



MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DA
VANCOMICINA
Protocolo

Secretaria
Estadual da
Saúde de Mato
Grosso

Lista de abreviaturas

AUC	Área sob a curva
LRA	Lesão renal aguda
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> sensível à meticilina
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
MIC	Concentração inibitória mínima
GFR	Taxa de filtração glomerular
ClCr	Clearence de creatinina

Coordenação do trabalho:

Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT) / Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da SES-MT.

Autoria e Revisão Técnica

Kelli Carneiro de Freitas Nakata

Maria do Carmo Souza

Rodolff Nunes da Silva

Colaboradores**Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso**

Gilson Yugi Nakata

Luci Emília G de Oliveira

Zenóbia Quinderé Barreto

Hospitais Estaduais

Edneia Duarte Oliveira

Letícia Lira Franco

Letícia Rodrigues de Carvalho Mendes

Tiago de Andrade Junqueira

Andreia Benetti

Flávio Aparecido da Cruz Magalhães

Sabrina Daniela Araldi

Cristiane Henrique Hoscher

Larissa Utsch Seba da Silva

Winner Raiany Borges Miranda

Milene Jesus Figueiredo

Thatielen Furini

Conflito de interesse: os autores declaram ausência de conflito de interesse.

Monitoramento terapêutico da vancomicina

1-Objetivo Geral

Realizar monitoramento terapêutico da vancomicina pelo método de área sob a curva-AUC visando reduzir nefrotoxicidade e aumentar a eficácia clínica do tratamento.

1.1-Objetivos específicos

- Padronizar os momentos de coleta das amostras de sangue para dosagem de vancomicina.
- Assegurar o alcance de metas de área sob a curva de vancomicina, incluindo ajustes de doses, quando necessário.
- Possibilitar a correção da posologia de acordo com a área sob a curva.
- Garantir um monitoramento terapêutico da vancomicina adequado.

2-Justificativa

A vancomicina é extensamente utilizada no combate a infecções por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Todavia, esse antibiótico pode desencadear eventos adversos graves, a exemplo da nefrotoxicidade ou falha terapêutica em decorrência de discretas variações na dose ou concentração sanguínea. Essa variabilidade farmacocinética ocorre entre pacientes e intrapaciente.

O monitoramento terapêutico da vancomicina está associado a chances significativamente mais altas de eficácia clínica e, chances mais baixas de nefrotoxicidade em pacientes tratados com vancomicina para infecções por organismos Gram-positivos em comparação ao não monitoramento.

Assim, a importância do monitoramento da terapia com vancomicina está em maximizar a eficácia e reduzir a toxicidade induzida por vancomicina.

3-Critérios de elegibilidade

3.1-Critérios de inclusão

A dosagem guiada por AUC deve ser ofertada para todos os indivíduos em uso de terapia com vancomicina, independentemente da gravidade ou complexidade das infecções a fim de diminuir risco de lesão renal aguda-LRA.

Destaque-se a importância de monitorar o uso da vancomicina nas seguintes populações:

- Pacientes com alto risco de LRA, incluindo aqueles com à função renal prejudicada, em uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos e aqueles com hemodinâmica instável;
- Indivíduos com infecções graves a exemplo de sepse, meningite, pneumonia ou endocardite infecciosa.

3.2-Critérios de exclusão

O monitoramento terapêutico da vancomicina não deve ser ofertado nas seguintes situações:

- Infecções por *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina- MSSA
- Tempo de tratamento inferior a 3 dias
- Uso da vancomicina em profilaxia cirúrgica
- Lock terapia
- MIC > 1mg/mL

4-Coleta

Para estimar a AUC por meio de equações farmacocinéticas de primeira ordem deve ser realizada a coleta de duas amostras de sangue, preferencialmente, durante o mesmo intervalo de dosagem, uma no PICO e outra no VALE.

- **Amostra 1 - no PICO:** amostra de sangue para medida de concentração da vancomicina coletada pós-distribuição, período correspondente a 1 a 2 horas após a infusão.
- **Amostra 2 - no VALE:** amostra de sangue para medida de concentração da vancomicina coletada no período de concentração mínima, correspondente ao final do intervalo de dosagem (30 a 60 minutos antes da próxima dose).

Para a dosagem de vancomicina é exigido a coleta de soro. Portanto, a coleta deve ser feita sem uso de anticoagulante.

A coleta deve ser realizada pela equipe da enfermagem com identificação no tubo de coleta do tipo de amostra, se PICO ou VALE e horário da coleta. Após a coleta a amostra deve ser encaminhada ao laboratório de análises clínicas.

5-Início do monitoramento

O monitoramento terapêutico da vancomicina pode ser iniciado:

- 3 dias após a terapia com vancomicina em indivíduos com infecções leves/moderadas por MRSA.
- no dia 2 antes do estado estacionário ser atingido nos casos de infecções graves ou complicadas por MRSA.

6-Frequência do monitoramento

A frequência do monitoramento deve ser determinada por julgamento clínico. Porém é comum utilizar a hemodinâmica; a gravidade clínica e presença de fatores de risco para nefrotoxicidade como parâmetros, conforme abaixo:

- **Monitoramento a cada 48 horas ou diariamente:** indivíduos hemodinamicamente instáveis; com condições clínicas relevantes (indivíduos recebendo dose superior a 2g/dia; idosos; queimados; obesos; pacientes oncológicos e com infecções graves como meningite; osteomielite aguda;

endocardite; sepse grave; pneumonia; neutropenia; suspeita de bacteremia por MRSA); uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos (vide anexo 1); presença de insuficiência renal.

- **Monitoramento uma vez por semana:** indivíduos hemodinamicamente estáveis; ausência de condições clínicas relevantes.

7-Área sob a curva

7.1-Alvo para área sob a curva – AUC

A área sob a curva recomendada para alcançar a eficácia clínica com vancomicina e evitar nefrotoxicidade é de 400–600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. Resultados fora dessa faixa exigem ajuste de dose.

- $\text{AUC} < 400 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ potencializa o aparecimento de resistência.
- $\text{AUC} > 600 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ está associado a maior probabilidade de lesão renal.

A exposição a vancomicina deve ser mantida abaixo dos limites de AUC 800 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ para minimizar a LRA.

Nefrotoxicidade induzida pela vancomicina

Considera-se nefrotoxicidade induzida pela vancomicina:

- Pelo menos 2 a 3 aumentos sucessivos na dosagem de creatinina no sangue na ordem de 0,5 mg/dL (44,2 $\mu\text{mol/L}$) ou uma elevação $\geq 50\%$ em relação ao valor basal, o que for maior, após vários dias de terapia com vancomicina.

7.2-Cálculo da área sob a curva

O cálculo da área sob a curva – AUC deve ser realizado com auxílio da Calculadora da Sanford.

A Calculadora da Sanford está disponível em excel e exige que sejam imputados os seguintes dados:

- **Aba 1-parâmetros do paciente:** alvo da área sob a curva; *clearance de creatinina* (ml/min); peso corporal (Kg); presença ou não de obesidade ($\text{IMC} \geq 30$); idade (anos); creatinina no soro; sexo (1 para masculino; 0 feminino).
- **Aba 2 – seção de estimativa de área sob a curva:** dose inicial (mg); frequência da dose (h); duração da infusão (h); data(mês/dia/ano) e hora (XX:XX) da dose que precedeu o PICO; resultado da dosagem de vancomicina no PICO; data e hora da coleta do PICO; resultado da dosagem de vancomicina no VALE; data e hora da coleta do VALE.

Na aba 2 é possível estimar a AUC; o PICO e o VALE após revisar o regime de dosagem. Para tanto basta informar a nova dose escolhida (mg); o intervalo de dosagem (h) e a duração da infusão(h).

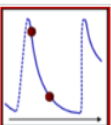
O link abaixo leva direto ao excel que pode ser baixado em um computador:
<https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/antimicrobial-dosing-protocols/SHC-Vancomycin-AUC-calculator.xlsx>

Abaixo é apresentado o layout da calculadora com livre tradução do Inglês para Português (figura 1 e 2).

Figura 1-Aba inicial da calculadora Sanford

Calculadora SHC Adult Vancomicina AUC v5/29/2020		Link para protocolo de dosagem e equações	
Use esta guia para estimar o regime posológico de manutenção inicial direcionado à AUC com base nas características do paciente			
Insira parâmetros do paciente		Valores calculados	
Meta escolhida AUC ₂₄	500	ke	0,0260
CrCl (ml/min)	26	meia-vida	26,7
Peso corporal total (kg)	52	Vd	36,4
Obeso: IMC ≥ 30? (sim não)	não	Dose de carga: ~25mg/kg x1 ou carga modificada 20-25mg/kg x1 (diálise, obesidade) Preferido em pacientes gravemente enfermos com infecções graves por MRSA suspeitas ou documentadas. O uso e a magnitude do LD devem ser determinados pela gravidade da infecção e pela urgência de atingir uma concentração terapêutica.	
Idade	49		
SCr	0,9		
Sexo (masculino = 1, feminino = 0)	0		
		Dose de manutenção	Dosagem baseada em
		Dose DIÁRIA estimada (se IMC 30-39,9) (mg)	/ D
		Dose DIÁRIA estimada (se IMC ≥ 40) (mg)	n / D
		Dose DIÁRIA estimada (não obesos) (mg)	473
* Frequência de dosagem recomendada: pelo menos 1-1,5x a meia-vida			

Figura 2 – Aba de cálculo de área sob a curva da calculadora Sanford

Calculadora SHC Adulto Vancomicina AUC v12/7/2021		Link para protocolo de dosagem e equações	
Use esta seção para estimar a AUC com base em 2 níveis no estado estacionário			
Dosagem inicial		Valores calculados	
Dose inicial (mg)	1000	Vd (L)	36,3
Frequência de dosagem inicial (h)	12	ke (horas ⁻¹)	0,0446
Duração da infusão (h)	2	t _{1/2} (hora)	15,5
		verdadeiro pico	63,6
		vale verdadeiro	40,7
Avaliação da AUC baseada em níveis pareados obtidos após uma dose			
Data/hora da dose anter		07/02/2024 08:00:00	
	Nível 1 medido ("pico")	60,8	
	Data/hora do Nível 1	2/7/24 11:00	
	Nível 2 medido ("vale")	40,7	
	Data/hora do Nível 2	2/7/24 20:00	
		AUC calculada ₂₄	1234
		Faixa intermediária substituta da meta com ba / D	- n / D
Use esta seção para estimar a AUC/pico/vale previsto após revisar um regime com base no resultado de AUC acima			
Insira parâmetros do paciente		Valores calculados	
Meta escolhida AUC ₂₄	500	Dose revisada recomendada (mg)	810
		Intervalo de dosagem revisado recomendado (h)	24
Revisão de dose			
Dose escolhida (mg)	500	AUC prevista ₂₄ com base na dose escolhida	617
Intervalo de dosagem escolhido (h)	12	Vale previsto com base na dose escolhida	20,4
Duração da infusão (h)	2	Pico previsto com base na dose escolhida	31,8
Use esta seção para planejamento de alta. Calcule o vale correlacionado da AUC, uma vez que a AUC esteja dentro da faixa de meta de 400-600			
Avaliação da CUA		Valores calculados	
AUC calculada ₂₄		Limite inferior	n / D
Calha Correlacionada		Limite superior	n / D

ATENÇÃO! A data deve ser informada no formato americano mês/dia/ano. Exemplo: 07/14/24.

As fórmulas usadas pela calculadora Sanford são apresentadas no anexo 2.

8-Administração da vancomicina

8.1-Método de administração

A infusão intermitente de vancomicina deve ser usada como padrão. Já a infusão contínua deve ser reservada para casos especiais como pacientes em terapia de substituição renal contínua e para intolerantes a infusão intermitente.

Para prevenir reações relacionadas à infusão recomenda-se administrar vancomicina por um período superior a 1 hora. Doses superiores a 1g devem ser administradas em pelo menos 1,5 horas.

8.2-Doses recomendadas

- Recomenda-se usar uma **dose de ataque de 30 mg/kg**. Porém, a dose diária não deve exceder a 3g, uma vez que os dados de segurança com essa dose são escassos.
- A **dose de manutenção recomendada é de 20 mg/kg** a cada 12 horas. Doses diárias acima de 4 gramas devem ser adotadas com cautela devido a efeitos colaterais.
- Na presença de sinais de aumento da depuração de vancomicina ($\text{GFR} > 130 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) a dose de manutenção deve ser ajustada para 15 a 20 mg/kg a cada 8 horas.
- Em casos de comprometimento renal a meta de AUC deve ser de 400–500 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ e o regime posológico individualizado conforme sugestão do nomograma abaixo.

Tabela 1 - Nomograma de vancomicina segundo Clearance de creatinina e peso corpóreo

CLCr (mL/min)	DMD	80kg DA	AUC	70kg DA	AUC	60Kg DA	AUC	50Kg DA	AUC	40Kg DA	AUC
100	1,25gx2	2g	512	2g	512	1,75g	504				
90	1gx2	2g	465	2g	465	1,75g	456	1,5g	446		
80	1gx2	1,75g	496	1,75g	496	1,75g	496	1,5g	494		
70	0,75gx2	1,75g	449	1,75g	449	1,75g	449	1,5g	435	1,25g	420
60	0,75gx2	1,75g	511	1,75g	511	1,75g	511	1,5g	492	1,25g	474
50	0,5gx2	1,75g	446	1,75g	446	1,75g	446	1,5g	423	1,25g	400
40	0,5gx2	1,75g	497	1,5g	497	1,5g	497	1,5g	497	1,25g	467
30	0,75gx1	1,75g	472	1,5g	472	1,5g	472	1,5g	472	1,25g	432

Fonte: extraído das Diretrizes de prática clínica para monitoramento terapêutico de medicamentos de vancomicina da Sociedade Japonesa de Quimioterapia e Sociedade Japonesa de Monitoramento de Medicamentos Terapêuticos
CLCr=clearance de creatinina; DMD=Dose de manutenção diária; DA=dose de ataque; AUC=área sob a curva

Referências

Matsumoto K, Oda K, Shoji K, Hanai Y, Takahashi Y, Fujii S, Hamada Y, Kimura T, Mayumi T, Ueda T, Nakajima K, Takesue Y. Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in the Framework of Model-Informed Precision Dosing: A Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmaceutics*. 2022 Feb 23;14(3):489. doi: 10.3390/pharmaceutics14030489. PMID: 35335866; PMCID: PMC8955715.

Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 May 19;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036. PMID: 32191793.

Novamicin®. [Bula]. São Paulo: Fresenius Kabi Brasil Ltda;2021

Drugbank [homepage na internet]. Vancomycin [acesso em 03 jul 2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00512>

UpToDate [Homepage na internet]. Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults [acesso em 04 set 2023]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-parenteral-dosing-monitoring-and-adverse-effects-in-adults/print?search=monitoramento>

Dynamed [Homepage na internet]. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [acesso em 03 jul 2024]. Disponível em <https://www.dynamed.com/condition/methicillin-resistant-staphylococcus-aureus-mrsa#VANCOMYCIN>

Mello, P. A. de, Rocha, B. G., Oliveira, W. N., Mendonça, T. S., & Domingueti, C. P. (2021). Nefrotoxicidade e alterações de exames laboratoriais por fármacos: revisão da literatura. *Revista De Medicina*, 100(2), 152-161. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v100i2p152-161>

Anexo 1 – Medicamentos nefrotóxicos segundo mecanismo de ação e classe terapêutica

Mecanismo de nefrotoxicidade	Classe Terapêutica e Medicamentos
Nefrite intersticial aguda	-Anti-hipertensivos (hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, furosemida, bumetanida, piretamida) -Antibacterianos (sulfadiazina, sulfametoxazol, cefalosporinas, penicilinas, quinolonas, rifampicina) -Antivirais (aciclovir, indinavir) Medicamento hipouricemiante (alopurinol) -Anti-inflamatórios não esteroidais -Contrastes radiológicos -Medicamentos que atuam no trato gastrointestinal (ranitidina, omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) -Antineoplásico (cisplatina)
Nefrite intersticial crônica	-Estabilizador do humor (lítio) -Imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus) -Antineoplásicos (carmustite, semustite)
Glomerulonefrite	-Antibacterianos (penicilinas) -Estabilizador do humor (lítio) -Anti-inflamatórios não esteroidais -Antineoplásico (interferon alfa)
Toxicidade tubular renal	-Antibacterianos (aminoglicosídeos, rifampicina) -Antivirais (cidofovir, tenofovir) -Antifúngico (anfotericina B) -Contrastes radiológicos -Antineoplásicos (ciclofosfamida, cisplatina, lenalidomida, metotrexato)
Microangiopatia trombótica	-Imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus) -Antineoplásicos (bortezomibe, vincristina) -Antiagregantes plaquetários (clopidogrel, ticlopidina)
Alteração da hemodinâmica intraglomerular	-Anti-inflamatórios não esteroidais -Contrastes radiológicos -Imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus)
Nefrolitíase	-Antiepiléticos (topiramato, zonisamida)
Mecanismo desconhecido	- Antivirais (atazanavir)

Fonte: extraído de Melo et. al., 2021

Anexo 2

Fórmulas de cálculo da AUC 24 horas segundo Sanford

1. Calculate the elimination rate constant (k_e)

$$k_e = \frac{\ln\left(\frac{\text{Measured Peak}}{\text{Measured Trough}}\right)}{T2 - T1}$$

2. Calculate true peak

$$\text{True Peak} = \frac{\text{Measured Peak}}{e^{(-k_e)(T1 - T_{inf})}}$$

3. Calculate true trough

$$\text{True Trough} = (\text{Measured Trough})(e^{(-k_e)(T_{au} - T2)})$$

4. Calculate AUC_{inf}

$$AUC_{inf} = \frac{(\text{True Trough} + \text{True Peak})}{2} (T_{inf})$$

5. Calculate AUC_{elim}

$$AUC_{elim} = \frac{\text{True Peak} - \text{True Trough}}{k_e}$$

6. Calculate AUC_{24}

$$AUC_{24} = [(AUC_{inf}) + (AUC_{elim})] \times \left(\frac{24}{T_{au}}\right)$$

Equações para determinar pico e vale previstos segundo Sanford

1. Calculate volume of distribution (V_d)

$$V_D = \frac{(\text{Dose})(1 - e^{-k_e \cdot T_{inf}})}{T_{inf} \cdot k_e (\text{True Peak} - [\text{True Trough} \cdot e^{-k_e \cdot T_{inf}}])}$$

2. Calculate vancomycin clearance (CL)

$$CL = V_D \cdot k_e$$

3. Predict new peak concentration

$$\text{New Peak} = \frac{\text{New Dose}}{CL \cdot \text{New } T_{inf}} \cdot \frac{1 - e^{-k_e \cdot \text{New } T_{inf}}}{1 - e^{-k_e \cdot \text{New } T_{au}}}$$

4. Predict new trough Concentration

$$\text{New Trough} = \text{New Peak} \cdot e^{-k_e(\text{New } T_{au} - \text{New } T_{inf})}$$