

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Desenvolvimento de modelo farmacocinético populacional para vancomicina
em pacientes adultos internados em unidade de internação clínica do Hospital
Militar da área de Porto Alegre**

ADRIA KAZMIRCZAK

Porto Alegre, 2022.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Desenvolvimento de modelo farmacocinético populacional para vancomicina
em pacientes adultos internados em unidade de internação clínica do Hospital
Militar da área de Porto Alegre**

ADRIA KAZMIRCZAK

Dissertação para obtenção do
grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas, UFRGS

Orientadora: Profª Drª Bibiana Verlindo de Araújo

Coorientadora: Profª Drª Teresa Dalla Costa

Porto Alegre, 2022.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 29 de julho de 2022, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Aline Rigon Zimmer
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dr. Francine Johansson Azeredo
University of Florida

Profa. Dr. Sandra Elisa Hass
Universidade Federal do Pampa

Kazmirczak, Adria Nikoczak

Desenvolvimento de modelo farmacocinético populacional para vancomicina em pacientes adultos internados em unidade de internação clínica do Hospital Militar da área de Porto Alegre / Adria Nikoczak Kazmirczak. -- 2022.

77 f.

Orientadora: Bibiana Verlindo de Araújo.

Coorientador: Teresa Dalla Costa.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Vancomicina. 2. Monitoramento Terapêutico do Fármaco. 3. popPKPD. 4. Antimicrobianos. 5. Glicopeptídeos. I. Araújo, Bibiana Verlindo de, orient. II. Costa, Teresa Dalla, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Para a realização desta dissertação de mestrado foram vários os interventores que, de forma direta ou indireta, colaboraram comigo e merecem o meu reconhecimento e gratidão.

À minha orientadora Profa. Dra. Bibiana Verlindo de Araújo, por me receber como aluna em seu laboratório. Agradeço pela confiança no meu trabalho, pelo respeito, admiração, sabedoria, compreensão e pelos ensinamentos repassados.

A minha coorientadora, Profa. Dra. Teresa Dalla Costa, também pela confiança, pela paciência e por prontamente me ajudar sempre que o procurei. Pela orientação e compreensão.

A todos os professores que fizeram parte de todo o meu percurso acadêmico. A eles agradeço-lhes por todos os conhecimentos transmitidos. Os agradecimentos são igualmente indicados ao Hospital Militar de Área de Porto Alegre, pela cedência de dados imprescindíveis para a realização deste trabalho. Aos colegas do Laboratório PK/PD, pela enorme gentileza e disponibilidade em compartilhar conhecimento. Um agradecimento superespecial a colega Kelli Staudt pela importante contribuição na realização deste trabalho, pela parceria e pelas discussões científicas, profissionais e pessoais. Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas e todos seus professores e funcionários da Faculdade de Farmácia da UFRGS pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

Ao Eduardo, meu esposo, pelo amor, compreensão das minhas ausências, por compartilhar angústias e alegrias e, pelo apoio incondicional, aspectos fundamentais para realização deste trabalho.

A minha irmã, Ananda, um obrigado muito especial, que mesmo distante fisicamente, sentia a tua energia transmitindo luz, tranquilidade, foco e fé!!!!

Aos meus pais, Sirlei e Clemente, um agradecimento enorme por toda educação, apoio dado as minhas decisões, pela força, exemplo, carinho e amor que sempre me proporcionaram ao longo de toda a minha vida. Sem eles nada disto teria sido possível. Obrigada por tudo!

Quero ainda agradecer a todas as pessoas que, de um modo ou de outro, estiveram presentes em todo o percurso acadêmico. A todos o meu sincero e profundo agradecimento.

"Os homens devem saber que do cérebro, e só do cérebro,
derivam prazer, alegria, riso e divertimento,
assim como tristeza, pena, dor e medo"
Hipócrates

RESUMO

Introdução: As alterações fisiopatológicas dos pacientes, associadas ao processo séptico levam a alterações farmacocinéticas que podem alterar a eficácia do medicamento administrado. Sendo assim, as concentrações plasmáticas são variáveis e difíceis de prever nesses pacientes, o que torna a exposição ideal a antimicrobiano um desafio, especialmente na fase inicial do tratamento. **Objetivo:** Desenvolver um modelo farmacocinético populacional aplicado a personalização de dose da vancomicina em pacientes adultos em unidade de internação em um hospital de médio porte. **Método:** Foi realizado estudo retrospectivo descritivo observacional. Foram selecionados os pacientes adultos internados na unidade de internação clínica do HMAPA que receberam vancomicina para manejo de infecções entre 2018 e 2020 e, que tiveram os níveis de vancocinemia avaliados. Foram coletados os níveis séricos de vancomicina no vale para realização das análises de farmacocinética populacional. Para o desenvolvimento do modelo foi utilizado o software Monolix versão 2021. A variabilidade interindividual foi considerada utilizando um modelo exponencial: $P_i = P_{pop} \times \exp(\eta_{i,p})$. A qualidade de ajuste do modelo foi avaliada através dos gráficos de valores populacionais e individuais previstos *versus* observados e dos gráficos de resíduos. Na validação interna foi avaliada a capacidade preditiva do modelo VPC por meio da simulação de 1000 perfis de concentração-tempo da vancomicina utilizando as estimativas dos parâmetros do modelo final. O modelo final foi comparado aos modelos estruturais de um e dois compartimentos utilizando o AIC, precisão das estimativas dos parâmetros e melhor ajuste dos dados através da análise dos gráficos de qualidade de ajuste e VPCs. **Resultados e conclusão:** Ao total foram selecionados 58 de 84 pacientes que utilizaram vancomicina na unidade de internação. O modelo de um compartimento com eliminação renal foi o que melhor descreveu os dados de vancocinemia em função do tempo, apresentado valores de Clearance populacional (CL) de 1,01 L/h, e Volume de distribuição (Vd) de 20,4L. Foi observada uma variabilidade interindividual no Vd de 65% e no CL de 29%, sendo o CL_{cr} uma covariável importante no CL, indicando que a monitorização da função renal é importante para esses pacientes. Através desse modelo foi possível caracterizar a farmacocinética da vancomicina na população avaliada, permitindo observar uma redução importante no valor de clearance.

Palavras-chave: Vancomicina; Monitoramento Terapêutico do Fármaco; popPKPD; antimicrobianos; glicopeptídeo.

ABSTRACT

Introduction: The pathophysiological changes in patients associated with the septic process lead to pharmacokinetic changes that can alter the efficacy of the administered drug. Thus, plasma concentrations are variable and difficult to predict in these patients, which makes optimal antimicrobial exposure a challenge, especially in the initial phase of treatment. **Objective:** To develop a population pharmacokinetic model applied to vancomycin dose customization in adult patients in an inpatient unit of a medium-sized hospital. **Method:** A retrospective, descriptive observational study was performed. Adult patients admitted to the clinical inpatient unit of the Military Hospital of the area Porto Alegre (HMAPA) who received vancomycin for the management of infections between 2018 and 2020 and who had their vancokinemia levels were selected. Vancomycin serum levels were collected in the valley for population pharmacokinetic analyses. Monolix software version 2021 was used to develop the model. The inter-individual variability was considered using an exponential model: $P_i = P_{pop} \times \exp(\eta_{i,p})$. The model's goodness of fit was evaluated through plots of predicted versus observed population and individual values and plots of residuals. In the internal validation, the predictive capacity of the VPC model was evaluated by simulating 1000 vancomycin concentration-time profiles using the estimates of the parameters of the final model. The final model was compared to one- and two-compartment structural models using the Akaike Information Criterion (AIC), precision of parameter estimates and best fit of the data through the analysis of goodness of fit plots and VPCs. **Results and conclusion:** In total, 58 of 84 patients were selected who used vancomycin in the inpatient unit. The one-compartment model with renal elimination was the one that best described the vanchokinemia data as a function of time, presenting Population Clearance (CL) values of 1.01 L/h, and Volume of distribution (Vd) of 20.4 L. Inter-individual variability was observed in Vd of 65% and in CL of 29%, with CLcreatinine being an important covariate in CL, indicating that monitoring of renal function is important for these patients. Through this model, it was possible to characterize the pharmacokinetics of vancomycin in the population evaluated, allowing us to observe an important reduction in the clearance value.

Keywords: Vancomycin; Therapeutic Drug Monitoring; popPKPD; antimicrobials; glycopeptide.

Sumário

1 - INTRODUÇÃO	13
2 - OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo Geral	17
2.2 Objetivo Específicos	17
3 – REVISÃO DO TEMA	19
3.1 Vancomicina	19
3.1.1 Indicação Clínica	20
3.1.2 Eventos adversos e toxicidade	21
3.2 Farmacodinâmica	23
3.3 Farmacocinética	23
3.3.1 Absorção	23
3.3.2 Distribuição	24
3.3.3 Eliminação	25
3.4 PK/PD	25
3.4.1 Regime de dose	29
3.5 Monitoramento Terapêutico do Fármaco (MTF)	30
3.5.1 Importância do monitoramento	33
3.5.2 Monitorização das concentrações séricas	37
3.6 Vancocinemia	38
3.7 Modelagem farmacocinética populacional	41
3.7.1 Modelo de um Compartimento	42
3.7.2 Modelo de dois Compartimentos	43
3.8 Dose de precisão baseada em modelo	44
4 - MATERIAIS E MÉTODOS	49
4.1 Aspectos éticos	49
4.2 Coleta de dados	49
4.3 Seleção dos pacientes	49
4.3.1 Critérios de inclusão	49
4.3.2 Critérios de exclusão	49
4.4 Tamanho da amostra	50
4.5 Administração da vancomicina	50
4.6 Nível sérico de Vancomicina	50
4.7 Desenvolvimento do Modelo Farmacocinético Populacional	50
4.8. Validação do modelo	51
5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	53

6 CONCLUSÕES	65
7 REFERÊNCIAS	67
8 ANEXOS	75

1 - INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) propõe que, para o uso racional de medicamentos, é preciso, em primeiro lugar, estabelecer a necessidade do uso do medicamento; a seguir, que se prescreva o medicamento apropriado, de acordo com os dados de eficácia e segurança comprovados e aceitáveis. Além disso, é necessário que o medicamento seja prescrito adequadamente, na forma farmacêutica, doses e período de duração do tratamento; que esteja disponível de modo oportuno, a um preço acessível, e que responda sempre aos critérios de qualidade exigidos; que se dispense em condições adequadas, com a necessária orientação e responsabilidade, e, finalmente, que se cumpra o regime terapêutico já prescrito, da melhor maneira possível. Conceito semelhante também é proposto pela Política Nacional de Medicamentos.

O uso inadequado de antimicrobianos é capaz de comprometer a resposta clínica do paciente, aumentar custos com internação e contribuir para o surgimento de bactérias multirresistentes. As doenças infecciosas são combatidas com a utilização de antimicrobianos, sendo o seu uso adequado uma das principais preocupações mundiais. Esses fármacos estão entre os mais frequentemente prescritos em hospitais, cerca de 40% dos pacientes hospitalizados são tratados com antimicrobianos, tanto para indicações terapêuticas de cura como para finalidades profiláticas. O crescente número de infecções produzidas por bactérias Gram-positivas resistentes aos beta-lactâmicos e a morbidade secundária a essas infecções torna necessário otimizar o uso de vancomicina.

A vancomicina é tradicionalmente usada como agente de primeira linha no tratamento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e outras bactérias Gram-positivas e beta-lactâmicas resistentes, que são etiologias frequentes de infecções graves relacionadas à saúde. Embora a eficácia da vancomicina seja apoiada por mais de 5 décadas de uso em vários estudos, o cenário clínico e microbiológico em que é usada está sempre mudando. A obtenção de uma dose apropriada de vancomicina para infecções pode ser difícil devido ao impacto clínico (por exemplo, com terapias de substituição renal ou em pacientes queimados ou obesos) que pode influenciar na concentração inibitória mínima (CIM) da vancomicina

e à heterorresistência entre as cepas de MRSA, ou devido a situações farmacocinéticas e farmacodinâmicas complexas (PK/PD).

Nos últimos anos, o monitoramento terapêutico de fármacos (MTF) foi introduzido como uma ferramenta para orientar o tratamento de antimicrobiano em pacientes gravemente enfermos. O monitoramento terapêutico e os subsequentes ajustes de dose para atender às alterações farmacocinéticas do paciente proporcionam uma abordagem mais individualizada à terapia antimicrobiana e são cada vez mais usados nas unidades de terapia.

As alterações fisiopatológicas associadas ao processo séptico levam a alterações farmacocinéticas (PK) que podem alterar a eficácia do antimicrobiano administrado. Sendo assim, as concentrações plasmáticas são variáveis e difíceis de prever nesses pacientes, o que torna a exposição ideal a antimicrobiano um desafio, especialmente na fase inicial do tratamento. Todavia, considerando que a vancomicina é um fármaco com índice terapêutico estreito, os níveis plasmáticos desse medicamento no vale, devem ser monitorados a fim de se obter concentrações entre 10 µg/dL e 20 µg/dL, para que ocorra resposta clínica efetiva e segura. Esta conduta deve ser aplicada, em pacientes com infecção grave ou invasiva, doenças graves, função renal prejudicada ou instável, obesos, idosos, em uso concomitante de fármacos ou agentes nefrotóxicos ou que apresentaram resposta inadequada à terapia após três a cinco dias de uso.

Neste contexto, consensos de monitorização terapêutica da vancomicina têm sido estabelecidos, onde ocorre a busca pela personalização da atividade terapêutica a fim de obter resultados que correlacionem a concentração plasmática do medicamento com os efeitos clínicos. Ferramentas de apoio aos ajustes de doses tem sido desenvolvidas e aplicadas com o objetivo de estimar com maior segurança os resultados terapêuticos com esse medicamento. Apesar da importância do MTF da vancomicina já estar estabelecida, essa prática nem sempre está implementada devido as diferentes realidades dos hospitais brasileiros.

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo principal o desenvolvimento de um modelo farmacocinético populacional para a vancomicina em pacientes internados na unidade de internação de um Hospital Militar com porte médio de estrutura. Por meio do doseamento dos níveis de concentração plasmática *versus* tempo dos pacientes, um modelo farmacocinético populacional (POPPK) capaz de

descrever a variabilidade interindividual dos pacientes e a influência de possíveis fatores clínicos que possam ser incluídos como covariáveis nesse modelo foi construído. Após o desenvolvimento do modelo, foi possível dispor avaliar os parâmetros farmacocinéticos nesta população de pacientes adultos internados em unidade de tratamento intensivo e comparar esses valores com os descritos na literatura. Através do conhecimento desses parâmetros é possível nortear de forma mais racional o uso da vancomicina no serviço hospitalar e realizar novos ajustes de dose para os futuros pacientes, pertencentes a essa mesma população, antecipando possíveis falhas no tratamento das infecções e uma reanálise do protocolo utilizado no serviço com base no modelo matemático e estatístico propostos.

2 - OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Desenvolver um modelo farmacocinético populacional aplicado a personalização de dose da vancomicina em pacientes adultos em unidade de internação em um hospital de médio porte.

2.2 Objetivo Específicos

- Coletar os dados de vancocinemia em pacientes internado na unidade de internação clínica do Hospital Militar da área de Porto Alegre, RS;
- Proceder uma análise exploratória dos dados para a seleção do modelo estrutural para vancomicina em adultos;
- Selecionar as covariáveis aplicadas a individualização da terapia avaliando a influência da idade, peso e clearance de creatinina nos parâmetros clearance e volume de distribuição;
- Determinar os parâmetros *clearance* e volume de distribuição para essa população analisada e comparar com estudos presentes na literatura.

3 – REVISÃO DO TEMA

3.1 Vancomicina

A vancomicina tem sido utilizada a mais de 50 anos e ainda ocupa lugar de destaque dentre os antimicrobianos. O laboratório “*Eli Lilly e Company*” iniciou seus estudos por novos antibióticos em 1950, devido à escassez de alternativas para o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus* resistente à penicilina. Em 1952, isolou-se a partir da fermentação por *Streptomyces orientalis*, uma substância que foi denominada “composto 05865” ou “*Mississippi mud*” (Lodo do Mississippi) devido ao seu aspecto marrom e após a purificação o composto foi denominado vancomicina (da palavra “*to vanquish*” que significa destruir, aniquilar) sendo alocada na classe dos glicopeptídeos. Seu uso foi aprovado em 1958 após estudos que comprovaram o sucesso da vancomicina em muitas bactérias Gram-positivas, incluindo *Staphylococcus* resistente à penicilina e também *Clostridium*. Porém, devido ao advento das penicilinas semi-sintéticas e à toxicidade relacionada a vancomicina seu uso restringiu-se a pacientes alérgicos a beta-lactâmicos ou a cepas resistentes a outros antimicrobianos e suscetíveis à vancomicina. Na década de 80 a vancomicina se mostrou eficiente no combate de infecções como a enterocolite pseudomembranosa (causada principalmente pelo *Clostridium difficile* e ocasionalmente por *Staphylococcus aureus*) e contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e é considerada uma droga criticamente importante para a medicina humana no tratamento destas cepas que são uma problemática para a medicina mundial (REGINA; STERZA; SILVA, 2017).

A vancomicina, fórmula molecular $C_{66}H_{75}N_9O_{24}$, é um peptídeo glicosilado tricíclico ramificado com atividade bactericida sobre microrganismos Gram-positivos. Em um local diferente daquele das penicilinas e cefalosporinas, a vancomicina liga-se fortemente à porção D-alanil-D-alanina dos precursores da parede celular, interferindo assim na síntese da parede celular bacteriana. Isso leva à ativação de auto lisinas bacterianas que destroem a parede celular por lise. Devido ao seu grande peso molecular, de 1449,2 g/mol, é incapaz de atravessar a barreira externa das bactérias Gram-negativas, portanto não possui atividade contra estes patógenos (PUBCHEM, [s. d.]) (VANDECASTEELE; DE VRIESE; TACCONELLI, 2013) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

O cloridrato de vancomicina é comercializado somente para infusão intravenosa, como um pó branco estéril solúvel em água. A recomendação é que o liofilizado seja reconstituído, diluído e infundido lentamente, para evitar reação adversa (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

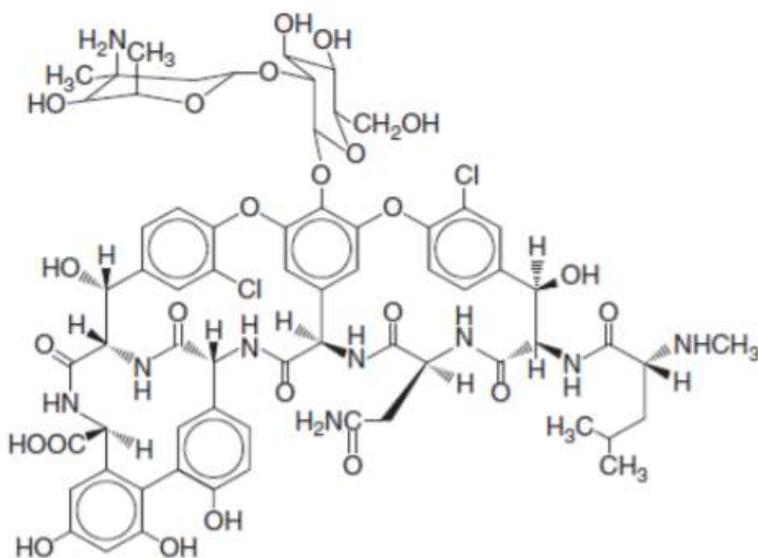


Figura 1. Estrutura química da vancomicina. Fonte: SWEETMAMM,2007.

3.1.1 Indicação Clínica

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico e permanece a primeira escolha para o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, também denominado, em inglês, como *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) com resposta clínica bem estabelecida e baixo custo no tratamento. Também mostrou eficácia para o tratamento de infecções causadas por outros microrganismos Gram-positivos suscetíveis à vancomicina; pacientes que não podem receber ou não responderam a outras drogas, incluindo penicilinas ou cefalosporinas, e para o tratamento de infecções graves causadas por microrganismos suscetíveis à vancomicina e resistentes a outros antimicrobianos (HECKLER; HAHN, 2020).

Sua efetividade tem sido demonstrada no tratamento de septicemia, infecções ósseas, infecções do trato respiratório inferior e infecções na pele e estruturas da pele. Quando as infecções estafilocócicas são localizadas e purulentas, o medicamento pode ser utilizado como auxiliar às medidas cirúrgicas apropriadas. A vancomicina é eficaz no tratamento de endocardite estafilocócicas e, sua efetividade também foi

demonstrada isolada ou combinada com um aminoglicosídeo no tratamento de endocardite causada por estreptococos do grupo *viridans* ou *Streptococcus bovis*. Para endocardite causada por enterococos (*Enterococcus faecalis*), é eficaz somente em combinação com um aminoglicosídeo. Como profilaxia contra endocardite bacteriana, em pacientes alérgicos à penicilina, que têm doença cardíaca congênita, doença reumática ou outra doença valvular adquirida, quando são submetidos a procedimentos cirúrgicos do trato gastrointestinal ou geniturinário, a vancomicina é o agente antibacteriano de primeira escolha, associada ou não à gentamicina.

Importante ressaltar que o tratamento deve ser ajustado de acordo com os dados de suscetibilidade disponíveis (BERINGER, 2017; TRISSEL; AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2013).

3.1.2 Eventos adversos e toxicidade

Quando administrada via infusão intravenosa pode ocorrer dor, hipersensibilidade no local e tromboflebite. Durante ou logo após uma infusão rápida de vancomicina, os pacientes podem desenvolver reações anafilatóides, incluindo hipotensão, chiado, dispneia, urticária ou prurido, choque e parada cardíaca. Em uma infusão rápida há liberação de histamina, situação que pode causar a Síndrome do Homem Vermelho caracterizada por arrepios ou febre, desmaio, aceleração dos batimentos cardíacos, quedas de pressão, coceira na pele, náusea ou vômito, erupção e vermelhidão na parte superior do corpo. Essas reações são comuns quando a administração é rápida (velocidade de infusão superior a 10mg/minuto) e geralmente desaparecem dentro de 20 minutos após término da infusão, mas podem persistir por várias horas. As reações relacionadas com a infusão são raras se a vancomicina for administrada corretamente: diluída a concentrações de no máximo 5mg/mL e infundidas na velocidade de até 10mg/minuto. A infusão deve sempre ser feita em pelo menos 60 minutos, mesmo quando doses menores de 500mg são administradas (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A vancomicina tem sido associada a vários eventos adversos, entre eles a nefrotoxicidade que causa a maior preocupação. Uma vez que está relacionado às concentrações séricas de vancomicina, a segurança das recomendações atuais para atingir níveis séricos de vale mais elevados tem sido questionada. Alguns autores propuseram que a *area under the curve* (AUC – ou área sob a curva (ASC)), não o

nível mínimo, é o parâmetro mais bem relacionado à nefrotoxicidade. No entanto, até o momento, a concentração mínima é o parâmetro mais validado para descrever a relação exposição-toxicidade do medicamento (MULUBWA *et al.*, 2020).

A nefrotoxicidade induzida pela vancomicina é geralmente leve a moderada e reversível. É definido na maioria das publicações como um aumento de >0,5 mg/dl (ou um aumento de >50%) na creatinina sérica acima da linha de base, em valores diários de creatinina sérica obtidos consecutivamente na ausência de uma justificativa alternativa (RYBAK *et al.*, 2009a). Mesmo assim, alguns autores sugeriram que os novos critérios da *Acute Kidney Injury Network* - critérios utilizados para classificar a lesão renal aguda (LRA) em função da creatinina sérica e da diurese, que incluem a redução do débito urinário na definição de comprometimento da função renal, devem ser utilizados (MEHTA *et al.*, 2007). Esses critérios parecem melhores para avaliar a insuficiência renal no cenário clínico; assim, considerando-os, a real incidência de nefrotoxicidade induzida por vancomicina pode diferir daquela relatada anteriormente.

Se os níveis elevados de vancomicina são uma causa ou um efeito do comprometimento da função renal tem sido um ponto de debate. Um ensaio clínico prospectivo multicêntrico, incluindo 288 pacientes adultos (BOSSO *et al.*, 2011) e uma meta-análise recente (VAN HAL; PATERSON; LODISE, 2013) reafirmaram a alta probabilidade de nefrotoxicidade com níveis mínimos de vancomicina >15mg/litro. Esse limiar não é uniforme em todos os estudos, e outros autores descobriram que as dosagens recomendadas de vancomicina com vale-alvo de 15 a 20mg/litro não são um fator de risco independente para nefrotoxicidade (HALL *et al.*, 2013). Davies *et al.*, 2013 verificaram que a vancomicina estava relacionada ao aumento dos níveis de creatinina apenas com níveis mínimos > 20mg/litro. Além disso, Hanrahan *et al.* (2014) mostraram que o risco de insuficiência renal em pacientes críticos estava relacionado a níveis séricos mais elevados, variando de um RR de 1,07 para um vale de 15mg/litro a um RR de 2,2 para um vale de >30 mg/litro. Outros fatores de risco identificados para comprometimento da função renal durante a terapia com vancomicina foram a duração da terapia, especialmente ≥ 7 dias, insuficiência renal prévia e administração concomitante de agentes nefrotóxicos (HALL *et al.*, 2013; HANRAHAN *et al.*, 2014; HIDAYAT *et al.*, 2006; JEFFRES *et al.*, 2007; PANWAR *et al.*, 2013; PRITCHARD *et al.*, 2010). Os aminoglicosídeos causaram preocupação específica, e muitos estudos descreveram uma taxa mais alta

de comprometimento da função renal (até 22%) quando administrados juntamente com vancomicina (RYBAK *et al.*, 1990; WOOD *et al.*, 1986). Com essa combinação, a nefrotoxicidade geralmente ocorre após pelo menos 5 dias de terapia (PANNU; NADIM, 2008). A prevenção da nefrotoxicidade induzida pela vancomicina pelo uso de várias substâncias antioxidantes mostrou efeitos benéficos em modelos animais, mas ainda não foi confirmado por ensaios clínicos (ELYASI *et al.*, 2013).

Como administrar a dose de vancomicina em pacientes com insuficiência renal recebeu pouca atenção, e a maioria dos médicos está inclinada a mudar o antibiótico. No entanto, as drogas alternativas podem não ser toleradas e podem até não estar disponíveis em algumas situações. Em um pequeno estudo prospectivo em pacientes que receberam doses de vancomicina para atingir níveis mínimos de 15 a 20 mg/litro e desenvolver comprometimento da função renal, relataram terapias bem-sucedidas e reversibilidade da insuficiência renal apenas com o ajuste das dosagens de vancomicina (TENG *et al.*, 2012).

3.2 Farmacodinâmica

A vancomicina tem ação bactericida sobre microrganismos Gram-positivos. Sua ação resulta principalmente da inibição da biossíntese da parede celular, da alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática e da síntese do RNA (ácido ribonucléico). Não há resistência cruzada entre a vancomicina e outras classes de antibióticos.

A vancomicina é considerada bactericida devido a sua habilidade de interromper e inibir a síntese da parede celular. Não é considerado um agente de primeira linha, sendo destinado para a terapêutica de vários microrganismos aeróbios e anaeróbios Gram-positivos bem como as infecções graves ou muito graves causados por organismos que não respondem a outros agentes antimicrobianos. Porém, não possui atividade contra bactérias Gram-negativas e micobactérias. Para direcionar seu uso, assim como de outros antimicrobianos devem ser utilizados dados de laboratório de microbiologia que identificam organismos e que estudam sua susceptibilidade a vancomicina (REGINA; STERZA; SILVA, 2017).

3.3 Farmacocinética

3.3.1 Absorção

A vancomicina tem baixa absorção pelo trato gastrointestinal. Deve ser administrada por infusão intravenosa para o tratamento de infecções sistêmicas. A dose usual em um paciente adulto com função renal normal é de 10 a 15 mg/kg a cada 12 horas, administrada por infusão intravenosa durante no mínimo 60 minutos. O regime de doses de vancomicina ideal é aquele em que a concentração plasmática de pico (logo após infusão) seja menor que 40 a 50 mcg/mL e a concentração de equilíbrio esteja entre 5 e 15 mcg/mL, já que a concentração inibitória mínima para bactérias suscetíveis é <5 mcg/mL. Concentrações plasmáticas de pico maiores que 50 mcg/mL foram relacionadas a ototoxicidade (BERINGER, 2017; TRISSEL; AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2013).

3.3.2 Distribuição

A vancomicina possui aproximadamente 50% de ligação as proteínas plasmáticas (BUTTERFIELD *et al.*, 2011). O volume de distribuição está entre 0,4 a 1 L/Kg, sendo 0,7 L/kg o valor mais utilizado em cálculos farmacocinéticos. A distribuição da vancomicina é complexa, pois ocorre o fenômeno de redistribuição, que dificulta a medição da concentração plasmática de pico e sofre influência de variáveis como, por exemplo, idade do indivíduo. Após administração intravenosa de vancomicina, são encontradas concentrações inibitórias nos líquidos pleural, pericárdico, ascítico e sinovial, assim como na urina, no líquido de diálise peritoneal e também nos tecidos que circundam o átrio. A vancomicina não penetra prontamente o líquido cerebrospinal, a menos que as meninges estejam inflamadas (MATZKE; ZHANEL; GUAY, 1986).

Os modelos farmacocinéticos compartimentais possibilitam avaliar a duração da ação desde a absorção até a eliminação do fármaco (SPRUILL *et al.*, 2014). Visto que alguns fármacos se distribuem mais rapidamente em um determinado tecido do que em outro, a divisão em compartimentos é feita levando em consideração quais tecidos possuem maior relevância à farmacocinética do fármaco. O clearance de creatinina é um parâmetro de alta relevância empregado em modelos compartimentais para estimar a taxa de filtração glomerular e para o ajuste de doses. Pode ser calculado a partir da concentração sérica de creatinina, utilizando a equação de Cockcroft & Gault, corrigido com um fator de 0,85 para mulheres (COCKCROFT; GAULT, 1976; LOFTSSON, 2015).

3.3.3 Eliminação

A meia-vida plasmática média é de aproximadamente 6 horas (faixa de 4 a 11 horas) para pacientes com função renal normal, porém em pacientes com função renal diminuída (oligúria ou anúria) a meia-vida plasmática é de aproximadamente 7 dias (faixa de 6 a 10 dias). A vancomicina é eliminada de 75-90% pela via renal por filtração glomerular, apenas cerca de 5% da dose é metabolizada. Uma pequena parte é eliminada na bile. O clearance da vancomicina é próximo ao clearance da creatinina. A vancomicina é muito pouco eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal, porém para pacientes que fazem diálise peritoneal ambulatorial contínua essa perda é significativa, sendo necessários ajustes de doses, como administrar o medicamento em uma frequência maior (geralmente a cada 3 a 5 dias) do que a realizada em pacientes com doença renal em estágio terminal. O mesmo ocorre em pacientes que fazem hemodiálise de alto fluxo ou de alta eficiência, que remove 17% da vancomicina (BERINGER, 2017; TRISSEL; AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2013).

Considerando que a modelagem farmacocinética permite a observação da concentração da distribuição do medicamento no organismo e a análise farmacodinâmica consiste na relação entre concentração e efeito, e também que para modelagem farmacodinâmica é necessária a realização de procedimento experimental, uma vez que a simulação numérica é limitada a calcular todos os valores de concentração, verifica-se a importância da avaliação da PK/PD. A união destes dois modelos é chamada de modelagem PK/PD (farmacocinética/farmacodinâmica), em que a coexistência de um perfil da concentração e de uma análise da resposta do organismo para a referida curva estabelece, além da relação concentração tempo, uma relação entre o tempo e a reação provocada no organismo.

3.4 PK/PD

A farmacodinâmica antimicrobiana descreve a relação entre a exposição ao fármaco e a atividade antimicrobiana. Os últimos 25 anos testemunharam enormes avanços na compreensão da relação entre a farmacodinâmica antimicrobiana e a resposta microbiológica, e os alvos farmacodinâmicos associados ao efeito máximo foram identificados para muitos antimicrobianos (CRAIG, 2003; DRUSANO, 2004; HENRICKS; SCHUMACHER, 1980).

Para a vancomicina, a razão entre a área sob a curva concentração sérica do fármaco versus tempo e a CIM, ou razão AUC/CIM, parece ser o melhor preditor de resposta com base em parte em dados de modelos animais, em estudos *in vitro* e estudos humanos limitados (RYBAK, 2006b). Coletivamente, esses dados sugerem que o sucesso microbiológico é otimizado quando a relação AUC/MIC do fármaco total de vancomicina excede 400 (MOISE-BRODER *et al.*, 2004; RYBAK, 2006a). Na prática clínica, uma vez que não é prático obter concentrações seriadas de vancomicina dentro de um intervalo de dosagem para estimar a AUC, muitos médicos usam as concentrações mínimas de vancomicina como um substituto para a AUC ao otimizar o regime de dosagem de vancomicina.

Uma semelhança desses estudos farmacodinâmicos da vancomicina é que eles examinaram as concentrações totais de vancomicina (total [vanco]) em vez de fármaco livres ou não ligadas (MOISE-BRODER *et al.*, 2004; RYBAK, 2006b). Embora esses estudos tenham demonstrado uma correlação positiva entre a razão AUC/MIC total da vancomicina e a resposta, há dados que indicam que apenas o fármaco livre ou não ligado é farmacologicamente ativo e é o mais preditivo da resposta (BAILEY; RYBAK; KAATZ, 1991; DYKHUIZEN *et al.*, 1995). Não temos conhecimento de nenhum estudo que tenha avaliado se as concentrações de vancomicina livre (f [vanco]) são preditivos de resultados.

Na ausência de estudos farmacodinâmicos que definam a relação entre a exposição ao fármaco e a resposta, é prática comum multiplicar a exposição total do fármaco pela extensão da ligação às proteínas para determinar a quantidade de fármaco livre necessária para a resposta. Para fazer isso, é fundamental ter uma estimativa pontual razoável da extensão da ligação à proteína. Embora se suponha que a vancomicina esteja ligada em aproximadamente 50%, a ligação proteica do agente não foi bem caracterizada na literatura, e as estimativas têm variado consideravelmente (CUTLER *et al.*, 1984; KROGSTAD; MOELLERING; GREENBLATT, 1980; RODVOLD *et al.*, 1988; RYBAK *et al.*, 2009a). Em particular, uma análise relatou uma faixa de porcentagem de ligação à proteína de 12% a 100% em 15 adultos hospitalizados (BERTHOIN *et al.*, 2009).

Embora vários parâmetros farmacodinâmicos tenham sido propostos para determinar a atividade da vancomicina, dados de estudos experimentais e clínicos selecionaram a razão área sob a curva (AUC)/CIM como o melhor parâmetro para

predizer a eficácia da vancomicina (RYBAK *et al.*, 2009a; RYBAK, 2006a). O consenso alvo de uma razão AUC/MIC de ≥ 400 para infecções por MRSA é apoiado por dados *in vitro*, modelos animais e estudos clínicos que relacionaram uma razão AUC/MIC de 350 a 400 a um resultado bem-sucedido (LODISE *et al.*, 2014; RYBAK, 2006a). Em estudos clínicos, uma relação AUC/MIC em torno de 400 está relacionada à melhor sobrevida ou ao sucesso clínico em pacientes com bacteremia por *S. aureus*, embora outros limiares tenham sido observados (HOLMES *et al.*, 2013; KULLAR *et al.*, 2011a; LODISE *et al.*, 2014; ZELENITSKY *et al.*, 2013). Em uma coorte de 182 pacientes com bacteremia por *S. aureus*, uma razão AUC/MIC de >373 foi identificada como o ponto de corte significativamente associado a menor mortalidade em 30 dias (odds ratio [OR], 0,44) usando o método microdiluição em caldo (BMD). Zelenitsky *et al.* (2013) verificaram que, em um grupo de 35 pacientes com choque séptico associado a MRSA, a sobrevida foi maior naqueles com valores de AUC/MIC mais elevados, chegando a 70% quando a relação AUC/MIC foi ≥ 451 ($p = 0,006$) e 81,8% quando a razão AUC/MIC foi ≥ 578 ($p = 0,012$). No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela: a ASC foi construída com um modelo de farmacocinética populacional usando apenas uma determinação de nível sérico, e uma CIM de 1 mg/litro foi assumida com base nos dados de monitoramento terapêutico. Um estudo de coorte retrospectivo recente (LODISE *et al.*, 2014), que usou métodos bayesianos para estimar o perfil de exposição à vancomicina em 123 pacientes com bacteremia por MRSA, mostrou que a falha (definida como mortalidade em 30 dias, bacteremia por ≥ 7 dias ou recorrência) foi menor naqueles casos que obtiveram um AUC/MIC Etest razão de ≥ 303 e ≥ 320 (risco relativo [RR], 0,5) no dia 1 e dia 2, respectivamente ou uma razão ASC/MIC BMD de ≥ 521 (RR = 0,6) e ≥ 650 (RR = 0,5) no dia 1 e dia 2, respectivamente.

Os níveis séricos de pico de vancomicina não se correlacionam com toxicidade ou eficácia (SUZUKI *et al.*, 2012). Em vez disso, os níveis séricos mínimos em condições de estado de equilíbrio foram propostos como um método mais preciso e prático para monitorar a vancomicina. As diretrizes para a terapia com vancomicina são claras ao enfatizar a importância do monitoramento do medicamento terapêutico e o uso da concentração mínima como substituto para a AUC alvo. As principais recomendações das diretrizes são administrar doses de 15 a 20 mg/kg de peso corporal a cada 8 a 12 horas para atingir níveis mínimos de 15 a 20 mg/litro e começar

a monitorar a concentração mínima de vancomicina antes da quarta dose (RYBAK *et al.*, 2009a). Esta estratégia assenta em várias premissas. Em primeiro lugar, a eficácia e a toxicidade da vancomicina estão relacionadas com a AUC, com uma relação terapêutica bastante estreita. Em segundo lugar, a determinação da AUC requer várias amostras séricas de vancomicina e uma estratégia diferente é necessária no ambiente clínico para facilitar o monitoramento. No entanto, se os níveis mínimos são um substituto ideal da AUC ainda é uma fonte de controvérsia. No estudo PK/PD com uma série de simulações de Montecarlo realizadas por Patel *et al.* (2011), uma ampla faixa de valores de AUC de vários regimes de dosagem produzindo C min valores, e vice-versa, foi encontrado. As simulações também mostraram que a probabilidade de atingir uma razão AUC/MIC de >400 era virtualmente 100% com diferentes regimes de dosagem quando o vale era de 15 a 20 mg/litro e a CIM era ≤ 1 mg/litro, mas a probabilidade diminui gradualmente com o crescimento do MIC. Neely *et al.* (2014) (NEELY *et al.*, 2014) publicaram o maior modelo de farmacocinética populacional, baseado em três conjuntos de dados anteriores de 47 adultos ricamente amostrados recebendo vancomicina. Seus resultados confirmam uma notável variabilidade inter paciente dos valores de AUC, vale e pico. Esses autores realizaram um modelo de dois compartimentos com base no conjunto de dados completo que se ajustava bem às concentrações observadas ($R^2= 0,902$). Eles descobriram que as AUCs estimadas a partir dos conjuntos de dados de vale e pico-vale foram menores do que as AUCs dos conjuntos de dados completos, com uma diferença de 341,9 mg/litro ($p < 0,001$) e 159,3 mg/litro ($p < 0,001$), respectivamente. Não obstante, até 60% dos adultos que atingiram uma AUC terapêutica de >400 mg h/litro teriam uma concentração mínima abaixo de 15 mg/litro (NEELY *et al.*, 2014). Isso enfatiza que, para cepas com CIM ≤ 1 mg/litro, concentrações mínimas de 15 mg/litro geralmente podem ser suficientes para atingir a razão AUC/CIM alvo de ≥ 400 . Caso contrário, se a CIM da vancomicina for > 1 mg/litro, um agente alternativo deve ser considerado. Deve-se ressaltar que esta recomendação não se aplica a *S. aureus* cepas apresentando heterorresistência à vancomicina. As cepas heterogêneas de *S. aureus* intermediárias à vancomicina (hVISA) exibem uma CIM de vancomicina na faixa de suscetibilidade, mas incluem até 1/10 5 a 1/10 6 subpopulações bacterianas com CIM aumentada. A real prevalência de hVISA é desconhecida; não obstante, os dados atuais indicam que

está crescendo. Além disso, a proporção de hVISA aumenta à medida que a CIM da vancomicina é >1 mg/litro (RUEF, 2004; TENOVER; MOELLERING, 2007).

Devido a essa variabilidade interindividual relevante que correlaciona os níveis mínimos de vancomicina com a razão AUC/MIC, a orientação da dosagem de vancomicina exclusivamente com base nos níveis mínimos pode ser insuficiente. Uma abordagem mais precisa foi fornecida pela análise de regressão linear, modelos de PK populacional e procedimentos de estimativa Bayesiana. A análise de regressão linear estima a dose com base em duas determinações de soro, assumindo um modelo de um compartimento. É um método fácil, mas não é particularmente preciso em uma situação de mudança (por exemplo, função renal) (AVENT *et al.*, 2013).

Os métodos populacionais usam parâmetros farmacocinéticos populacionais para projetar nomogramas para calcular dosagens, mas esses métodos têm várias desvantagens. Primeiro, eles assumem uma correlação linear entre a função renal e a depuração da vancomicina. Em segundo lugar, eles geralmente procuram garantir níveis mínimos de alvo, não uma AUC alvo. Além disso, apenas alguns nomogramas foram desenvolvidos para atingir os objetivos atuais. Os estudos de Wesner *et al.* e Kullar *et al.* atingiram diferentes níveis de vale, e os de Revilla *et al.* construíram nomogramas para atingir uma relação AUC/MIC de ≥ 400 (WESNER *et al.*, 2013; (KULLAR *et al.*, 2011b; REVILLA *et al.*, 2010).

O terceiro método, procedimentos de estimativa Bayesiana, combina informações otimizadas da população com informações de PK do paciente para o cálculo de doses. É o procedimento mais preciso quando usado corretamente. Por técnicas Bayesianas, as dosagens de vancomicina podem ser calculadas para atingir uma AUC/MIC alvo; portanto, evitam o uso de níveis séricos mínimos como alvo substituto (LODISE *et al.*, 2014). A principal desvantagem é que as técnicas Bayesianas requerem informações exatas sobre muitos parâmetros, como idade, peso, função renal, regime terapêutico prévio, entre outros. Outra desvantagem é a necessidade de pessoal treinado e com conhecimento especializado em farmacocinética (AVENT *et al.*, 2013).

3.4.1 Regime de dose

Uma dose de ataque de 25 a 30 mg/kg tem sido proposta como estratégia adequada para evitar níveis subterapêuticos de vancomicina nos estágios iniciais da

terapia. Essa recomendação é baseada em um ensaio clínico randomizado (ECR) (WANG *et al.*, 2001) e em outros estudos que avaliaram os níveis séricos mínimos de vancomicina após uma dose de ataque em diferentes tipos de pacientes (ROSINI *et al.*, 2015; VANDECASTEELE; DE VRIESE; TACCONELLI, 2013). O ECR mencionado anteriormente testou uma dose de ataque de 25 a 30 mg/kg em pacientes críticos. Lamentavelmente, apresentou a ressalva de que os autores apenas determinaram os níveis de pico de vancomicina, apesar dos níveis de pico não se correlacionarem com a eficácia (WANG *et al.*, 2001).

Recentemente, Rossini *et al.* realizaram um ECR em 99 pacientes recebendo uma dose de ataque de 30 mg/kg de vancomicina ou a terapia padrão com 15 mg/kg. Após 12 horas, a proporção de pacientes que atingiram um nível mínimo de 15 mg/litro foi maior no grupo com dose de ataque (34% versus 3%; $p < 0,01$), sem diferenças de toxicidade entre eles. Este estudo incluiu pacientes críticos e não críticos. Truong *et al.* não encontraram diferenças na proporção de pacientes com níveis mínimos de vancomicina ≥ 15 mg/litro em um estudo pré e pós-intervenção ao comparar a terapia padrão com uma dose de carga fixa de 2 gramas em 52 pacientes críticos. Apesar disso, a média (\pm desvio padrão [DP]) através das concentrações plasmáticas foi maior no grupo pós-intervenção ($9,8 \pm 6,6$ versus $14,9 \pm 6,3$ mg/litro). No entanto, a amostra carece de poder estatístico, com apenas 11 pacientes recebendo a dose de ataque. Vandecasteele *et al.* propuseram uma dose de ataque para pacientes em hemodiálise. Foi calculado de acordo com o peso corporal seco e o período até a próxima sessão de diálise. A utilidade de uma dose de ataque para atingir os níveis mínimos desejados precocemente em outros grupos de pacientes não foi avaliada. Em resumo, pacientes selecionados com doença grave podem se beneficiar de uma dose de ataque de vancomicina com o objetivo de atingir níveis iniciais de estado de equilíbrio. Mais estudos são necessários para esclarecer o impacto clínico da aplicação de uma dose de ataque em todos os tipos de pacientes (ROSINI *et al.*, 2015; TRUONG; LEVKOVICH; PADIGLIONE, 2012; VANDECASTEELE; DE VRIESE; TACCONELLI, 2013).

3.5 Monitoramento Terapêutico do Fármaco (MTF)

O MTF consiste na prática de determinar as concentrações de um fármaco específico em amostra biológica, em geral sangue, plasma ou soro, em tempos pré-determinados após a administração do medicamento e realizar o aconselhamento

para alteração de posologia, caso necessário, visando manter as concentrações do fármaco na corrente sanguínea do paciente dentro da janela terapêutica, otimizando assim o regime de dosagem individual. Esta prática foi implementada em 1960, com a publicação de estudos farmacocinéticos que vincularam a teoria matemática com os resultados clínicos dos pacientes, criando-se assim a disciplina de farmacocinética clínica. Em 1970, os pioneiros do MTF concentravam esforços na avaliação de reações adversas aos medicamentos e conseguiram comprovar que, ao construírem-se faixas terapêuticas para os fármacos, a incidência de toxicidade para medicamentos como digoxina, lítio e teofilina poderia ser reduzida (KANG; LEE, 2009; SHENFIELD, 2001).

Para a maioria dos medicamentos não se faz necessário o MTF. Esse procedimento é utilizado com maior frequência para medicamentos com janela terapêutica estreita, medicamentos com alta variabilidade farmacocinética, medicamentos para os quais as concentrações-alvo são difíceis de serem alcançadas e medicamentos com maiores riscos de toxicidade e efeitos adversos. Tradicionalmente o MTF consiste em medir as concentrações do medicamento em fluídos biológicos e interpretar estes resultados considerando a relevância clínica. Na Figura 2 é possível observar o processo para tomadas de decisões durante o MTF (KANG; LEE, 2009; TANGE; GREY; SENÉCAL, 1994).



Figura 2. Processos do monitoramento terapêutico para tomada de decisões clínicas (modificado de (KANG; LEE, 2009)

Realizar o MTF como estratégia para individualização de posologias, levando em consideração dados farmacocinéticos do paciente é a melhor alternativa para superar as variabilidades individuais de tratamento, ajudando a controlar a toxicidade relacionada ao regime posológico e aumentar a segurança do tratamento (LEVINE, 2006).

Para o adequado monitoramento terapêutico é fundamental que as amostras de fluidos biológicos dos pacientes sejam obtidas no tempo adequado para que os parâmetros farmacocinéticos sejam estimados com a maior precisão possível. Para determinar os tempos de coleta apropriados deve-se levar em consideração meia-vida de eliminação do fármaco e o modo de sua administração. Para que se faça um MTF com qualidade são necessários alguns cuidados: seguimento do regime de dose estabelecido, coleta de amostras nos tempos pré-estabelecidos, e método analítico validado para quantificação do fármaco nas amostras biológicas, com precisão, exatidão, sensibilidade e especificidade de acordo com critérios padronizados. Além disso, as amostras devem ser analisadas em período de tempo clinicamente útil para

a correção da posologia do medicamento específico, caso seja necessário (KANG; LEE, 2009).

Dj Touw e colaboradores (2005) fizeram um estudo para determinar para quais medicamentos é importante utilizar o MTF, levando em consideração custo-efetividade e custo-benefício. Os autores concluíram que pacientes que utilizam aminoglicosídeos, vancomicina, antiepiléticos, teofilina, digoxina, imunossupressores, medicamentos de uso psiquiátrico e inibidores da protease deveriam ser monitorados. Além destes, os medicamentos utilizados para o tratamento de vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os quimioterápicos foram identificados como áreas importantes para MTF (DJ *et al.*, 2005).

3.5.1 Importância do monitoramento

Contudo, os efeitos provocados pelos fármacos estão diretamente relacionados com a sua quantidade no organismo. Nesses casos, a MTF para alguns fármacos, contribui para o aumento da eficácia (por exemplo, no tratamento com vancomicina) mas também tem como objetivo secundário, a coleta de informações adicionais que devem ser cuidadosamente consideradas de forma a controlar o efeito do fármaco e por outro lado limitar a quantidade/dose que o doente administra (GHICULESCU, 2008).

O MTF é um instrumento importante para ajustar doses, de forma a compensar a variabilidade farmacocinética entre pacientes, a fim de monitorizar a adesão do doente à terapêutica e, particularmente, para evitar efeitos adversos relacionados com a sobredosagem e interações medicamentosas (SHIPKOVA; CHRISTIANS, 2019).

Nem todos os pacientes têm indicação para realizar a MTF. As características dos medicamentos que os tornam adequados ou exigem a sua monitorização são:

- fármacos com estreita margem terapêutica (no início da terapêutica pode ser útil a medição das concentrações plasmáticas com o objetivo de ajustar o esquema posológico) (BIRKETT, 1997);
 - para avaliar a adesão (GHICULESCU, 2008);
 - fármacos cuja eficácia clínica é difícil de estabelecer (BIRKETT, 1997);
 - evitar toxicidade (disfunções renais por exemplo) ou quando há a necessidade de identificação de uma situação de toxicidade (GHICULESCU, 2008);

- diagnóstico de níveis subterapêuticos que levam tanto à ineficácia terapêutica quanto à falha terapêutica (KANG; LEE, 2009);
- indicações para a suspensão da terapêutica (KANG; LEE, 2009);
- alterações fisiopatológicas decorrentes de determinadas condições patológicas (KANG; LEE, 2009), estados fisiológicos que alteram a capacidade de absorção (por exemplo obesidade), de metabolização ou excreção do fármaco (uremia e doença hepática) (KANG; LEE, 2009; LOWY, 2003);
- quando os efeitos farmacológicos do fármaco não podem ser avaliados através de outros métodos mais simples (por exemplo, medição da pressão arterial no caso dos antihipertensivos);
- influência de medicação concomitante, prevenindo eventuais interações medicamentosas;
- fármacos associados a uma ampla variabilidade farmacocinética interindividual, isto é, em que a relação entre dose e concentração plasmática é imprevisível, designadamente, doentes em estado crítico (JAGER *et al.*, 2016);
- em situações de tratamentos de profilaxia, em que é difícil monitorizar a resposta (JAGER *et al.*, 2016);
- doentes idosos, crianças e mulheres grávidas necessitam de ajustes posológicos constante a sua situação fisiopatológica (DASGUTA *et al.*, 2012).

No entanto, o MTF é limitado pelo fato de não refletir as interações tóxico dinâmicas, como aquelas causadas por fatores individuais, importantes para a obtenção de eficácia e segurança da terapêutica implementada. Para além disso, a sensibilidade interindividual a um medicamento específico, efeitos farmacológicos de outros fármacos coadministrados e, as potenciais doenças já existentes quando do início da terapêutica com o novo fármaco, também constituem fatores que deveriam ser considerados no processo de monitorização da terapêutica. Por norma, o objetivo do MTF é otimizar a relação risco-benefício e obter um resultado terapêutico ideal. Por exemplo, numa situação de sepses, os efeitos adversos associados a um tratamento com uma elevada dose de fármaco são menos importantes do que o risco de uma dose insuficiente de medicamento poder levar à morte (EPPENGA *et al.*, 2016; SHIPKOVA; CHRISTIANS, 2019).

A monitorização dos níveis plasmáticos do fármaco na qual o doente se encontra a fazer tratamento é uma parte importante do processo racional de

prescrição e da avaliação clínica do doente. Na maioria dos casos, a avaliação clínica fornece informações sobre a evolução do doente e possíveis reações adversas a medicamentos. Para alguns medicamentos, a medição da concentração plasmática é um indicador útil da exposição ao fármaco, principalmente se não houver uma medida simples ou sensível do efeito. Para muitos medicamentos, o principal objetivo da resposta à terapêutica é a concentração que pode ser alcançada no local de ação e não a dose que é administrada. O MTF envolve a medição das concentrações do fármaco e a sua evolução temporal no plasma, soro, sangue ou outros fluidos biológicos. Esta informação é utilizada tanto para individualizar a terapia, como para manter as concentrações do fármaco dentro de uma determinada janela terapêutica. No entanto, a dose individualizada do fármaco é difícil, principalmente quando há uma grande variação interindividual entre dose e efeito, isto é, quando há grande variação farmacocinética, o qual acontece principalmente em fármacos de estreita margem terapêutica ou na qual a farmacocinética depende da concentração (GHICULESCU, 2008). Fora desta janela terapêutica, observa-se toxicidade acima do limite superior e inefetividade abaixo do limite inferior de concentrações plasmáticas, tal como representado na Figura 3 (RYBAK *et al.*, 2020).

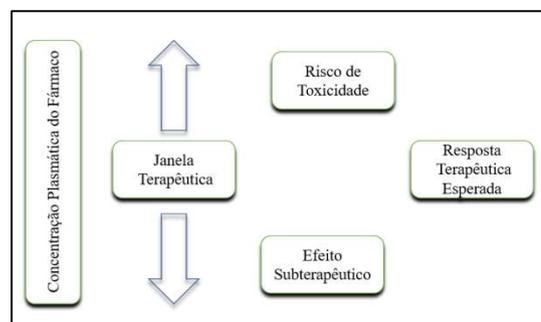


Figura 3: Representação da janela terapêutica tendo em conta o efeito subterapêutico/inefetividade obtido abaixo do limite inferior, o risco de toxicidade acima do limite superior e a resposta terapêutica esperada após o controle da concentração plasmática do fármaco (Adaptado de (KANG; LEE, 2009)).

Portanto, a farmacocinética na prática clínica consiste no acompanhamento terapêutico tendo em vista a individualização da dose, instituição de intervalos posológicos adequados e a avaliação da função renal sendo estas ações primordiais no início do tratamento farmacológico. O principal objetivo é a administração de doses

adequadas com o intuito de atingir as concentrações plasmáticas que se desejam alcançar otimizando os efeitos terapêuticos e minimizando a toxicidade (BRUNIERA *et al.*, 2015).

Pelo contrário, o uso de doses inadequadas e uma terapêutica por um longo período de tempo, aumentam o risco de níveis subterapêuticos e de níveis tóxicos do fármaco (Figura 3), que favorecem o desenvolvimento de microrganismos resistentes e o desencadeamento de efeitos adversos, respetivamente. A MTF envolve não apenas a medição das concentrações do fármaco, mas também a interpretação clínica do resultado. Isso requer conhecimentos no campo da farmacocinética clínica, tempo de amostragem, histórico do medicamento e da condição clínica do doente (BRUNIERA *et al.*, 2015; GHICULESCU, 2008).

O MTF é um processo que inclui três etapas:

- a medição da concentração plasmática do fármaco;
- a interpretação dos resultados obtidos de acordo com o conhecimento sobre o efeito da concentração; e
- ajuste individual da dose e intervalo posológico para esse paciente em específico.

A determinação das concentrações de fármaco é um fator complementar e não substitui a avaliação clínica do paciente, pelo que é importante considerar o doente como um todo e não apenas os valores laboratoriais que dele se obtêm (MCCUDDEN, 2018).

É importante referir que os intervalos terapêuticos são meras recomendações baseadas na resposta clínica de um pequeno grupo de pacientes que administraram o fármaco. Desta forma, haverá indivíduos para os quais são adequadas menores concentrações e outros nas quais experimentam efeitos adversos, mesmo dentro da janela terapêutica referida nos *guidelines*. Por isso, é importante interpretar as concentrações dos fármacos no contexto clínico individual do doente. Para a maioria dos fármacos antimicrobianos, o MTF não é necessário, no entanto, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem fármacos na qual o MTF é relevante, nomeadamente, os antibióticos aminoglicosídeos como a amicacina e gentamicina, e a vancomicina. Assim, a necessidade de medir as concentrações de vancomicina existe, principalmente, para garantir que a CIM seja atingida, como também para evitar toxicidade e monitorar a adesão ao tratamento (MCCUDDEN, 2018).

3.5.2 Monitorização das concentrações séricas

Ainda que a vancomicina seja considerada menos nefrotóxica que os aminoglicosídeos é necessário recorrer-se igualmente à MTF. A MTF é essencial para evitar a toxicidade destes fármacos, pois parece existir uma relação entre as concentrações séricas e a toxicidade/eficácia, especialmente nefrotoxicidade e ototoxicidade irreversível (KANG; LEE, 2009).

Há definitivamente um protocolo para a monitorização em doentes com insuficiência renal para obter o efeito máximo com o mínimo de toxicidade possível. De forma a otimizar a terapêutica seriam necessários resultados das concentrações plasmáticas o mais antecipadamente possível. No entanto, nem todos os laboratórios têm capacidade para dar uma resposta num curto espaço de tempo. Esta constitui uma limitação, uma vez que o tempo de resposta rápido é crucial para que sejam feitas alterações no regime terapêutico antes da administração da próxima dose (HECKLER; HAHN, 2020).

Um critério extremamente importante na colheita das amostras é, estas serem recolhidas no *steady-state*, a menos que o MTF seja utilizado para prever uma dose ou exista a necessidade de prevenir possíveis efeitos tóxicos. As condições do *steady-state*, com níveis plasmáticos estáveis de fármaco, não ocorrem até que pelo menos 4,5 meia vidas de eliminação tenham decorrido após o início da terapêutica ou uma alteração na dose. Não é correto interpretar os níveis plasmáticos após um período mais curto uma vez que o fármaco ainda se encontra em fase de distribuição por todo o organismo. Desta forma, o momento da coleta da amostra é importante, pois a concentração do fármaco sofre oscilações durante o intervalo terapêutico. O momento na qual o intervalo terapêutico é menos variável é no *steady-state* imediatamente antes da administração da próxima dose, momento ideal para a recolha da amostra de forma a analisar a concentração mínima (vale). Do ponto de vista da monitorização em si, todos os agentes antimicrobianos abordados, quando administrados sistemicamente têm uma janela terapêutica estreita. Existe também uma grande variabilidade na relação entre a dose e o nível sérico medido. Nem toda essa variabilidade pode ser explicada por fatores clínicos, como a função renal ou outras alterações fisiológicas (JAGER *et al.*, 2016; KANG; LEE, 2009; TÄNGDÉN *et al.*, 2017).

Como tal, o MTF permite, desta forma, identificar regimes posológicos consistentes com bons resultados e determinar concentrações de exposição a fármacos relacionadas com efeitos adversos de nefrotoxicidade, ototoxicidade e, outros menos comuns, em adultos. Tendo como base os valores de concentração detectados, o volume de distribuição (Vd), a clearance e o tempo de meia vida podem ser calculados para determinar e definir o regime posológico mais adequado para um determinado doente (KANG; LEE, 2009).

3.6 Vancocinemia

A eficácia do tratamento com a vancomicina está diretamente associada a níveis séricos dentro dos valores de referência e seu uso adequado está diretamente ligado a administração ininterrupta do tempo de infusão de uma hora de 1 grama a cada 12 horas. Alguns estudos recomendam manutenção de níveis séricos acima de 10 mg/dL. O monitoramento do nível sérico da vancomicina (vancocinemia) é o método mais eficaz para prevenir toxicidade e realizar manutenção das doses terapêuticas, devendo ser dosada no período do vale, ou seja, uma hora antes da próxima dose do antimicrobiano, uma vez que a concentração neste período é mais acurada para monitorar a eficácia do tratamento. Ressalta-se que não é recomendada dosagem no pico, que corresponde a coleta realizada 1 hora depois do término da infusão (RYBAK *et al.*, 2009a).

É recomendada vancocinemia entre 15-20 µg/mL para obter-se uma concentração adequada afim de garantir a eficácia do tratamento. Portanto, dependendo do resultado encontrado nas dosagens, haverá ou não a necessidade de reajuste de dose administrada. É recomendado aumentar-se a frequência de administração ou dose para valores de referências não alcançados. Em pacientes com insuficiência renal aguda que realizam terapia de substituição renal, o tipo e a frequência de diálise devem ser levados em consideração, uma vez que a depuração se encontra significativamente elevada, e esses pacientes têm diminuição no *clearance* da creatinina, sendo necessário reduzir as doses ou aumentar os intervalos de administração (ALVES *et al.*, 2012; MINNE *et al.*, 2012; YE; TANG; ZHAI, 2013). Uma revisão concluiu que existem poucos estudos de monitoramento da vancomicina em pacientes adultos e, principalmente, estudos de correlação entre concentrações séricas e desfecho clínico, tais como a relação dos níveis séricos acima de 15 mg/L

com o sucesso terapêutico. Em 2013, um grupo chinês publicou uma revisão que avaliou o benefício da monitorização sérica da vancomicina, com taxas significativamente maiores de eficácia clínica e menor de nefrotoxicidade nos pacientes submetidos a tal prática (LEVINE, 2006; LODISE *et al.*, 2014; YE; TANG; ZHAI, 2013). Forstner *et al.* (2013), em análise retrospectiva de pacientes com bacteremia por *Staphylococcus* resistentes à penicilina, demonstraram o nível de vancomicina como fator preditor de mortalidade, sendo que apenas 22,6% dos pacientes atingiram os níveis séricos recomendados da droga. A partir das evidências, o monitoramento da concentração sérica da vancomicina é descrito como a forma mais precisa e prática de garantir a eficácia da droga. Recomenda-se uma monitorização mais frequente em pacientes críticos, principalmente em bacteremias, endocardite, osteomielite, meningite e pneumonia nosocomial por *S. aureus* (FORSTNER *et al.*, 2013; RYBAK *et al.*, 2009a).

Cabe ressaltar que a revisão de consenso da Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde, a Sociedade de Doenças Infecciosas da América e a Sociedade de Farmacêuticos de Doenças Infecciosas, bem como a revisão de consenso da Sociedade Japonesa de Quimioterapia e da Sociedade Japonesa de Monitoramento de Medicamentos Terapêuticos, todas recomendaram monitorar as concentrações séricas de vancomicina para minimizar a nefrotoxicidade e maximizar a eficácia (YE; TANG; ZHAI, 2013).

As diretrizes de 2020 recomendam direcionar uma AUC de vancomicina para a CIM medida por uma proporção de microdiluição em caldo (BMD) (AUC:MIC BMD) de 400-600 para adultos e crianças. Essa faixa estreita equilibra a eficácia com os limites de toxicidade. Os dados apontam para um risco aumentado de nefrotoxicidade em AUCs de vancomicina variando de 563 mg·h/L a 1.300 mg·h/L, mas convergem em torno de 650 mg·h/L. O método preferido para estimar a AUC da vancomicina é usando programas de software Bayesiano com base em uma a duas (preferencialmente duas) concentrações séricas. O software Bayesiano usa dados de pacientes individuais em conjunto com um modelo farmacocinético populacional (PK) (idealmente em uma população de pacientes semelhante) para prever um regime de dose ideal. (RYBAK *et al.*, 2020).

O parâmetro PK/PD geralmente aceito para a eficácia da vancomicina (AUC/MIC BMD \geq 400) baseia-se quase exclusivamente em estudos observacionais

retrospectivos em bacteremia por MRSA, exceto alguns em pneumonia e um em endocardite infecciosa (RYBAK *et al.*, 2020). Faltam estudos sobre osteomielite e meningite. Assim, as diretrizes de 2020 abordam apenas infecções graves causadas por MRSA. Os autores alertaram contra a extrapolação para infecções por *S. aureus* suscetível à metilina (MSSA), *Staphylococcus* coagulase-negativos, *Enterococcus*, *Streptococcus* e outros patógenos. É importante atingir as metas de PK/PD no início da terapia com vancomicina, geralmente antes da cultura e dos resultados da CIM. No entanto, se a vancomicina for continuada em um paciente para uma infecção não por MRSA, essas diretrizes não abordam diretamente seu manejo. A maioria dos pacientes, em última análise, não tem uma infecção por MRSA.

Embora os programas de software Bayesiano permitam uma dosagem precisa e individualizada com apenas uma concentração de vancomicina (possível com um modelo de PK populacional com dados PK ricamente amostrados de uma população semelhante à da sua instituição), os obstáculos à implementação incluem alto custo, treinamento especializado necessário e recursos de informática para integrar software com registros médicos eletrônicos existentes. Muitos hospitais criaram calculadoras de planilha caseiras para calcular os valores de AUC com base em duas concentrações usando a regra do trapézio linear. Ambos os métodos de dosagem são exatos e precisos, com um erro médio de < 2% (NEELY *et al.*, 2014). Esses métodos de dosagem de vancomicina exigirão recursos adicionais para serem implementados no ambiente de antibioticoterapia parenteral em pacientes internados e ambulatoriais.

As diretrizes de 2020 giram em torno dos problemas de dosagem em torno de isolados de MRSA com uma vancomicina MIC BMD = 2 mg/L. Por um lado, eles argumentam que os métodos automatizados de teste de suscetibilidade são imprecisos, mas afirmam que a terapia alternativa deve ser considerada, uma vez que as metas de AUC/MIC podem não ser alcançadas com segurança. Isso entra em conflito com as recomendações das diretrizes de tratamento de MRSA da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de que, para isolados de MRSA suscetíveis, “a resposta clínica do paciente deve determinar o uso contínuo de vancomicina, independente da CIM” (LIU *et al.*, 2011; RYBAK *et al.*, 2020).

3.7 Modelagem farmacocinética populacional

A modelagem populacional é uma ferramenta para identificar e descrever as relações entre as características fisiológicas de um sujeito e a exposição ou resposta observada ao medicamento. A modelagem de farmacocinética populacional (poPPK) não é um conceito novo; foi introduzido pela primeira vez em 1972 por Sheiner *et al.* Ainda que essa abordagem tenha sido inicialmente desenvolvida para lidar com dados esparsos de farmacocinética coletados durante o monitoramento terapêutico de medicamentos, em seguida foi expandido para incluir modelos que ligam a concentração do medicamento à resposta (por exemplo, farmacodinâmica (PD)). Desta forma, logo a modelagem cresceu e se tornou uma ferramenta importante no desenvolvimento de medicamentos (MOULD; UPTON, 2012).

As características individuais dos pacientes, tais como idade, peso corporal, presença de comorbidades e o uso de medicações concomitantes, dentre outras, podem ser responsáveis por alterar a farmacocinética de muitos fármacos. Partindo deste princípio, o conceito de popPK converge para uma abordagem que procura avaliar a extensão da variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos em uma população de pacientes e identificar quais fatores são responsáveis pela mesma, correlacionando-os entre si (CHARLES, 2014).

Modelos poPPK são utilizados para descrever estudos farmacocinéticos nos quais dados individuais de uma população são avaliados simultaneamente utilizando modelos não lineares de efeito misto. Essa abordagem tem como objetivo principal encontrar parâmetros farmacocinéticos e suas fontes de variabilidade em uma determinada população e com isso elucidar o impacto de diversos fatores individuais que usualmente afetam a farmacocinética. Os modelos não lineares referem-se ao fato de que a variável dependente (por exemplo, concentração) é não linearmente relacionada aos parâmetros do modelo e variável(s) independente(s). Os modelos de efeitos mistos referem-se à parametrização: os parâmetros que não variam entre os indivíduos são chamados de “efeitos fixos” e, os parâmetros que variam entre os indivíduos são chamados de “efeitos aleatórios”. Existem cinco aspectos principais no desenvolvimento de um modelo farmacocinético populacional: (1) dados, (2) modelo estrutural, (3) modelo estatístico, (4) modelos covariáveis e (5) software de modelagem. Modelos estruturais descrevem o curso de tempo de concentração típico dentro da população. Os modelos estatísticos levam em conta a variabilidade

“inexplicável” (aleatória) na concentração dentro da população (por exemplo, entre sujeitos, entre ocasiões, residual, etc.). Os modelos de covariáveis explicam a variabilidade prevista pelas características do sujeito (covariáveis). O software de modelagem de efeitos mistos não linear reúne dados e modelos, implementando um método de estimativa para encontrar parâmetros para os modelos estruturais, estatísticos e covariáveis que descrevem os dados (MOULD; UPTON, 2012, 2013).

Quando os dados estão disponíveis em apenas um único local no corpo (por exemplo, plasma venoso), as concentrações geralmente mostram 1, 2 ou 3 fases exponenciais que pode ser representado usando um modelo sistêmico com um, dois ou três compartimentos, respectivamente. *Insights* sobre os números de compartimentos apropriados podem ser obtidos plotando a concentração de log versus tempo. Cada fase linear distinta quando as concentrações log estão diminuindo (ou subindo para o estado estacionário durante uma infusão de taxa constante) geralmente precisará de seu próprio compartimento. No entanto, o curso do tempo de concentração de log pode parecer curvo quando as meias-vidas subjacentes são semelhantes (MOULD; UPTON, 2013).

Os modelos farmacocinéticos compartimentais possibilitam avaliar a duração da ação desde a absorção até a eliminação do fármaco (SPRUILL *et al.*, 2014). Visto que alguns fármacos se distribuem mais rapidamente em um determinado tecido do que em outro, a divisão em compartimentos é feita levando em consideração quais tecidos possuem maior relevância à farmacocinética do fármaco. O clearance de creatinina é um parâmetro de alta relevância empregado em modelos compartimentais para estimar a taxa de filtração glomerular e para o ajuste de doses, este pode ser calculado a partir da concentração sérica de creatinina, utilizando a equação de Cockcroft & Gault, corrigido com um fator de 0,85 para mulheres (COCKCROFT; GAULT, 1976).

3.7.1 Modelo de um Compartimento

O modelo de um compartimento é o mais utilizado na prática clínica, onde todos os órgãos e tecidos do corpo humano fazem parte do mesmo compartimento e a distribuição ocorre instantaneamente para todas as áreas (DIPIRO, 2014). Assume-se que neste modelo, o organismo atua como um único compartimento uniforme e utiliza como parâmetros básicos o volume de distribuição e o clearance, os quais

podem variar de acordo com as características fisiológicas do paciente ou estado de cada doença. Quando a farmacocinética da vancomicina é descrita através de um modelo de um compartimento, não devem ser obtidas amostras para análise durante a fase inicial de distribuição, visto que estes modelos resultam em valores consideravelmente inferiores aos reais (PRYKA *et al.*, 1989; SPRUILL *et al.*, 2014; ZOKUFA *et al.*, 1989).

3.7.2 Modelo de dois Compartimentos

O modelo de dois compartimentos é constituído por um compartimento central, formado por tecidos com alta perfusão sanguínea (cérebro, coração, rins, pulmões, fígado e glândulas endócrinas) e um compartimento periférico, com tecidos menos perfundidos (músculo estriado e tecido adiposo). Tais modelos devem ser aplicados para descrever as alterações nas concentrações de fármacos ao longo do tempo, quando a relação entre o logaritmo natural da concentração de fármaco no plasma e o tempo não é linear.

O modelo farmacocinético de dois compartimentos pode ser aplicado para vancomicina, descrevendo de forma adequada o perfil de concentrações ao longo do tempo. A fase de distribuição (α) ocorre à medida que as concentrações plasmáticas decaem rapidamente, sucedida pela fase de eliminação (β), no qual as concentrações plasmáticas decaem mais lentamente. No modelo de dois compartimentos, as concentrações de vancomicina são dependentes de vários parâmetros, a saber: volume de distribuição do compartimento central (V_c), volume de distribuição do compartimento periférico (V_p), constante de distribuição do fármaco do compartimento central para o periférico (k_{12}), constante de distribuição do fármaco do compartimento periférico para o central (k_{21}) e constante da taxa de eliminação a partir do compartimento central para fora do corpo, o qual é fortemente afetado por situações em que a função renal sofre modificações (ROSENBAUM, 2016; THORSTEINN LOFTSSON).

O modelo de dois compartimentos apresenta vantagens frente ao modelo de um compartimento como, por exemplo, sua maior versatilidade no tempo de coleta para determinar as concentrações e a capacidade de uma descrição mais exata do perfil cinético da vancomicina ao longo do tempo. Entretanto, este modelo apresenta

maior complexidade matemática, o que pode representar uma limitação para sua implementação prática (HURST *et al.*, 1990).

3.8 Dose de precisão baseada em modelo

O objetivo geral da dose de precisão (ou personalização da dose) consiste em diminuir a heterogeneidade da resposta ao medicamento para melhorar a eficácia do tratamento e reduzir as reações adversas ao medicamento e seus custos. Essa meta em nível populacional só pode ser abordada com um paciente de cada vez e com uma visão holística dos fatores que determinam as relações PK/PD. Ferramentas de dosagem de precisão informada por modelo (MIPD) dinâmicas, que acompanham a farmacocinética baseada na fisiologia, que permitem a individualização dos parâmetros do sistema e funcionam com ou sem monitoramento terapêutico do medicamento têm o potencial de atingir esse objetivo (PECK, 2018; TUCKER, 2017).

A MIPD é a biossimulação na área da saúde para prever a dose do medicamento para um determinado paciente com base em suas características individuais com maior probabilidade de melhorar a eficácia e/ou diminuir a toxicidade em comparação com a dosagem tradicional. Há um interesse crescente na medicina clínica em aplicar a MIPD a medicamentos de índice terapêutico estreito, a medicamentos com ampla variabilidade entre pacientes em resposta e à dosagem de pacientes que pertencem a 1 ou mais das “populações especiais”, por exemplo, pediatria, aqueles com comprometimento significativo de órgãos, os idosos frágeis (DARWICH, A. S. *et al.*, 2017; MOULD; DUBINSKY, 2015).

Esses pacientes correm maior risco de danos ao medicamento, portanto, é provável que uma dosagem melhorada beneficie o atendimento ao paciente. Apesar do amplo uso da biossimulação no desenvolvimento de medicamentos, a MIPD é limitada a um número relativamente pequeno de centros acadêmico-hospitalares com forte experiência em farmacologia clínica. Alguns modelos usados no desenvolvimento de medicamentos são simplificados em guia de dosagem tabular (“estática”) para as informações de prescrição (PI). No entanto, na maioria dos casos, as lições aprendidas sobre a dosagem da biossimulação no desenvolvimento de medicamentos permanecem pouco traduzidas para a prática clínica. O uso de modelos completos (“dinâmicos”) permanece restrito àqueles desenvolvidos pós-comercialização, como para a dosagem precisa de antibióticos em pacientes

críticos, MIPD de imunossupressores e quimioterapia em doenças pediátricas graves, e a personalização da dose de fator VIII de coagulação recombinante na hemofilia A (DARWICH, A. *et al.*, 2017; TÄNGDÉN *et al.*, 2017; VINKS; EMOTO; FUKUDA, 2015).

Diante disso, o co-desenvolvimento de ferramentas MIPD complementares durante o desenvolvimento de medicamentos é defendido como uma estratégia-chave para acelerar a implementação clínica do MIPD. Estes podem ser considerados como PI “dinâmicos” ou “iterativos”. Isso é diferente das plataformas comercialmente disponíveis que usam previsão Bayesiana vinculada ao monitoramento de medicamentos terapêuticos para dosagem de precisão informada por modelo com base em modelos PK/PD populacionais publicados academicamente, gerados pós-comercialização, por exemplo, DoseMe, PK-PD Compass e Insight Rx.

A biosimulação está se tornando uma parte essencial do desenvolvimento de medicamentos. Economiza tempo e dinheiro, e é fortemente apoiado por agências reguladoras. O desenvolvimento de medicamentos informado por modelo (MIDD) pode ser usado para responder a perguntas que levam a decisões sobre a escolha de uma nova entidade química, pontos de verificação de aprovação/reprovação, planos pré-clínicos e clínicos, seleção de dose, aplicações regulatórias e estratégia de pós-comercialização. O kit de ferramentas de abordagens quantitativas para MIDD foi descrito anteriormente e inclui modelagem e simulação de PBPK (M&S) (ALLERHEILIGEN, 2014; KIMKO; PINHEIRO, 2015; MILLIGAN *et al.*, 2013). Ao longo da última década, houve um aumento constante de modelos de PBPK para dar suporte a novos pedidos de medicamentos para o FDA dos Estado Unidos, a Agência Europeia de Medicamentos, e a Agência Japonesa de Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos. Diretrizes para modelos PBPK já estão disponíveis para melhorar a qualidade e a consistência dos pedidos de empresas farmacêuticas aos reguladores. Essas diretrizes também estão sendo aplicadas em pesquisas de iniciativa acadêmica. A modelagem com PBPK é normalmente usada para mitigar a necessidade de estudos de interação medicamentosa farmacocinética e estudos farmacocinéticos dedicados em “populações especiais”, como a pediatria (JAMEI, 2016; LUZON *et al.*, 2017; MARSOUSI *et al.*, 2017; SATO *et al.*, 2017).

Uma estratégia de dosagem de precisão pode ser aplicada no desenvolvimento de medicamentos em que as características do medicamento, da doença e do paciente se cruzam para formar um caso de “MIPD de alto impacto”. Um exemplo é

um medicamento com índice terapêutico estreito para tratar uma doença rara com risco de vida. O caso de negócios seria forte. Uma aprovação acelerada de medicamentos pode ser feita por uma agência reguladora. Para evitar custos de duplicação, uma plataforma PBPK universal construída e refinada no estágio pré-competitivo por meio de um consórcio de membros da indústria seria aplicada no estágio competitivo com ativos de empresas farmacêuticas individuais (DARWICH, A. S. *et al.*, 2017; NIGSCH *et al.*, 2009).

Estão previstos dois caminhos principais para o co-desenvolvimento de uma ferramenta complementar do MIPD: adoção antecipada antes do início dos estudos clínicos e adoção tardia após o registro do medicamento. É importante notar que estes são pontos de partida para uma estratégia de dosagem de precisão, mas a construção do modelo pode começar a qualquer momento, com o compromisso de refinamento contínuo do modelo à medida que os programas progridem, mesmo após o registro de medicamentos. A adoção precoce de uma estratégia de dosagem de precisão no desenvolvimento de medicamentos ocorreria da seguinte forma: Um modelo de PBPK pode ser feito antes dos primeiros estudos em humanos com base nas características físico-químicas da droga e nas estimativas iniciais de biodisponibilidade do IVIVE (*In Vitro In Vivo Extrapolation*), volume de distribuição e depuração total em humanos. O modelo pode ser usado para orientar a seleção da dose inicial e os intervalos de dose para os estudos de dose única ascendente e de dose múltipla ascendente. De fato, o PBPK já foi estabelecido como uma abordagem valiosa para orientar a entrada na estratégia humana/nova população-alvo (por exemplo, pediatria). Uma vez que os dados de PK humana estejam disponíveis, a chamada abordagem *top-down* da PK populacional, potencialmente ligada a biomarcadores de efeitos, poderia refinar o modelo PBPK e estimar valores de parâmetros mecanísticos para os quais há incerteza. A combinação das duas abordagens é chamada de “*middle-out*”, e isso é cada vez mais popular no MIDD para gerar modelos PBPK mais precisos. O refinamento contínuo ocorreria à medida que os programas não-clínicos e clínicos progredissem em paralelo. Por exemplo, à medida que mais informações sobre absorção, distribuição, metabolismo e excreção, exposição e relações exposição-resposta são aprendidas, seguindo um paradigma de “prever, aprender, confirmar e aplicar”. O foco inicialmente seria prever a PK, com o potencial de longo prazo de vincular a modelos de farmacologia de sistemas quantitativos (QSP) para a previsão

de dosagem de precisão. O modelo PBPK poderia então ser aplicado na concepção de ensaios clínicos de fase 2 e fase 3, para facilitar a identificação da resposta dose-exposição (um pré-requisito importante para a dosagem de precisão), para selecionar pacientes individuais com maior probabilidade de responder à dose proposta, ou para facilitar a dosagem de precisão em uma população de ensaio heterogênea que é mais representativa do mercado mais amplo. Dessa forma, o PBPK M&S foi recentemente usado para atribuir as doses de larotrectinibe, um inibidor seletivo da TRK quinase, que atingiria exposições sistêmicas em pacientes oncológicos pediátricos semelhantes aos adultos. Os ensaios clínicos randomizados de fase 3 poderiam então ser conduzidos com o novo medicamento e MIPD versus tratamento padrão, em vez de com o novo medicamento e dosagem tradicional versus tratamento padrão. Conceitualmente, um programa clínico virtual operaria um passo à frente dos estudos clínicos reais, possibilitando decisões, com o benefício de fazer uma ferramenta de dosagem para a prática clínica. Assim, o MIPD estaria totalmente inserido na geração das evidências necessárias para o registro de medicamentos (DARWICH, A. S. *et al.*, 2017; LAETSCH *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2018; ROSTAMI-HODJEGAN, 2018; SNOWDEN; VAN DER GRAAF; TINDALL, 2018).

A adoção tardia de uma estratégia de dosagem de precisão no desenvolvimento de medicamentos ocorreria na fase 4, semelhante a um compromisso pós-comercialização. O modelo PBPK pode ser iniciado conforme descrito acima, mas com menos integração no programa clínico, ou pode ser montado do zero após o registro. Neste último caso, a verificação do modelo antes do teste do “mundo real” seria retrospectiva com base no programa clínico completo. Idealmente, a utilidade da ferramenta MIPD para a prática clínica seria então testada em um ensaio clínico prospectivo pós-comercialização que inclui uma ampla gama de desfechos clínicos e econômicos de saúde (MIPD versus dosagem tradicional). Dado que há uma base mecanicista para as previsões, estudos observacionais retrospectivos e análises de dados do mundo real são formas adicionais de avaliar uma ferramenta MIPD. O financiamento desses estudos pode ser compartilhado entre o fabricante e as partes interessadas que provavelmente se beneficiarão mais de custos mais baixos com dosagem aprimorada, como o pagador de um medicamento de alto preço ou um medicamento para tratar uma doença rara, por exemplo, seguradoras de saúde, prestadores de cuidados integrados e governos. Novas estruturas regulatórias para

apoiar esse caminho para os fabricantes seriam necessárias para incentivar estudos de fase 4 testando MIPD versus dosagem tradicional (POLASEK *et al.*, 2019).

4 - MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética do HMAPA. Os autores declaram cumprir os termos das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde - CNS). Não havendo conflito de interesses dos participantes do projeto. Tendo em vista que serão analisadas informações provenientes de prontuário o Termo de Compromisso de Utilização de Prontuários e Base de Dados foi assinado, sendo que o projeto foi previamente autorizado pela comissão de pesquisa da referida instituição (Anexo I).

4.2 Coleta de dados

Os dados relativos as características sociodemográficas dos pacientes (idade, sexo), da doença de base, peso e o nível de creatinina sérica foram coletados e são informados na tabela 1.

4.3 Seleção dos pacientes

Foram selecionados os pacientes adultos internados na unidade de internação clínica do Hospital Militar da Área de Porto Alegre que receberam vancomicina para manejo de infecções entre 2018 e 2020.

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes adultos que receberam vancomicina para tratamento de infecções no período de análise e que tiveram os níveis de vancocinemia avaliados em pelo menos uma ocasião após a administração.

4.3.2 Critérios de exclusão

Pacientes que não tiveram os níveis de vancocinemia avaliados, que não cumpriam o critério de idade e que tiveram o medicamento substituído por outra terapia com antimicrobiano durante o tratamento foram excluídos do estudo.

4.4 Tamanho da amostra

A amostragem do estudo foi realizada por conveniência, incluindo um total de 84 pacientes.

4.5 Administração da vancomicina

O regime de administração da vancomicina no serviço do HMAPA inclui a utilização de regimes de doses de 500, 750 ou 1000 mg, infundidos por 1 ou 2 horas e administrados a cada 12 h, por períodos de 7 a 21 dias.

4.6 Nível sérico de Vancomicina

Foram coletados os níveis séricos de vancomicina em tempos variados de acordo com as necessidades do serviço para realização das análises de farmacocinética populacional, incluindo dados de pico após a 1ª ou 2ª hora após infusão e de vale observados nos pacientes. As amostras foram encaminhadas ao laboratório de análises clínicas do HMAPA onde foram processadas, sendo o método analítico utilizado o ensaio turbidimétrico de imunoinibição.

Os valores considerados adequados de vancocinemia utilizando esse ensaio pelos protocolos do serviço são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2. Níveis de vancocinemia alvo estabelecidos no protocolo do HMAPA.

Tempo de amostragem	Nível sérico (mg/L)
Imediatamente antes da próxima dose	10-20
1 h após infusão (pico)	25-40
2 h após infusão	20-26

4.7 Desenvolvimento do Modelo Farmacocinético Populacional

Para o desenvolvimento do modelo foi utilizado o software Monolix versão 2021 (LIXOFT, Paris, France). A variabilidade interindividual foi considerada utilizando a equação exponencial:

$$P_i = P_{pop} \times \exp(\eta_{i,p})$$

onde P_i representa o parâmetro estimado da distribuição individual de normalidade logarítmica; P_{pop} é o parâmetro típico estimado da população e η_i, p é o

efeito aleatório que representa a diferença individual do valor típico normalmente distribuído com uma média de 0 e variância Ω . Correlações entre efeitos aleatórios foram testados e a variabilidade residual também, por meio de modelos de erro aditivos, proporcionais e combinados.

O efeito das covariáveis idade, peso e creatinina sérica foram investigados após a obtenção de um modelo estrutural e estatístico adequado para descrever os dados. O efeito das covariáveis foram testadas utilizando como critérios o teste de razão de verossimilhanças (LRT – likelihood ratio test) e o teste de Wald ($p < 0.05$).

4.8. Validação do modelo

Neste trabalho a qualidade de ajuste (*goodness of fit*) do modelo foi avaliada através dos gráficos de valores populacionais e individuais previstos *versus* observados e dos gráficos de resíduos.

Na validação interna foi avaliado a capacidade preditiva do modelo (*visual predictive check* - VPC) por meio da simulação de 1000 perfis de concentração-tempo da vancomicina utilizando as estimativas dos parâmetros do modelo final.

O modelo final foi comparado aos modelos estruturais de um e dois compartimentos utilizando o Critério de Informação de Akaike (AIC) (YAMAOKA; NAKAGAWA; UNO, 1978), precisão das estimativas dos parâmetros e melhor ajuste dos dados através da análise dos gráficos de qualidade de ajuste e VPCs.

O teste de razão de verossimilhanças (LRT) incluindo log da verossimilhança, critério de informação de Akaike (AIC) e critério de informação Bayesiano (BIC) serão utilizados para testar diferentes hipóteses relacionadas ao modelo final como: efeito da covariável nos parâmetros farmacocinéticos, modelo de variabilidade residual (aditivo, proporcional ou combinado) e estrutura da matriz de variância para descrever a variabilidade interindividual dos parâmetros (BONATE, 2013).

5 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao total foram selecionados 58 de 84 pacientes que utilizaram vancomicina na unidade de internação do HMPA. Os pacientes que foram excluídos, não tinham dados de tempo ou níveis de concentração necessários para a inclusão na análise. As características dos pacientes são mostradas na tabela abaixo (tabela 1):

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo.

Pacient e ID	Peso (kg)	Creatinina sérica (mg/dL)	Idade (anos)	SEXO	Clearance da creatinina (mL/min)*
1	74	2.7	75	F	21.0
2	74	2.7	75	F	21.0
6	82	0.76	62	M	116.9
7	85	0.57	60	F	140.8
9	91	3.47	26	M	41.5
11	87	0.53	57	F	160.8
12	75	0.46	72	M	154.0
14	59	0.46	74	F	99.9
17	84	1.98	82	M	34.2
18	96	3.92	72	M	23.1
19	70	8.32	73	M	7.8
20	48	0.76	74	M	57.9
21	45	2.9	28	F	20.5
23	55	1.21	76	F	34.3
24	60	0.99	39	F	72.3
25	65	2.15	85	M	23.1
26	82	0.88	25	M	148.8
27	70	2.4	87	M	21.5
28	79	5.21	68	M	15.2
31	70	1.49	67	F	40.5
34	85	0.75	21	M	187.3
37	64	0.79	44	F	91.8
38	58	1.07	59	F	51.8
39	55	4.24	69	F	10.9
40	79	3.91	72	M	19.1
41	64	3.28	74	M	17.9
42	79	1.52	69	M	51.3
43	70	1.69	73	M	38.5
44	69	1.15	70	M	58.3
45	51	0.67	79	F	54.8
46	70	1.27	73	M	51.3
49	98	1.23	25	M	127.3

50	64	0.59	68	F	92.2
52	70	0.9	85	M	59.4
54	50	1.27	81	M	32.3
56	51	0.83	55	F	61.7
57	70	1.98	82	M	28.5
61	85	2.4	74	M	32.5
61	85	3.1	74	M	25.1
62	63	4.4	55	F	14.4
64	48	1.3	48	M	47.2
65	62	0.8	68	F	65.9
66	62	1.5	61	F	38.5
68	70	0.67	63	F	95.0
70	67	0.85	72	F	63.3
71	62	0.71	68	F	74.2
72	75	1.33	48	M	72.1
74	64	2.3	40	F	32.9
75	53	1.02	84	F	34.4
76	65	1.2	82	M	43.6
77	65	1.5	82	M	34.9
78	58	0.8	62	F	66.8
79	67	0.95	67	F	60.8
80	80	3.3	79	F	17.5
81	68	0.8	39	M	119.2
82	91	1.05	28	M	134.8
83	91	1.5	28	M	94.4
84	91	1.15	21	M	130.8

*Determinado através da equação de Cockcroft-Gault

Apenas 7 pacientes apresentaram informações relativas a mais de uma ocasião de uso da vancomicina, o que limitou a análise da variabilidade interocasional.

Considerando que o intuito desse estudo foi determinar os parâmetros farmacocinéticos dessa população, através da análise de dados esparsos, uma análise inicial por *naive-pooled approach* (NPA) foi realizada para estimar os parâmetros populacionais. Nesse tipo de análise, todos os dados são tratados como se fossem de um único paciente, e a definição do modelo estrutural e modelo de erro residual podem ser definidos, assim como os parâmetros populacionais. A limitação dessa análise está associada à incapacidade de distinguir entre a variabilidade interindividual e residual, e todo o componente aleatório do modelo é atribuído a variabilidade residual inexplicável, levando à impossibilidade de atribuição de covariáveis. Nessa etapa, foi selecionado o modelo de um compartimento com eliminação linear para caracterizar a farmacocinética da vancomicina nesses

pacientes adultos. Na sequência, foi realizada uma análise populacional com através de uma estratégia de NLME (*non-linear mixed effect*), na qual os dados dos pacientes foram atribuídos especificamente a cada paciente. A variabilidade interindividual foi atribuída aos parâmetros volume de distribuição e *clearance* e foram testados os modelos de erro constante, proporcional e combinado associados a variabilidade residual relativa. A única covariável que se apresentou significativa foi o *clearance* da creatinina no CL da vancomicina, com uma redução na OFV de -5,26. Os resultados dos parâmetros estimados pelo modelo são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros estimados para o modelo farmacocinético final de vancomicina.

Parâmetros populacionais	Valor	ERS (%)	IIV	ERS (%)
V _{pop} (L)	20,41	13,6	0,65	16,3
CL _{pop} (L/h)	1,01	7,89	0,29	23,5
β CL _{pop}	0,002	63,1		
Variabilidade Residual				
Erro proporcional	0,4	11,3		
Fator de verossimilhança (OFV)				
	783,23			

CL = clearance; V = volume de distribution; IIV = variabilidade interindividual;

Os perfis de concentração *versus* tempo observados para os pacientes são mostrados na Figura 4 e os perfis de ajuste dos dados ao modelo farmacocinético nas figuras 5 e 6.

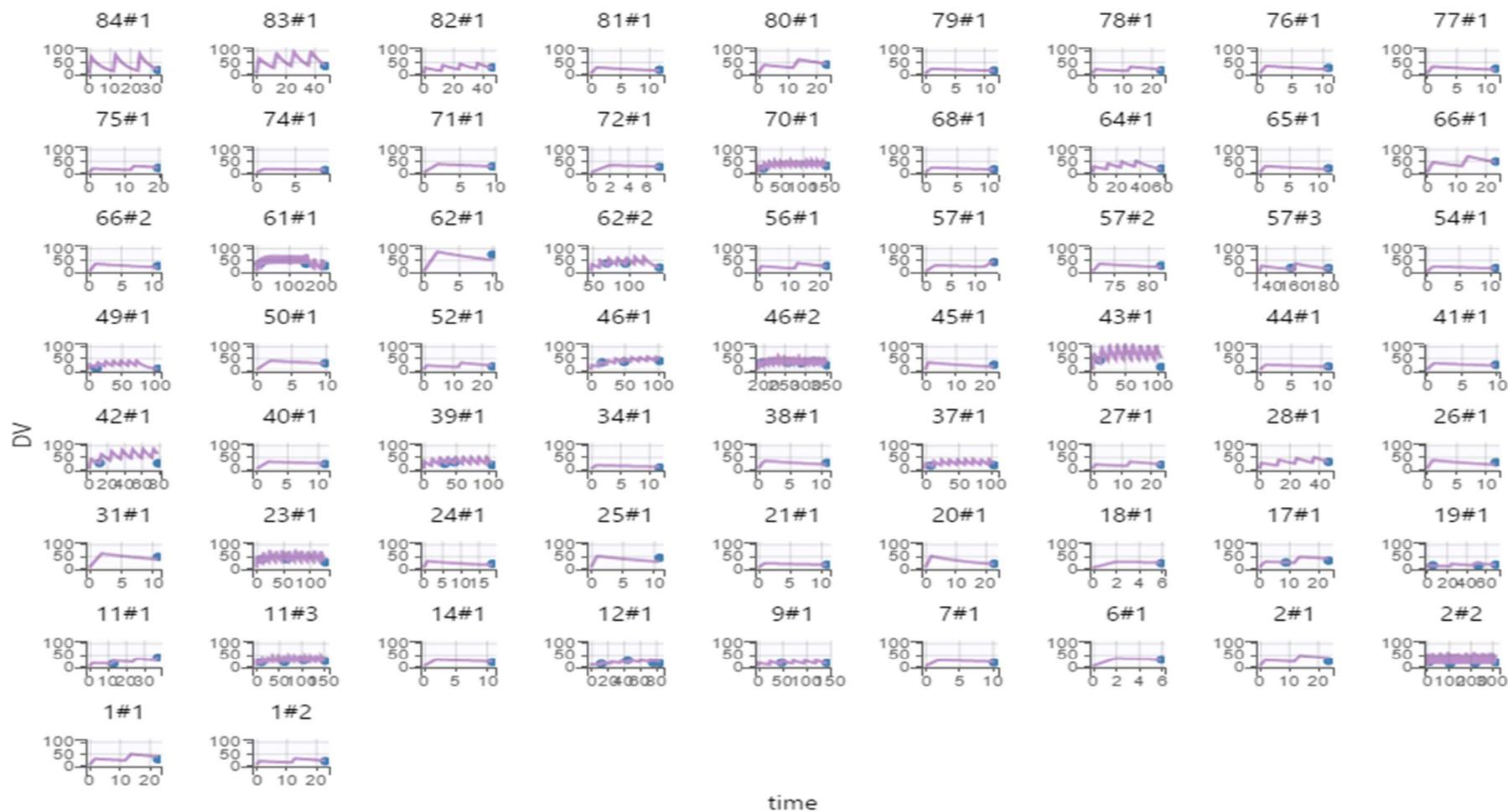


Figura 4. Perfis de concentração (DV) vs tempo obtidos após análise dos níveis de concentração sérica de vancomicina em pacientes adultos internados em unidade hospitalar do Hospital Militar da área de Porto Alegre (HMPA). O número inicial indica o paciente e o número após a hashtag a ocasião da observação.

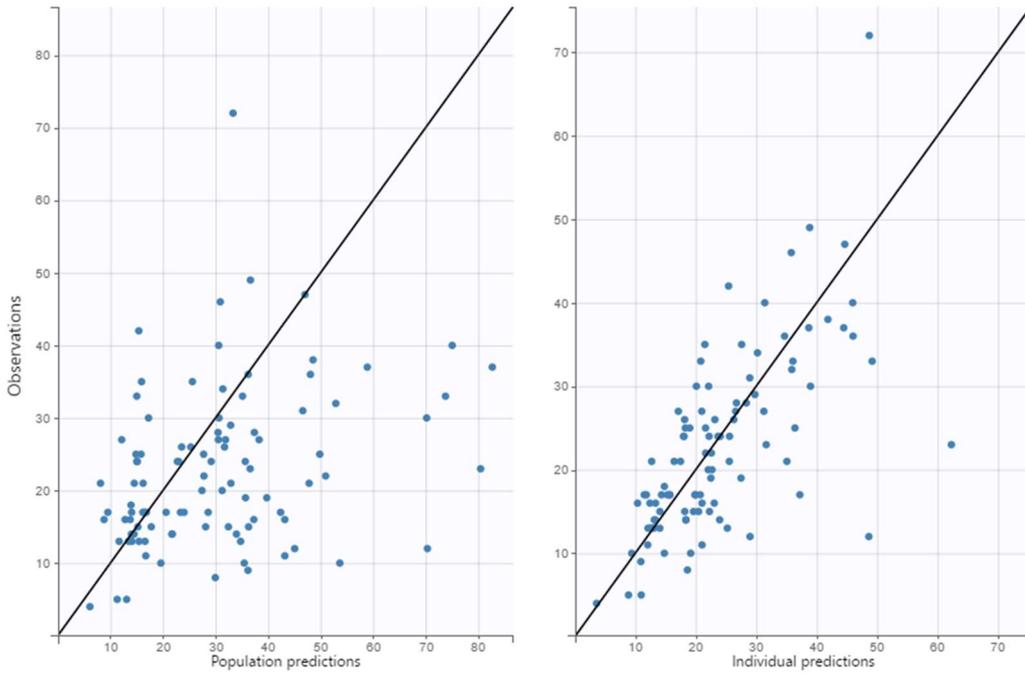


Figura 5. Gráficos de ajuste observados para o modelo final. A esquerda é mostrada a predição das concentrações observadas na população *versus* as concentrações observadas e a direita são mostradas as predições individuais dos valores de concentração *versus* as observações.

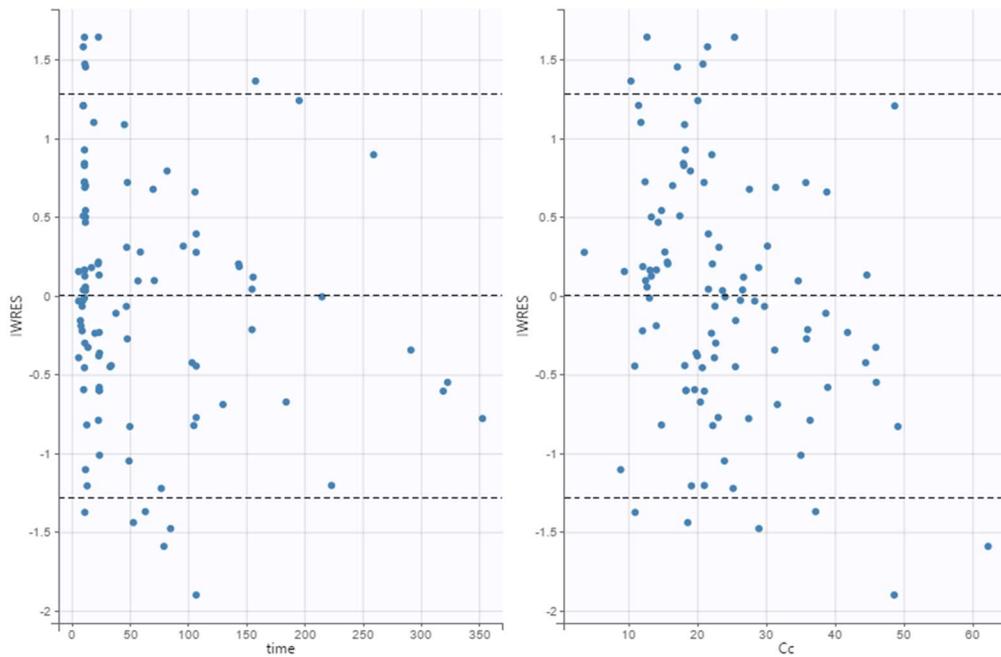


Figura 6. Resíduos individuais ponderados *versus* tempo e *versus* as concentrações (mg/L).

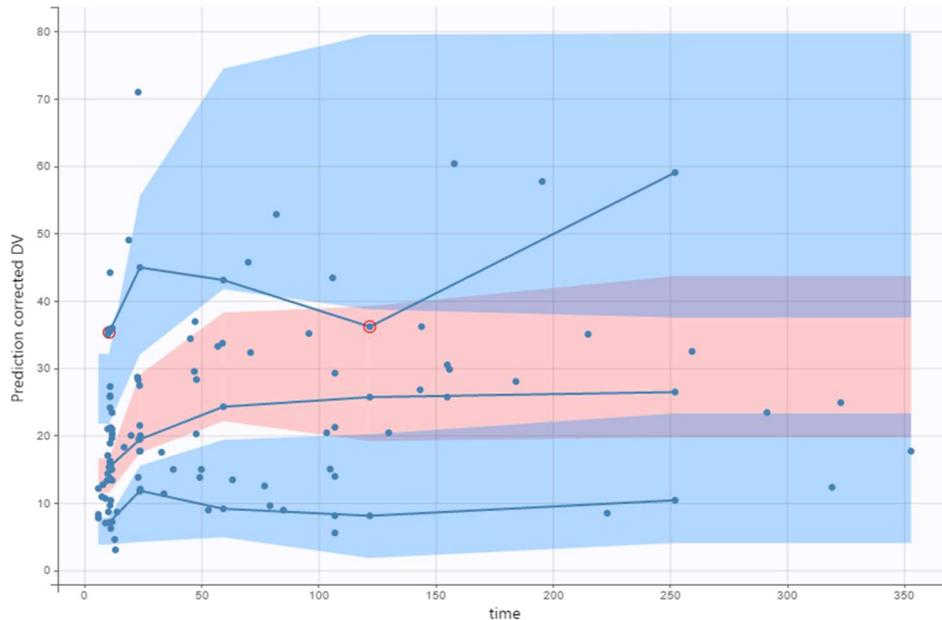


Figura 7. Verificações preditivas visuais (VPC) para os dados de plasma. As linhas sólidas azuis representam a mediana, e os percentis 5° e 95°. Os círculos vermelhos são os valores discrepantes e os círculos azuis são as observações. A área semitransparente azul e a área semitransparente vermelha ao redor das linhas são o intervalo de confiança de 5%, 50% e 95% previsto pelas simulações.

Achados relatam que a farmacocinética da vancomicina demonstrou ser ligeiramente diferente em idosos quando comparada com a população mais jovem e a variabilidade inter-individual dos parâmetros farmacocinéticos parece ser maior na população mais jovem. O peso corporal influencia o Vd da vancomicina ($36,3 \pm 15,2$ L/h) e a CLCr ($2,0 \pm 0,9$ L/h). Em outro estudo realizado na China, com 218 pacientes, foi encontrada uma correlação positiva entre a CLVan e a função renal. A CLCr e a idade foram covariáveis que influenciaram a farmacocinética da vancomicina: a excreção de vancomicina diminuiu com a função renal e com a idade (HECKLER; HAHN, 2020; Ji *et al.*, 2018).

O volume médio de distribuição é significativamente maior em doentes com comorbidades (43 l) quando comparado com doentes normais (28,9 l), e também aparece largamente aumentado em doentes com insuficiência renal terminal (0,9 l/kg). Por outro lado, o volume de distribuição também é maior em pacientes idosos, possivelmente devido a alterações na circulação periférica e na ligação às proteínas plasmáticas dependentes da idade (CUNHA *et al.*, 1981; CUTLER *et al.*, 1984; TAN *et al.*, 1990). A farmacocinética da vancomicina tem sido largamente estudada nestes

pacientes. Dos vários ensaios, chegou-se à conclusão de que os pacientes idosos apresentam um *clearance* total e renal da vancomicina diminuída, quando comparada com pacientes mais jovens (idade média 23 anos). Por outro lado, os pacientes geriátricos exibem uma maior semi-vida de eliminação e um maior volume aparente de distribuição em estado estacionário (ALVES *et al.*, 2012).

O elevado número de pacientes (32) com TFG acima de 60ml/min/1,73m encontrado neste estudo é um dado preocupante, porém com o monitoramento terapêutico este quadro pode ser revertido ou tratado pela equipe especializada. Estes valores são possíveis indicadores de desenvolvimento de uma nova LRA, dada a história clínica do doente. As LRAs recorrentes, pequenas perdas da função renal e de forma aguda, podem contribuir para o desenvolvimento futuro de insuficiência renal crônica. Dada a idade dos pacientes analisados, este é por si só um fator de risco agravante para o desenvolvimento de reações adversas, nomeadamente, nefrotoxicidade (DOOGUE; POLASEK, 2011).

Muitas vezes, algumas variáveis clínicas não são consideradas no processo de prescrição de novos fármacos, particularmente, neste caso dos antibióticos. A identificação de pacientes com múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento potencial de nefrotoxicidade e a determinação da duração da terapia auxiliarão também no uso apropriado desses antimicrobianos potentes. Assim, a função renal é uma variável fisiológica importante que afeta previsivelmente a farmacocinética e, portanto, a eficácia clínica de alguns medicamentos. Para a definição da terapêutica e respetiva posologia a aplicar num paciente com função renal diminuída, as características fisiopatológicas do doente e dos fármacos devem ser notavelmente consideradas.

De uma forma geral, a monitorização da função renal foi importante, uma vez que em todos os casos abordados existem fatores que podem condicioná-la determinadamente. O MTF nestes casos, foi essencial de forma a não comprometer estados fisiológicos que por si só, já eram complexos e que, um evoluir destes estados fisiológicos poderia limitar muito mais a função renal.

Embora a farmacocinética da vancomicina seja descrita na literatura através de modelos multicompartimentais (Matzke *et al.* 1984; Rodvold *et al.*, 1988; Rotschafer *et al.*, 1982), em estudos com dados dispersos e de abordagem populacional como o aqui proposto, o modelo de um compartimento também foi utilizado (Heffernan, 2019),

em especial porque a farmacocinética da vancomicina apresenta uma rápida fase α de distribuição, aproximadamente de 30 min a 1 h e uma fase β de eliminação de 6–12 h. Quando utilizados dados reais de vale para avaliar esses parâmetros, a densidade de informações do início da curva é baixa e fica mais difícil caracterizar a fase de distribuição. Em um estudo recente, incluindo pacientes adultos com sepse e choque séptico no estado do Paraná, um modelo populacional foi desenvolvido para caracterizar a farmacocinética da vancomicina dessa população através do modelo estrutural de um compartimento foi utilizado. Nesse estudo a faixa etária em que houve maior prescrição de dosagem desse antimicrobiano foi acima de 70 anos (44,8%). Na pesquisa realizada por Alves *et al.* (2012) com 38 pacientes que foram submetidos ao monitoramento de vancomicina, a faixa etária predominante foi constituída por pacientes com idade superior a 60 anos (31,6%), o que corroborou com a idade deste estudo. Essa maior dosagem de vancocinemia em pacientes idosos pode ser atribuída ao fato que eles apresentam uma diminuição de *clearance* total e renal da vancomicina, quando comparado com pacientes mais jovens. Por outro lado, eles exibem uma maior meia vida de eliminação e um maior volume aparente de distribuição em estado estacionário, justificando a realização do monitoramento nessa faixa etária (PENZAK *et al.*, 1998). Em relação ao sexo, essa pesquisa demonstra uma discreta prevalência em pacientes do sexo masculino, constituindo-se por 55,2%. Importante mencionar que houve certa concordância com os estudos em que predominaram os pacientes do sexo masculino, perfazendo um total de 68,4% dos pesquisados (ALVES *et al.*, 2012). As doses de vancomicina administradas por via endovenosa, variaram entre 500 mg e 1 grama, em intervalo de 12 em 12 horas ou a cada 24 horas. Embora genericamente as Sociedade de Infectologia recomendem uma dosagem baseada no peso para pacientes adultos ao redor de 15 mg/kg a cada 12 horas e 40 mg/kg/dia a cada 6 horas, a prática adotada por muitos “clínicos” é usar a dose “padrão” de 1 grama de 12/12 horas (RYBAK *et al.*, 2009).

Enquanto a pesquisa de Alves *et al.* (2012), apresentou 22 (57,8%) resultados superiores aos da faixa de referência do vale e 8 (21,1%) adequados. Um estudo realizado com queimados analisou 9 pacientes, sendo que apenas um (11,1%) atingiu a concentração no vale de 5,4 mg/L, utilizando a faixa de referência de 5 a 10 mg/L. Portanto 67% dos pacientes apresentaram valores inferiores de 5 mg/L (BERTOLUCI, 2007). Diretrizes atuais recomendam a monitorização das concentrações de

vancomicina, para promover a efetividade e reduzir a toxicidade associada a esse antibiótico. Em nosso estudo, todos os pacientes que fizeram uso de vancomicina foram solicitados o doseamento dos níveis séricos de vancomicina. Os valores do primeiro nível sérico mostraram-se na maioria (58,6%) fora do intervalo terapêutico recomendado no protocolo institucional. Níveis < 10mcg/dL foram encontrados em 2 (3,4%) dos pacientes e 32 (55,2%) apresentaram níveis \geq a 20 mcg/dL. A MTF para a vancomicina, observando os critérios de variabilidade inter e intra-paciente, valores de C_{min}, relação AUC/MIC, aumenta a efetividade da terapia com esse antimicrobiano diminuindo os custos de hospitalização, evitando riscos de toxicidade e efeitos adversos (HECKLER; HAHN, 2020).

Alguns fatores predisponentes podem aumentar o risco de nefrotoxicidade associada ao uso de vancomicina, como pacientes idosos, maior duração de terapia e/ ou terapia com agentes nefrotóxicos concomitantes, elevado nível sérico de vancomicina, pacientes criticamente doentes ou que já tem uma função renal comprometida prévia. No presente estudo a nefrotoxicidade foi detectada em 10 (17,24%) dos pacientes, semelhante aos encontrados em outros estudos. É importante observar que além do dano renal prévio, o perfil dos pacientes da presente pesquisa era, em sua maioria, de idosos e doentes críticos. Essa reação adversa pode ser evitada ou controlada se as doses forem satisfatoriamente preditas e os níveis séricos estiverem dentro dos limites propostos pelas diretrizes (HECKLER; HAHN, 2020; RYBAK *et al.*, 2009).

Analisando a situação clínica dos doentes no início do tratamento com vancomicina, foi possível verificar que o subgrupo dos idosos e adultos apresentam, com maior frequência comorbidades e internamento em unidades de cuidados intensivos, o que é aceitável pois as doenças crônicas são muito mais comuns neste grupo etário e conseqüentemente situações clínicas mais graves com necessidade de tratamento mais intensivo. As mudanças fisiológicas inerentes ao envelhecimento podem potencializar a gravidade do estado de saúde e predispor essa população aos cuidados intensivos e à necessidade de ajuste posológico individualizado quando tratados com vancomicina (FUSCO *et al.*, 2016; GUAY *et al.*, 1993). Acresce que doentes críticos podem apresentar volumes de distribuição elevados e alterações na eliminação dos fármacos (BAKKE *et al.*, 2017; JEURISSEN; SLUYTS; RUTSAERT, 2011), representando desafios significativos para o uso de vancomicina, como

apontado no estudo de Hirai e colaboradores (HIRAI *et al.*, 2016). A hipertensão arterial e diabetes mellitus foram mais frequentes na população adulta e idosa, o que é compreensível por ser mais provável a existência de doenças crônicas em indivíduos mais velhos. Estudos com vancomicina em doentes na idade adulta e idosos reportam a presença de comorbidades nessa população sendo a hipertensão arterial e a diabetes mellitus as causas mais prevalentes. A presença de hipertensão arterial e diabetes mellitus podem ser fatores de risco para a nefrotoxicidade e requerem maior monitorização do processo terapêutico quando se usam agentes potencialmente nefrotóxicos, como a vancomicina (CARDILE *et al.*, 2015; ISLAHUDIN; ONG, 2014).

A vancomicina é um antibiótico administrado por via intravenosa, possui volume de distribuição de ~0,4 L/Kg e meia-vida de aproximadamente 6 horas. Atingir níveis terapêuticos em pacientes com disfunção renal torna-se mais difícil uma vez que, a filtração glomerular é responsável pela excreção de 80% a 90% da vancomicina sérica. Na insuficiência renal avançada, a meia-vida da vancomicina pode passar de 150-250 horas, o que causa aumento na concentração sérica da droga e consequente risco de toxicidade (ALVES *et al.*, 2012; RYBAK *et al.*, 2009). Em paciente com sobrepeso, o Vd do fármaco também é diferente devido ao excesso de tecido adiposo e proteínas de ligação. O Vd está relacionado com a dose inicial necessária administrada para alcançar o índice terapêutico e com a dose de manutenção para manter a concentração ideal no soro do paciente. Como estes pacientes têm um maior número de proteínas de ligação é necessária dose mais elevada para se ter a concentração desejada no soro, mas são necessários a realização de mais estudos para se compreender melhor as mudanças fisiológicas que ocorrem nesses pacientes (GRACE, 2012).

Blouin e colaboradores (1982) estudaram a diferença farmacocinética de pacientes normais e com obesidade. O tempo de meia vida e o Vd foram significativamente diferentes entre os grupos. Os valores respectivos foram 4,8 horas e 0,39 L.Kg⁻¹ em pacientes normais e de 3,2 horas e 0,26 L.Kg⁻¹ em pacientes obesos. Com isso, orienta-se fazer o uso de doses mais elevadas em pacientes com obesidade mórbida para se alcançar o índice terapêutico. Para não sobrecarregar o paciente, as doses de manutenção podem ser feitas com mais frequência. Não há acúmulo

excessivo de fármaco, pois a meia vida deste é menor. Dados semelhantes encontramos no estudo, onde o V_d encontrado foi de 20L.

6 CONCLUSÕES

Os resultados deste trabalho, apesar das limitações associadas ao tamanho amostral, corroboram a necessidade do desenvolvimento de modelos popPK para a vancomicina, uma vez que os modelos descritos na literatura não relatam parâmetros farmacocinéticos semelhantes aos obtidos neste trabalho, especialmente volume de distribuição.

Como perspectiva, acreditamos que estudos prospectivos devam ser realizados para demonstrar a relevância e o refinamento das metodologias de TDM para os pacientes. O uso de metodologias de ajuste de dose baseadas em modelos de farmacocinéticos parece reunir consenso científico sobre o seu valor. No entanto, consideramos importante desenvolver modelos mais consensuais para serem usados. A melhor prática seria inicialmente utilizar modelos já publicados, já validados externamente, em contextos clínicos e, subsequentemente, desenvolver um modelo farmacocinético da subpopulação onde a metodologia irá ser aplicada. Este trabalho veio reunir as evidências mais robustas produzidas em vários trabalhos e acreditamos que seja uma boa base para orientar a prática clínica do TDM da vancomicina e o futuro da investigação nesta área.

A elaboração de um protocolo de monitorização terapêutica para a vancomicina em adultos pode orientar o uso racional e seguro desse antibiótico nesta instituição. Desta forma, se fazem necessárias ações que fortaleçam a educação continuada à equipe de saúde para o fortalecimento da adesão integral aos protocolos de MTF de vancomicina.

Em conclusão, o presente estudo revela desafios significativos na utilização da vancomicina em uma população de pacientes. Concentrações séricas mínimas subterapêuticas representa uma ameaça imediata para os pacientes de falha terapêutica e aumenta o risco de desenvolver bactérias com suscetibilidade reduzida aos antibióticos. Pacientes com depuração renal aumentada, como pacientes com trauma, precisam particularmente de monitoramento rigoroso para atingir as concentrações adequadas de vancomicina.

Os modelos de farmacocinética da população são amplamente utilizados na prática clínica para otimizar a dose de antibióticos. No entanto, é necessários mais clareza sobre os valores alvo de PK/PD, mais estudos de avaliação clínica de

dosagem e diferentes doses baseadas em modelo e mais estudos de resultados clínicos de TDM .

7 REFERÊNCIAS

- ALLERHEILIGEN, S. R. B. Impact of modeling and simulation: myth or fact?. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 96, n. 4, p. 413–415, 2014.
- ALVES, M. L. P. *et al.* **Therapeutic monitoring of vancomycin** - doi 10.4025/actascihealthsci.v34i2.10617. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 199–204, 2012.
- AVENT, M. L. *et al.* Vancomycin therapeutics and monitoring: a contemporary approach. **Internal Medicine Journal**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 110–119, 2013.
- BAILEY, E. M.; RYBAK, M. J.; KAATZ, G. W. Comparative effect of protein binding on the killing activities of teicoplanin and vancomycin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 1089–1092, 1991.
- BAKKE, V. *et al.* Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, [s. l.], v. 61, n. 6, p. 627–635, 2017.
- BERINGER, P. **Winter's Basic Clinical Pharmacokinetics**. 6th ed. edição. Philadelphia: LWW, 2017.
- BERTHOIN, K. *et al.* Correlation between free and total vancomycin serum concentrations in patients treated for Gram-positive infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 555–560, 2009.
- BERTOLUCI, D. F. de F. **Uso da vancomicina nas infecções por "Staphylococcus aureus" e epidermides em pacientes queimados: monitoramento das concentrações plasmáticas após infusão intermitente**. 2007. Mestrado em Produção e Controle Farmacêuticos - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-13092007-100702/>. Acesso em: 28 mar. 2022.
- BIRKETT, D. J. Therapeutic drug monitoring. **Australian Prescriber**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 9–11, 1997.
- BONATE, P. L. A brief introduction to Monte Carlo simulation. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 15–22, 2001.
- BOSSO, J. A. *et al.* Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 55, n. 12, p. 5475–5479, 2011.
- BRUNIERA, F. R. *et al.* The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 4, p. 694–700, 2015.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**, [s. l.], p. 2079–2079, 2012.
- CARDILE, A. P. *et al.* Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. **SpringerPlus**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 364, 2015.
- CHARLES, B. Population pharmacokinetics: an overview. [s. l.], Disponível em: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/population-pharmacokinetics-an-overview>. Acesso em: 11 mar. 2022.
- CHEN, W. *et al.* Bayesian Estimation via Sequential Monte Carlo Sampling: Unconstrained Nonlinear Dynamic Systems. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, [s. l.], v. 43, n. 14, p. 4012–4025, 2004.

COCKCROFT, D. W.; GAULT, H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. **Nephron**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 31–41, 1976.

CRAIG, W. A. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. **Infectious Disease Clinics of North America**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 479–501, 2003.

CUTLER, N. R. *et al.* Vancomycin disposition: the importance of age. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 803–810, 1984.

DARWICH, A. *et al.* Role of pharmacokinetic modeling and simulation in precision dosing of anticancer drugs. **Translational Cancer Research**, [s. l.], 2017. Disponível em: [https://www.research.manchester.ac.uk/portal/en/publications/role-of-pharmacokinetic-modeling-and-simulation-in-precision-dosing-of-anticancer-drugs\(3540d10e-0647-4630-adfd-1a5b2af0ab94\).html](https://www.research.manchester.ac.uk/portal/en/publications/role-of-pharmacokinetic-modeling-and-simulation-in-precision-dosing-of-anticancer-drugs(3540d10e-0647-4630-adfd-1a5b2af0ab94).html). Acesso em: 22 fev. 2022.

DARWICH, A. S. *et al.* Why has model-informed precision dosing not yet become common clinical reality? lessons from the past and a roadmap for the future. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 101, n. 5, p. 646–656, 2017.

DAVIES, S. W. *et al.* Vancomycin and nephrotoxicity: just another myth?. **The Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, [s. l.], v. 75, n. 5, p. 830–835, 2013.

DJ, T. *et al.* Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. **Therapeutic Drug Monitoring**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 10–17, 2005.

DRUSANO, G. L. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of “bug and drug”. **Nature Reviews. Microbiology**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 289–300, 2004.

DYKHUIZEN, R. S. *et al.* Protein binding and serum bactericidal activities of vancomycin and teicoplanin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 39, n. 8, p. 1842–1847, 1995.

ELLIGSEN, M. *et al.* Optimizing initial vancomycin dosing in burn patients. **Burns**, [s. l.], v. 37, n. 3, p. 406–414, 2011.

ELYASI, S. *et al.* Prevention of vancomycin induced nephrotoxicity: a review of preclinical data. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 69, n. 4, p. 747–754, 2013.

EPPENGA, W. L. *et al.* Drug therapy management in patients with renal impairment: how to use creatinine-based formulas in clinical practice. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 72, n. 12, p. 1433–1439, 2016.

FORSTNER, C. *et al.* Predictors of clinical and microbiological treatment failure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: a retrospective cohort study in a region with low MRSA prevalence. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 7, p. E291-297, 2013.

FUSCO, S. *et al.* Medication-Induced Nephrotoxicity in Older Patients. **Current Drug Metabolism**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 608–625, 2016.

GHICULESCU, R. A. Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. [s. l.], n. 31, p. 42–44, 2008.

GRACE, E. Optimizing Vancomycin Dosing in Obese and Morbidly Obese Patients with MRSA Infections. **Advances in Pharmacoeconomics & Drug Safety**, [s. l.], v. 01, n. S1, 2012. Disponível em: <https://www.omicsonline.org/open-access/optimizing-vancomycin-dosing-in-obese-and-morbidly-obese-patients-with-mrsa-infections-2167-1052-S1-003.php?aid=9370>. Acesso em: 30 mar. 2022.

GUAY, D. R. P. *et al.* Comparison of Vancomycin Pharmacokinetics in Hospitalized Elderly and Young Patients Using a Bayesian Forecaster. **The Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 33, n. 10, p. 918–922, 1993.

HALL, R. G. *et al.* Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and nephrotoxicity rates in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective cohort study. **BMC pharmacology & toxicology**, [s. l.], v. 14, p. 12, 2013.

HANRAHAN, T. P. *et al.* Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis*. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 42, n. 12, p. 2527–2536, 2014.

HECKLER, A. M.; HAHN, S. R. Implementation of a vancomycin therapeutic monitoring protocol in adults. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, [s. l.], v. 10, n. 3, 2020. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/14582>. Acesso em: 12 fev. 2022.

HENRICKS, J. N.; SCHUMACHER, G. E. Using pharmacokinetics in drug therapy. VIII: Pharmacokinetic evaluation of antibiotic dosage regimens. **American Journal of Hospital Pharmacy**, [s. l.], v. 37, n. 10, p. 1356–1366, 1980.

HIDAYAT, L. K. *et al.* High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. **Archives of Internal Medicine**, [s. l.], v. 166, n. 19, p. 2138–2144, 2006.

HIRAI, K. *et al.* Augmented Renal Clearance in Pediatric Patients With Febrile Neutropenia Associated With Vancomycin Clearance. **Therapeutic Drug Monitoring**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 393–397, 2016.

HOLMES, N. E. *et al.* Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 57, n. 4, p. 1654–1663, 2013.

HURST, A. *et al.* Application of a Bayesian method to monitor and adjust vancomycin dosage regimens. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 1165–1171, 1990.

ISLAHUDIN, F.; ONG, H.-Y. Appropriate vancomycin use in a Malaysian tertiary hospital based on current HICPAC recommendations. **Journal of Infection in Developing Countries**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. 1267–1271, 2014.

JAGER, N. G. L. *et al.* Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 961–979, 2016.

JAMEI, M. Recent Advances in Development and Application of Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Models: a Transition from Academic Curiosity to Regulatory Acceptance. **Current Pharmacology Reports**, [s. l.], v. 2, p. 161–169, 2016.

JEFFRES, M. N. *et al.* A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. **Clinical Therapeutics**, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 1107–1115, 2007.

JEURISSEN, A.; SLUYTS, I.; RUTSAERT, R. A higher dose of vancomycin in continuous infusion is needed in critically ill patients. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 75–77, 2011.

KANG, J.-S.; LEE, M.-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. **The Korean Journal of Internal Medicine**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 1–10, 2009.

KIMKO, H.; PINHEIRO, J. Model-based clinical drug development in the past, present and future: a commentary. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 79, n. 1, p. 108–116, 2015.

KROGSTAD, D. J.; MOELLERING, R. C.; GREENBLATT, D. J. Single-dose kinetics of intravenous vancomycin. **Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 197–201, 1980.

KULLAR, R. *et al.* Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 52, n. 8, 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**, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 441–448, 2011b.

LAETSCH, T. W. *et al.* Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. **The Lancet. Oncology**, [s. l.], v. 19, n. 5, p. 705–714, 2018.

LEVINE, D. P. Vancomycin: A History. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 42, n. Supplement_1, p. S5–S12, 2006.

LI, M. *et al.* Predictive Performance of Physiologically Based Pharmacokinetic Models for the Effect of Food on Oral Drug Absorption: Current Status. **CPT: pharmacometrics & systems pharmacology**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 82–89, 2018.

LIU, C. *et al.* Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 52, n. 3, p. e18–e55, 2011.

LODISE, T. P. *et al.* Vancomycin exposure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: how much is enough?. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 59, n. 5, p. 666–675, 2014.

LOFTSSON, T. **Essential Pharmacokinetics: A Primer for Pharmaceutical Scientists**. [S. l.]: Academic Press, 2015.

LOWY, F. D. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 111, n. 9, p. 1265–1273, 2003.

LUZON, E. *et al.* Physiologically based pharmacokinetic modeling in regulatory decision-making at the European Medicines Agency. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], v. 102, n. 1, p. 98–105, 2017.

MARSOUSI, N. *et al.* Usefulness of PBPK Modeling in Incorporation of Clinical Conditions in Personalized Medicine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 106, n. 9, p. 2380–2391, 2017.

MATZKE, G. R.; ZHANEL, G. G.; GUAY, D. R. P. Clinical Pharmacokinetics of Vancomycin. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 257–282, 1986.

MCCUDDEN, C. R. Quality, origins and limitations of common therapeutic drug reference intervals. **Diagnosis (Berlin, Germany)**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 47–61, 2018.

MEHTA, R. L. *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical Care (London, England)**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. R31, 2007.

MILLIGAN, P. A. *et al.* Model-based drug development: a rational approach to efficiently accelerate drug development. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 93, n. 6, p. 502–514, 2013.

MINNE, L. *et al.* Five years of therapeutic drug monitoring in the intensive care did not change vancomycin prescription behaviour: perceived needs for decision support. **Minerva Anestesiologica**, [s. l.], v. 78, n. 6, p. 684–692, 2012.

MOISE-BRODER, P. A. *et al.* Pharmacodynamics of Vancomycin and Other Antimicrobials in Patients with Staphylococcus aureus Lower Respiratory Tract Infections. **Clinical Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 43, n. 13, p. 925–942, 2004.

MOULD, D. R.; DUBINSKY, M. C. Dashboard systems: Pharmacokinetic/pharmacodynamic mediated dose optimization for monoclonal antibodies. **Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 55 Suppl 3, p. S51-59, 2015.

MOULD, D. R.; UPTON, R. N. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development. **CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, [s. l.], v. 1, n. 9, p. e6, 2012.

MOULD, D. R.; UPTON, R. N. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. **CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. e38, 2013.

MULUBWA, M. *et al.* Assessment of Vancomycin Pharmacokinetics and Dose Regimen Optimisation in Preterm Neonates. **Drugs in R&D**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 105–113, 2020.

NEELY, M. N. *et al.* Are Vancomycin Trough Concentrations Adequate for Optimal Dosing?. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 309–316, 2014.

NIGSCH, F. *et al.* Computational toxicology: an overview of the sources of data and of modelling methods. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 1–14, 2009.

PANNU, N.; NADIM, M. K. An overview of drug-induced acute kidney injury. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 36, n. 4 Suppl, p. S216-223, 2008.

PANWAR, B. *et al.* Risk of vancomycin-induced nephrotoxicity in the population with chronic kidney disease. **The American Journal of the Medical Sciences**, [s. l.], v. 345, n. 5, p. 396–399, 2013.

PECK, R. W. Precision Medicine Is Not Just Genomics: The Right Dose for Every Patient. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, [s. l.], v. 58, p. 105–122, 2018.

PENZAK, S. R. *et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in a Morbidly Obese Patient. **Therapeutic Drug Monitoring**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 261–265, 1998.

POLASEK, T. M. *et al.* Toward Dynamic Prescribing Information: Codevelopment of Companion Model-Informed Precision Dosing Tools in Drug Development. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, [s. l.], v. 8, n. 4, p. 418–425, 2019.

PRITCHARD, L. *et al.* Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. **The American Journal of Medicine**, [s. l.], v. 123, n. 12, p. 1143–1149, 2010.

PRYKA, R. D. *et al.* Individualizing vancomycin dosage regimens: one- versus two-compartment Bayesian models. **Therapeutic Drug Monitoring**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 450–454, 1989.

PUBCHEM. **Vancomycin**. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14969>. Acesso em: 10 fev. 2022.

REGINA, M.; STERZA, R.; SILVA, D. VANCOMICINA - UM ANTIMICROBIANO DE IMPORTÂNCIA NOSOCOMIAL. [s. l.], p. 5, 2017.

REVILLA, N. *et al.* Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 70, n. 2, p. 201–212, 2010.

ROBERTS, J. A.; KIRKPATRICK, C. M. J.; LIPMAN, J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 66, n. 2, p. 227–231, 2011.

RODVOLD, K. A. *et al.* Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 32, n. 6, p. 848–852, 1988.

ROSENBAUM, S. E. **Basic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: An Integrated Textbook and Computer Simulations**. [S. l.]: John Wiley & Sons, 2016.

ROSINI, J. M. *et al.* A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. **The Annals of Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 6–13, 2015.

ROSTAMI-HODJEGAN, A. Reverse Translation in PBPK and QSP: Going Backwards in Order to Go Forward With Confidence. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 103, n. 2, p. 224–232, 2018.

RUEF, C. Epidemiology and clinical impact of glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. **Infection**, [s. l.], v. 32, n. 6, p. 315–327, 2004.

RYBAK, M. J. *et al.* Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 679–687, 1990.

RYBAK, M. J. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. **The American Journal of Medicine**, [s. l.], v. 119, n. 6 Suppl 1, p. S37-44; discussion S62-70, 2006a.

RYBAK, M. J. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 42, n. Supplement_1, p. S35–S39, 2006b.

RYBAK, M. J. *et al.* 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. **American Journal of Health-System Pharmacy**, [s. l.], v. 77, n. 11, p. 835–864, 2020.

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. **American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 82–98, 2009a.

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. **American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 82–98, 2009b.

SATO, M. *et al.* Quantitative Modeling and Simulation in PMDA: A Japanese Regulatory Perspective. **CPT: pharmacometrics & systems pharmacology**, [s. l.], v. 6, n. 7, p. 413–415, 2017.

SHENFIELD, G. M. Therapeutic drug monitoring beyond 2000. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 52 Suppl 1, p. 3S-4S, 2001.

SHIPKOVA, M.; CHRISTIANS, U. Improving Therapeutic Decisions: Pharmacodynamic Monitoring as an Integral Part of Therapeutic Drug Monitoring. **Therapeutic Drug Monitoring**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 111–114, 2019.

SNOWDEN, T. J.; VAN DER GRAAF, P. H.; TINDALL, M. J. Model reduction in mathematical pharmacology : Integration, reduction and linking of PBPK and systems biology models. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 537–555, 2018.

SPRUILL, W. J. *et al.* **Concepts in clinical pharmacokinetics**. Sixth edition. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, 2014.

SUZUKI, Y. *et al.* Is Peak Concentration Needed in Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin? A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis in Patients with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Pneumonia. **Chemotherapy**, [s. l.], v. 58, n. 4, p. 308–312, 2012.

TÄNGDÉN, T. *et al.* The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 43, n. 7, p. 1021–1032, 2017.

TANGE, S. M.; GREY, V. L.; SENÉCAL, P. E. Therapeutic drug monitoring in pediatrics: a need for improvement. **Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 200–214, 1994.

TENG, C. B. *et al.* Continuation of high-dose vancomycin despite nephrotoxicity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 56, n. 6, p. 3470–3471; author reply 3472, 2012.

TENOVER, F. C.; MOELLERING, R. C. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for Staphylococcus aureus. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [s. l.], v. 44, n. 9, p. 1208–1215, 2007.

THORSTEINN LOFTSSON. **Essential pharmacokinetics : a primer for pharmaceutical scientists I**. [S. l.], [s. d.].

TRISSEL, L. A.; AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. **Handbook on injectable drugs**. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2013.

TRUONG, J.; LEVKOVICH, B. J.; PADIGLIONE, A. A. Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. **Internal Medicine Journal**, [s. l.], v. 42, n. 1, p. 23–29, 2012.

TUCKER, G. T. Personalized Drug Dosage - Closing the Loop. **Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 1539–1543, 2017.

VAN HAL, S. J.; PATERSON, D. L.; LODISE, T. P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 734–744, 2013.

VANDECASTEELE, S. J.; DE VRIESE, A. S.; TACCONELLI, E. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in clinical practice: evidence and uncertainties. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 68, n. 4, p. 743–748, 2013.

VINKS, A. A.; EMOTO, C.; FUKUDA, T. Modeling and simulation in pediatric drug therapy: Application of pharmacometrics to define the right dose for children. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 98, n. 3, p. 298–308, 2015.

WANG, J. T. *et al.* Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 47, n. 2, p. 246, 2001.

WESNER, A. R. *et al.* Prospective trial of a novel nomogram to achieve updated vancomycin trough concentrations. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, [s. l.], v. 2013, p. 839456, 2013.

WOOD, C. A. *et al.* Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 30, n. 1, p. 20–24, 1986.

YE, Z.-K.; TANG, H.-L.; ZHAI, S.-D. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. e77169, 2013.

ZELENITSKY, S. *et al.* Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s. l.], v. 41, n. 3, p. 255–260, 2013.

ZOKUFA, H. Z. *et al.* Simulation of vancomycin peak and trough concentrations using five dosing methods in 37 patients. **Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 10–16, 1989.

Anexo I

MINISTÉRIO DA DEFESA
EXÉRCITO BRASILEIRO
CMS - 3ª RM
"REGIÃO D. DIOGO DE SOUZA"
HOSPITAL MILITAR DE ÁREA DE PORTO ALEGRE
(H MIL 2ª CL / 1890)

COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA

COMUNICAÇÃO DE PARECER

Sessão 482 Ata nº 1

Interessado: Ten Adria Kazmirczac

Finalidade: avaliação de projeto de pesquisa intitulado: Desenvolvimento de modelo farmacocinético populacional para vancomicina em pacientes adultos internados em unidade de internação clínica do Hospital Militar de Área de Porto Alegre.

Solicitante: Ten Adria Kazmirczac

Tutoras: Maj Ana Cláudia e Cap Fernanda Togni

(X) Do ponto de vista Ético-profissional não há impedimento para a realização do estudo proposto.
Obs: deve ser utilizado e seguido o termo de compromisso de utilização de prontuários e base de dados.
Obs: trata-se de estudo observacional sem nenhuma intervenção direta ao paciente.

() Não favorável à realização do procedimento neste momento

Sala das sessões da Comissão de Ética do H. Mil A P. Alegre, sessão nº 482 de 5/4/2022

Alexandre Marques de Almeida
TC MED.
CREMERS 25001
ID: 83274-6

ALEXANDRE MARQUES DE ALMEIDA – TC
CRM 25001
Presidente

Fernando Ramires Gouveia Alves
Ten. CEL. Med. CRM 25381
Id. Func. 813130924-7

FERNANDO RAMIRES GOUVEIA ALVES – TC
CRM 25381
Membro

Anderson Rech Lazzaron
MAJ MED
ID:030624475-3
CREMERS 24.466

ANDERSON RECH LAZZARON – MAJ
CRM 24466
Membro

RECEBI A 1ª VIA EM : _____