dose maiores. Por isso, a dose deve ser administrada de acordo com a vancocinemia do paciente (RYBAK et al., 2009). Pacientes submetidos à hemodiálise necessitam de monitoramento sérico de creatinina e de VANCO para ajuste de dose (RYBAK et al., 2009).

A flutuação dos valores do clearance de creatinina dos pacientes, submetido à hemodiálise, (Tabela 2) reforça a necessidade de administração de VANCO de acordo com a vancocinemia. Contudo, essas recomendações

(IIIB) não foram utilizadas na prática clínica do hospital. Alto índice de omissão de doses de VANCO foi observado (Tabela 12).

Em diversos pacientes, a utilização de doses de um grama de VANCO se mostrou inefetiva em atingir as concentrações-alvo de vale, expondo o paciente ao risco de doses subterapêuticas.

A relação entre tempo de tratamento e resultado terapêutico foi avaliada (Tabela 9). Identificou-se variação entre os tempos de tratamento com a VANCO nos pacientes que se recuperaram ou evoluíram para óbito. Pacientes com desfecho clínico de óbito foram expostos menos tempo ao antibiótico. Esses pacientes foram acometidos por infecções secundárias causadas por outros microrganismos da flora hospitalar ou por doença pré-existente. A redução do tempo de uso de VANCO nos pacientes que evoluíram para óbito foi conseqüente a identificação de outros agentes etiológicos de infecção.

Nosso estudo evidenciou um PRM comum encontrado na população com doença renal: a seleção de dose de fármacos utilizados (TANG et al., 1993). Esses pesquisadores realizaram 205 intervenções farmacêuticas na terapia dos pacientes submetidos à Hemodiálise em um período de seis meses. Em 32,2 % das intervenções, o PRM se relacionava a seleção inadequada de fármaco; em 19,0% das intervenções, havia necessidade de descontinuidade do fármaco; em 24,4%, o PRM se relacionava a inadequação de dose do fármaco e; também, em 24,4% das intervenções, o PRM se relacionando ao monitoramento inadequado de fármaco.

A maioria das intervenções foi realizada em resposta a anormalidades em resultados de exames laboratoriais. De todas as intervenções, 90,5% trouxeram resultados terapêuticos positivos aos pacientes. Esses resultados sugerem a influência e efetividade das intervenções farmacêuticas na terapia de pacientes submetidos à hemodiálise.

A realização de anamnese farmacoterapêutica também permitiu a identificação de diversos outros problemas relacionados a medicamentos. A caracterização de problemas relacionados a medicamentos na população com doença renal é muito importante (GRABE, 2000).

Diversos fármacos nefrotóxicos em uso concomitante com VANCO foram identificados. O uso concomitante desses fármacos pode prejudicar o

processo de lesão renal a que um paciente está submetido. Kullar et al. mostraram que o uso concomitante de fármacos nefrotóxicos com VANCO está associado a dano renal (KULLAR et al., 2011b). Embora a incidência de nefrotoxicidade tenha sido considerada baixa (4,5%, n=9), considerando um total de 200 pacientes, ela se manifestou em pacientes sob farmacoterapia concomitante com aminoglicosídeo, piperacilina/tazobactam ou contraste. Esses achados corroboram com a idéia de nosso grupo sobre a necessidade da redução da sobrecarga renal, diminuindo a utilização de fármacos nefrotóxicos nessa população.

Nossos resultados mostram número significativo de interações medicamentosas classificadas com Risco C, D ou X. Houve predomínio de interações classificadas com Risco D (66,7%), que exigiriam a alteração da farmacoterapia. Interações medicamentosas com Risco C representaram 29,2% das interações. Identificou-se apenas uma interação medicamentosa com Risco X (4,1%).

Algumas dessas interações podiam acentuar os efeitos nefrotóxicos de um dos fármacos ou ainda diminuir o efeito terapêutico de um deles. Essas interações podem culminar em prejuízo ao processo de remissão do paciente, ou ainda, ameaçar a vida do paciente.

Assim como Kaplan et al. (1994) reportaram em seu estudo, verificamos um grande número de fármacos prescritos, o que pode aumentar o risco de problemas relacionados a medicamentos (KAPLAN et al., 1994).

O procedimento para o monitoramento de VANCO também foi avaliado. Concentrações séricas de VANCO no vale são consideradas os parâmetros mais acurados e práticos para um monitoramento eficaz (RYBAK et al., 2009). Esses autores ainda acrescentam que as concentrações séricas no vale devem ser determinadas imediatamente antes da próxima dose (recomendação IIB). Verificamos que essa recomendação não foi atendida (Tabela 8). Várias concentrações séricas não foram determinadas no vale. Além disso, diante de resultados séricos inferiores às concentrações-alvo, a decisão terapêutica foi tomada com atraso, representado pelo tempo de omissão de dose.

Nosso estudo mostrou que o monitoramento terapêutico também é um problema relacionado a medicamento comum na população com doença

renal, conforme reportado por Tang et al., em 1993. O monitoramento inadequado de VANCO, associado à prescrição de doses inadequadas, conduziu a um elevado número de valores séricos de vancomicina fora da janela terapêutica alvo.

De acordo com estudo realizado por Kullar et al. (2011), os níveis séricos abaixo de 10 $\mu\text{g/mL}$ estiveram associados à inefetividade terapêutica e a taxa de nefrotoxicidade foi de 27% quando pacientes são expostos a nível séricos de vale superiores à 20 $\mu\text{g/mL}$ (KULLAR et al., 2011a).

Embora o monitoramento sérico de VANCO seja importante, essa é uma realidade quase exclusiva de hospitais. Poucos serviços de diálise possuem métodos para sua determinação sérica, em função de custos das análises laboratoriais. Assim, a terapia não pode ser individualizada, nem os resultados farmacoterapêuticos podem ser avaliados.

A metodologia de hemodiálise pode interferir na manutenção de níveis séricos de VANCO. Foi demonstrado que tanto a hemodiálise de alto-fluxo, (POLLARD et al., 1994) quanto hemodiálise de baixo-fluxo (STAMATAKIS et al., 2003) promovem perdas de VANCO. Esses autores mostram que a suplementação do antimicrobiano é necessária para a manutenção dos níveis séricos dentro da janela terapêutica. Não identificamos a administração de doses de reposição do fármaco ao longo do estudo.

A limitação deste estudo foi o tamanho da amostra. Diversas associações não puderam ser estabelecidas com nível de significância desejado (p-valor igual a 0,05), como p.ex. o estudo da associação entre tempo de tratamento e desfecho clínico (óbito ou recuperação). Analisamos a relação entre o desfecho clínico (óbito ou recuperação) com a porcentagem de resultados com níveis séricos de VANCO fora da janela terapêutica (Tabela 7). Os dois grupos de pacientes apresentaram níveis séricos de antimicrobiano elevados.

Nosso estudo reforça alguns tipos de *Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRMs)* e *Resultados Negativos Relacionados a Medicamentos (RNMs)* (BEMT e EGBERTS, 2006). Estes constituem importante causa de morbidade e são responsáveis por inúmeros casos de internação e prolongamento do tempo de internação de pacientes

hospitalizados. Os erros de medicação representam parcela significativa de eventos adversos.

No hospital universitário da USP, um dos fatores que contrubiu para a ocorrência de eventos adversos é o expressivo número de horas diárias que o farmacêutico clínico dedica às atividades administrativas em detrimento de sua atividade clínica. A dedicação do farmacêutico às atividades administrativas não é apenas uma realidade brasileira. Em um estudo realizado na Austrália, em 2001, foi verificado que o farmacêutico dedicava 39% de seu tempo em atividades envolvendo de aquisição e dispensação de medicamentos (STOTT, 2001).

A utilização de recursos de tecnologia da informação, como por exemplo, a prescrição eletrônica, permite melhorar a segurança do paciente, aumentando a efetividade do trabalho do corpo clínico, reduzindo eventos adversos e custos associados à internação (CORLEY, 2003)

Em contraste com o modelo médico hierárquico adotado nesse hospital-escola (médico assistente-médico residente-graduando em medicina) que divide a responsabilidade sobre os pacientes da unidade de internação entre os médicos assistentes, um único farmacêutico clínico é responsável pela farmacoterapia de todos os pacientes da unidade de internação. Quando comparamos por exemplo, a relação números de pacientes por médico-assistente com a relação número de pacientes por farmacêutico clínico na unidade de terapia intensiva e unidade de terapia semi-intensiva, encontramos uma relação muito maior de pacientes por farmacêutico do que pacientes por médico-assistentes.

Isso significa que as seis horas diárias que o farmacêutico clínico dedica às suas atividades não permitem a identificação de todos os problemas relacionados à medicamentos existentes, pois é necessário o estabelecimento de prioridades na atenção ao paciente. Assim, torna-se necessária a diminuição da relação do número de pacientes por farmacêutico, a fim de se obter melhoria na qualidade do cuidado prestado pelo farmacêutico.

Nosso estudo demonstra a ocorrência de práticas clínicas incorretas difundidas no ambiente hospitalar quando da administração de VANCO em pacientes dialíticos hospitalizados. Embora não estimados nesse estudo, sabemos que essas práticas, além do custo humano, têm um alto custo

monetário para o hospital e o sistema de saúde. Diversos estudos mostram o impacto dos custos associados às infecções nosocomiais e à resistência a antimicrobianos (HOWARD et al., 2001; ROBERTS et al., 2003).

O presente trabalho, por meio do protocolo apresentado, sugeriu práticas que garantam a segurança do paciente dialítico submetido ao tratamento com VANCO, adequando seu tratamento para as conformidades atuais.

6 CONCLUSÕES

O desfecho clínico de uma internação resulta de diversos fatores biodemográficos, gravidade clínica, medicamentos utilizados, monitoramento terapêutico, procedimentos médicos e da técnica de diálise utilizada, que se relacionam de modo complexo.

O presente estudo identificou PRMs graves associados ao uso de VANCO (inadequação de doses, inadequação de monitoramento do antimicrobiano, interações medicamentosas graves e identificação de número significativo de fármacos potencialmente nefrotóxicos) em pacientes submetidos à hemodiálise.

Diante desses resultados, consideramos importante a divulgação científica desses PRMs na população sob hemodiálise (JOÃO-LUIZ et al., 2011). Ainda, propusemos um protocolo para uso racional desse antimicrobiano no Hospital Universitário da USP.

REFERÊNCIAS²

ABBING, H. D. C. R. Legal aspects of medical devices: Study on regulatory mechanisms for safety control. Health Services Research. **IOS Press**, p. 358-361, 1993.

AHMAD, S. et al. Aparelhos de hemodiálise. In: DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Manual de Diálise**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008. p. 54-82.

AHMAD, S. Nifedipine-Phenytoin Interaction. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 3, p. 1582, 1984.

AHONEN, J.; OLKOLLA, K. T.; NEUVONEN, P. J. The effects of the antimycotic itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of diazepam. **Fundam. Clin. Pharmacol.**, v. 10, p. 314-318, 1996.

AHONEN, J.; OLKOLLA, K. T.; NEUVONEN, P. J. Effect of itraconazole and terbinafine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in healthy volunteers. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 40, p. 270-272, 1995.

AMERICAN SOCIETY OF HEALTHY-SYSTEM PHARMACISTS (ASHP). Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. **Am. J. Health-Syst. Pharm.**, v. 55, p.165-166. Disponível em: <<http://www.ajhp.org/cgi/reprint/55/2/165.pdf>>. Acesso em: 05 Jul 2011.

AMERICAN, THORACIC SOCIETY (ATS); INFECTIOUS DISEASE SOCIETY OF AMERICA (IDSA). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 171, p. 388-416, 2005.

ANDRES, I. et al. Vancomycin monitoring: one or two serum levels? **Ther. Drug Monit.**, v. 19, p. 614-619, 1997.

ANGUS, D. C. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Crit. Care Med.**, v. 29, p. 1303–1310, 2001.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Carta circular nº 06. GFARM/NUVIG/ANVISA/MS, Investigação local e notificação de inefetividade da VANCO**. Brasília, 2010.

² De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023: informação e documentação: referências : elaboração**. Rio de Janeiro, 2002.

APPELBAUM, P. C. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Int. J. Antimicrob. Agents**, v. 30, p. 398-408, 2007.

BAERDERMAEKER, L. Pharmacokinetics in obese patients. **Brit. J. Anesthes.**, v. 4, p. 152-155, 2004.

BALIGA, V; SAPSFORD, R. Diabetes mellitus and heart failure – an overview of epidemiology and management. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 6, p. 164-171, 2009.

BARCENAS, C. G. et al. *Staphylococcal* sepsis in patients on chronic hemodialysis regimens: Intravenous treatment with vancomycin given once weekly. **Arch. Int. Med.**, v. 136, p. 1131-1134, 1976.

BARTH, R. H.; DeVICENZO, N. Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: Experience with 130 courses of therapy. **Kidney Int.**, v. 50, p. 929-936, 1996.

BATES, D. W. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. **JAMA**, v. 274, p. 29-34, 1995.

BELLOMO, R.; RONCO, C. The changing pattern of severe acute renal failure. **Nephrology**, v. 2, p. 149-154, 1996.

BEMT, P. M. L. A.; EGEBERTS, A. C. G. Drug related problems: definitions and classifications. **EJHP**, v. 12, p. 10-12, 2006.

BOISKIN, M.; MARCUSSEN, N.; KJELLSTRAND, C. M. Nephrotoxicity of ACE-inhibitors: age and chronic renal failure increase the risk. **Geriatr. Nephrol. Urol.**, v. 5, p. 71-77, 1995.

BROWN, J. H. et al. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 9, p. 1136-1142, 1994.

BROWN, M. W. et al. Effect of ketoconazole on hepatic oxidative drug metabolism. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 37, p. 290-297, 1985.

BROWNE, T. R. et al. Carbamazepine increases phenytoin serum concentration and reduces phenytoin clearance. **Neurology**, v. 38, p. 1146-1150, 1988.

BRYAN, C. S.; REYNOLDS, K. L.; BRENNER, E. R. Analysis of 1186 episodes of Gram-negative bacteremia in non-university hospitals: the effects of antimicrobial therapy. **Rev. Infect. Dis.**, v. 5, p. 629–638, 1983.

CANADIAN TASK FORCE ON THE PERIODIC HEALTH EXAMINATION. The periodic health examination. **Can. Méd. Assoc. J.**, v. 121, p. 1193-1254, 1979.

CAPELLÁ, D.; LAPORTE, J. R. Mecanismos de produção e diagnóstico clínico dos efeitos indesejáveis produzidos por medicamentos. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento**. São Paulo: HUCITEC, 1989. p. 115-124.

CASTRO, M. C. M. et al. Mudança do perfil etiológico da insuficiência renal aguda. **J. Bras. Nefrol.**, v. 5, p. 26-28, 1983.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Investigation and control of vancomycin-intermediate and resistant *Staphylococcus aureus* (VISA/VRSA): a guide for health departments and infection control personnel. Atualizado em setembro de 2006. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/visa_vrsa_guide.pdf> Acesso em: 05 Jul 2011.

CEREGHINO, J. J. et al. The efficacy of carbamazepine combinations in epilepsy, **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 18, p. 733-741, 1975.

CHAMBERS, H. F. Protein synthesis inhibitor and miscellaneous. In: BRUNTON, L.L.; LAZO J. S.; PARKER, K. L. (Ed.). **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11th ed. New York: Mc-Graw-Hill, 2006. p. 1055-1082.

CHANG, S. et al., Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the VanA resistance gene. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 1342-1347, 2003.

CHAPRON, D. J.; LaPIERRE, B. A.; ABOU-ELKAIR, M. Unmasking the significant enzyme-inducing effects of phenytoin on serum carbamazepine concentrations during phenytoin withdrawal. **Ann. Pharmacother.**, v. 27, p. 708-711, 1993.

CHEUNG, A. K. T. et al. Effects of high-flux hemodialysis on clinical outcomes: Results of the HEMO study. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 14, p. 3251–3263, 2003.

CIMINO, M. A. et al., Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. **Am. J. Med.**, v. 83, p.1091-1097, 1987.

CIOMS WORKING GROUP IV. **Benefit-risk balance for marketed drugs. Report of CIOMS Working Group IV**. Gênova: CIOMS WORKING GROUP IV, 1998.

CLARKE, W. R. et al. Potentially serious drug interaction secondary to high-dose diltiazem used in the treatment of pulmonary hypertension. **Pharmacotherapy**, v. 13, p. 402-405, 1993.

CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. CLSI document M100-S16**. Wayne: CLSI, 2006.

COBERT, B. L.; BIRON, P. **Pharmacovigilance from A to Z**. Malden: Blackwell Science, 2002.

CORLEY, S. T. Electronic prescribing: a review of costs and benefits. **Topics in Health Information Management**, v. 24, 29-33. 2003.

COSTA, J. A. C.; VIEIRA-NETO, O. M.; NETO, M. M. Insuficiência renal aguda. In: SIMPÓSIO DE URGÊNCIAS E EMERGÊNCIAS NEFROLÓGICAS, 36., 2003, Ribeirão Preto. **Anais...** Ribeirão Preto, 2003. p. 307-324.

COSTA, M. C.; LYU, L. Insuficiência renal aguda. In: MARTINS, M. A. et al. **Clínica Médica: doenças hematológicas, oncologia, doenças renais e geniturinárias**. Barueri, SP: Manole, 2009. v. 3. p. 626-636.

CRAIG, W. A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men. **Clin. Infect. Dis.**, v. 26, p. 1-10, 1998.

CRAIG, W. A. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. **Infect. Dis. Clin. North. Am.**, v. 17, p. 479-501, 2003.

CRAVEN, B. M. et al. Monitoring the safety of herbal medicines., **Drug Safety**, v. 17, p. 209-215, 1997.

DAUGIRDAS, J. T. Princípios Fisiológicos e Modelo da cinética da uréia. In: DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. G.; ING, T. S. **Manual de Diálise**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008. p. 23-53.

DAVIS, B. R. et al., Role of diuretics in the prevention of heart failure: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial., **Circulation**, v. 113, p. 2201–2210, 2006.

DELLINGER, R. P. et al., Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [published correction appears, **Crit. Care Med.**, v. 36, p. 1394–1396, 2008.

DENBOW, C. E.; FRASER, H. S., Clinically significant haemorrhage due to warfarin-carbamazepine interaction. **South. Med. J.**, v. 83, p. 981, 1990.

DOLLERY, C. Vancomycin. In:_____. **Therapeutic Drugs**. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1999. p. 6-10.

DOWNS, N. J. et al. Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use., **Arch. Intern. Med.**, v. 149, p. 1777–1781, 1989.

DRUSANO, G. L. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of drug and drug. **Nature Rev. Microbiol.**, v. 2, p. 289-300, 2004.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, v. 356, p. 1255–1259, 2000.

ENG, R. H. et al. Effect of intravenous vancomycin on renal function. **Chemotherapy**, v. 35, p. 320–325, 1989.

ESPOSITO, C.; DAL CANTON, A. Functional changes in the aging kidney. **J. Nephrol.**, p. S41-S45, 2010. Suppl. 15.

FARBER, B. F.; MOELLERING, R. C. Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974-1981. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 23, p. 138-141, 1983.

FOOTE, E. F. et al. Pharmacokinetics of vancomycin when administered during high flux hemodialysis. **Clin. Nephrol.**, v. 50, p. 51-55, 1998.

FRACCHIA, G. N. et al. Developing a national system for dealing with adverse events following immunization. **Bulletin of the World Health Organization**. v. 78, p. 170-177, 2000.

FRIDKIN, S. K. et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997–2001. **Clin. Infect. Dis.**, v. 36, p. 429-439, 2003.

FRYE, R. F.; MATZKE, G. R. **Pharmacotherapy: a pathophysiological approach**. 6th ed. New York: Mc Graw Hill, 2005.

FUKUMOTO, K. et al. Stereoselective effect of amiodarone on the pharmacokinetics of racemic carvedilol. **Drug Metab. Pharmacokinet.**, v. 20, p. 423-427, 2005.

GARCIA, M. et al. Pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. **Intensive Care Med.**, v. 33, p. 279-285, 2006.

GERFEN, C. R. Molecular Effects of Dopamine on striatal-projection pathways. **Trends Neurosci.**, v. 23, p. S64-S70, 2000.

GLAXOSMITHKLINE. **Prescribing information. Coreg (carvedilol). Research Triangle Park**. London: GLAXOSMITHKLINE, 2008.

GRATZ, E. S. et al. Effect of carbamazepine on phenytoin clearance in patients with complex partial seizures. **Neurology**, v. 32, p. A223, 1982.

GOTTDIENER, J. S. et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 35, p. 1628–1637, 2000.

HAHN, K. L. The "Top 10" drug errors and how to prevent them. American Pharmacists Association 2007 Annual Meeting. Disponível em: <<http://www.medscape.com/viewarticle/556487?src=mp>>. Acesso em: 08 Mar 2011.

HALLBERG, P.; MARTEN, L.; WADELIUS, M. Possible fluconazole-fentanyl interaction: a case report. **Eur. J. Clin. Pharmacol.** v. 62 , p. 491-492, 2006.

HANSEN, J. M.; SIERSBOEK-NIELSEN, K.; SKOVSTED, L. Carbamazepine-induced acceleration of diphenylhydantoin and warfarin administration in man. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 12 , p. 539-543, 1971.

HEINIG, R.; ADELMANN, H. G.; AHR, G. The Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of nisoldipine. **Eur J. Clin. Pharmacol.**, v. 55, p. 57-60, 1999.

HIRAMATSU, K. et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. **Lancet**, v. 350, p. 1670-1673, 1997a.

HIRAMATSU, K. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 40, p. 135-136, 1997b.

HOSPITAL ACQUIRED INFECTION CONTROL PRACTICES ADVISORY COMMITTEE (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v.16, p. 105-113, 1995.

HOWARD, D. et al. Measuring the Economic costs of antimicrobial resistance in hospital settings: summary of the centers of disease control and prevention - Emory Workshop. **Clin. Infect. Dis.**, v. 33, p. 1573-1578, 2001.

HOWDEN, B. P. et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. **Clin. Infect. Dis.**, v. 38. p. 521-528, 2004.

IBRAHIM, E. H. et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in ICU setting, **Chest**, v. 118. p. 146-155, 2000.

INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMY. **To err is human: building a safer health system.** Washington, D.C.: National Academy Press, 1999.

INSITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMY. **Preventing medication errors, quality chasm series.** Washington, D.C.: National Academy Press, 2007.

ISMP CANADA SAFETY BULLETIN, Drug interaction incident with HIV post-exposure prophylaxis, ISMP Canada Safety Bulletin, v. 8, p. 1-2. Disponível em: <<http://www.ismp-canada.org/download/ISMPCSB2008-03HIVPEP.pdf> 2008>. Acesso em: 15 Jul 2011.

JALAVA, K. M.; OLKOLA, K. T.; NEUVONEN, P. J. Itraconazole greatly increases plasma concentrations and effects of felodipine. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 61, p. 410-415, 1997.

JOÃO-LUIZ, M. V. S. et al. Problemas relacionados ao uso de vancomicina em pacientes submetidos à hemodiálise. In: CONGRESSO MINEIRO DE NEFROLOGIA, 9., 2011, Ouro Preto, MG. **Anais...** Ouro Preto, MG, 2011.

JOHNSON, A. P. Intermediate vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: a major threat or a minor inconvenience? **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 42, p. 289-291, 1998.

JOLLEY, M. E. et al. Fluorescence polarization immunoassay iii: an automated system for therapeutic drug determination. **Clin. Chem.**, v. 27, p. 1575-1579, 1981.

JUNG, J. Y. et al. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit. **BMC Infectious Diseases**, v. 10, p. 228, 2010.

KALANTAR-ZADEN, K. et al. Racial and survival paradoxes in chronic kidney disease. **Nat. Clin. Pract. Nephrol.**, v. 9, p. 493-506, 2007.

KANG, B. et al. Influence of fluconazole on the pharmacokinetics of omeprazole in healthy volunteers. **Biopharm. Drug Dispos.**, v. 23, p. 77-81, 2002.

KANNEL, W. B.; MCGEE, D. L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. **JAMA**, v. 241, p. 2035-2038, 1979.

KENDALL, A. G.; BOIVIN, M. Warfarin-carbamazepine interaction. **Ann. Intern. Med.**, v. 94, p. 280, 1981.

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

KULLAR, R. et al. Validation of the effectiveness of a vancomycin nomogram in achieving target trough concentrations of 15-20 mg/l suggested by the vancomycin consensus guidelines. **Pharmacotherapy**, v. 31, p. 441-448, 2011b.

LAMEIRE, N.; VAN BIESEN, W.; VANHOLDER, R. Acute renal failure. **Lancet**, v. 365, p. 417-430, 2005.

LARSSON, A. J. et al. The concentration-independent effect of monoexponential and biexponential decay in vancomycin concentrations on the killing of *Staphylococcus aureus* under aerobic and anaerobic conditions. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 38, p. 589-597, 1996.

LAURINAVICIUS, A. G.; SANTOS, R. D. Dislipidemia, estatinas e insuficiência renal crônica. **Ver. Bras. Hipertens.**, v. 15, p. 156-161, 2008.

LEAPE, L. L. et al. Systems analysis of adverse drug events. **JAMA**, v. 274, p. 35-43, 1995.

LEE, T. H. et al. Sinus arrest and hypotension with combined amiodarone-diltiazem therapy. **Am. Heart J.**, v. 109, p. 163-164, 1985.

LEIBOVICI, L. et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. **J. Intern. Méd.**, v. 244, p. 379-386, 1998.

LEVINE, D. P. Vancomycin: a history. **Clin. Infect. Dis.**, v. 42, p. S5-S12, 2006. Supl. 1.

LIU, C.; CHAMBERS, H. F. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 47, p. 3040-3045, 2003.

LIU, Y. et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. **JAMA**, v. 291, p. 451-459, 2004.

LISBY, M.; NIELSEN, L. P.; MAINZ, J. Errors in the medication process: frequency, type and potencial clinical consequences. **Int. J. Qual. Health Care**, v. 17, p. 15-22, 2005.

LU, C. et al. Prediction of Pharmacokinetic Drug-drug interactions using human hepatocyte suspension in plasma and cytochrome P450 phenotypic data. III. In vitro-in vivo correlation with fluconazole. **Drug Metab. Dispos.**, v. 36, p. 1261-1266, 2008.

MacDOUGALL, C.; POLK, R. E. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. **Clin. Microb. Rev.**, v. 18, p. 638-656, 2005.

MACIAS, W. L.; MUELLER, B. A.; SCARIN, S. K. Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of non renal clearance. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 50, p. 688-694, 1991.

MACIAS-NUÑES, J. F.; LÓPEZ-NOVOA, J. M.; MARTINEZ-MALDONADO, M. Acute renal failure in the aged. **Sem. Nephrol.**, v. 16, p. -338, 1996.

MARTIN, G. S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979–2000. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, p. 1546–1554, 2003.

MARIC, C. Sex, diabetes and the kidney, **Am. J. Physiol. Renal Physiol.**, v. 296, p. F680–F688, 2009.

MASSEY, E. W. Effect of carbamazepine on coumadin metabolism. **Ann. Neurol.**, v. 13, p. 691-692, 1983.

MASUR, H. et al. Vancomycin serum levels and toxicity in chronic hemodialysis patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia . **Clin. Nephrol.**, v. 20, p. 85-88, 1983.

MATILA, M. J.; VAINIO, P.; VANAKOSKI, J. Fluconazole moderately increases midazolam effects on performance. **Br. J. Clin. Pharmac.**, v. 39, p. 56, 1995.

MBONGO, C. L. et al. Performance of SAPS3, compared with APACHE II and SOFA, to predict hospital mortality in a general ICU in Southern Europe. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 26, p 940-945, 2009.

MEDEIROS, F. S. R.; ABENSUR, H. Doença renal crônica. In: MARTINS, M. A. et al. **Clínica Médica: doenças hematológicas, oncologia, doenças renais e geniturinárias**. Barueri, SP: Manole, 2009. v. 3. p. 637-652.

MELLOR, J. A. et al. Vancomycin toxicity: A prospective study. **J. Antimicrob. Chemother.** v. 15, p, 773–780, 1985.

MERCADANTE, S.; VILLARI, P.; FERRARA, P. Itraconazole-fentanyl interaction in a cancer patient. **J. Pain Symptom Manage**, v. 24, p. 284-286, 2002.

MEYBOOM, R. H. B. et al. Pharmacovigilance in perspective., **Drug Safety**, v. 21, p. 429-447, 1999.

MERZ, T.; FULLER, S. H. Elevated serum transaminase levels resulting from concomitant use of rosuvastatin and amiodarone. **Am. J. Health-Syst. Pharm.**, v. 64, p. 1818-1821, 2007.

MICROMEDEX. Vancomycin. 2010. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/C80B2E/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/761F56/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=2484&contentSetId=31&title=Vancomycin+Hydrochloride&servicesTitle=Vancomycin+Hydrochloride&topicId=clinicalApplicationsSection&subtopicId=mechanismOfActionPharmacologySection>. Acesso em: 05 Jul 2010a.

MICROMEDEX. Drug Interactions. 2010 Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/95CB81/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/55285F/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions>. Acesso em: 05 Dez 2010b.

MOHR, J. F.; MURRAY, B. E. Point: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Clin. Infect. Dis.**, v. 44, p. 1536, 2007.

MOISE-BRODER, P. A. et al. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. **Clin. Infect. Dis.**, v. 38, p. 1700-1705, 2004.

MORENO, R. P. et al. SAPS 3 Investigators, SAPS 3. From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Med.**, v. 31, p. 1345–1355, 2005.

MORENO, R. P. et al. SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. **Intensive Care Med.**, v. 34, p. 496-504, 2008.

MURRAY, B. E. Vancomycin-resistant enterococci. **Am. J. Med.**, v.102, p. 284-293, 1997.

NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION (NCC-MERP). **Index for categorizing medication errors**. Disponível em: <<http://www.nccmerp.org/>>. Acesso em: 30 Apr 2010.

NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE (NNIS). System Report, dados de janeiro de 1997 a junho de 2003. **Am. J. Infect. Control.**, v. 31, p. 481-498, 2003.

NEUVONEN, P. J.; VARHE, A.; OLKOLLA, K. T. The Effect of ingestion time interval on the interaction between itraconazole and triazolam. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 60, p. 326-331, 1996.

NIELSEN, H. E. et al. Renal excretion of vancomycin in kidney disease. **Acta Med. Scand.**, v. 197, p. 261-264, 1975.

NIWA, T.; SHIRAGA, T.; TAKAGI, A. Effect of antifungal drugs on cytochrome p450 (cyp) 2c9, cyp2c19, and cyp3a4 activities in human liver microsomes. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 28, p.1805-1808, 2005.

OKTEM, F. et al. In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: Protection by erdosteine. **Toxicology**, v. 215, p. 227–233, 2005.

OLKKOLA, K. T.; PALKAMA, V. J.; NEUVONEN, P. J. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. **Anesthesiology**, v. 91, p. 681-685, 1999.

OLKOLLA, K. T.; AHONEN, J.; NEUVONEN, P. J. The Effect of the systemic antimycotics, itraconazole and fluconazole, on the pharmacokinetics of pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. **Anesth. Analg.**, v. 82, p. 511-616, 1996.

OLKOLLA, K. T.; BACKMAN, J. T.; NEUVONEN, P. J. Midazolam should be avoided in patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 55, p. 481-485, 1994.

OYEKAN, A. O.; LANIYONU, A. A.; ASHOROBI, R. B. Interaction between furosemide and aspirin. **Gen. Pharmacol.**, v. 15, p. 163-166, 1984.

PARK, G. R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the critically ill patient, **XENOBIOTICA**, v. 23, p. 1195-1230, 1993.

PASCUAL, L.; OROFINO, L.; BURGOS, J. Acute renal failure in the elderly. **Geriatr. Nephrol. Urol.**, v. 2, p. 51-61, 1992.

PASTAN, S.; SOUCIE, J. M.; McCLELLAN, M. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. **Kidney Int.**, v. 62, p. 620-626, 2002.

PAULY, D. J. et al. Risk of Nephrotoxicity With Combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy. **Pharmacotherapy**, v. 10, p. 378-382, 1990.

PENRY, J. K.; NEWMARK, M. E. The use of antiepileptic drugs. **Ann. Intern. Med.**, v. 94, p. 280, 1981.

PIRMOHAMED, M. et al. Adverse drug reactions. **BMJ**, v. 316, p. 1295-1298, 1998.

PLOY, M. C. et al. First clinical isolate of vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus in a French hospital. **Lancet**, v. 351, p. 1212, 1998.

POLLARD, T. A. et al. Vancomycin redistribution: dosing recommendation following high-flux hemodialysis. **Kidney Int.**, v. 45, p. 232-237, 1994.

RAMSAY, R. E. et al. Carbamazepine metabolism in humans: effect of concurrent anticonvulsant therapy. **Ther. Drug. Monit.**, v. 12, p. 235-241, 1990.

RAO, A. S.; CAMILLERI, M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 31, p. 11-19, 2010.

ROBERTS, R. R. et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. **Clin. Infect. Dis.**, v. 49, p. 1175-1184, 2009.

RYBAK, M. J. et al. Alanine aminopeptidase and beta2-microglobulin excretion in patients receiving vancomycin and gentamicin. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 31, p. 1461-1464, 1987.

RYBAK, M. J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. **Clin. Infect. Dis.**, v. 42, p. S35-S39, 2006a. Suppl 1.

RYBAK, M. J. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. **Am. J. Med.**, v. 119, p. S37-S44, 2006b. Suppl 1.

RYBAK, M. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **Am. J. Health-Syst. Pharm.**, v. 66, p. 82-98, 2009.

ROSEN, T. Debilitating edema associated with itraconazole therapy. **Arch. Dermatol.**, v. 130, p. 260-261, 1994.

ROSS, J. R.; BEELEY, L. Interaction between carbamazepine and warfarin, **Br. Med. J.**, v. 1, p. 1415, 1980.

ROTEN, L. et al. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. **Ann. Pharmacother.**, v. 38, p. 978-981, 2004.

SAKOULAS, G. et al. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 57, p. 699-704, 2006.

SALIX PHARMACEUTICALS. **Prescribing information.** Metozolv (metoclopramide HCl). Morrisville, North Carolina: SALIX PHARMACEUTICALS, 2009.

SANOFI-AVENTIS U. S. LLC. **Prescribing information.** Lasix (furosemide). Bridgewater, NJ: SANOFI-AVENTIS, 2008.

SHENG, W. et al. Risk factors affecting in-hospital mortality in patients with nosocomial infections. **J. Formos. Méd. Assoc.**, v. 106, p. 110-119, 2007.

SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica:** para as ciências do comportamento. São Paulo: McGraw Hill, 1975.

SIEVERT, D. M. et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. **Clin. Infect. Dis.**, v. 46, p. 668-674, 2008.

SILBINGER, S. R.; NEUGARTEN, J. The role of gender in the progression of renal disease. **Adv. Ren. Replace. Ther.**, v. 10, p. 3-14, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN). **Censo de diálise SBN 2008**. São Paulo: SBN, 2009.

SORIANO, A. et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. **Clin. Infect. Dis.**, v. 46, p. 193-200, 2008.

STAMATAKIS, M. K. et al. Vancomycin administration during dialysis with low-flux polysulfone membranes: Traditional versus a supplemental dosage regimen. **Am. J. Health-Syst. Pharm.**, v. 60, p. 1564-1568, 2003.

STEVENS, D. L. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndrome. **Ann. Pharmacother.**, v. 42, p. 1290-1297, 2008.

STOTT, C. Hospital pharmacy: the clinical perspective. **N. Ethics J.**, v. 4, p. 57-58, 2001.

TACCONELLI, E.; CATALDO, M. A. Vancomycin-resistant enterococci (VRE): transmission and control. **Int. J. Antimicrob. Agents**, v. 31, p. 99-106, 2008.

TAILOR, S. A. et al. Peripheral edema due to nifedipine-itraconazole interaction: a case report. **Arch. Dermatol.**, v. 132, p. 350-352, 1996.

TROTMAN, R. L. et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. **Clinical Practice**, v. 41, p. 1159-1166, 2005.

UNIVERSIDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DO ARIZONA. International registry for drug-induced arrhythmias; University of Arizona Health Sciences Center, Tucson, AR., 2010. Disponível em: <<http://www.qtdrugs.org>>. Acesso em: 7 Jul 2011.

UPTODATE. Vancomycin. 2010. Disponível em: <http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=drug_l_z/276898&selectedTitle=1%7E150&source=search_result>. Acesso em: 11 Oct 2010.

UPTODATE. Drug Interactions: Anti-hypertensive/Anti-hypertensive. 2011. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/crsql/interact/frameaset.jsp>>. Acesso em: 21 Feb 2011.

VACHER, L. V. et al. Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients. **Clinical Care**, v. 6, p. 313-316, 2002.

VARHE, A.; OLKOLLA, K. T.; NEUVONEN, P. J. Effect of fluconazole dose on the extent of fluconazole-triazolam interaction. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 42, p. 466-470, 1996.

VARHE, A.; OLKOLLA, K. T.; NEUVONEN, P. J. Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 56, p. 601-607, 1994.

VEUVONEN, P. J.; SUHONEN, R. Itraconazole interacts with felodipine. **J. Amer. Acad. Dermatol.**, v. 33, p.134-135, 1995.

VIDAL, F. et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment: analysis of 189 episodes. **Arch. Intern. Med.**, v. 156, p. 2121–2126, 1996.

WALL, B. M. Cardiorenal risk factors, **The American Journal of the Medical Science**, v. 340, p. 25-29, 2010.

WALKAR, S. S. et al. Race and mortality after acute renal failure. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 10, p. 2740-2748, 2007.

WEISBORD, S. D.; PALEWSKY, P. M. Acute renal failure in intensive care unit. **Semin. Respir. Crit. Care Med.**, v. 27, p. 262-273, 2006.

WELAGE, L. S. et al. Influence of cellulose triacetate hemodialyzers on vancomycin pharmacokinetics. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 6, p. 1284-1290, 1995.

WHITE, T. J.; ARAKELIAN, A.; RHO, J. P. Counting the costs of drug-related adverse events. **Pharmacoeconomics**, v. 15, p. 445-458, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; THE WHO COLLABORATING CENTRE FOR INTERNATIONAL DRUG MONITORING. **The importance of pharmacovigilance—safety monitoring of medicinal products**. Uppsala, Suécia: WHO, 2002.

WEATCHFORD, P.; PONTE, C. D. High-Dose simvastatin and rhabdomyolysis. **AJHP**, v. 60, p. 698-700, 2003.

ZIELINSKI, J. J.; HAIDUKEWYCH, D.; LEHETA, B. J. Carbamazepine-phenytoin interaction: elevation of plasma phenytoin concentrations due to carbamazepine comedication. **Ther. Drug Monit.**, v. 7, p. 51-53, 1985.

ZIMMERMANN, T. et al. The influence of gastric pH on the pharmacokinetics of fluconazole: the effect of omeprazole. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 32, p. 491-496, 1994.

ANEXOS

**ANEXO A - Definições de níveis de evidência e graus de recomendação
(CANADIAN TASK FORCE ON THE PERIODIC HEALTH EXAMINATION,
1979)**

Indicador de Qualidade	Tipo de Evidência
Níveis de Evidência	
I	Evidência de pelo menos um estudo clínico randomizado controlado
II	Evidência de pelo menos um estudo clínico bem delineado, sem randomização; de estudos analíticos coorte ou caso controle (preferencialmente de mais de um centro), de múltiplas séries temporais ou; de resultados dramáticos de experimentos não controlados
III	Evidência de opinião de experts . baseadas na experiência clínica, estudos descritivos ou relatórios de comitês de experts
Graus de Recomendação	
A	Evidência BOA para suportar a recomendação de uso
B	Evidência MODERADA para suportar a recomendação de uso
C	Evidência POBRE para suportar a recomendação.

ANEXO B - CARTA CIRCULAR Nº 06 - GFARM/NUVIG/ANVISA/MS**Gerência de Farmacovigilância/Nuvig/DIDBB****CARTA CIRCULAR Nº 06 - GFARM/NUVIG/ANVISA/MS**

Assunto: Investigação local e Notificação de inefetividade da VANCO

Prezados Senhores,

A Gerência de Farmacovigilância vem recebendo rumores a respeito do antibiótico VANCO, especialmente quanto a sua efetividade.

Considerando a necessidade de uma melhor avaliação, vimos solicitar que os Gerentes de Risco notifiquem inefetividade com a VANCO.

Entretanto, esperamos que seja realizada uma investigação preliminar à notificação, para eliminar causas relativos a resistência bacteriana e questões locais que poderiam afetar a sua resposta terapêutica.

Esta solicitação tem o intuito de identificar novos casos e de casos não notificados até o momento (silenciosos). É também esperado que todas as notificações sejam indicadas as marcas e seus respectivos lotes suspeitos.

Por favor, observe que a notificação deverá ser enviada no **formulário de Eventos Adversos no Notivisa** e não no formulário de Queixa Técnica, por envolver pacientes e pela necessidade de envio de dados clínicos adicionais.

Informe também as condições do paciente, medicamentos concomitantes, realização ou não de testes de sensibilidade e se a indicação é para profilaxia ou tratamento. Além disso, é importante sabermos se a inefetividade foi **total** ou **parcial**.

Com a finalidade de melhor orientar uma investigação preliminar inicial *in loco* pelo próprio Gerente de Risco, descrevemos, no quadro a seguir, alguns fatores que podem levar ao comprometimento da efetividade da VANCO, e por isso, reduzindo a chance de ter relação de inefetividade com a qualidade dos medicamentos suspeitos.

Assim, reforçamos a necessidade da notificação dos casos à esta Gerência de Farmacovigilância, principalmente após afastadas condições confundidoras da qualidade dos medicamentos.

Fatores que podem comprometer a efetividade da VANCO

- Indicação de uso da VANCO para microorganismos não cobertos pelo seu espectro. A VANCO não é ativa *in vitro* contra bacilos Gram-negativos, micobactérias ou fungos;
- Continuidade de uso sem teste de suscetibilidade. Podem existir microorganismos resistentes ou mesmo com resistência intermediária que necessitariam de grande aumento das doses;
- Utilização da VANCO em microorganismos resistentes;
- Ausência de teste de suscetibilidade para os pacientes prescritos VANCO;
- Teste analítico de sensibilidade à VANCO não padronização. Isso pode indicar resultados falsos quanto à sensibilidade do microorganismo a VANCO.
- Sub-doses terapêuticas;
- Fatores que elevem a taxa de excreção renal no paciente. A VANCO é eliminada de 75-90% pela via renal por filtração glomerular. Isso leva a redução dos níveis plasmáticos efetivos da VANCO, com possível redução da efetividade;
- Pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua. A perda de VANCO é significativa;
- Paciente em hemodiálise de alto fluxo ou de alta eficiência, que remove 17% da VANCO;
- A VANCO não penetra prontamente o líquido cérebro-espinhal, a menos que as meninges estejam inflamadas, o que pode comprometer o uso da VANCO nesses tecidos;
- Exposição do preparado (diluição da VANCO) a temperaturas acima de 30° C por tempo prolongado;
- Instabilidade química ou física quando misturada com outros compostos, considerando que a solução de VANCO tem um pH baixo, e em contato, especialmente com outras soluções com pH alcalino pode gerar incompatibilidade física;

Agradecemos a colaboração,

Murilo Freitas Dias

Gerente de Farmacovigilância - GFARM

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Nuvig/DIDBB

APÊNDICES

APÊNDICE A - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENCONTRADAS NO ESTUDO: descrição, gravidade, risco e discussão

1- sinvastatina (inibidor de HMG-CoA Redutase) e amiodarona (risco D):

Amiodarona pode diminuir o metabolismo de inibidores da enzima HMG-CoA Redutase. A gravidade da interação é moderada. *Recomendação:* alteração da farmacoterapia. *Discussão:* um paciente desenvolveu sinais e sintomas de rabdomiólise dentro de duas semanas após início da terapia concomitante com sinvastatina (40 mg por dia) e amiodarona (1 g diário, por 10 dias) (ROTEN et al., 2004). Sinvastatina foi iniciada duas semanas antes da amiodarona. Um segundo relato de caso descreve o desenvolvimento de aparente rabdomiólise dois dias após se dobrar a dose diária de sinvastatina de 10 para 80 mg (WEATCHFORD e PONTE, 2003). Um outro relato descreve aumento de enzimas hepáticas AST e ALT, além de fosfatase alcalina em um paciente de 73 anos, recebendo sinvastatina e amiodarona (MERZ e FULLER, 2007). É possível que amiodarona, um inibidor de várias enzimas metabolizadoras de fármacos iniba significativamente o metabolismo da sinvastatina.

1 - interação entre anti-hipertensivos (risco C):

Agentes hipertensivos podem acentuar os efeitos adversos tóxicos um do outro. A gravidade dessa interação é moderada. *Discussão:* Cada um dos fármacos anti-hipertensivos é capaz de causar independentemente hipotensão. O uso concomitante de dois ou mais anti-hipertensivos pode resultar em maior redução da pressão sanguínea, podendo aumentar os riscos associados à hipotensão. *Recomendação:* Monitoramento da terapia. (UPTODATE, 2011).

2 carvedilol e omeprazol (risco C)

. Inibidores moderados de CYP2C9 (omeprazol) podem aumentar os níveis séricos de carvedilol. A gravidade dessa interação é moderada. *Discussão:* Um estudo clínico com amiodarona (inibidor moderado de CYP2C9) e carvedilol encontrou aumento de duas vezes nos níveis séricos de S-carvedilol. As informações de bula recomendam cautela no uso concomitante de carvedilol e inibidores de CYP2C9 devido ao risco para aumento das concentrações de S-carvedilol e seus efeitos clínicos e adversos. *Recomendação:* monitoramento rigoroso da terapia (FUKUMOTO et al., 2005; GLAXO SMITHKLINE, 2008).

4- interação entre anti-hipertensivos (risco C):

Agentes hipertensivos podem acentuar os efeitos adversos tóxicos um do outro. A gravidade dessa interação é moderada. *Discussão:* Cada um dos fármacos anti-hipertensivos é capaz de causar independentemente hipotensão. O uso concomitante de dois ou mais anti-hipertensivos pode resultar em maior redução da pressão sanguínea, podendo aumentar os riscos associados à hipotensão. *Recomendação:* Monitoramento da terapia (UPTODATE, 2011).

5- aminoglicosídeo e VANCO (risco C):

VANCO acentua o efeito nefrotóxico de aminoglicosídeos. A gravidade dessa interação é moderada. *Discussão:* Dados indicam uma incidência aumentada de disfunção renal com o uso concomitante de aminoglicosídeos e VANCO comparada com ambos os fármacos isoladamente (FARBER e MOELLERING, 1983; CIMINO et al., 1987; PAULY et al., 1990). Um outro estudo mostrou um aumento de 5 vezes na alanina aminopeptidases urinária (um marcador de lesão celular renal) em pacientes em uso concomitante de VANCO e aminoglicosídeos comparado com pacientes em uso de um fármaco isoladamente (RYBAK, 1987). *Recomendação:* monitoramento rigoroso da terapia.

6 – omeprazol e fluconazol (risco C)

Fluconazol pode aumentar as concentrações séricas de omeprazol. A gravidade dessa interação é moderada. Discussão: As concentrações sobre a curva (AUC) e máxima de omeprazol foram 600% e 240%, respectivamente maiores, quando uma dose de 20 mg de omeprazol foi administrada com fluconazol (100 mg, 4 vezes ao dia) em um estudo com 18 voluntários saudáveis (KANG et al., 2002). O tempo de meia-vida do omeprazol foi 300% maior na terapia concomitante com omeprazol. O mecanismo dessa interação parece ser mediado pela inibição das enzimas CYP2C19 e CYP3A4 pelo fluconazol (LIU et al., 2003; NIWA; SHIRAGA; TAKAGI, 2005). Recomendação: monitoramento rigoroso da terapia.

7 – anlodipino e fluconazol (risco D):

Agentes anti-fúngicos derivados de azóis (fluconazol) diminuem o metabolismo de bloqueadores de canais de cálcio. A gravidade dessa interação é moderada. Discussão: A concentração sob a curva do felodipino (5mg, dose única diária) foi 6 vezes maior com aumento dos efeitos clínicos dessa substância quando co-administrada com itraconazol (200 mg por dia) (JALAVA; OLKOLA; NEUVONEN, 1997) A concentração sob a curva do nisoldipino (5mg, dose única diária) foi 24 vezes maior em 7 indivíduos saudáveis quando co-administrado com cetoconazol, 200 mg por dia (HEINIG; ADELMANN; AHR, 1999). A pressão sanguínea reduziu e houve aumento de efeitos adversos (edema de pernas (VEUVONEN e SUHONEN, 1995; ROSEN, 1994; TAILOR et al., 1996). Recomendação: Considerar modificação na terapia.

8- fentanil e isoniazida (inibidor forte de CYP3A4), risco D:

Inibidores fortes de CYP3A4 podem aumentar as concentrações séricas de fentanil. A gravidade dessa interação é elevada. Discussão: Diversos relatos de caso descrevem significativo aumento da toxicidade do fentanil (incluindo morte) atribuída à interação entre fentanil e inibidores fortes de CYP3A4 (MERCADANTE; VILLARI; FERRARA, 2002; ISMP CANADA SAFETY BULLETIN, 2008). Em relato de caso, um paciente de 67 anos recebendo

fentanil transdérmico, 50 µg/h, por uma semana, apresentou sinais de intoxicação por opióide dentro de um dia após o início do tratamento com itraconazol, 200 mg, duas vezes ao dia (MERCADANTE; VILLARI; FERRARA, 2002).

Em outro caso, um paciente de 46 anos recebendo fentanil transdérmico (150 µg/h por três semanas) faleceu três dias após o início de tratamento com o moderado inibidor de CYP3A4 fluconazol, 50 mg ao dia (HALLBERG; MARTEN; WADELIUS, 2006). As concentrações plasmáticas de fentanil foram aproximadamente seis vezes maiores que o limite terapêutico superior normal neste caso, suportando que o resultado terapêutico fatal estava associado a interação medicamentosa.

Em um terceiro estudo, um paciente recebendo fentanil transdérmico (100 µg/h) e outros fármacos morreu após 4 dias após início da terapia com lopinavir/ritonavir e zidovudina/lamivudina como terapia pós exposição ao vírus HIV (ISMP CANADA SAFETY BULLETIN, 2008).

O clearance do fentanil, 5 µg/kg, em bolus, foi reduzido em 67% e a área sob a curva AUC (0-INFINITO) foi aumentada em 174% quando foram administradas 5 doses de ritonavir (200 mg, três vezes ao dia) em 12 voluntários sadios (OLKKOLA; PALKAMA; NEUVONEN, 1999).

9 salicilatos e furosemida (risco C):

Salicilatos podem diminuir o efeito de diuréticos de alça. Diuréticos de alça aumentam as concentrações séricas de salicilatos, e conseqüentemente, pode aumentar seus efeitos tóxicos e terapêuticos. Agravidade da interação é moderada. Recomendação: monitoramento rigoroso.

Discussão: o uso concomitante de furosemida e ácido acetilsalicílico diminuiu a excreção de salicilato em 30% em indivíduos sadios (OYEKAN; LANIYONU; ASHOROBI, 1984). Baseado nesse resultado, a bula de furosemida recomenda que o uso de furosemida e altas doses de salicilatos podem aumentar o risco de toxicidade do salicilato (SANOFI-AVENTIS, 2008).

O mecanismo dessa interação medicamentosa parece ser por competição entre diurético de alça e salicilato pelo transporte de ácidos orgânicos no túbulo contorcido proximal, resultando em eliminação renal prejudicada. Alterações nas prostaglandinas provocadas pelos salicilatos podem também estar envolvidas, mas a extensão desse fator é incerta.

10 – fenitoína e anlodipino (risco D)

Bloqueadores de canais de cálcio podem diminuir o metabolismo de fenitoína. A gravidade dessa interação é moderada. Recomendação: alteração na farmacoterapia.

Discussão: sinais de toxicidade relacionadas à fenitoína foram observados em um paciente dentro de duas semanas após início do tratamento com diltiazem (CLARKE et al., 1993). Em outro paciente, a concentração sérica de fenitoína foi três vezes maior quando houve co-administração com nifedipino (AHMAD, 1984).

O bloqueador de canal de cálcio pode diminuir o clearance de fenitoína assim como o seu metabolismo, via inibição da isoenzima CYP3A4.

11 – carbamazepina e fenitoína (risco D):

Carbamazepina pode aumentar o metabolismo da fenitoína. A fenitoína pode aumentar o metabolismo da carbamazepina. A carbamazepina pode diminuir o metabolismo da fenitoína, por inibição competitiva. A gravidade dessa interação é moderada. Recomendação: alteração da farmacoterapia.

Três de sete paciente em um estudo mostraram pelo menos 33% de redução nos níveis séricos de fenitoína dentro de 4-14 dias após início de tratamento com carbamazepina, 600 mg por dia (HANSEN, 1971). Similarmente, as concentrações séricas de carbamazepina foram reduzidas em pacientes recebendo fenitoína (CEREGHINO et al., 1975; RAMSAY et al., 1990; CHAPRON et al., 1993).

Por outro lado, vários relatos de concentrações séricas aumentadas de fenitoína (aumentos de 35 a 100%) foram registrados (BROWNE et al., 1985; GRATZ et al., 1982; ZIELINSKI; HAIDUKEWYCH; LEHETA, 1985).

Os mecanismos de interação presumidos parecem relacionados a capacidade dos fármacos de afetarem ou serem afetados pelas enzimas da CYP, assim como a propensão de estimularem o metabolismo um do outro e de si mesmos (auto-indução).

12 – carbamazepina e varfarina, antagonistas de vitamina K (risco D):

Carbamazepina pode aumentar as concentrações séricas de antagonistas de vitamina K. A gravidade dessa interação é moderada. Recomendação: alteração da farmacoterapia. Discussão: Demonstrou-se que a carbamazepina causa redução nas concentrações séricas de varfarina (aproximadamente de 50%) e no tempo de protrombina (ROSS e BEELEY, 1980; KENDALL e BOIVIN, 1981; MASSEY, 1983; PENRY e NEWMARK, 1981; HANSEN et al., 1971). Em um outro paciente, foram relatados sinais de aumento dos efeitos hipoprotrombinêmicos, com necessidade de descontinuação do tratamento com carbamazepina (DENBOW e FRASER, 1990). O mecanismo dessa interação não é claro, mas pode estar associado à indução do metabolismo hepático de varfarina pela carbamazepina. A extensão desse fenômeno é de difícil previsão.

13- sinvastatina (inibidor de HMG-CoA Redutase) e amiodarona (risco D):

Amiodarona pode diminuir o metabolismo de inibidores da enzima HMG-CoA Redutase. A gravidade da interação é moderada. Recomendação: alteração da farmacoterapia. Discussão: um paciente desenvolveu sinais e sintomas de rabdomiólise dentro de duas semanas após início da terapia concomitante com sinvastatina (40 mg por dia) e amiodarona (1 g diário, por 10 dias) (ROTEN et al., 2004). Sinvastatina foi iniciada duas semanas antes da amiodarona. Um segundo relato de caso descreve o desenvolvimento de aparente rabdomiólise dois dias após se dobrar a dose diária de sinvastatina de 10 para 80 mg (WEATCHFORD e PONTE, 2003). Um outro relato descreve aumento de enzimas hepáticas AST e ALT, além de fosfatase alcalina em um paciente de 73 anos, recebendo sinvastatina e amiodarona (MERZ e FULLER, 2007). É possível que amiodarona, um inibidor de várias

enzimas metabolizadoras de fármacos iniba significativamente o metabolismo da sinvastatina.

14-amiodarona e diltiazem (risco D):

Anlodipina acentua a bradicardia provocada pela amiodarona. Sinais de parada cardíaca foram relatados. A gravidade dessa interação é Alta. Recomendação: alteração da farmacoterapia. Recomendação: alteração da farmacoterapia. Discussão: um único relato de caso descreve parada sinusal, diminuição de débito cardíaco e oligúria em uma paciente de 61 anos, quatro dias após a administração concomitante de amiodarona e diltiazem (LEE et al., 1985). O paciente recebia previamente diltiazem e furosemida sem complicações. Após à interação, a paciente passou a receber apenas amiodarona, sem]m intercorrências. O mecanismo da interação entre amiodarona e diltiazem é desconhecido, as pode estar associado ao efeito aditivo desses agentes na condução do miocárdio e sua contratilidade.

15-fentanil e amiodarona (inibidor forte de CYP3A4) (risco D):

Inibidores fortes de CYP3A4 podem aumentar as concentrações séricas de fentanil. A gravidade dessa interação é elevada. Discussão: Diversos relatos de caso descrevem significativo aumento da toxicidade do fentanil (incluindo morte) atribuída à interação entre fentanil e inibidores fortes de CYP3A4 (MERCADANTE; VILLARI; FERRARA, 2002; HALLBERG; MARTEN; WADELIUS, 2006; ISMP CANADA SAFETY BULLETIN, 2008). Em relato de caso, um paciente de 67 anos recebendo fentanil transdérmico, 50 µg/h, por uma semana, apresentou sinais de intoxicação por opióide dentro de um dia após o início do tratamento com itraconazol, 200 mg, duas vezes ao dia (MERCADANTE; VILLARI; FERRARA, 2002).

Em outro caso, um paciente de 46 anos recebendo fentanil transdérmico (150 µg/h por três semanas) faleceu três dias após a início de tratamento com o moderado inibidor de CYP3A4 fluconazol, 50 mg ao dia (HALLBERG; MARTEN; WADELIUS, 2006). As concentrações plasmáticas de fentanil foram aproximadamente seis vezes maiores que o limite terapêutico superior normal

neste caso, suportando que o resultado terapêutico fatal estava associado a interação medicamentosa.

Em um terceiro estudo, um paciente recebendo fentanil transdérmico (100 µg/h) e outros fármacos morreu após 4 dias após início da terapia com lopinavir/ritonavir e zidovudina/lamivudina como terapia pós exposição ao vírus HIV (ISMP CANADA SAFETY BULLETIN, 2008).

O clearance do fentanil, 5 µg/kg, em bolus, foi reduzido em 67% e a área sob a curva AUC (0-INFINITO) foi aumentada em 174% quando foram administradas 5 doses de ritonavir (200 mg, três vezes ao dia) em 12 voluntários sadios (OLKKOLA; PALKAMA; NEUVONEN, 1999).

16-fentanil e metronidazol, inibidor forte de CYP3A4 (risco D):

Inibidores fortes de CYP3A4 podem aumentar as concentrações séricas de fentanil. A gravidade dessa interação é elevada. Discussão: Diversos relatos de caso descrevem significativo aumento da toxicidade do fentanil (incluindo morte) atribuída à interação entre fentanil e inibidores fortes de CYP3A4 (MERCADANTE; VILLARI; FERRARA, 2002; HALLBERG; MARTEN; WADELIUS, 2006; ISMP CANADA SAFETY BULLETIN, 2008). Em relato de caso, um paciente de 67 anos recebendo fentanil transdérmico, 50 µg/h, por uma semana, apresentou sinais de intoxicação por opióide dentro de um dia após o início do tratamento com itraconazol, 200 mg, duas vezes ao dia (MERCADANTE; VILLARI; FERRARA, 2002).

Em outro caso, um paciente de 46 anos recebendo fentanil transdérmico (150 µg/h por três semanas) faleceu três dias após o início de tratamento com o moderado inibidor de CYP3A4 fluconazol, 50 mg ao dia (HALLBERG; MARTEN; WADELIUS, 2006). As concentrações plasmáticas de fentanil foram aproximadamente seis vezes maiores que o limite terapêutico superior normal neste caso, suportando que o resultado terapêutico fatal estava associado a interação medicamentosa.

Em um terceiro estudo, um paciente recebendo fentanil transdérmico (100 µg/h) e outros fármacos morreu após 4 dias após início da terapia com lopinavir/ritonavir e zidovudina/lamivudina como terapia pós exposição ao vírus HIV (ISMP CANADA SAFETY BULLETIN, 2008).

O clearance do fentanil, 5 µg/kg, em bolus, foi reduzido em 67% e a área sob a curva AUC (0-INFINITO) foi aumentada em 174% quando foram administradas 5 doses de ritonavir (200 mg, três vezes ao dia) em 12 voluntários sadios (OLKKOLA; PALKAMA; NEUVONEN, 1999).

17– amiodarona e fluconazol (agentes prolongadores do intervalo QT), risco D:

Fármacos prolongadores do intervalo QT podem acentuar os efeitos adversos um do outro. Seus efeitos podem ser aditivos, causando arritmias ventriculares, ameaçando a vida do paciente. A gravidade dessa interação é alta. Recomendação: alteração da farmacoterapia. Discussão: Vários medicamentos foram reportados causar prolongamento do intervalo QT, em doses terapêuticas normais. Dependendo da extensão do prolongamento e do número de circunstâncias coexistentes, isso pode ameaçar a vida do paciente, por meio de arritmias ventriculares.

O estabelecimento do risco clínico associado com o uso concomitante de dois ou mais fármacos é um pouco complexo. Muitas combinações são rotineiramente usadas sem efeitos negativos. Uma variedade de fármacos e fatores específicos do paciente devem ser considerados na determinação do risco-benefício.

Uma análise minuciosa do impacto clínico potencial de qualquer combinação deve incluir os seguintes parâmetros específicos do paciente: doenças cardiovasculares pré-existentes (insuficiência cardíaca, arritmia, bradicardia; função renal; equilíbrio eletrolítico; duração da terapia concomitante; sexo do paciente (UNIVERSIDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DO ARIZONA, 2010).

18-benzodiazepínicos (diazepam, metabolizados por oxidação) e anti-fúngicos (azóis, fluconazol), risco D:

Azóis podem diminuir o metabolismo de benzodiazepínicos, metabolizados por oxidação. A gravidade dessa interação é moderada. Recomendação: alteração da farmacoterapia. Discussão: um número de relatos decreve a habilidade do utraconazol e cetoconazol em diminuir o

clearance de certos benzodiazepínicos. Os efeitos nas doses orais de midazolam e triazolam são marcantes, com aumento de 5 a 16 vezes na área sob a curva (AUC) do midazolam e aumento de 27 vezes na área sob a curva do triazolam (OLKOLLA; BACKMAN; NEUVONEN, 1994; AHONEN; OLKOLLA; NEUVONEN; VARHE, 1996; AHONEN; OLKOLLA; NEUVONEN, 1996; VARHE; OLKOLLA; NEUVONEN, 1994; VARHE; OLKOLLA; NEUVONEN, 1996; NEUVONEN et al., 1996).

Um relato sobre o midazolam, por via endovenosa descreve redução de 70% em seu clearance (OLKOLLA; AHONEN; NEUVONEN, 1996). Doses endovenosas únicas, em *bolus*, podem não ser significativamente afetadas. Os efeitos sobre clordiazepam e diazepam são menores, com diminuição do clearance de clordiazepam em 38% e aumento na área sob a curva do diazepam em 31% (MARTIN et al., 1995). Relatou-se que o fluconazol aumentou a área sob a curva do triazolam em 200% e suas concentrações séricas em 30% (VARHE; OLKOLLA; NEUVONEN, 1996).

19 – fentanil e fluconazol (inibidor forte de CYP3A4), risco D:

Inibidores fortes de CYP3A4 podem aumentar as concentrações séricas de fentanil. A gravidade dessa interação é elevada. Discussão: Diversos relatos de caso descrevem significativo aumento da toxicidade do fentanil (incluindo morte) atribuída à interação entre fentanil e inibidores fortes de CYP3A4 (MERCADANTE; VILLARI; FERRARA, 2002; HALLBERG; MARTEN; WADELIUS, 2006; ISMP CANADA SAFETY BULLETIN, 2008). Em relato de caso, um paciente de 67 anos recebendo fentanil transdérmico, 50 µg/h, por uma semana, apresentou sinais de intoxicação por opióide dentro de um dia após o início do tratamento com itraconazol, 200 mg, duas vezes ao dia (MERCADANTE; VILLARI; FERRARA, 2002).

Em outro caso, um paciente de 46 anos recebendo fentanil transdérmico (150 µg/h por três semanas) faleceu três dias após o início de tratamento com o moderado inibidor de CYP3A4 fluconazol, 50 mg ao dia (HALLBERG; MARTEN; WADELIUS, 2006). As concentrações plasmáticas de fentanil foram aproximadamente seis vezes maiores que o limite terapêutico superior normal

neste caso, suportando que o resultado terapêutico fatal estava associado a interação medicamentosa.

Em um terceiro estudo, um paciente recebendo fentanil transdérmico (100 µg/h) e outros fármacos morreu após 4 dias após início da terapia com lopinavir/ritonavir e zidovudina/lamivudina como terapia pós exposição ao vírus HIV (ISMP CANADA SAFETY BULLETIN, 2008).

O clearance do fentanil, 5 µg/kg, em bolus, foi reduzido em 67% e a área sob a curva AUC (0-INFINITO) foi aumentada em 174% quando foram administradas 5 doses de ritonavir (200 mg, três vezes ao dia) em 12 voluntários sadios (OLKKOLA; PALKAMA; NEUVONEN, 1999).

20- fentanil e haloperidol, inibidor forte de CYP3A4 (risco D):

Inibidores fortes de CYP3A4 podem aumentar as concentrações séricas de fentanil. A gravidade dessa interação é elevada. Discussão: Diversos relatos de caso descrevem significativo aumento da toxicidade do fentanil (incluindo morte) atribuída à interação entre fentanil e inibidores fortes de CYP3A4 (MERCADANTE; VILLARI; FERRARA, 2002; HALLBERG; MARTEN; WADELIUS, 2006; ISMP CANADA SAFETY BULLETIN, 2008). Em relato de caso, um paciente de 67 anos recebendo fentanil transdérmico, 50 µg/h, por uma semana, apresentou sinais de intoxicação por opióide dentro de um dia após o início do tratamento com itraconazol, 200 mg, duas vezes ao dia (MERCADANTE; VILLARI; FERRARA, 2002).

Em outro caso, um paciente de 46 anos recebendo fentanil transdérmico (150 µg/h por três semanas) faleceu três dias após o início de tratamento com o moderado inibidor de CYP3A4 fluconazol, 50 mg ao dia (HALLBERG; MARTEN; WADELIUS, 2006). As concentrações plasmáticas de fentanil foram aproximadamente seis vezes maiores que o limite terapêutico superior normal neste caso, suportando que o resultado terapêutico fatal estava associado a interação medicamentosa.

Em um terceiro estudo, um paciente recebendo fentanil transdérmico (100 µg/h) e outros fármacos morreu após 4 dias após início da terapia com lopinavir/ritonavir e zidovudina/lamivudina como terapia pós exposição ao vírus HIV (ISMP CANADA SAFETY BULLETIN, 2008).

O clearance do fentanil, 5 µg/kg, em bolus, foi reduzido em 67% e a área sob a curva AUC (0-INFINITO) foi aumentada em 174% quando foram administradas 5 doses de ritonavir (200 mg, três vezes ao dia) em 12 voluntários sadios (OLKKOLA; PALKAMA; NEUVONEN, 1999).

21- fentanil e metronidazol, inibidor forte de CYP3A4 (risco D):

Inibidores fortes de CYP3A4 podem aumentar as concentrações séricas de fentanil. A gravidade dessa interação é elevada. Discussão: Diversos relatos de caso descrevem significativo aumento da toxicidade do fentanil (incluindo morte) atribuída à interação entre fentanil e inibidores fortes de CYP3A4 (MERCADANTE; VILLARI; FERRARA, 2002; HALLBERG; MARTEN; WADELIUS, 2006; ISMP CANADA SAFETY BULLETIN, 2008). Em relato de caso, um paciente de 67 anos recebendo fentanil transdérmico, 50 µg/h, por uma semana, apresentou sinais de intoxicação por opióide dentro de um dia após o início do tratamento com itraconazol, 200 mg, duas vezes ao dia (MERCADANTE; VILLARI; FERRARA, 2002).

Em outro caso, um paciente de 46 anos recebendo fentanil transdérmico (150 µg/h por três semanas) faleceu três dias após o início de tratamento com o moderado inibidor de CYP3A4 fluconazol, 50 mg ao dia (HALLBERG; MARTEN; WADELIUS, 2006). As concentrações plasmáticas de fentanil foram aproximadamente seis vezes maiores que o limite terapêutico superior normal neste caso, suportando que o resultado terapêutico fatal estava associado a interação medicamentosa.

Em um terceiro estudo, um paciente recebendo fentanil transdérmico (100 µg/h) e outros fármacos morreu após 4 dias após início da terapia com lopinavir/ritonavir e zidovudina/lamivudina como terapia pós exposição ao vírus HIV (ISMP CANADA SAFETY BULLETIN, 2008).

O clearance do fentanil, 5 µg/kg, em bolus, foi reduzido em 67% e a área sob a curva AUC (0-INFINITO) foi aumentada em 174% quando foram administradas 5 doses de ritonavir (200 mg, três vezes ao dia) em 12 voluntários sadios (OLKKOLA; PALKAMA; NEUVONEN, 1999).

22- haloperido (anti-psicóticos) e metoclopramida, risco X:

Metoclopramida pode acentuar os efeitos tóxicos e adversos de antipsicóticos. A gravidade dessa interação é Alta. Recomendação: contra-indicação. Discussão: O uso de metoclopramida com outros agentes associados com o desenvolvimento de síndrome neuroléptica maligna ou reações extra-piramidais devem ser evitadas (SALIX PHARMACEUTICALS, 2009).

A atividade dopaminérgica dentro da via nigrostriatal (receptores dopaminérgicos D1) e a via estriato-palidal (receptores dopaminérgicos D2) regulam a saída do gânglio basal que controla os movimentos (GERFEN, 2006). A metoclopramida inibe o controle de receptores que podem desequilibrar a atividade dopaminérgica entre as vias Nigro-estriatal e estriato-palidal, conduzindo a efeitos adversos associados a movimentos (RAO e CAMILLERI, 2010).

Outros fármacos que inibem a atividade dopaminérgica central, diretamente ou indiretamente podem aumentar a propensão a efeitos associados a movimentos em pacientes recebendo metoclopramida.

A fisiopatologia da síndrome neuroléptica maligna é pouco entendida, mas está associada com muitos fármacos com efeitos adversos extra-piramidais. Precauções similares sobre o uso desses agentes associados devem ser tomadas (STEVENS, 2008).

APÊNDICE B - PROTOCOLO DE USO DE VANCOMICINA EM PACIENTES ADULTOS COM DOENÇA RENAL

1 INDICAÇÃO DE USO DE VANCOMICINA

A vancomicina é um antimicrobiano do grupo dos glicopeptídeos que se constitui no fármaco de primeira opção terapêutica para o tratamento de infecções por estafilococos meticilina-resistentes. (MOHR e MURRAY, 2007).

2 DOSES RECOMENDADAS

2.1 PACIENTES COM FUNÇÃO RENAL NORMAL

A dose recomendada de vancomicina é de 30-60 mg/kg/dia. As doses devem ser administradas a cada 8 ou 12 horas, ou seja, doses de 15-20 mg/kg, a cada 8 ou 12 horas.

Pacientes com infecções complicadas devem receber dose de ataque de vancomicina para que possam atingir mais rapidamente níveis séricos entre 15 e 20 µg/mL. As doses de manutenção (doses subsequentes) devem ser de 15 a 20 mg/kg, a cada 8 ou 12 horas.

2.2 PACIENTES COM FUNÇÃO RENAL REDUZIDA

Em pacientes com função renal reduzida, as doses recomendadas de vancomicina vão depender da gravidade de seu estado clínico, de seu clearance de creatinina e se este paciente está submetido à hemodiálise.

Em pacientes críticos, recomenda-se que a dose de ataque de vancomicina seja mantida. As doses de manutenção devem ser administradas baseando-se na função renal e nos resultados de níveis séricos do antimicrobiano no vale.

Pacientes com clearance de creatinina maior que 50 mL/min, devem iniciar tratamento com dose de 15 a 20 mg/kg. As doses de manutenção são de 15 a 20 mg/kg, a cada 8 ou 12 horas.

Pacientes com clearance de creatinina entre 20 e 49 mL/min devem iniciar tratamento com dose de 15 a 20 mg/kg. As doses de manutenção são de 15 a 20 mg/kg, a cada 24 horas.

Paciente com clearance de creatinina inferior a 20 mL/min devem iniciar tratamento com dose de 15 a 20 mg/kg. As doses de manutenção são de 15 a 20 mg/kg, de acordo com

os resultados da vancocinemia no vale. Nesses pacientes, recomendamos que os níveis séricos de vancomicina sejam determinados a cada 48 horas.

Pacientes submetidos à hemodiálise (clearance de creatinina inferior a 10 mL/min) perdem vancomicina durante esse processo (BARTH e DeVICENZO, 1996; STAMATIKIS et al., 2005). Por isso, recomenda-se que sejam tratados com doses iniciais de 25 a 30 mg/kg (em casos de infecções complicadas) ou 15 a 20 mg/kg, (em casos de infecções não complicadas). As doses de manutenção devem ser de 7,5 mg/kg, administradas na última hora de hemodiálise, de acordo com os resultados da vancocinemia, colhidas no vale, a cada 48 horas.

3 MONITORAMENTO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VANCOMICINA

Atualmente, recomenda-se a manutenção de níveis séricos deste antimicrobiano na faixa compreendida entre 15 e 20 µg/mL para eficácia e segurança de pacientes em tratamento com vancomicina (RYBAK et al., 2009).

Em pacientes com função renal normal, recomenda-se que a primeira determinação sérica de vancomicina seja colhida antes da quarta dose do fármaco, para que o nível sérico seja determinado no estado de equilíbrio (concentração no *steady-state*).

Em pacientes com função renal normal e com função renal reduzida (mas, não sob hemodiálise), as determinações séricas de vancomicina devem ser realizadas no vale, ou seja, imediatamente antes da próxima dose de vancomicina.

Os níveis séricos de vancomicina devem ser monitorados rigorosamente em pacientes com função renal reduzida.

Em pacientes com função renal reduzida, submetidos à hemodiálise, as determinações séricas de vancomicina, no vale, devem ser realizadas antes da sessão de hemodiálise.

Determinações séricas de vancomicina antes dentro do período de 4-6 horas após a sessão de hemodiálise não mostram resultados confiáveis, pois a vancomicina passa por processo de redistribuição após o fim da sessão de hemodiálise (VACHER, 2002; WELAGE et al., 1995).

A fim de que o paciente tratado com vancomicina não experimente períodos de omissão de dose desse antimicrobiano, recomenda-se que a equipe de saúde seja informada do resultado de vancocinemia, logo após a liberação do resultado desse exame.

4 ADMINISTRAÇÃO ENDOVENOSA DE VANCOMICINA

A concentração final da solução para administração endovenosa não deve exceder 5 mg/mL. A infusão de vancomicina deve ser realizada em um período superior a 1h. É recomendado um período de 30 minutos de infusão para cada 500 mg de vancomicina administrada.

Caso apareça rash maculopapular em face, pescoço e membros superiores (síndrome do homem vermelho), aumente o período de infusão para uma hora e meia ou duas e aumente a diluição da solução a ser administrada no paciente. Hipotensão, choque e parada cardíaca tem sido relatados com infusões rápidas de vancomicina. As reações são geralmente tratadas com anti-histamínicos e corticosteróides.

REFERÊNCIAS

- BARTH, R. H. ; DeVICENZO, N. Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: Experience with 130 courses of therapy. **Kidney Int.** v. 50, p. 929-936, 1996.
- MOHR, J. F.; MURRAY, B. E. Point: Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Clin. Infect. Dis.** v. 44, p. 1536, 2007.
- RYBAK, M. et al. Therapeutic Monitoring of Vancomycin in Adult Patients: A Consensus Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **Am. J. Health-Syst. Pharm.**, v. 66, p. 82-98, 2009.
- STAMATAKIS, M. K. et al. Vancomycin administration during dialysis with low-flux polysulfone membranes: Traditional versus a supplemental dosage regimen. **Am. J. Health-Syst. Pharm.**, v. 60, p. 1564-1568, 2003.
- VACHER, L. V. et al. Clinical review: Use of vancomycin in haemodialysis patients. **Clinical Care.** v. 6, p. 313-316, 2002.
- WELAGE, L. S. et al. Influence of cellulose triacetate hemodialyzers on vancomycin pharmacokinetics. **J. Am. Soc. Nephrol.** v. 6, p. 1284-1290, 1995.