

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Farmacocinética da vancomicina em pacientes
no período pós-operatório cardíaco**

Carla Viotto Belli

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof^a Dr^a Sílvia R. C. J. Santos

São Paulo
2000

Carla Viotto Belli

**Farmacocinética da vancomicina em pacientes
no período pós-operatório cardíaco**

Comissão Julgadora

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE



Profª Drª Sílvia R. C. J. Santos
Orientador/Presidente

Prof Tit Raul C. Maranhão
1º examinador

Profª Drª Adriana Machado Issy
2º examinador

São Paulo, 10 de maio de 2000.

À minha orientadora, **Prof^a Dr^a Sílvia R. C. J. Santos**,
Pelo apoio profissional e
por mostrar-me novos horizontes de vida.

Aos meus queridos pais, **Jairo Luiz Belli e Maria Luíza Viotto Belli**,
Pelo amor que me fortaleceu para vencer mais esta etapa.

Ao meu irmão, **Jairo Viotto Belli**,
Pelo imenso apoio e solidariedade.

Ao **Vasilios Stergiou**,
Pelo incentivo e compreensão.

Agradecimentos Especiais

**Adriana Machado Issy
Adriana Peixoto Gelmetti
Célia Omosako
Valéria Aparecida Pereira**

Pela amizade e colaboração
em todos momentos compartilhados.

Agradecimentos

Pelas oportunidades, apoio e todo auxílio prestado

À Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, Prof^a Dr^a Maria Amélia Barata da Silveira e Prof. Dr. Hélio Alexandre Stefani

À Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, Prof. Dr. Mário Hiroyuki Hirata e Prof. Dra. Bernadette D. G. de Melo Franco

Aos Funcionários da Secretaria do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, Benedita E. S. Oliveira, Elaine Midori Ychico e Jorge Alves de Lima

Aos Funcionários da Coordenação de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, Elisabete Claro de Souza Paiva, Celi Rabelo, Luís Carlos Caous e Lucilene Ferreira

Aos Funcionários do Laboratório de Pesquisa do InCor - HCFMUSP, José, Maria das Dores, Maria Aparecida, Mara, Edna, Luíza, Francisco e Madalena

Aos professores, funcionários e alunos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP

Aos funcionários da Biblioteca do Conjunto das Químicas – USP

Ao diretor das Unidades de Recuperação Cardíaca do Incor - HCFMUSP, Prof. Assoc. José Otávio Auler Júnior

Aos médicos, enfermeiros e auxiliares das unidades de Recuperação Cardíaca do Incor - HCFMUSP

Aos pacientes internos nas unidades de Recuperação Cardíaca do Incor - HCFMUSP que participaram deste estudo

Aos professores, funcionários e alunos do Instituto de Ciências Biológicas - USP e da Faculdade de Medicina - USP

Aos Colegas do Curso de Pós-Graduação e Estagiários da Unidade de Pesquisa Clínica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP: Cecília, Giuliano, Luís, Cris, Andrea, Heloísa, Verônica, Elza, Martin, Geni, Alex, Érica e Francesca

À CAPES - CNPq

Aos colegas e professores das Faculdades Integradas de Guarulhos - FIG

Aos colegas do Departamento de Gestão da Qualidade da Johnson & Johnson Produtos Profissionais LTDA.

ÍNDICE GERAL

RESUMO

ABSTRACT

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 1.1 Histórico e propriedades..... | 2 |
| 1.2 Mecanismo de ação..... | 4 |
| 1.3 Atividade antimicrobiana e uso terapêutico..... | 5 |
| 1.4 Creatinina e filtração glomerular..... | 7 |
| 1.5 Efeitos adversos..... | 10 |
| 1.6 Quantificação da vancomicina..... | 12 |
| 1.7 Disposição cinética..... | 14 |
| 2. OBJETIVO..... | 19 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS..... | 21 |
| 3.1 Casuística..... | 22 |
| 3.2 Protocolo de estudo..... | 25 |
| 3.3 Material..... | 28 |
| 3.4 Equipamentos e sistema cromatográfico..... | 29 |
| 3.5 Procedimento analítico..... | 30 |

| | |
|--|--------|
| 3.6 Validação do método analítico..... | 32 |
| 3.7 Análise farmacocinética..... | 35 |
| 3.8 Análise estatística..... | 38 |
| 4. RESULTADOS..... | 39 |
| 4.1 Método analítico..... | 40 |
| 4.2 Parâmetros cinéticos da vancomicina..... | 43 |
| 4.3 Correlação entre a eliminação da vancomicina e função renal..... | 57 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 58 |
| 5.1 Cromatografia líquida de alta eficiência e análise da vancomicina..... | 59 |
| 5.2 Farmacocinética da vancomicina..... | 63 |
| 6. CONCLUSÃO..... | 72 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 74 |
| 8. APÊNDICE..... | I |
| 8.1 ANEXO 1..... | II |
| 8.2 ANEXO 2..... | XXXIII |

RESUMO

Investigaram-se 108 pacientes, entre 20 a 85 anos, com internação no pós-operatório em unidades de recuperação cardíaca. Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos e portadores de quadros infecciosos diversos - broncopneumonia, endocardite, mediastinite e sepse - causados por agentes etiológicos sensíveis à terapia com vancomicina, foram selecionados para este estudo retrospectivo. A vancomicina é um antibiótico muito utilizado, principalmente na terapia de infecções hospitalares graves, predominantemente causadas por *Staphylococcus aureus*, microorganismo gram positivo resistente à meticilina e oxacilina. Na primeira fase do estudo realizou-se o desenvolvimento e validação da metodologia analítica para dosagem das concentrações plasmáticas da vancomicina pela técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). O método consiste em simples purificação das amostras biológicas em acetonitrila e detecção em ultravioleta (UV 230nm). Empregou-se para a quantificação do fármaco, coluna analítica Shimpack® CLC-ODS, 150 x 6 mm, 5 µm e fase móvel constituída por tampão fosfato 0,05 M, pH 4,5, metanol e acetonitrila, na proporção 80:15:5, pH da fase móvel entre 4,0-4,5, em sistema isocrático de diluição, fluxo 0,8 ml/minuto. Solução metanólica de β-etyl-hidroxiteofilina foi utilizada como padrão interno no ensaio. Na fase seguinte da investigação, coletaram-se 2 amostras de sangue de cada paciente, em níveis de pico (C_{MAX}^{ss}), 2 horas após início da infusão, e vale (C_{MIN}^{ss}), imediatamente antes da infusão subsequente, na terapia de manutenção – “steady state”. As concentrações plasmáticas da vancomicina foram determinadas e utilizadas para estimativa dos parâmetros farmacocinéticos, por meio de modelagem cinética monocompartimental. Determinou-se a meia-vida biológica de eliminação ($t_{(1/2)}\beta$) pelo método gráfico e calcularam-se a depuração plasmática ou “clearance” total (Cl_T) e o volume de distribuição (Vd) do fármaco no organismo. Estimou-se o índice de acúmulo da vancomicina, pela razão vale/pico (V/P). Efetuou-se, na última etapa do protocolo, o estudo comparativo da cinética da vancomicina, com a população dividida em grupos, classificados de acordo com a idade, função renal, tipo de infecção e dose total diária. Utilizou-se a estatística não paramétrica para análise de significância (teste de Kruskall Wallis). A função renal é o fator determinante da farmacocinética da vancomicina e das doses da

antibioticoterapia, sendo responsável pelo acúmulo do fármaco em pacientes no pós-operatório cardíaco. Idade e tipo de infecção não demonstraram influência significativa na disposição cinética da vancomicina nos indivíduos estudados.

ABSTRACT

In this study, 108 patients were investigated, aged 20 to 85 years old, admitted in the intensive care units during the post-operative period. Patients submitted to surgical procedures and with several infectious - bronchopneumonia, endocarditis, mediastinitis and sepsis - caused by agents sensitive to vancomycin therapy, were selected for this retrospective study. The vancomycin is a widely prescribed antibiotic, mainly for therapy of serious hospital infections caused by *Staphylococcus aureus*, gram-positive microorganism resistant to meticilin and oxacilin. Firstly, the analytic methodology was developed and validated for dosage of the vancomycin plasmatic concentrations by the technique of high efficiency liquid chromatography (HPLC). The method consists of biological samples simple purification in acetonitrile and detection in ultraviolet (UV 230nm). It was used for quantification of the drug analytical column Shimpack® CLC-ODS, 150 x 6mm, 5mm and mobile phase constituted by phosphate buffer 0,05M, pH 4,5, methanol and acetonitrile, proportion 80:15:5, mobile phase pH 4,0-4,5, in isocratic dilution system, flow 0,8ml/min. Solution of β-ethyl-hydroxitheophylline in methanol was used as internal standard. In the following investigation phase, 2 blood samples from each patient were collected, at peak levels (C_{MAX}^{ss} - 2 hours after the infusion beginning), and at trough (C_{MIN}^{ss} - immediately before the subsequent infusion) in the maintenance therapy - steady state. Plasmatic vancomycin concentrations were used to estimate pharmacokinetics parameters, by monocompartmental kinetic model. Biological half-life of elimination ($t_{(1/2)\beta}$) was determined by graphic method. The plasmatic purification or total clearance (Cl_T) and drug distribution volume (V_d) in the organism were calculated. It was estimated the vancomycin accumulation index, the reason trough/peak (V/P). Comparative study of vancomycin kinetics was performed, with groups of patients, classified according to their age, renal function, infection type and daily total dose. Non parametric statistics were used for significance analysis (Kruskall Wallis test). Renal function is a decisive factor of the vancomycin kinetics disposition and therapy doses, being responsible for drug accumulation in cardiac post-operative patients. Age and infection type did not demonstrate significant influence in the vancomycin pharmacokinetics in this study.

INTRODUÇÃO

1.1 Histórico e propriedades

A vancomicina foi primeiramente isolada de amostras provenientes do solo das regiões da Índia e Indonésia, sendo produzida pelo actinomiceto *Streptomyces orientalis*, atualmente designado *Nocardia orientalis*. Seu nome originou-se do idioma inglês, da palavra "vanish", que significa desaparecer. Em 1956, a vancomicina foi purificada, e suas propriedades antimicrobianas foram descritas, sendo aprovada em 2 anos pelo órgão americano "Food and Drugs Administration" (FDA), para uso em tratamentos contra bactérias do gênero *staphylococci* penicilinase resistente.^{53,75} A eficácia clínica deste novo antibiótico parecia promissora.⁴⁴

Um estudo sobre o uso de vancomicina em pacientes com endocardite bacteriana foi descrito em 1958. Verificou-se a perda de audição em pacientes com disfunção renal que apresentavam níveis séricos de vancomicina entre 80 e 95 μ g/ml. Após essa ocorrência, GERACI e outros autores sugeriram que as concentrações séricas desse antibiótico deveriam ser monitoradas em todos os pacientes, para redução do risco de ototoxicidade.^{17,35,44}

Com a introdução da meticilina em 1960, e eventualmente de outras penicilinas semi-sintéticas e cefalosporinas, a antibioticoterapia com vancomicina tornou-se uma segunda opção de tratamento.^{17,43,87}

Atualmente, a vancomicina é muito aplicada na terapia de infecções hospitalares graves, predominantemente causadas por *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, agentes gram positivos resistentes à meticilina e oxacilina, ou em pacientes intolerantes às penicilinas e/ou cefalosporinas.^{39,56}

Glicopeptídeo tricíclico complexo, anfótero, e de alto peso molecular, a vancomicina está disponível na forma de cloridrato hidrossolúvel.^{5,43,53,74} Sua atividade varia pouco na faixa de pH entre 6,5 e 8,0.⁴³

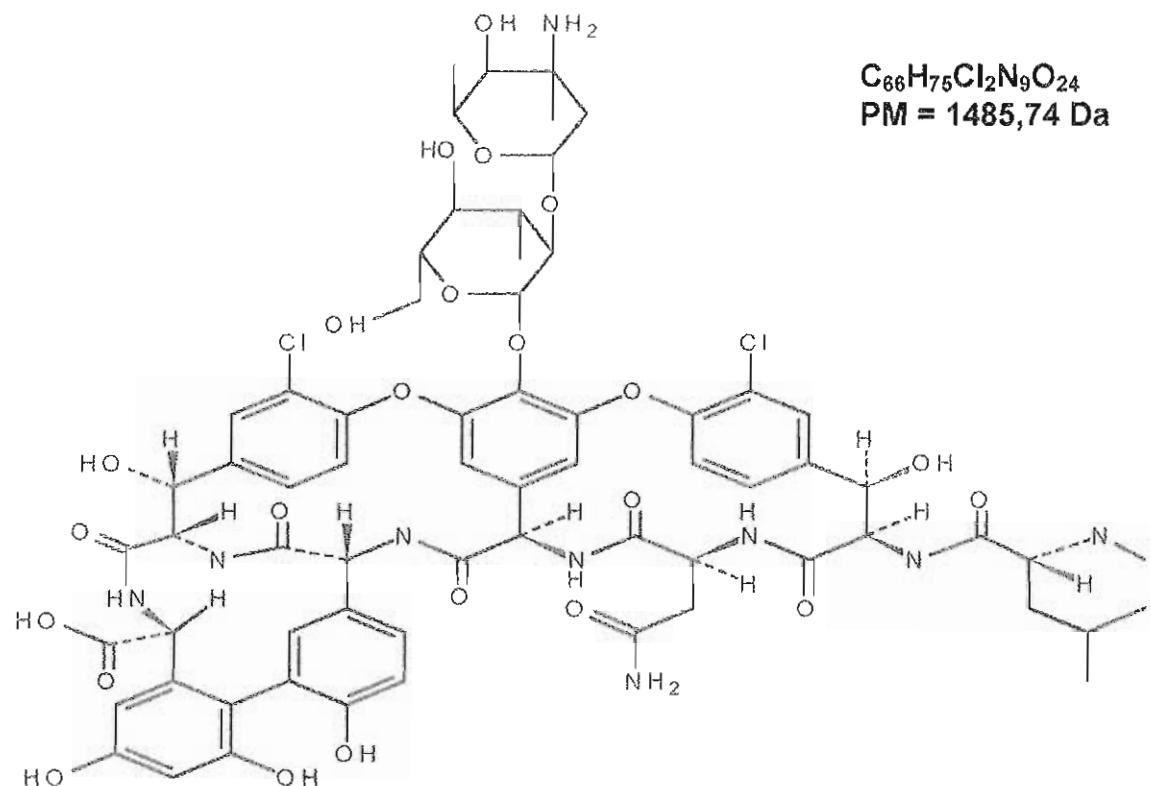


Figura 1: Estrutura química da vancomicina⁵³

Em casos de exposição a altas temperaturas, a vancomicina em solução pode gerar produtos de degradação.¹¹⁴ O produto cristalino denominado CDP-1 difere do fármaco apenas pela conversão de um resíduo de asparagina a isoaspartato; entretanto, é isento de atividade antibiótica.¹⁴ A formação de CDP-1 pode ocorrer *in vitro*, após estocagem de amostras de pacientes por mais de 2 dias em temperaturas superiores a 25°C.⁵ WHITE *et al* (1988) verificaram que a taxa de degradação *in vitro* a 37°C é mais alta no fluido peritoneal que em tampão fosfato ou soro. Portanto, devido à elevada concentração de vancomicina por período prolongado em pacientes com comprometimento da função renal, pode haver o acúmulo de CDP-1 no organismo.^{5,14,58}

1.2 Mecanismo de ação

A vancomicina age concomitantemente inibindo a síntese da parede celular de microorganismos ou bactérias susceptíveis, alterando a permeabilidade da membrana citoplasmática e interferindo na síntese de RNA.^{42,67} Devido a sua alta afinidade pelo dipeptídeo d-ala-d-ala terminal, precursor de unidades da parede, impossibilita a síntese de peptideoglicanas e apresenta ação bactericida rápida nos microorganismos em processo de divisão.^{20,24} Não há competição entre penicilinas e a vancomicina pelos sítios de ligação e tampouco resistência cruzada entre esses antibióticos. A vancomicina atinge também os protoplastos, o que demonstra ação direta sobre a membrana citoplasmática e síntese de RNA.

A resistência à vancomicina ocorre quando a bactéria adquire a habilidade, através da expressão de uma enzima, de substituir d-ala-d-ala por d-ala-d-lac. Esta mudança estrutural resulta na perda do hidrogênio em um ponto crítico da ligação entre o fármaco e o substrato peptídico. A afinidade da vancomicina pelo d-ala-d-lac é cerca de 3 vezes menor, o que reduz significativamente sua atividade biológica.⁴² Resistência ao antibiótico tem sido identificada em *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*, e pode ser transmitida por plasmídeos.^{53,85}

A complexidade da porção peptídica da vancomicina dificulta aplicações de técnicas de reengenharia para modificar a molécula. Entretanto, GE *et al* (1999) descreveram que análogos modificados de vancomicina contendo carboidratos combatem cepas resistentes, interagindo diretamente com as proteínas bacterianas envolvidas na biossíntese da parede celular. A ligação ao dipeptídeo não é necessária para sua atividade, diferentemente da ação da vancomicina. O surgimento de microorganismos resistentes ao potente antibiótico representa hoje um sério problema de saúde pública. Novas estratégias de composição de glicopeptídeos para combater a resistência à vancomicina são importantes.⁴²

1.3 Atividade antimicrobiana e uso terapêutico

A vancomicina é aplicada em infecções por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e outros agentes gram positivos. *Staphylococcus sp.*, mais precisamente o *Staphylococcus coagulase negativo*, é o patógeno mais comumente associado às infecções hospitalares.^{34,67} A aplicação do fármaco é recomendável somente no tratamento de infecções graves, e causadas por *staphylococci* resistentes à meticilina, incluindo pneumonia, endocardite, osteomielite, meningite e abscessos dos tecidos moles. A vancomicina é eficaz tanto isolada como em combinação com outros antibióticos. Apresenta sinergismo com gentamicina e tobramicina, necessário na terapia contra várias cepas de *Enterococcus sp.*, onde a vancomicina não exerce atividade bactericida.^{16,20,22} Essencialmente, as espécies de bacilos gram negativos e micobactérias são resistentes à vancomicina. É usada via oral no tratamento de *Clostridium difficile* e ileocolite por *Staphylococcus sp.*¹⁰² A vancomicina tem sido aplicada na monitorização de infecções hospitalares causadas pelo agente etiológico *pneumococci* penicilino-resistentes, e em regimes profiláticos de pacientes com câncer e quadros infecciosos (leucemia).^{19,39,53} Em pacientes com endocardite por *staphylococci*, a terapia com vancomicina em geral é bem sucedida; entretanto, a bacteremia persiste por mais de 9 dias, envolvendo longos períodos de tratamento (cerca de 6 semanas).⁵⁶

Concentrações inibitórias mínimas (CIM), superiores a 2 μ g/ml, são preconizadas para a vancomicina; deve-se, entretanto, considerar o patógeno em suspeita. Como somente a droga livre, não ligada às proteínas, é capaz de interagir com a bactéria (a vancomicina é cerca de 50% ligada às proteínas plasmáticas), recomenda-se CIM de 2 a 4 μ g/ml.^{15,56,107} O antibiótico apresenta baixas taxas de morte bacteriana concentração-dependente. Níveis mais altos que o CIM não promovem maior eficácia na ação contra bactérias. Terapias empíricas freqüentemente geram resultados de vale muito maiores que o CIM do patógeno.^{48,116}

As associações e trocas de antibióticos, quando realizadas de forma empírica, não levando em consideração a resposta do paciente e, principalmente, o agente etiológico, ocasionam frequentemente infecções por bactérias multi-resistentes e fungemias.⁶⁷

A vancomicina tem apresentado efeito pós-antibiótico. Foram observados intervalos de 1 a 2 horas *in vitro* para *Staphylococcus sp*, e superiores a 8 horas para outras bactérias, como *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*. O efeito pós-administração pode ser obtido com concentrações plasmáticas em torno de 2 a 5 μ g/ml desse antibiótico.⁹¹

Infusões lentas de 60 minutos são indicadas para a administração da vancomicina via intravascular (IV), com a dissolução do fármaco em 100 ou 250ml de glicose 5% ou solução fisiológica. A vancomicina deve ser administrada via IV e não intramuscular (IM). Injeções locais em cavidades sinoviais, serosas ou cerebroespinhais não são indicadas por causa do efeito irritante (pH entre 3,5 e 4,5 em solução 5% de glicose ou salina).⁴³⁻⁴⁴

A dose empírica para adultos é 30mg/kg por dia, dividida em 2 ou 4 tomadas. Aconselha-se doses de 500mg de vancomicina IV a cada 6 horas ou 1g IV a cada 12 horas. Dose única de 1g em adultos produz concentrações plasmáticas de 15 a 30 μ g/ml, 1 hora após a infusão. O regime visa obter níveis plasmáticos entre 5 e 15 μ g/ml no “steady-state”, em pacientes com função renal normal. As faixas terapêuticas preconizadas para concentrações de vale e pico são, respectivamente, 5 a 10 μ g/ml e 20 a 30 μ g/ml. Em pacientes anúricos ou em diálise, a recomendação é 1g a cada semana (cerca de 15mg/kg). Em caso de comprometimento da função renal, o acompanhamento para o ajuste de dose é importante para o sucesso da terapia. Quando a vancomicina é aplicada em conjunto com outro antibiótico, doses inferiores a 500mg são indicadas, a cada 8 horas. O fármaco é administrado *per oral* (PO) no tratamento de colite pseudomembranosa, sendo indicado doses de 125 a 500mg a cada 6 horas. A dosagem para crianças varia entre 30 a 60mg/kg por dia, dependendo da idade, do tipo e local da infecção.^{7,15,17,20,22,30,33,40,53,104}

1.4 Creatinina e filtração glomerular

A vancomicina é predominantemente excretada por filtração glomerular. A eliminação ou excreção renal de fármacos ocorre também por outras duas vias: secreção renal ativa e reabsorção tubular. Para avaliar tais rotas de eliminação, existem substâncias marcadoras da função renal.¹⁰⁵ A creatinina é um composto endógeno, formado pela junção irreversível de creatina e creatina fosfato, marcador da filtração glomerular renal. A taxa de produção da creatinina é proporcional à quantidade de creatina corpórea, relacionada com a massa muscular, sendo relativamente constante em um determinado indivíduo. Após sua formação, a creatinina é rapidamente distribuída pelo corpo. O volume de distribuição (Vd) é estimado em 54% do peso corpóreo, tanto em portadores de função normal dos rins como de disfunção renal. A meia-vida biológica de eliminação ($t_{(1/2)}$) da creatinina é estimada em 2,5 horas. Em condições normais, as concentrações de creatinina sérica (Sr_{Cr}) são relativamente constantes e em torno de 1,1mg/dl.

Quando a função renal é normal, a creatinina é eliminada apenas pelos rins, através de filtração glomerular. Para indivíduos no estado de equilíbrio, a taxa de produção de creatinina é similar a sua taxa de excreção renal. Entretanto, uma pequena fração da creatinina é excretada pelos túbulos renais, e os valores obtidos para as taxas de filtração glomerular tendem a ser pouco mais altos do que os estimados por outros marcadores mais precisos, como por exemplo a inulina.^{65,104}

A creatinina é o marcador de filtração glomerular mais utilizado na rotina clínica, apresentando adequada praticidade e rapidez. A produção de creatinina pelos músculos é dependente da idade. Há correlação entre as concentrações de Sr_{Cr} e peso, área corpórea e sexo. Fatores como ingestão de proteínas, horário de coleta, distrofias musculares e hepatopatias podem afetar a taxa de Sr_{Cr} , assim como diálise, hipotensão, parada cardíaca e choque séptico.^{65,100}

A taxa de filtração glomerular decai em idosos, por causa da redução do fluxo sanguíneo renal. Há o declínio da produção da creatinina com o acréscimo de idade. Portanto, a idade não afeta relativamente a S_{Cr} , pois tanto a produção de creatinina como sua eliminação são reduzidas em idosos, aproximadamente na mesma extensão. Porém, é importante reconhecer que um nível de S_{Cr} normal não indica a mesma capacidade renal para jovens e para idosos. Muitos métodos levam em consideração a idade quando a S_{Cr} é usada para estimar o "clearance" da creatinina (Cl_{Cr}). Em relação ao sexo e superfície corpórea e muscular, a taxa de produção de creatinina é cerca de 20% menor em mulheres.^{7,46,60,65}

Ao invés da S_{Cr} , a utilização do Cl_{Cr} para estimativa da taxa de filtração glomerular é mais adequada, devido às diferenças interindividuais. Entretanto, nenhuma estimativa do Cl_{Cr} é inteiramente confiável. Na maioria dos métodos existentes, é imperativo que a S_{Cr} esteja no "steady state" para ser usada na previsão do Cl_{Cr} . A probabilidade da S_{Cr} não estar no "steady state" é muito maior quando a função renal está decrescendo do que quando está aumentando. Estas considerações podem ser também aplicadas à diálise.

O método de excreção de creatinina para obtenção do Cl_{Cr} não requer que S_{Cr} esteja no "steady state", sendo baseado na taxa de excreção da creatinina através da urina, produto da creatinina eliminada (U) pelo volume de urina em um período de 24 horas (V). Os fatores de conversão de volume e tempo são, respectivamente, 100 e 1440.^{65,69}

$$\text{Equação de cálculo pela excreção de creatinina: } Cl_{Cr} = \frac{U(\text{mg/dl}) \times V(\text{ml}) \times 100}{S_{Cr}(\text{mg/dl}) \times 1440}$$

Dentre os métodos para estimar o Cl_{Cr} , alguns não consideram idade, peso e eliminação não renal; outros levam em conta apenas um ou outro destes parâmetros. O método mais aceito e largamente utilizado na atualidade é o proposto por COCKCROFT *et al* (1976), que sugeriram rápida previsão do Cl_{Cr} sem coleta de urina.^{21,65,105,106}

Equação de COCKCROFT *et al* (1976):

$$\text{Para o sexo masculino: } \text{Cl}_{\text{Cr}} = \frac{140 - \text{Idade(anos)} \times \text{Peso(Kg)}}{72 \times \text{Sr}_{\text{Cr}}(\text{mg/dl})}$$

$$\text{Para o sexo feminino: } \text{Cl}_{\text{Cr}} = \frac{0,85 \times [140 - \text{Idade(anos)} \times \text{Peso(Kg)}]}{72 \times \text{Sr}_{\text{Cr}}(\text{mg/dl})}$$

O principal uso do Cl_{Cr} estimado pela Sr_{Cr} é a obtenção de dados sobre a função renal do paciente. No contexto do delineamento da dosagem para pacientes com disfunção renal, o Cl_{Cr} estimado deve ser usado quando uma medida laboratorial mais precisa não é possível, ou quando um regime individualizado, baseado na concentração do fármaco no sangue, não pode ser desenvolvido.^{21,65,105}

Problemas renais agudos não geram, aparentemente, rotas alternativas de eliminação. Já em pacientes com insuficiência renal crônica, o desenvolvimento de vias não renais de eliminação diminuem a Sr_{Cr} . Nesses casos, o Cl_{Cr} pode ser superestimado, o que erroneamente pode levar a um ajuste inadequado da terapia.⁶⁵

O ajuste da dosagem em doenças renais é importante, pois o declínio da função renal modifica a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, além de trazer distúrbios no balanço de fluídos e eletrólitos, e alterações fisiológicas e metabólicas. A distribuição do fármaco (ligação às proteínas do plasma e V_d) e a eliminação (biotransformação e excreção renal) são afetadas. No caso de fármacos de caráter ácido, a ligação às proteínas plasmáticas em urêmicos diminui. Este decréscimo implica em maior porcentagem do composto livre e consequente aumento do V_d . A $t_{(1/2)\beta}$ geralmente aumenta, devido à redução da filtração glomerular, acompanhada pela diminuição do "clearance" total (Cl_T). A vancomicina comporta-se como um fármaco ácido.^{60,109}

Na prática clínica, a estimativa apropriada do regime de dosagem quando há o comprometimento renal é baseada na função renal remanescente do paciente e na previsão do Cl_r. Pacientes nessas condições podem ser instáveis, o que altera rapidamente a disposição cinética dos fármacos.^{60,64} A dosagem apropriada na insuficiência renal é importante para evitar o aumento da incidência de reações indesejáveis, minimizando o custo da monitorização de efeitos adversos e garantindo sua redução.^{7,37}

1.5 Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais significativos da vancomicina são ototoxicidade e nefrotoxicidade, sendo que existem numerosos relatos associando a administração do fármaco a estes eventos. A ototoxicidade é reversível, ocorre devido às altas concentrações sanguíneas (60 a 100µg/ml) e apresenta incidência menor que 2% dos pacientes que recebem o antibiótico.^{76,102} CANTÚ *et al* (1994) demonstraram que a vancomicina não é ototóxica em animais de laboratório, sugerindo que o antibiótico potencializa esse efeito quando aplicado em conjunto com outro fármaco ototóxico, como a gentamicina. Estudos em animais não evidenciaram a indução dos principais efeitos colaterais causados pela vancomicina em humanos.

A vancomicina é eliminada principalmente via renal, portanto, a disfunção renal aumenta seus níveis no sangue. A nefrotoxicidade é caracterizada pela elevação da creatinina sérica, podendo ser evitada quando doses adequadas de vancomicina são utilizadas, e com monitorização das concentrações plasmáticas. Cerca de 5% dos pacientes que recebem o antibiótico apresentam nefrotoxicidade, geralmente quando concentrações no vale são superiores a 10µg/ml.^{18,19,36,100,102} A administração conjunta da vancomicina com aminoglicosídeos, ou outras drogas nefrotóxicas, é considerada crítica, devido ao aumento da incidência da nefrotoxicidade. Alguns autores observaram que a nefrotoxicidade estava associada à duração do tratamento com vancomicina e ao uso de diuréticos de alça e anfotericina. A terapia prévia com agentes

ototóxicos e nefrotóxicos contribui para as manifestações de toxicidade.^{7,20,22,31,33,36,100,112} A neurotoxicidade depende também da função renal. Se for verificada neurotoxicidade, a terapia com vancomicina deve ser interrompida. Com raras exceções, apenas o nervo auditivo é envolvido.⁴⁴

Eritema na base do pescoço, rubor intenso e episódios de hipotensão e taquicardia caracterizam a síndrome do "red neck" ou "red man", reação adversa intrínseca associada à administração rápida da vancomicina, e liberação de histamina.^{18,31,53} Pode ser reduzida pelo aumento do volume de diluição e administração de infusões lentas, de no mínimo 1 hora. Apesar dessas medidas preventivas, ainda são verificados alguns casos de "red neck" em infusões de mais de 1 hora de duração. Portanto, a primeira infusão de vancomicina deve ser acompanhada cautelosamente. A aplicação de um anti-histamínico aos pacientes sensíveis, pouco antes da infusão, é recomendável para evitar ou limitar a síndrome.¹⁰²

Outras reações de hipersensibilidade relacionadas à administração da vancomicina são exantema ou erupções cutâneas, febre e anafilaxia. A purificação inadequada do produto, antes de 1970, contribuiu para a ocorrência de tais reações. Nas últimas três décadas, mudanças no processo de retirada de impurezas durante a manufatura do medicamento diminuíram a incidência de reações adversas dessa natureza. Raramente, flebite e dor ocorrem no local da infusão IV.^{18,31,43,76,102}

Ocasionalmente, hematúria e proteinúria podem ocorrer durante a terapia.⁴⁴ Neutropenia é verificada em aproximadamente 2% dos pacientes. O nível de neutrófilos retorna ao normal uma semana após a descontinuação da terapia com vancomicina. A contagem de leucócitos deve ser monitorada durante o tratamento.^{80,102}

1.6 Quantificação da vancomicina

Tem-se reportado na literatura vários métodos analíticos para determinação da vancomicina, incluindo cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), imunoensaio de fluorescência polarizada (EIFP), radioimunoensaio (RIE), técnica de enzimoimunoensaio múltiplo (TEIM) e ensaios microbiológicos (EM).^{3,27,49,63,66,82} A disponibilidade de recursos e o custo direto, bem como o tempo requerido para execução e aplicabilidade da metodologia relativamente à sensibilidade, precisão, exatidão e especificidade são fatores determinantes na escolha da técnica e método mais adequados à personalização da terapia farmacológica ou suporte à clínica.^{24,49,72}

Apesar da vantagem relativa aos custos, a baixa seletividade e os longos períodos para a realização dos EM, requerendo incubação em torno de 24 horas, são fatores limitantes para a aplicação desse método analítico na quantificação da vancomicina plasmática.^{78,98}

A utilização do imunoensaio, realizado por técnica manual ou automatizada (RIE, EIFP e TEIM), veio facilitar a monitorização laboratorial de antibióticos aminoglicosídeos e macrolídeos. Inicialmente, monitorou-se a vancomicina plasmática por intermédio do RIE. Essa técnica apresentou alta sensibilidade, em relação aos EM anteriormente referidos; entretanto, havia o inconveniente da manipulação de radioisótopos.^{3,28,114}

Posteriormente, substituiu-se o RIE pelo imunoensaio através da medida não radiométrica. Nos Estados Unidos, de acordo com AZZAZY *et al* (1998), EIFP é a técnica mais utilizada atualmente na determinação da vancomicina plasmática. Existem, porém, divergências quanto aos resultados obtidos a partir do EIFP, quando comparados aos obtidos por meio de técnicas mais seletivas, tais como CLAE ou TEIM. Apesar disso, pode-se observar que a maioria dos estudos envolvendo o controle terapêutico da vancomicina reportam o ajuste de

dose e a individualização da terapia com base nas concentrações obtidas pelo método EIFP.^{11,14,32,45,68,70,79,88,90,95,101,112}

Uma série de estudos publicados relata as diferenças entre as concentrações de vancomicina obtidas pelas técnicas de EIFP versus CLAE. MORSE *et al* (1987) evidenciaram divergência entre os resultados apresentados pela quantificação da vancomicina por CLAE e EIFP, em pacientes em diálise. ANNE *et al* (1989) reportaram o acúmulo do produto de degradação inativo, principalmente em pacientes com insuficiência renal. Assim, o produto denominado CDP-1, sem atividade antibiótica, pode reagir com o anticorpo policlonal do EIFP, gerando interferência analítica por reação cruzada, justificando-se dessa forma as maiores concentrações plasmáticas obtidas para a vancomicina no EIFP frente à CLAE. NAJJAR *et al* (1995) avaliaram 82 pacientes com insuficiência renal crônica, registrando os resultados obtidos por EIFP, elevados em cerca de 70% para a vancomicina plasmática, relativamente àqueles fornecidos pela técnica mais seletiva CLAE. MORISHIGE *et al* (1996) também verificaram que os resultados gerados por EIFP eram cerca de 30% superiores aos obtidos pela CLAE, inferindo a presença do derivado CDP-1 da vancomicina, inclusive em pacientes com função renal normal.

Mais seletiva que EIFP, a TEIM envolve a utilização de anticorpo monoclonal, proporcionando aumento da especificidade do ensaio, uma vez que a influência do CPD-1 é insignificante. Entretanto, apesar de não apresentar reação cruzada com CDP-1, este método mostrou-se menos preciso e sensível.^{3,5,55} Utilizando esse ensaio, PECKMAN *et al* (1996) avaliaram pacientes portadores de disfunção moderada durante a primeira semana de terapia com vancomicina, não registrando diferença significativa entre os valores de concentrações obtidos por EIFP e TEIM (correlação linear $r = 0,93$ entre as duas técnicas). Esta constatação indica que TEIM também superestima as concentrações da vancomicina em relação à CLAE, assim como o EIFP. Contudo, DEMOTES-MAINARD *et al* (1994) e outros autores citaram boa correlação entre TEIM e CLAE. Ainda há controvérsias a respeito da

seletividade dos imunoensaios, uma vez que alguns estudos reportaram concentrações plasmáticas da vancomicina aumentadas em até 20% quando quantificadas pela técnica de EIFP em comparação com TEIM.⁸⁸

Além da reação cruzada do anticorpo policlonal do EIFP com o derivado da vancomicina CDP-1, MORISHIGE *et al* (1996) reportaram que a instabilidade dos calibradores é responsável por superestimar os resultados do EIFP. Este fato foi comprovado por BOWHAY *et al* (1997), investigando a influência do tempo e condições de armazenamento nos calibradores utilizados nos diversos imunoensaios. Considerando essa problemática referente aos prazos curtos de validade, associada à baixa especificidade e ao alto custo dos reagentes exigidos nos imunoensaios, destacam-se as vantagens inerentes à cromatografia líquida, técnica de eleição quanto à seletividade.⁴⁹ PECKMAN *et al* (1996) ressaltaram também a alta confiabilidade dos resultados obtidos na aplicação da CLAE.

1.7 Disposição cinética

A vancomicina é pouco absorvida através de administração PO. Cerca de 55% da vancomicina é ligada às proteínas plasmáticas, predominantemente à albumina e IgA.^{15,20,53,102,107}

Os aminoglicosídeos podem ser evidenciados no fluido cerebroespinal, após administração de altas doses. A presença de vancomicina foi detectada em vários fluidos do corpo humano, como bile, meninges, líquido sinovial, pleural, pericárdico e de ascite.^{7,20}

Cerca de 90% da dose da vancomicina administrada é liberada pelos rins, por filtração glomerular, sendo a eliminação do fármaco inalterado sua principal via de excreção. A $t_{1/2}\beta$ é em média 6 horas, em indivíduos com taxas de filtração glomerular normais.^{22,40,107} Em pacientes com comprometimento renal, pode atingir valores muito maiores. MOELLERING *et al* (1981)⁷⁸ reportaram

$t_{1/2}\beta$ em torno de 57 horas na disfunção grave. A monitorização freqüente dos níveis séricos de creatinina em pacientes com risco de insuficiência renal secundária é recomendada, principalmente em pacientes internados.

A eliminação da vancomicina está diretamente ligada ao Cl_{cr} . Apesar da filtração glomerular representar a maior parte do mecanismo de excreção desse antibiótico, o “clearance” não renal (Cl_{NR}) está presente. A existência de Cl_T da vancomicina maior que Cl_{cr} indica a eliminação por vias extra-renais. Ambos, Cl_T e Cl_{NR} do antibiótico são influenciados por estados patológicos, sendo que o Cl_{NR} também está extensamente comprometido na disfunção renal.⁴⁵ O mecanismo do declínio do Cl_{NR} não é bem conhecido, podendo estar relacionado com a inibição por toxinas urêmicas.⁶⁸ CUTLER *et al* (1984), DUCHARME *et al* (1994) e LEONARD *et al* (1994) comentaram que o “clearance” renal (Cl_R) da vancomicina expressa mais de 90% da sua eliminação, sendo a biotransformação hepática do fármaco irrelevante. RODVOLD *et al* (1988) sugeriram que, apesar da eliminação não renal, não há necessidade de ajuste da dosagem da vancomicina na disfunção hepática.

Estudos anteriores indicam que a terapia com vancomicina depende da idade, peso e função renal, sendo que fisiopatologias relacionadas com estes fatores podem modificar a farmacocinética e todo delineamento do regime posológico.^{22,38,71,77} Vários relatos têm demonstrado que pacientes idosos apresentam $t_{1/2}\beta$ maior, quando comparados a grupos de adultos não idosos.^{32,38} A filtração glomerular aumenta em pacientes obesos, comparativamente aos não-obesos.^{12,14} O Cl_T da vancomicina não demonstra alterações em pacientes em hemodiálise tradicional ou peritoneal, pois o antibiótico não é significativamente removido. Entretanto, deve-se considerar as características do filtro, fluxo e o tipo de procedimento utilizado, para avaliar a disponibilidade dos fármacos em situações de diálise. A redistribuição pós-diálise pode também interferir no estudo da disposição cinética dos aminoglicosídeos, sendo que as coletas de amostras devem ser programadas para 2 horas após o término do procedimento.^{60,76}

Quanto à modelagem cinética, não há um consenso absoluto na literatura. Vários delineamentos farmacocinéticos foram sugeridos para a vancomicina, que apresenta características multi-compartimentais, gerando controvérsias sobre qual modelo assumir (monocompartimental, bicompartimental ou tricompartimental).^{1,4,48,96}

BIRT *et al* (1990) e MOELLERING *et al* (1981)⁷⁷ afirmaram que o modelo tricompartimental seria o mais adequado para expressar o decaimento plasmático desse antibiótico. MOELLERING *et al* (1981)⁷⁷ reportaram 8 minutos como meia vida de distribuição inicial da vancomicina, 30 a 90 minutos para fase intermediária de distribuição e $t_{(1/2)\beta}$ entre 5 e 11 horas. Já ROTSCHAFER *et al* (1982) obtiveram meia vida de distribuição de 0,5 hora, atestando que a fase de distribuição prolongada da vancomicina adicionava complexidade ao ajuste de dosagem.²⁵ A fase de distribuição do fármaco é relativamente lenta, por isso as determinações de níveis de pico devem ser analisadas cuidadosamente, quanto aos horários de coleta de sangue. Ao término da infusão, a concentração de pico deve permanecer abaixo de 60 μ g/ml, para evitar toxicidade.^{20,53,102}

Os modelos tricompartimental e bicompartimental inicialmente propostos apresentavam desvantagens, pois necessitavam de grande número de amostras e consequentemente várias coletas de sangue. Segundo ALBRECHT *et al* (1988) e PRIKA *et al* (1989), ambos os modelos bicompartimental e monocompartimental tendem a subestimar níveis de picos e vales da vancomicina no "steady state", não havendo diferença na "performance" do modelo quando as coletas são tomadas nesta fase. O modelo bicompartimental pode resultar em picos menos tendenciosos, sendo indicado para quando não se tem concentrações no "steady state".⁴⁸

ALBRECHT *et al* (1988) e POU *et al* (1996) justificaram a aplicação do modelo monocompartimental, com coleta de amostras 2 horas pós-infusão, devido à curta meia vida de distribuição (entre 0,16 e 0,76 hora) encontrada em seus estudos.

A literatura ainda indica como controversa a aplicação do modelo monocompartimental para estimativa da disposição cinética da vancomicina. O esquema irregular de coletas de amostras de sangue contribui para esta discussão. De GATTA *et al* (1996)²⁵ reportaram valores 60% menores para os picos de vancomicina no modelo monocompartimental e nenhuma diferença significativa quanto ao vale, quando comparado aos resultados do delineamento bicompartmental. GARRELTS *et al* (1987) atestaram que no delineamento monocompartimental há superestimativa de picos e redução de vales. Já ACKERMAN *et al* (1990) superestimaram vales e volume de distribuição (Vd) em 25 casos, com a aplicação desse modelo.

Diversas metodologias têm sido propostas para o ajuste de dosagem da vancomicina, como por exemplo o uso de nomogramas. Alguns nomogramas são baseados em certos parâmetros fixos, como Vd, para obter a relação entre Cl_T e Cl_{Cr} . Porém, esses fatores podem estar alterados em certas populações.^{2,15,22,27,83,101} Metodologias como a Bayesiana, inspirada na disposição cinética de populações específicas ou de pacientes, utilizando resultados de concentrações séricas, visam obter estimativas individualizadas de Cl_T , Vd e de outros parâmetros, e gerar nomogramas padrões pouco mais confiáveis para o início da terapia.^{41,89,92} Entretanto, os nomogramas não substituíram satisfatoriamente o empirismo da terapia com vancomicina. A medida das concentrações plasmáticas do fármaco é importante para garantir o sucesso da antibioticoterapia.

A retomada de interesse pela vancomicina no fim da década de 80 trouxe várias informações quanto à farmacocinética do antibiótico e relação com a dosagem. Entretanto, não há evidência definitiva entre a correlação da concentração plasmática e o efeito terapêutico ou toxicidade, principalmente quando se consideram os fatores inerentes à infecção e ao próprio paciente, como imunidade e função renal.¹⁰⁴ Por essas razões, aliadas à grande variação interindividual dos pacientes, muitos autores sugerem controle terapêutico individualizado da vancomicina, com o intuito de diminuir riscos, como a

nefrotoxicidade, e garantir a eficácia. A inconsistência e variabilidade nos critérios de coleta de amostras de sangue para cálculos de concentrações de pico e vale, e diferentes tempos de infusão do fármaco, tornam as interpretações da relação entre concentrações plasmáticas e dados clínicos ainda mais difíceis. A vancomicina ainda é, portanto, o foco de programas de monitorização terapêutica, avaliação de uso de medicações e farmacoeconomia no ambiente hospitalar.^{22,32-34,38,104}

OBJETIVO

- Desenvolver metodologia analítica para quantificar os níveis plasmáticos da vancomicina.
- Avaliar a influência dos fatores função renal, tipo de infecção, faixa etária e dosagem na farmacocinética da vancomicina, delineada por modelo monocompartimental, em pacientes no pós-operatório cardíaco.

MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Casuística

Durante 2 anos, investigaram-se 108 indivíduos (71 homens e 37 mulheres), faixa etária entre 20 e 85 anos, com internação no pós-operatório em unidades de recuperação cardíaca. Os pacientes incluídos neste estudo retrospectivo eram portadores de vários quadros infecciosos - broncopneumonia, endocardite, mediastinite e sepse - causados por agentes etiológicos sensíveis à vancomicina. Os dados antropométricos individuais encontram-se no Tabela I do Anexo 1. Os dados populacionais dos pacientes estão expressos na Tabela 1 a seguir, e nos Gráficos I a V do Anexo 1.

Tabela 1: Dados antropométricos da população

| Dados | Estatística descritiva | | | | | |
|--|------------------------|---------|---------------|---------------|--------|--------|
| | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% * | Mínimo | Máximo |
| Idade (anos) | 59,1 | 62 | 14,6 | 56,3 - 61,8 | 20 | 85 |
| Peso (Kg) | 70,6 | 70 | 13,4 | 68,0 - 73,1 | 41 | 110 |
| Peso ideal (Kg) | 64,2 | 66 | 11,9 | 61,9 - 66,4 | 38 | 90 |
| Diferença de peso (%) | 12,2 | 6 | 23,8 | 7,7 - 16,7 | -24 | 120 |
| Altura (m) | 1,66 | 1,67 | 0,10 | 1,64 - 1,68 | 1,42 | 1,90 |
| Superfície corpórea (m²) | 1,78 | 1,78 | 0,19 | 1,74 - 1,82 | 1,33 | 2,27 |
| S_{Cr}* (mg/dl) | 2,72 | 1,70 | 1,99 | 2,35 - 3,10 | 0,60 | 7,80 |
| C_{Cr}* (ml/min) | 46,11 | 34,89 | 32,36 | 40,00 - 52,21 | 10,13 | 136,67 |
| Infecção (n) * | E▲ 22 | M▲ 18 | P▲ 31 | S▲ 16 | D▲ 21 | |

* Intervalo de Confiança: IC 95%, S_{Cr}: creatinina sérica (mg/dl), C_{Cr}: "clearance" da creatinina (ml/min), n: número de pacientes,

▲ E: endocardite, M: mediastinite, P: infecções pulmonares como broncopneumonia, S: sepse, D: associação de 2 ou mais das moléstias infecciosas citadas (ES, EP, PS, MSE, EM, PME, PM ou MS)

Distribuíram-se os pacientes triados para o estudo em 14 grupos e 24 subgrupos, de acordo com a idade, função renal, tipo de infecção e dose total diária, para avaliação da disposição cinética da vancomicina.

A função renal (patologia associada) foi avaliada através do Cl_{Cr} , calculado pelo método estimativo proposto por COCKCROFT *et al* (1976).

Excluíram-se do presente estudo pacientes anúricos e submetidos à diálise, ou com disfunção renal caracterizada por filtração glomerular muito reduzida ($\text{Cl}_{\text{Cr}} < 10\text{ml/min}$), ou pacientes instáveis quanto à Sr_{Cr} nas 48 horas anteriores à coleta de sangue para quantificação da vancomicina. Classificou-se a instabilidade da Sr_{Cr} de acordo com BERINGER *et al* (1998) e LEONARD *et al* (1994), sendo desconsiderados pacientes com variações de $\text{Sr}_{\text{Cr}} > 0,5\text{mg/dl}$, em valores de base de $\text{Sr}_{\text{Cr}} \leq 2,0\text{mg/dl}$, ou variações de 20% da Sr_{Cr} , quando $\text{Sr}_{\text{Cr}} > 2,0\text{mg/dl}$, em medidas consecutivas. Excluíram-se ainda portadores de comprometimento severo da função hepática ou cerebrovascular e pacientes em regime terapêutico inicial com o antibiótico, ou seja, em impregnação (antes do "steady-state", geralmente entre a quarta e oitava infusão, de acordo com a posologia aplicada para intervalos e doses).

Efetuou-se a compensação clínica dos pacientes com prescrição da medicação adequada ao pós-operatório cirúrgico, de acordo com a patologia principal e associadas. A monitorização completa dos pacientes – medidas hemodinâmicas, temperatura, antibiograma, avaliação da bioquímica do sangue, provas da função hepática, renal e endócrina – foi realizada nos laboratórios. Alguns dos exames de rotina realizados no período pós-operatório estão descritos no Item I, Anexo 2.

De acordo com avaliação clínica e laboratorial, a prescrição da vancomicina é uma conduta regular desta Instituição, bem como a monitorização terapêutica dos pacientes. Assim, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética (Protocolo 1711/00/72).

3.2 Protocolo de Estudo

Após a indicação do tratamento, administrou-se aos pacientes doses variando entre 200 e 2000mg de cloridrato de vancomicina (Vancocin®, Eli Lilly, apresentação: frasco-ampola de 500mg), divididas em 1 a 4 tomadas diárias IV, através de infusões de 60 minutos de duração.

A investigação incluiu cinco etapas. Na primeira etapa, efetuou-se a validação da metodologia analítica. Realizou-se a coleta, para a determinação quantitativa das concentrações de vancomicina plasmática na segunda etapa. (Item II, Anexo 2) As amostras correspondiam ao vale (concentração mínima no "steady state": C_{MIN}^{ss} - imediatamente antes da infusão subsequente) e ao pico (concentração máxima no "steady state": C_{MAX}^{ss} - na segunda hora após início da infusão). Após a coleta, as amostras de sangue foram centrifugadas a 4°C para separação do plasma, que foi analisado em seguida ou mantido a 20°C negativos até o ensaio. Na terceira etapa, quantificou-se a vancomicina nas amostras de plasma dos pacientes por CLAE, conforme metodologia desenvolvida e descrita neste estudo. Calculou-se, na quarta etapa do protocolo, a disposição cinética para modelagem e estimativa dos parâmetros relativos à distribuição e eliminação, críticos no acúmulo do antibiótico. (Item III, Anexo 2) Na última etapa do protocolo, efetuou-se o estudo comparativo da farmacocinética da vancomicina entre os grupos classificados de acordo com a idade, função renal, tipo de infecção e dose total diária.

Critérios para definição dos grupos para estudo comparativo da disposição cinética da vancomicina

Idade

- < 65 anos = Grupo de adultos não idosos (n = 60)
- ≥ 65 anos = Grupo de adultos idosos (n = 48)

Função renal

- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50\text{ml/min}$ = Grupo de pacientes com função renal normal ou disfunção renal leve (n = 43)
- $10\text{ml/min} < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50\text{ml/min}$ = Grupo de pacientes com insuficiência renal moderada ou grave⁶⁹ (n = 65)

Infecção

- Grupo portador de endocardite (n = 22)
- Grupo portador de mediastinite (n = 18)
- Grupo portador de doenças infecciosas do trato pulmonar, geralmente broncopneumonia (n = 31)
- Grupo portador de sepse (n = 16)
- Grupo de pacientes portadores concomitantemente de duas ou mais das patologias infecciosas acima referidas (n = 21)

Esquema posológico

- ≤ 250mg/dia = administrada em uma ou mais tomadas diárias (n = 24)
- 500mg/dia = administrada em uma ou mais tomadas diárias (n = 22)
- 1000mg/dia = administrada em uma ou mais tomadas diárias (n = 16)
- 1500mg/dia = administrada em uma ou mais tomadas diárias (n = 18)
- 2000mg/dia = administrada em uma ou mais tomadas diárias (n = 28)

A figura a seguir apresenta o esquema simplificado do protocolo de estudo:

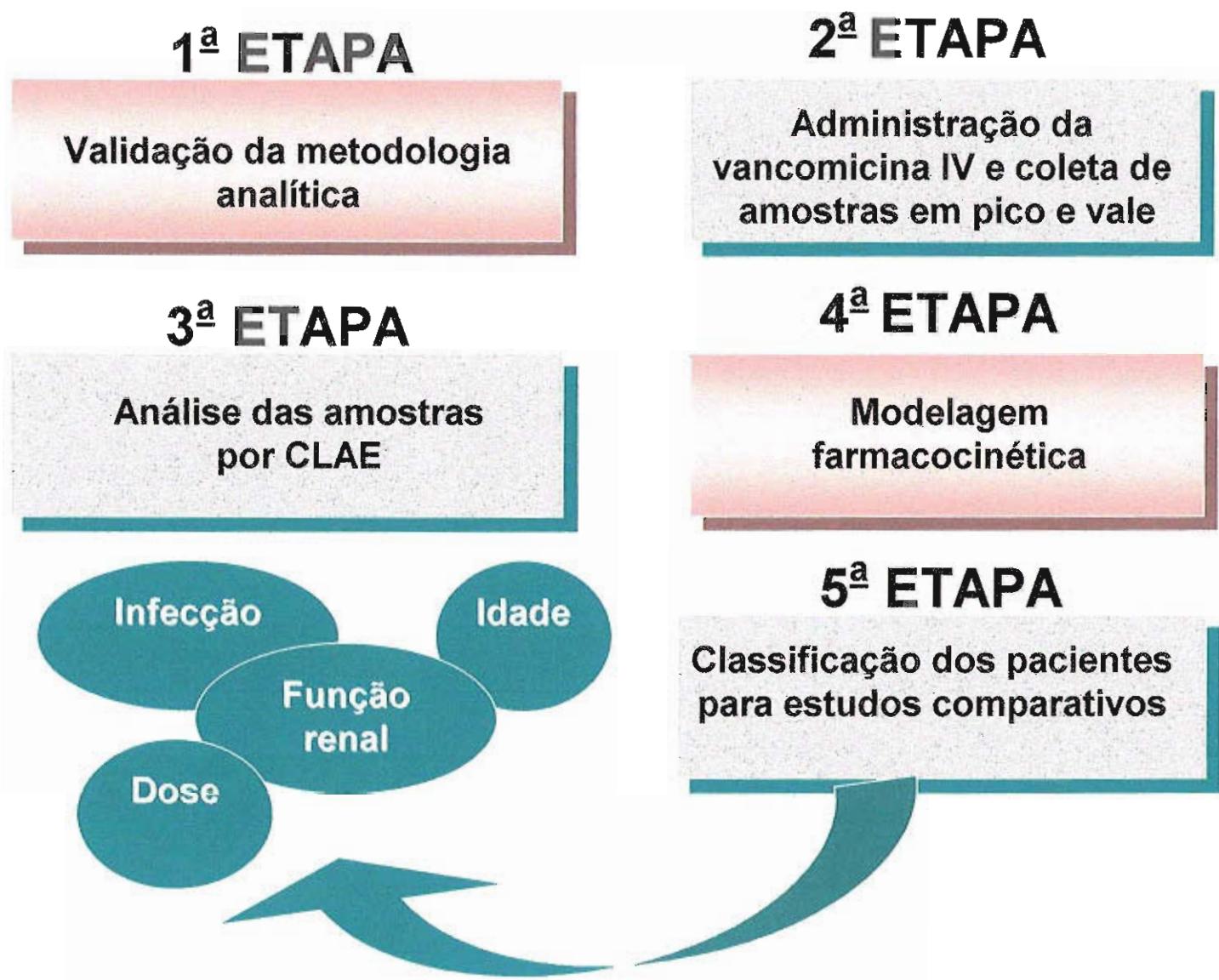


Figura 2: Esquema simplificado do protocolo de estudo

3.3 Material

Toda vidraria foi cuidadosamente tratada por imersão em solução sulfocrômica por 12 horas, seguida por lavagem em detergente Extran® alcalino, Merck, banho em água corrente comum e enxague final em água destilada.

Os gases nitrogênio e hélio, grau de pureza 99,99%, procedência Air Products, foram aplicados respectivamente na evaporação dos solventes e na desgaseificação da fase móvel.

Os reagentes e solventes utilizados apresentavam pureza grau analítico ou cromatográfico e foram fornecidos pelas fabricantes Sigma-Aldrich e Merck.

Água purificada, para preparação das soluções, limpeza das tubulações e da coluna analítica de separação e regeneração do cromatógrafo líquido, foi obtida através do sistema MILLI-Q-MILLIRO®, Millipore.

O padrão de referência de vancomicina, pureza 100%, foi cedido gentilmente pelo laboratório Eli Lilly do Brasil, enquanto o padrão interno β-etil-hidroxiteofilina foi adquirido pela Sigma-Aldrich. Prepararam-se os padrões de vancomicina e de β-etil-hidroxiteofilina, respectivamente em água e metanol, obtendo-se soluções estoque equivalentes a 1mg/ml e 40µg/ml.

3.4 Equipamentos e sistema cromatográfico

Separaram-se as amostras de sangue coletadas em plasma e soro por meio de centrifugação, centrifuga Celm modelo LS-3. Para conservação, armazenaram-se as amostras em congeladores Prosdócimo. No procedimento de purificação, utilizaram-se agitador de tubos (tipo Vórtex) Phoenix modelo AP-56, centrífuga refrigerada Hitashi modelo CF 7D e banho-maria a 37°C, Fanem modelo 100. Para desgaseificação da fase móvel, foram aplicados banho de ultra-som modelo Minisom® Thorton e hélio de alta pureza.

Empregaram-se cromatógrafo líquido modelo LC-10AD, injetor modelo 7D, Rheodyne® "Loop" de 20µl, equipado com detetor UV-VIS modelo SPD-10AV e integrador modelo C-R6A Chromatopac, Shimadzu, para a análise da vancomicina plasmática por CLAE.

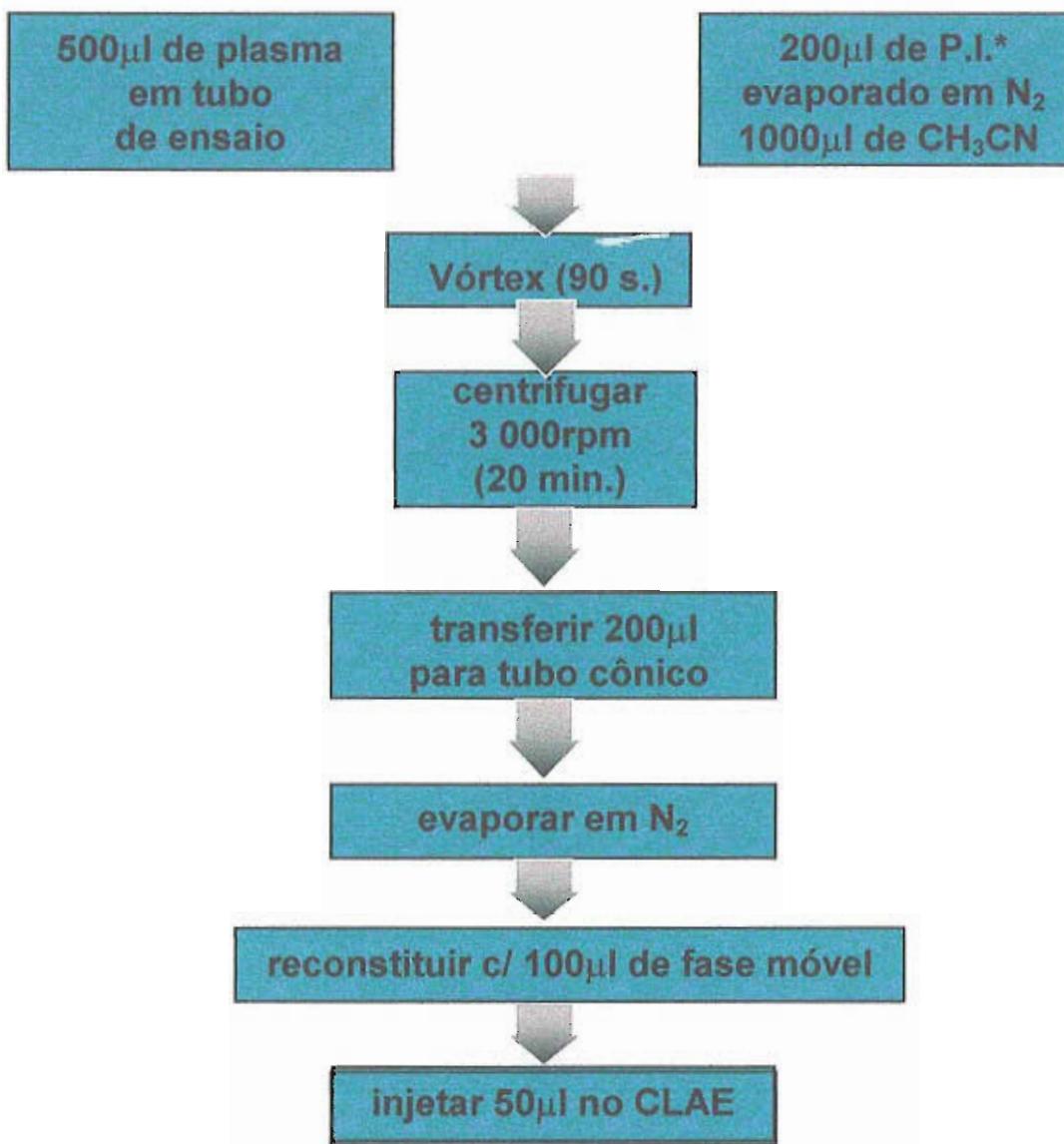
Utilizaram-se pré-coluna Nova Pack® C18, Waters, coluna analítica CLC-ODS, Shimpack®, 150 x 6mm, 5µm e fase móvel constituída por mistura tampão fosfato 0,05M, pH 4,5, metanol e acetonitrila, na proporção 80:15:5 (v/v), em sistema isocrático de diluição, fluxo 0,8ml/min.

Monitoraram-se os picos referentes aos produtos eluídos no sistema cromatográfico em comprimento de onda 230nm.

3.5 Procedimento analítico

O método analítico descrito a seguir foi utilizado para determinar as concentrações de vancomicina em material biológico após simples purificação, através de precipitação das proteínas plasmáticas com solvente. (Figura 3)

Inicialmente, em tubos de ensaio limpos e secos, adicionou-se 200 μ l de solução metanólica 40 μ g/ml de padrão interno β -etil-hidroxiteofilina, equivalente a 8 μ g/ensaio. A evaporação do padrão interno foi efetuada em corrente de nitrogênio, à temperatura de 37°C em banho-maria. Adicionou-se então aos tubos alíquotas de 500 μ l de plasma, em duplicata, tanto para a calibração com os padrões de referência, quanto para as amostras. Procedeu-se à purificação das amostras biológicas, com adição de 1000 μ l de acetonitrila, seguida por agitação em Vortex por 90 segundos e centrifugação a 3000rpm por 20 minutos. Separou-se o sobrenadante, transferindo-o com micropipeta de 200 μ l para tubos cônicos, e evaporando à secura em corrente de nitrogênio, em banho-maria à temperatura de 37°C. Dissolveu-se o extrato concentrado à secura com 100 μ l de fase móvel (tampão fosfato 0,05M, pH 4,5, metanol e acetonitrila, 80:15:5 (v/v), pH final entre 4,0 e 4,5) e agitação em Vortex por 30 segundos. Injetou-se o volume de 50 μ l do extrato concentrado no cromatógrafo líquido. A análise cromatográfica em fase reversa exigiu coluna tipo CLC-ODS, de 15cm, 5 μ m, em sistema isocrático de eluição, fluxo de 0,8ml/min e comprimento de onda UV 230nm, para obtenção dos picos referentes ao fármaco e padrão interno.

Condições Cromatográficas

Coluna: Shimpack CLC-ODS 150 x 6mm I.D., 5µm

Fase móvel: tampão fosfato pH 4,5: metanol: acetonitrila, (80:15:5 v/v)

Detector UV: $\lambda = 230\text{nm}$

Fluxo: 0,8ml/min

Temperatura ambiente

* P.I. = padrão interno β etil-hidroxiteofilina 40µg/ml

CH_3CN = acetonitrila

N_2 = corrente de nitrogênio

Figura 3: Método de quantificação da vancomicina

3.6 Validação do método analítico

Efetuou-se a validação do método analítico após o desenvolvimento e otimização, com adaptações às condições do nosso laboratório. Fixaram-se os limites de confiança da técnica utilizada no presente estudo. Todos os testes realizados para a padronização da metodologia foram efetuados em plasma branco. Os padrões de referência foram preparados a partir de "pool" de plasma procedente do banco de sangue, com sorologia negativa, testado e aprovado previamente. A vancomicina, padrão primário, foi adicionada então ao plasma previamente testado, para fornecer as concentrações desejadas. Os parâmetros linearidade, exatidão, precisão, limites de detecção e quantificação garantiram a confiabilidade dos resultados obtidos na análise do plasma dos pacientes estudados.

Linearidade

A linearidade refere-se à proporcionalidade da concentração do analito e sua resposta, dentro de uma variação determinada.

Analisou-se uma série de padrões de vancomicina em plasma, na faixa de concentração de 0,8 a 200 μ g/ml, em duplicata. Após a purificação da amostra biológica, conforme procedimento descrito anteriormente, tem-se a quantificação por CLAE.

Determinou-se a linearidade do fármaco no plasma, por meio da curva de calibração construída com os pontos obtidos pela razão de áreas (pico relativo à vancomicina e área do padrão interno) versus concentração do fármaco presente no padrão de referência. Fixou-se a linearidade da curva no intervalo de concentração referido, obedecendo a equação da reta $y = ax + b$, onde x representa a concentração adicionada e y a razão entre áreas do fármaco e do padrão interno obtida. Na regressão linear, o parâmetro a é indicativo da

sensibilidade do método, para avaliação da correlação entre diferentes métodos. Já o parâmetro **b** aponta a proporcionalidade da função analítica, elucidando a passagem da reta pela origem e qualquer desvio ou erro aleatório. Calculou-se o coeficiente de regressão linear (r^2), determinante do ajuste ao modelo de linearidade.⁸⁶

Recuperação

Recuperação relativa

A eficiência da extração da vancomicina nas amostras de plasma foi mensurada pela razão entre o valor após precipitação de plasma e do padrão interno e o valor da concentração obtida com a injeção direta da mistura de fármaco e padrão interno.

Recuperação absoluta

A recuperação absoluta é a relação entre os valores dos picos de vancomicina extraídos e valores do fármaco quando seco, em solução com a fase móvel.

Estimaram-se os parâmetros acima por ensaio de replicatas ($n = 10$), em três concentrações distintas de padrões (25, 50 e 100 μ g/ml) expressando-os em porcentagem (%).

A exatidão é conhecida também como erro sistemático ou tendência, e corresponde à diferença entre o valor obtido e o aceitável como referência. Pode ser expressa como desvio absoluto e relativo, ou ainda recuperação, sendo este último o índice mais utilizado em cromatografia.⁸⁶

Precisão

A precisão está relacionada com a dispersão das medidas ao redor de um valor médio, correspondendo ao grau de concordância entre os ensaios individuais. Verificou-se a precisão intradia ou repetibilidade do ensaio da vancomicina pela análise quantitativa de replicatas ($n = 5$), em três concentrações distintas de padrões, (25, 50 e 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) na mesma calibração. A precisão interdias indica a reproduzibilidade das replicatas ($n = 5$), em calibrações em 5 dias consecutivos. Ambas são expressas comumente pelo coeficiente de variação (CV%).

Seletividade

Os parâmetros especificidade e sensibilidade caracterizam a seletividade, que representa a capacidade de avaliar de forma inequívoca uma substância em estudo, na presença de interferentes. A adição de possíveis interferentes ao padrão do fármaco puro, verificando a separação cromatográfica dos componentes, avalia a sensibilidade ou grau de interferência no ensaio.⁸⁶

Limite de detecção

Considerou-se como limite de detecção a menor concentração de vancomicina detectada, mas não necessariamente quantificada, nas condições estabelecidas (CV 20%). Para sua determinação na razão de sinal 3:1, relativamente ao ruído da linha de base, testaram-se padrões de referência contendo concentrações inferiores a 6,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de vancomicina em replicatas ($n = 5$).

Limite de quantificação

O limite de quantificação indica a menor concentração mensurável do fármaco, nas condições instrumentais referidas.¹⁰⁸ Para sua determinação, testaram-se replicatas ($n = 5$) de padrões de referência contendo vancomicina em concentrações menores que 6,25 μ g/ml, na razão 10:1, relativamente ao ruído da linha de base.

3.7 Análise farmacocinética

Avaliou-se a modelagem cinética da vancomicina, administrada IV em regime de infusão de duração de 60 minutos, com base no modelo monocompartimental aberto. Os valores de concentração do fármaco foram utilizados para a construção do gráfico de decaimento plasmático (log. C) versus tempo (t). Obteve-se, para cada paciente, a curva de declínio semelhante ao modelo ilustrado a seguir, apresentando a fase de eliminação desse antibiótico.

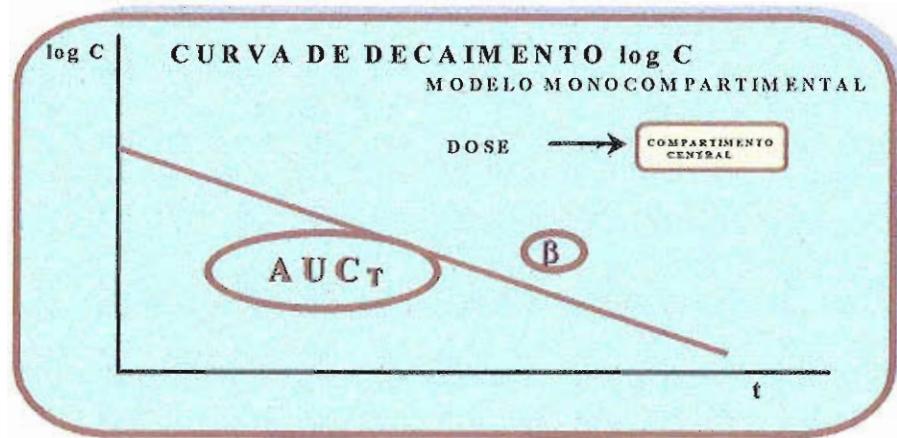


Figura 4: Curva de decaimento da vancomicina

A modelagem cinética do fármaco previu apenas 2 coletas de amostras sanguíneas, em níveis de pico (C_{MAX}^{ss}), 2 horas após o início da infusão, e vale (C_{MIN}^{ss}), imediatamente antes da próxima infusão. Determinou-se a meia-vida biológica de eliminação ($t_{(1/2)}\beta$) da vancomicina pelo método gráfico, pelo tempo para redução em 50% na concentração plasmática desse antibiótico na fase de eliminação. Calculou-se a constante de velocidade de eliminação (Kel), com base na equação referida no quadro a seguir. A área sob a curva (AUC_T) do gráfico logC versus t, foi determinada no intervalo de dose pelo método dos trapezóides, sendo um parâmetro modelo compartmental independente. Os valores de AUC_T e Kel foram aplicados no cálculo de outros parâmetros. Calcularam-se a depuração plasmática ou "clearance" total (Cl_T), bem como o volume de distribuição (Vd) do fármaco no organismo. Estimou-se o índice de acúmulo da vancomicina, razão vale/pico (V/P). As equações, assim como as unidades e o significado dos parâmetros farmacocinéticos citados estão na Tabela 2.^{94,115}

Tabela 2: Parâmetros farmacocinéticos

| Parâmetro | Unidade | Descrição | Equação |
|---------------------|--------------------|---------------------------------------|---|
| $C_{ss\text{ MAX}}$ | $\mu\text{g/ml}$ | Concentração no pico | Dado obtido |
| $C_{ss\text{ MÍN}}$ | $\mu\text{g/ml}$ | Concentração no vale | Dado obtido |
| $t_{(1/2)}\beta$ | horas | Meia-vida de eliminação | Método gráfico |
| Kel | horas $^{-1}$ | Constante de velocidade de eliminação | $\frac{0,693}{t_{(1/2)}\beta}$ |
| AUC_T | $\mu\text{g/ml}$ | Área sob a curva | Método dos trapezóides |
| Cl_T | ml/min/Kg | Depuração plasmática | $\frac{\text{Dose}}{AUC_T}$ |
| Vd | l/Kg | Volume de distribuição | $\frac{Cl_T}{Kel}$ |
| V/P | Adimensional | Índice de acúmulo (razão vale/pico) | $\frac{C_{ss\text{ MÍN}}}{C_{ss\text{ MAX}}}$ |

3.8 Análise estatística

Expressaram-se os dados previamente definidos através da estatística descritiva, utilizando os valores mínimo e máximo, IC 95%, medidas de tendência central (médias e medianas) e medida de dispersão (desvio padrão). Construiram-se diagramas de dispersão com pares ordenados de variáveis cinéticas estabelecidas e dados dos pacientes (“clearance” da vancomicina *versus* “clearance” da creatinina).

Empregou-se o SOFTWARE Minitab® versão 11 na análise dos dados obtidos ou estimados. Utilizou-se o teste de Chi-Quadrado para o estudo da distribuição da frequência da população. Os parâmetros de disposição cinética dos pacientes não apresentaram distribuição normal, o que determinou a aplicação de testes estatísticos não paramétricos. Utilizou-se, para comparação analítica entre os grupos estudados, o teste de Kruskall-Wallis, com nível de significância fixado em $p < 0,05$. Foram construídos gráficos para cada parâmetro farmacocinético, ilustrando a diferença/igualdade entre os diversos grupos e subgrupos.¹¹⁸

RESULTADOS

4.1 Método analítico

A metodologia analítica de quantificação por CLAE evidenciou a separação da vancomicina (V) e seu "internal standard" (IS) ou padrão interno β -etil-hidroxiteofilina, 8 μ g/ensaio, conforme ilustrado:

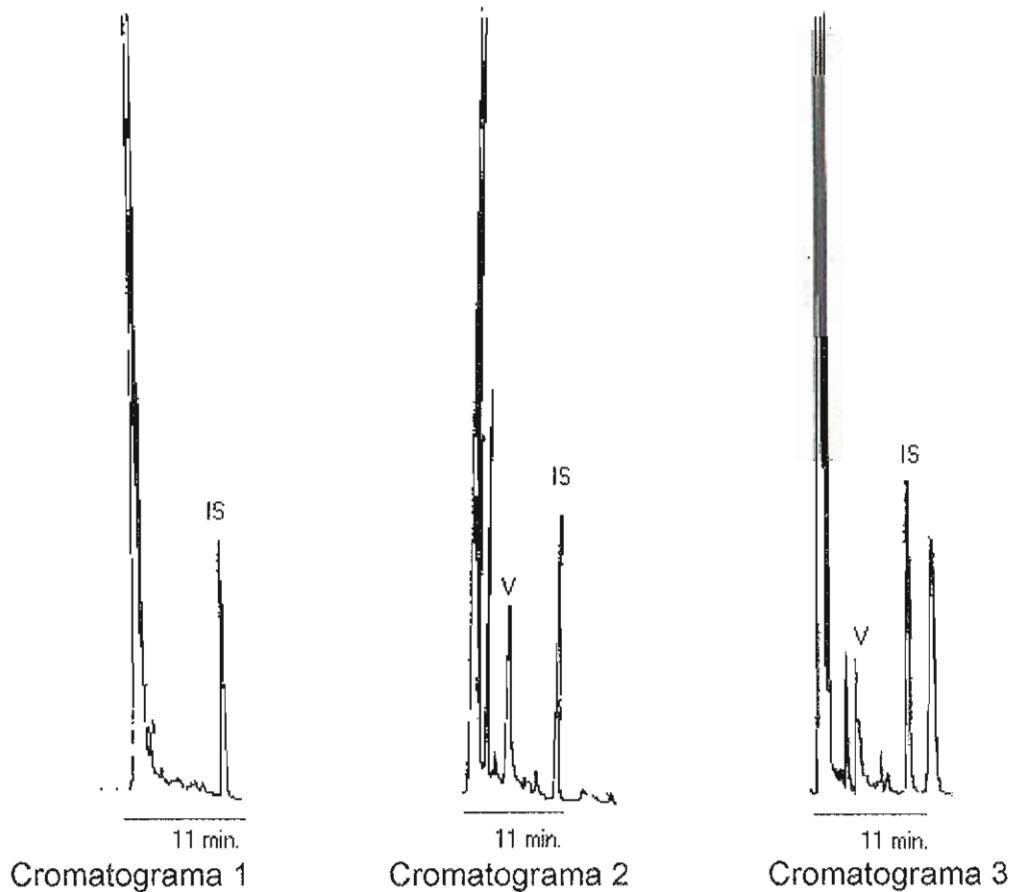


Figura 5: Perfil cromatográfico da vancomicina em plasma

Cromatograma 1: plasma branco, tempo de retenção do IS = 10,81 min;

Cromatograma 2: plasma de voluntários sadios, tempo de retenção V = 6,37 min, IS = 10,76 min;

Cromatograma 3: plasma de paciente recebendo 500mg de vancomicina (concentração plasmática 14,0 μ g/ml), tempo de retenção V = 6,35 min., IS = 10,71 min.

A curva de calibração da vancomicina, construída a partir da razão da área do pico relativo ao fármaco sobre a área do padrão interno *versus* concentração do fármaco presente no plasma de referência, gerou a respectiva equação da reta e coeficiente de regressão linear:

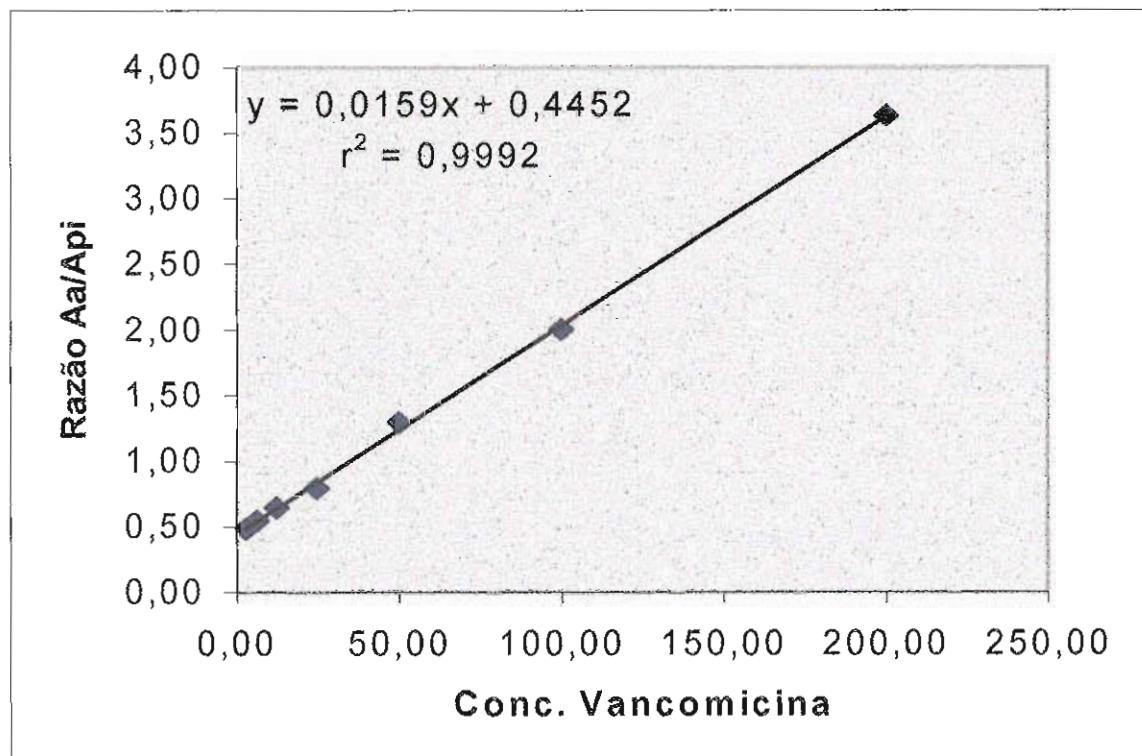


Gráfico 1: Curva de calibração da vancomicina em plasma

Aa: área do pico relativo à vancomicina

Api: área do pico do padrão interno

Conc. vancomicina: concentração presente no plasma de referência, em $\mu\text{g}/\text{ml}$

Os limites de confiança estabelecidos para a metodologia analítica utilizada na determinação de vancomicina em plasma são indicados na Tabela 3. Os valores expressos de recuperação e precisão são médios, entre as três concentrações de padrões analisadas.

Tabela 3: Limites de confiança da metodologia analítica

| Parâmetros (unidades) | Vancomicina - Plasma |
|--|------------------------|
| Linearidade ($\mu\text{g/ml}$) | 3,1 - 200 |
| Equação da reta - regressão linear | $y = 0,0159x + 0,4452$ |
| Coeficiente de regressão linear r^2 | 0,9992 |
| Precisão intradia (CV%) | 4,5 |
| Precisão interdias (CV%) | 6,8 |
| Recuperação relativa (%) | 95,2 |
| Recuperação absoluta (%) | 87,9 |
| Limite de detecção ($\mu\text{g/ml}$) | 0,8 |
| Limite de quantificação ($\mu\text{g/ml}$) | 1,5 |

Quanto à sensibilidade do método, os fármacos abaixo não demonstraram interferir na detecção da vancomicina por CLAE, nas condições aqui descritas: amicacina, anfotericina, gentamicina, tobramicina, tetraciclina, penicilinas, cefalosporinas, heparina, nifedipina, ácido acetilsalicílico, lidocaína, digoxina, procainamida, quinidina, furosemida, ciclosporina, propranolol, captopril e nitratos.

4.2 Parâmetros cinéticos da vancomicina

O estudo da modelagem cinética da vancomicina do grupo envolveu os parâmetros abaixo. Utilizou-se K_{el} e AUC_T para cálculos de Cl_T e Vd , não sendo estas variáveis envolvidas nos estudos comparativos.

Tabela 4: Parâmetros farmacocinéticos da vancomicina

| Parâmetro | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
|-------------------------------------|-----|-------|---------|---------------|---------------|--------|--------|
| $t_{(1/2)\beta}$ (horas) | 108 | 25,44 | 19,40 | 21,66 | 21,36 - 29,52 | 3,00 | 124,00 |
| Vale ($\mu\text{g/ml}$) | 108 | 19,61 | 15,50 | 17,24 | 16,36 - 22,86 | 2,00 | 133,00 |
| Pico ($\mu\text{g/ml}$) | 108 | 28,62 | 21,55 | 24,15 | 24,07 - 33,17 | 6,10 | 165,00 |
| Cl_T (ml/min/Kg) | 108 | 0,57 | 0,38 | 0,48 | 0,48 - 0,66 | 0,04 | 2,08 |
| Vd (l/Kg) | 108 | 0,72 | 0,63 | 0,50 | 0,63 - 0,82 | 0,05 | 2,35 |
| V/P | 108 | 0,67 | 0,70 | 0,15 | 0,65 - 0,70 | 0,24 | 0,92 |

Os parâmetros farmacocinéticos de cada paciente encontram-se expressos na Tabela II, Anexo 1.

A tabela abaixo expressa os valores de significância (p) dos estudos comparativos, e os gráficos ilustram as diferenças entre os grupos e subgrupos. Os gráficos 2 a 25 a seguir apresentam a comparação entre grupos e subgrupos, de acordo com as medianas. Os gráficos VI a XLVIII no Anexo 1 expressam a comparação entre grupos, de acordo com a média e intervalo de confiança IC 95%. As Tabelas III a IX do Anexo 1 mostram dados obtidos ou estimados de cada parâmetro cinético utilizado em estudos comparativos e sua estatística descritiva.

Tabela 5: Diferença entre os parâmetros farmacocinéticos da vancomicina nos diversos grupos e subgrupos estudados

| Grupos | p $t_{(1/2)\beta}$ | p AUC_T | p Vale | p Pico | p Cl_T | p Vd | p V/P | p Cl_{Cr} |
|--------------------------------|-----------------------|--------------|-----------|-----------|-------------|-----------|------------|----------------|
| Idade | 0,663 | 0,704 | 0,938 | 0,715 | 0,921 | 0,510 | 0,904 | 0,093 |
| Função Renal | 0,000* | 0,000* | 0,003* | 0,002* | 0,000* | 0,016* | 0,020* | 0,000* |
| Dose diária | 0,000* | 0,000* | 0,455 | 0,201 | 0,000* | 0,001* | 0,444 | 0,000* |
| Infecção | 0,489 | 0,142 | 0,781 | 0,777 | 0,293 | 0,656 | 0,574 | 0,078 |
| Dose - Função Renal | 0,000* | 0,000* | 0,001* | 0,000* | 0,000* | 0,004* | 0,165 | 0,000* |
| Idade - Função Renal | 0,000* | 0,000* | 0,026* | 0,015* | 0,000* | 0,055 | 0,091 | 0,000* |
| Infecção - Função Renal | 0,000* | 0,000* | 0,276 | 0,192 | 0,000* | 0,293 | 0,212 | 0,000* |

■ * = parâmetros que apresentaram diferença significativa, quando $p < 0,05$, de acordo com o teste estatístico de Kruskal-Wallis

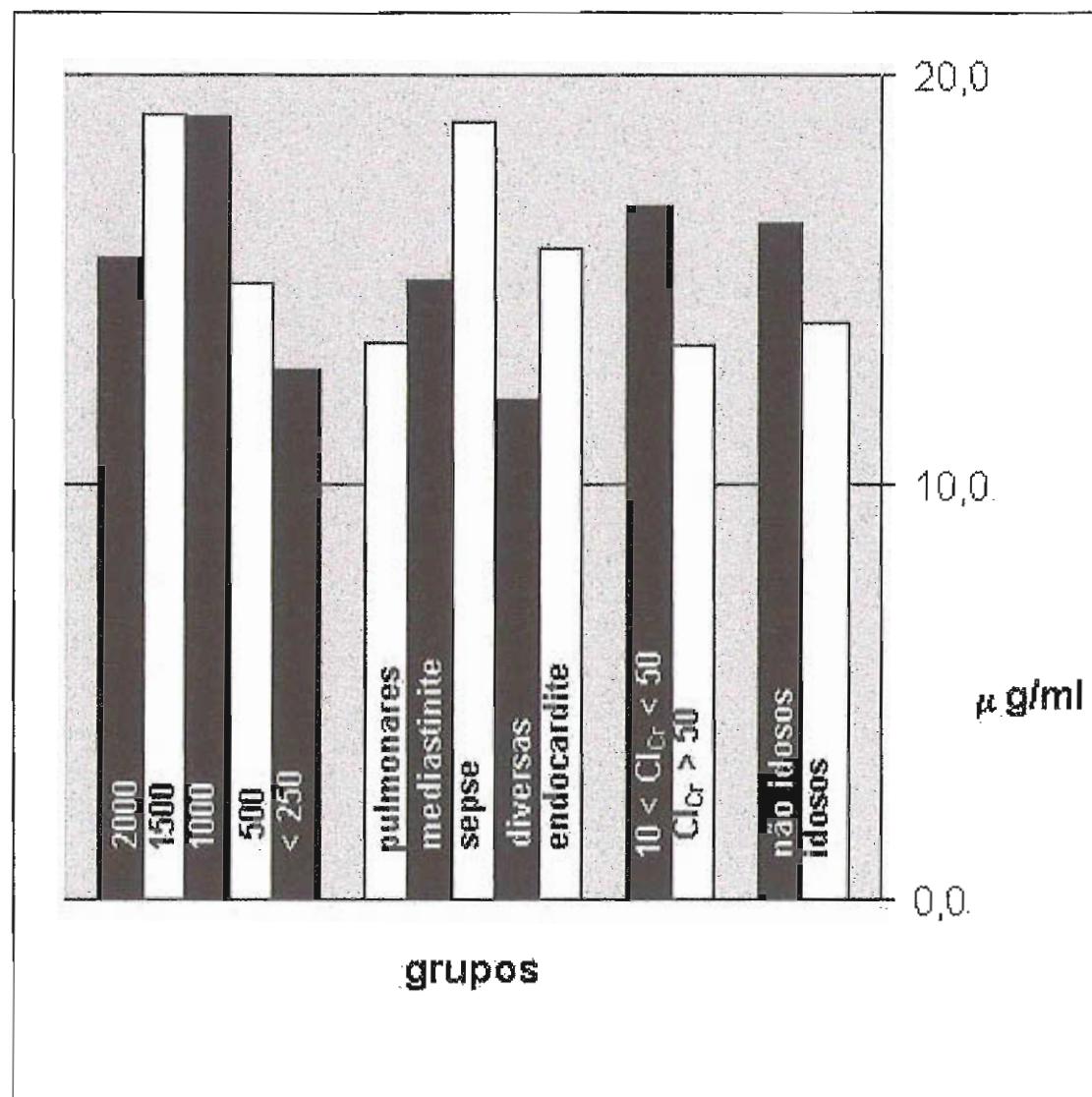


Gráfico 2: Valores de **vales** obtidos, expressos pelas medianas, em função da idade, função renal, tipo de infecção e esquema posológico.

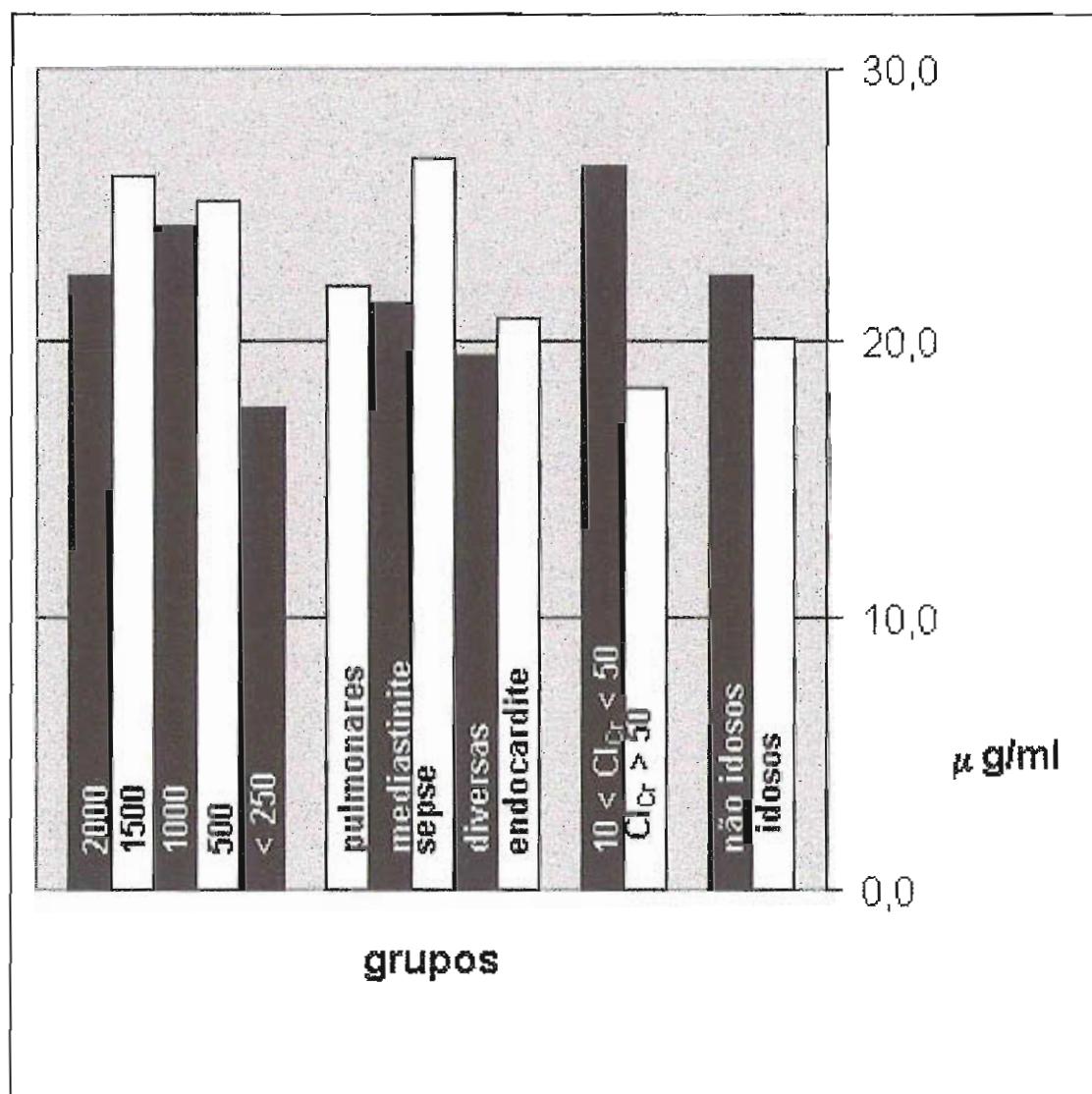


Gráfico 3: Valores de **picos** obtidos, expressos pelas medianas, em função da idade, função renal, tipo de infecção e esquema posológico.

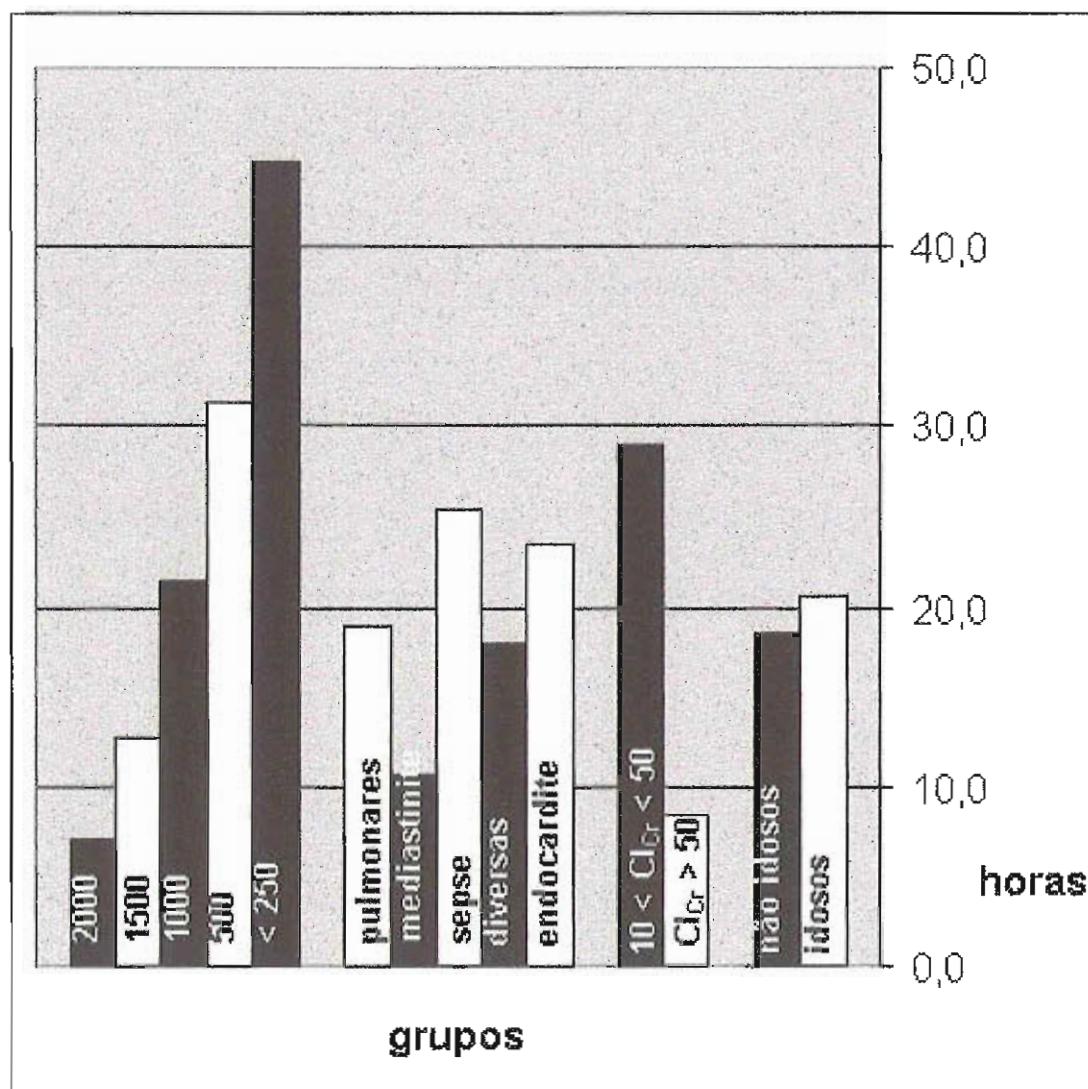


Gráfico 4: Valores de $t_{(1/2)\beta}$ obtidos, expressos pelas medianas, em função da idade, função renal, tipo de infecção e esquema posológico.

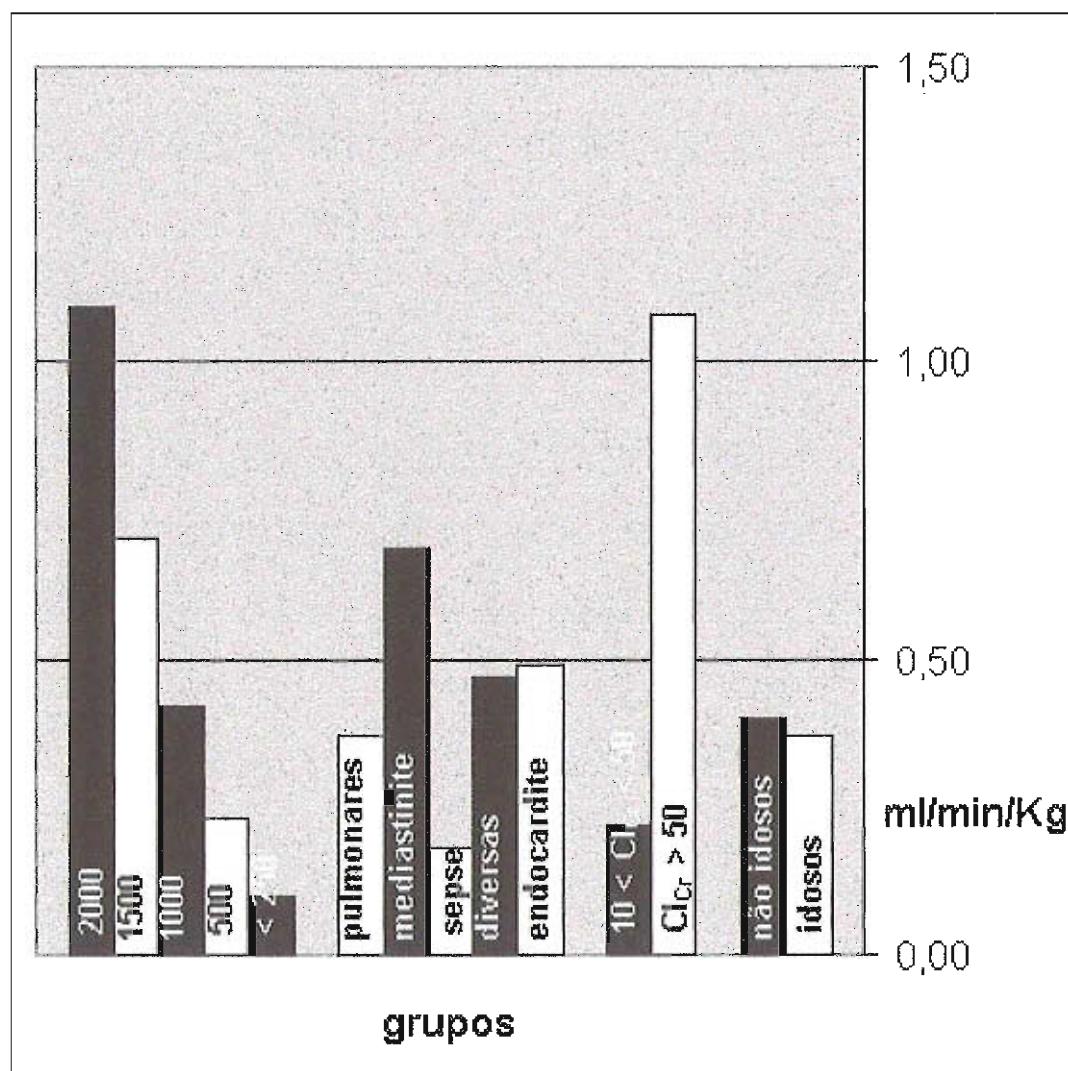


Gráfico 5: Valores de Cl_T obtidos, expressos pelas medianas, em função da idade, função renal, tipo de infecção e esquema posológico.

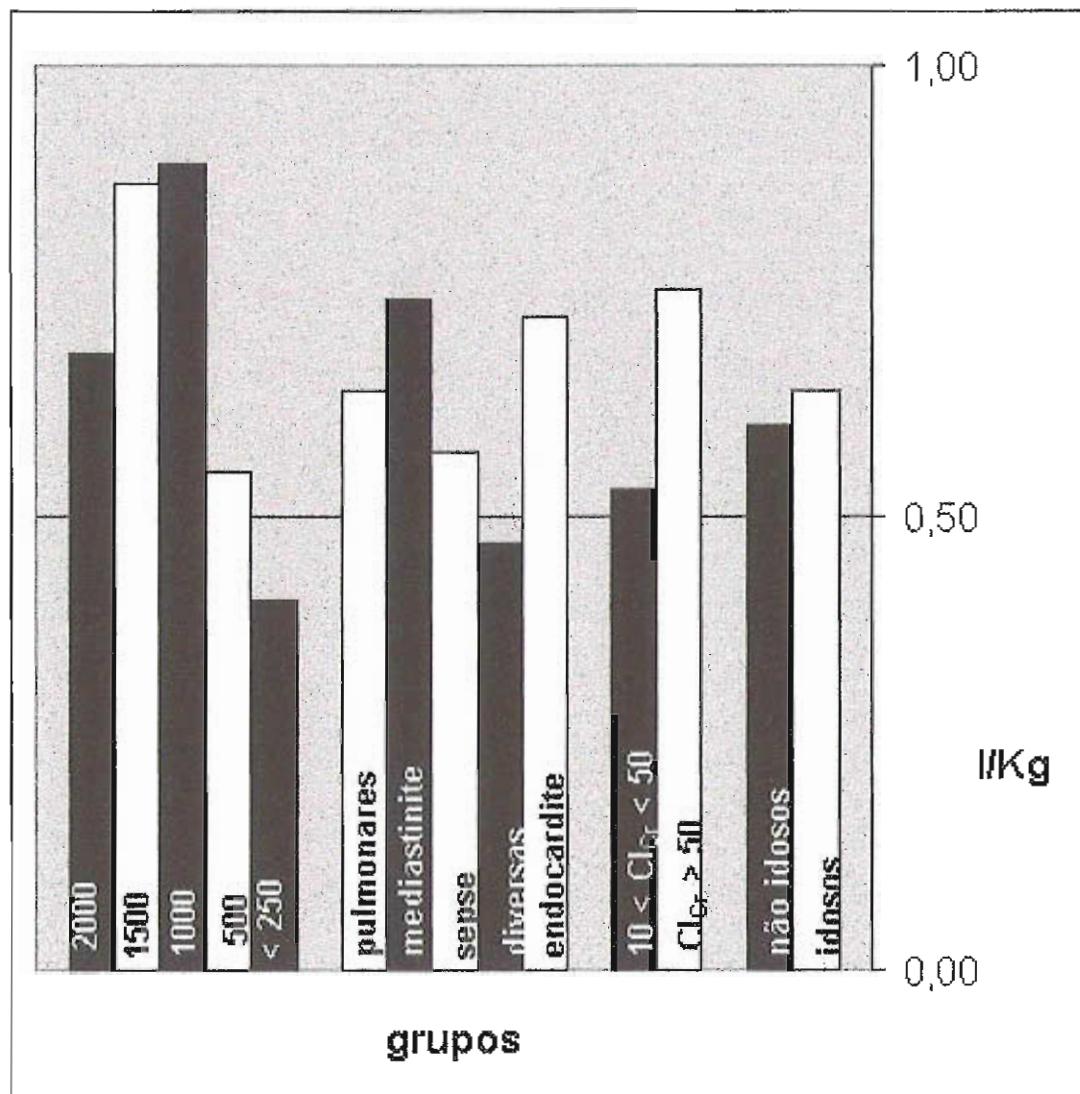


Gráfico 6: Valores de Vd obtidos, expressos pelas medianas, em função da idade, função renal, tipo de infecção e esquema posológico.

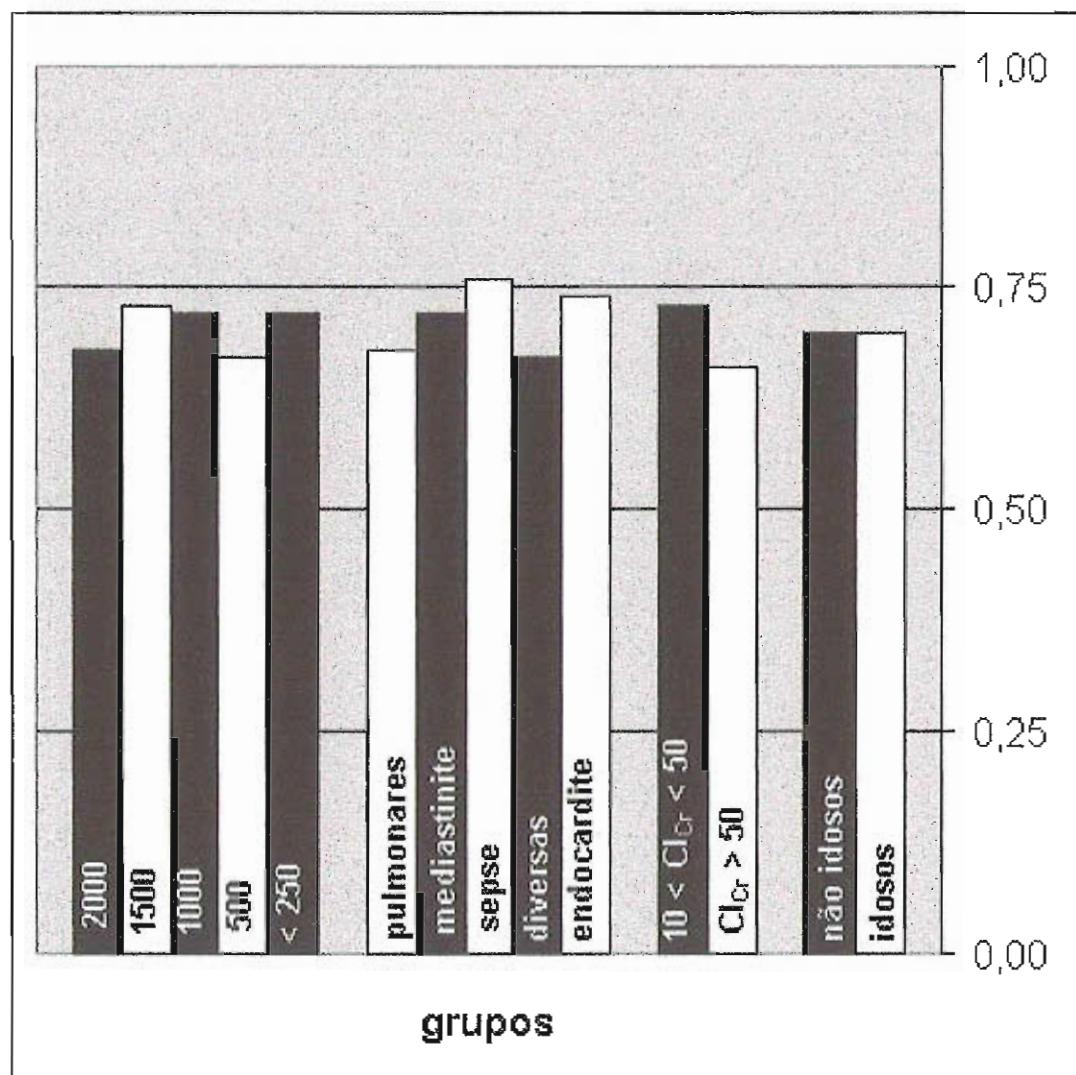
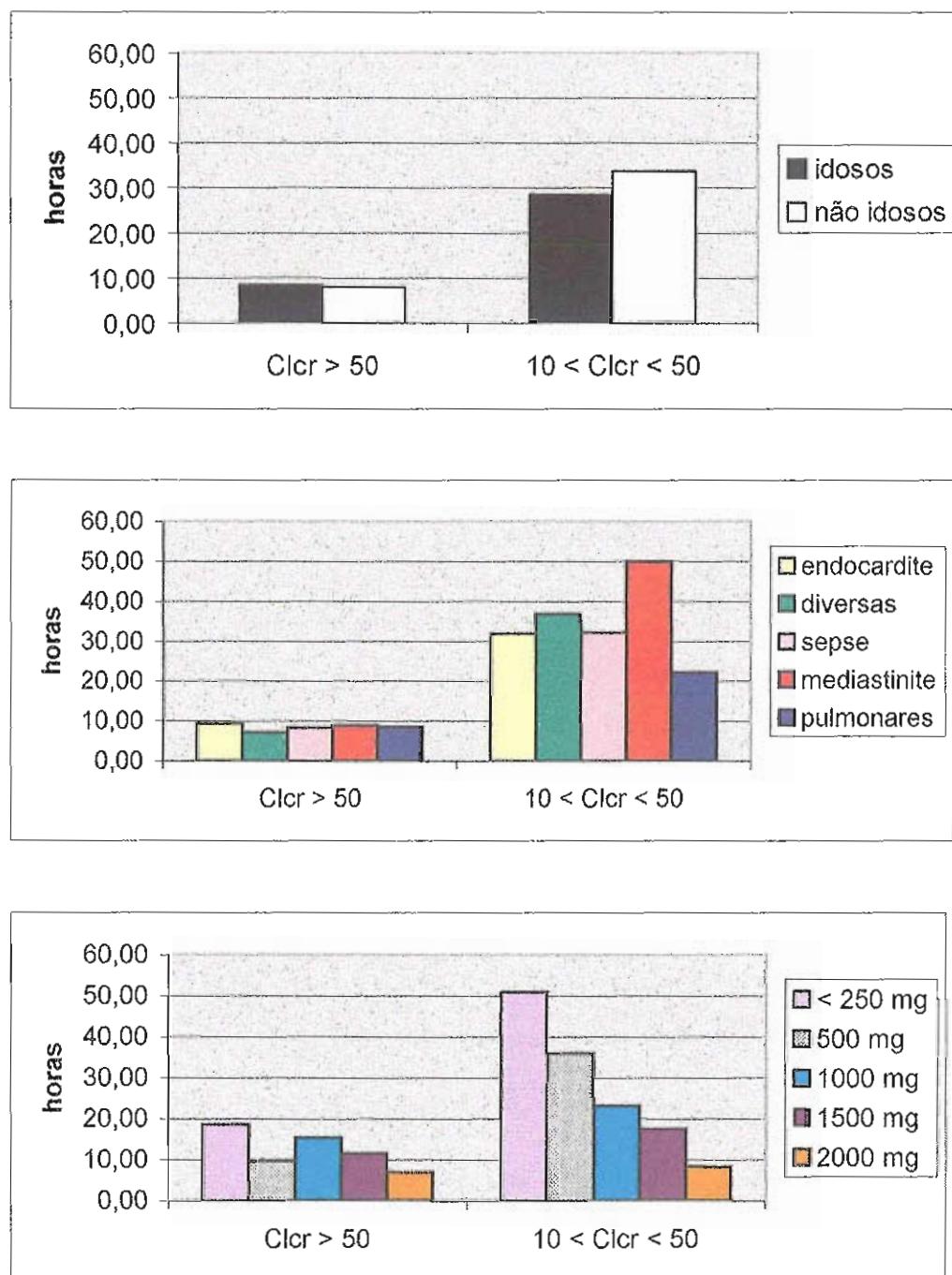
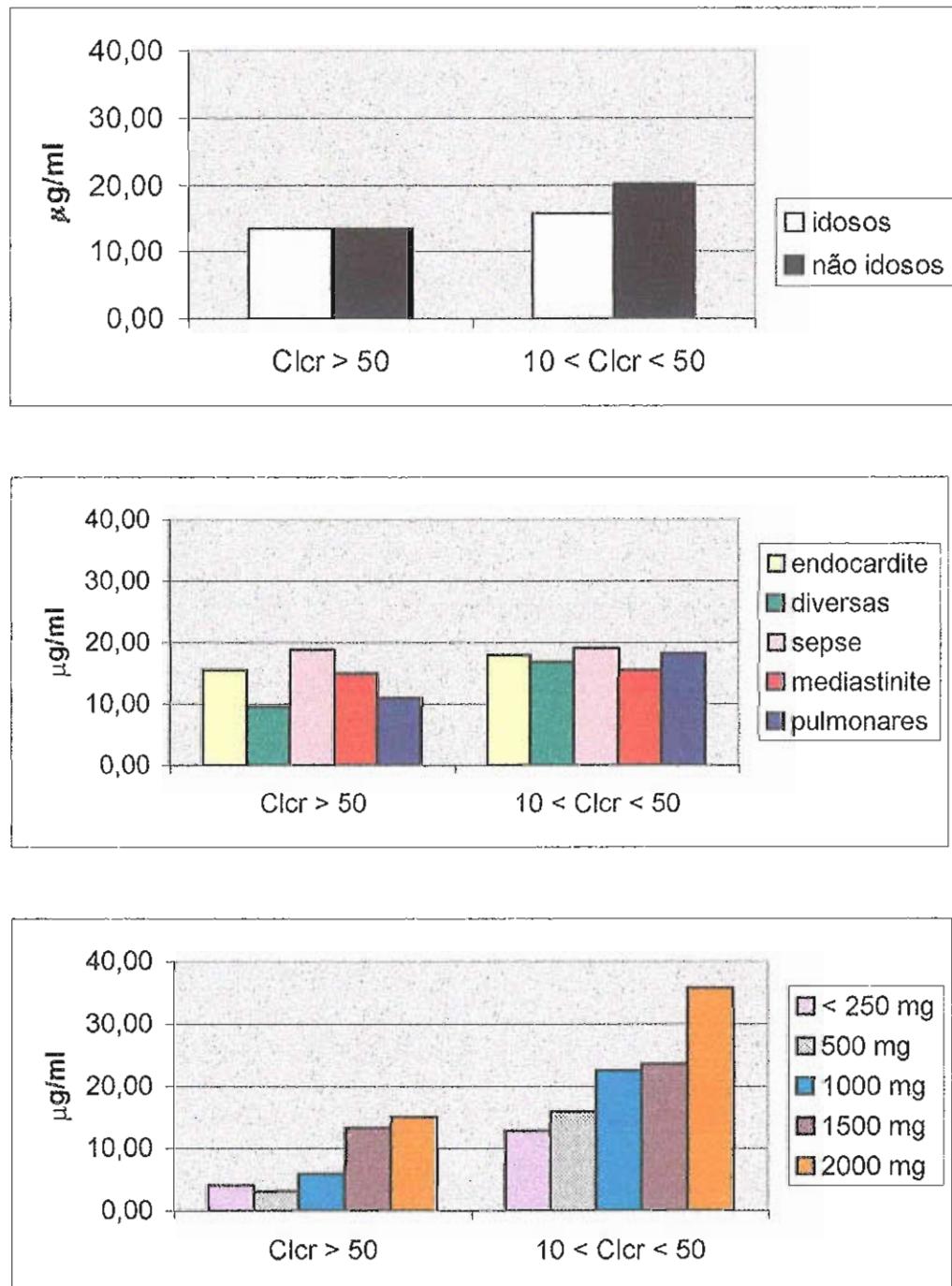


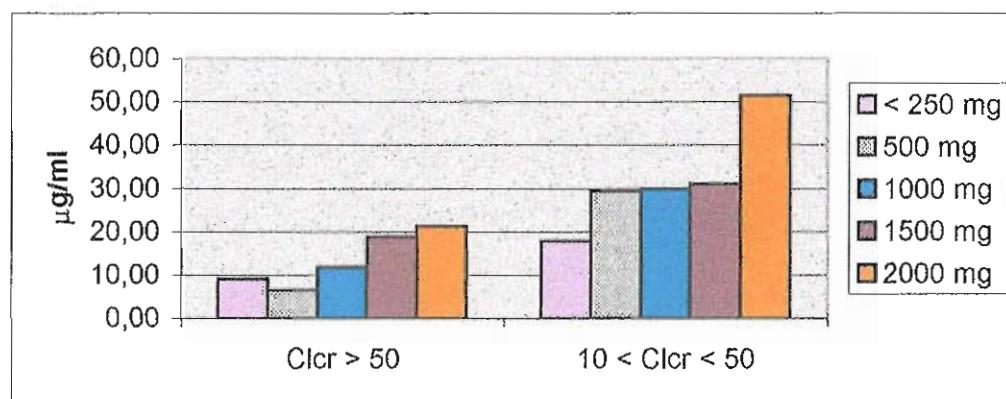
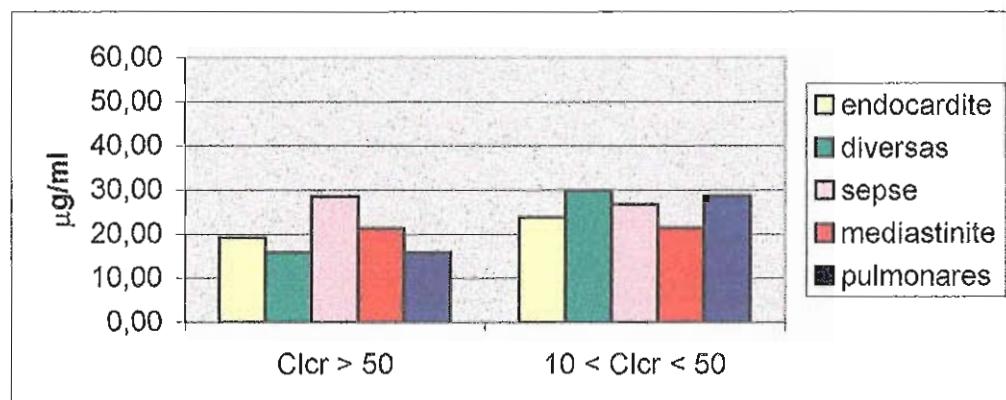
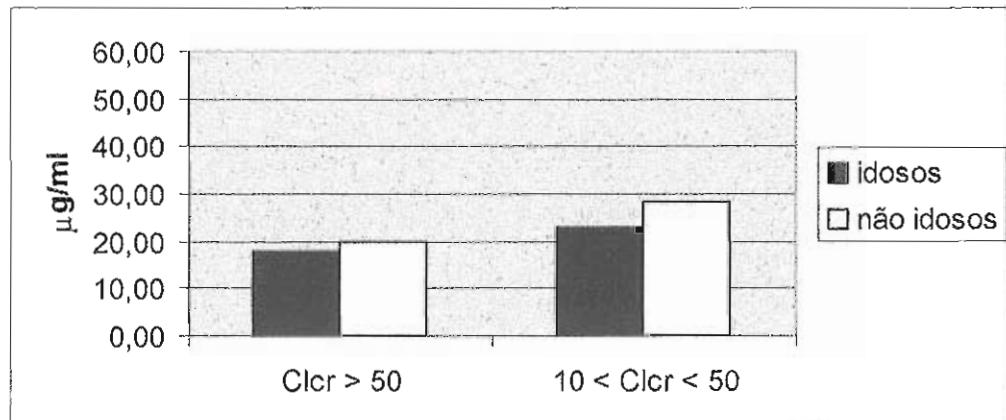
Gráfico 7: Valores de V/P obtidos, expressos pelas medianas, em função da idade, função renal, tipo de infecção e esquema posológico.



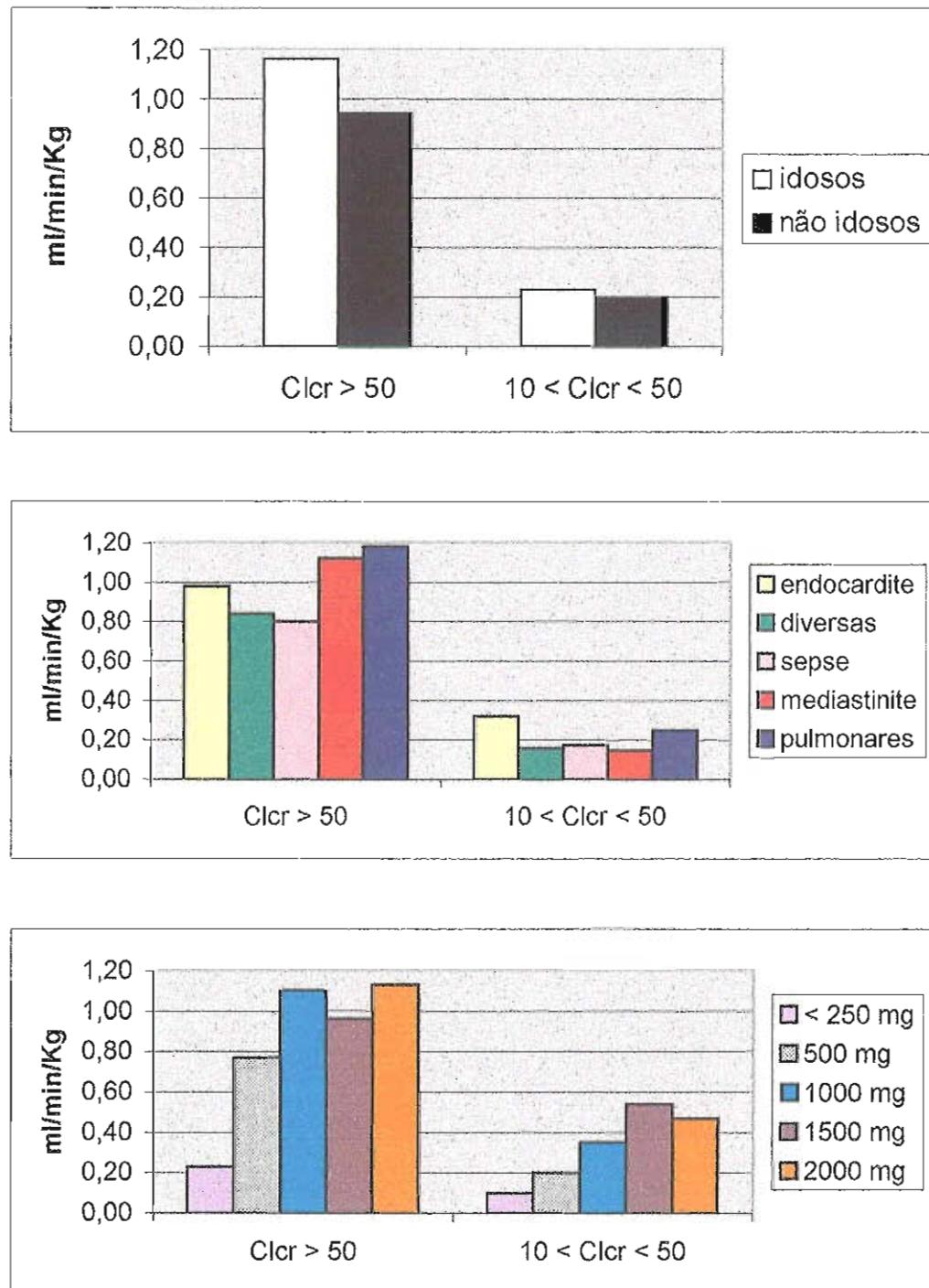
Gráficos 8, 9 e 10: Valores de $t_{(1/2)\beta}$ expressos pelas medianas, na comparação entre subgrupos, correlacionando a função renal com, respectivamente, idade, tipo de infecção e esquema posológico.



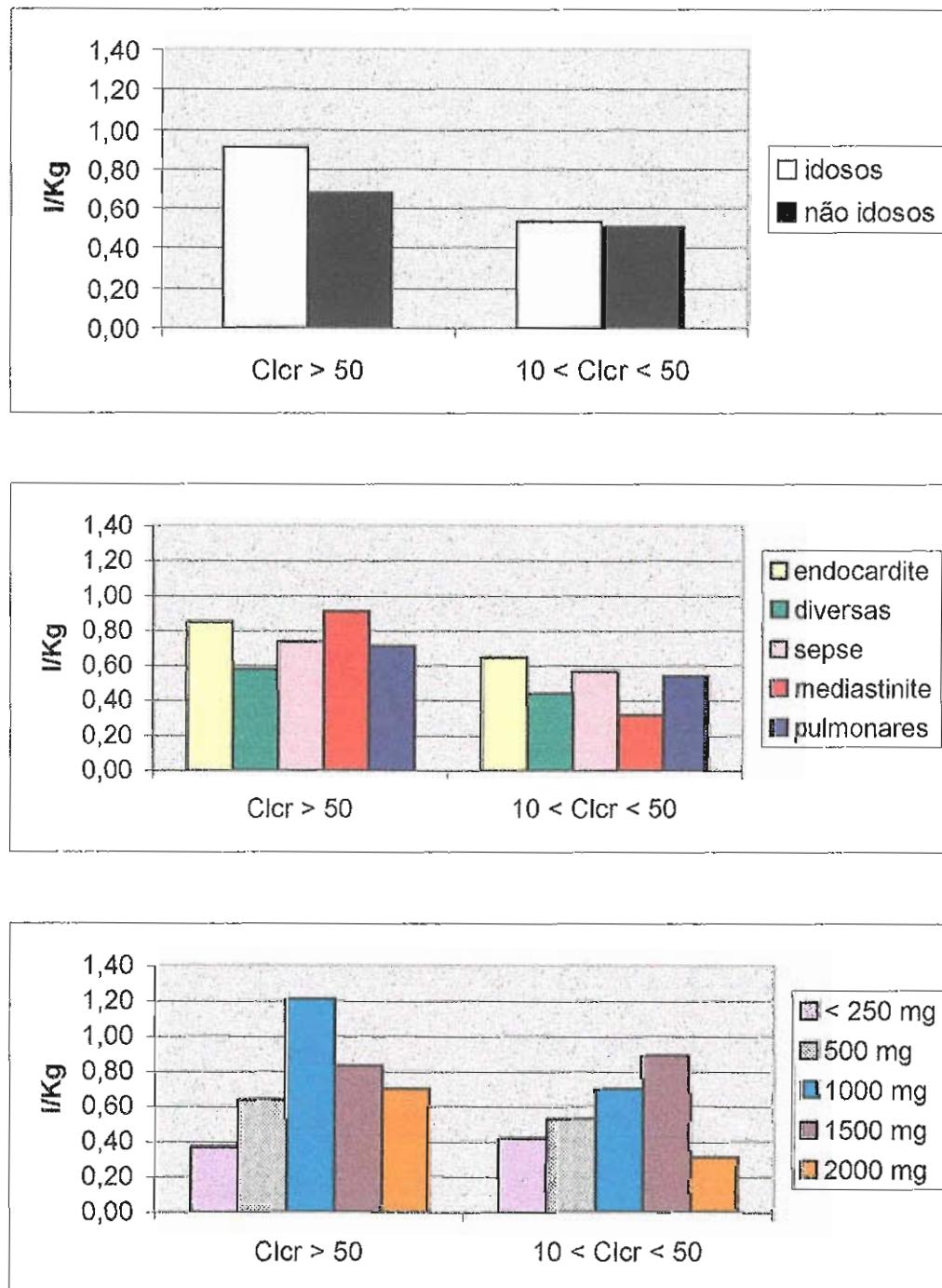
Gráficos 11, 12 e 13: Valores de **vales** expressos pelas medianas, na comparação entre subgrupos, correlacionando a função renal com, respectivamente, idade, tipo de infecção e esquema posológico.



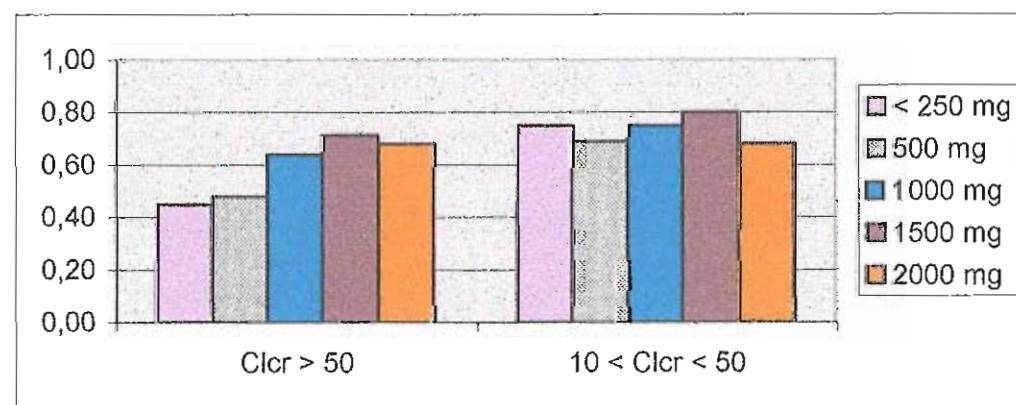
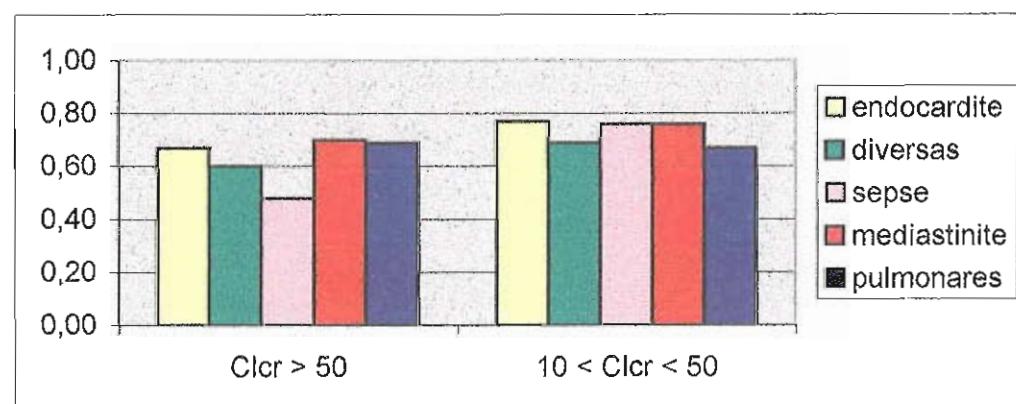
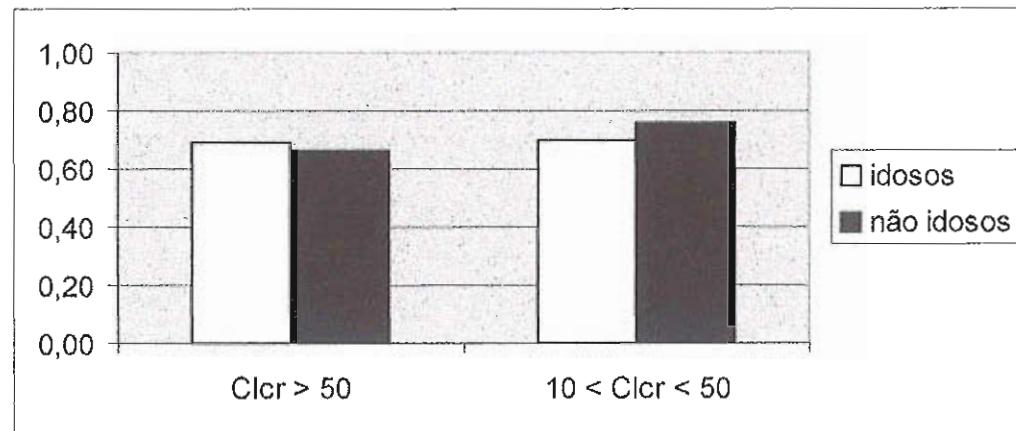
Gráficos 14, 15 e 16: Valores de **picos** expressos pelas medianas, na comparação entre subgrupos, correlacionando a função renal com, respectivamente, idade, tipo de infecção e esquema posológico.



Gráficos 17, 18 e 19: Valores de Cl_{T} expressos pelas medianas, na comparação entre subgrupos, correlacionando a função renal com, respectivamente, idade, tipo de infecção e esquema posológico.



Gráficos 20, 21 e 22: Valores de **Vd** expressos pelas medianas, na comparação entre subgrupos, correlacionando a função renal com, respectivamente, idade, tipo de infecção e esquema posológico.



Gráficos 23, 24 e 25: Valores de V/P expressos pelas medianas, na comparação entre subgrupos, correlacionando a função renal com, respectivamente, idade, tipo de infecção e esquema posológico.

4.3 Correlação entre a eliminação da vancomicina e função renal

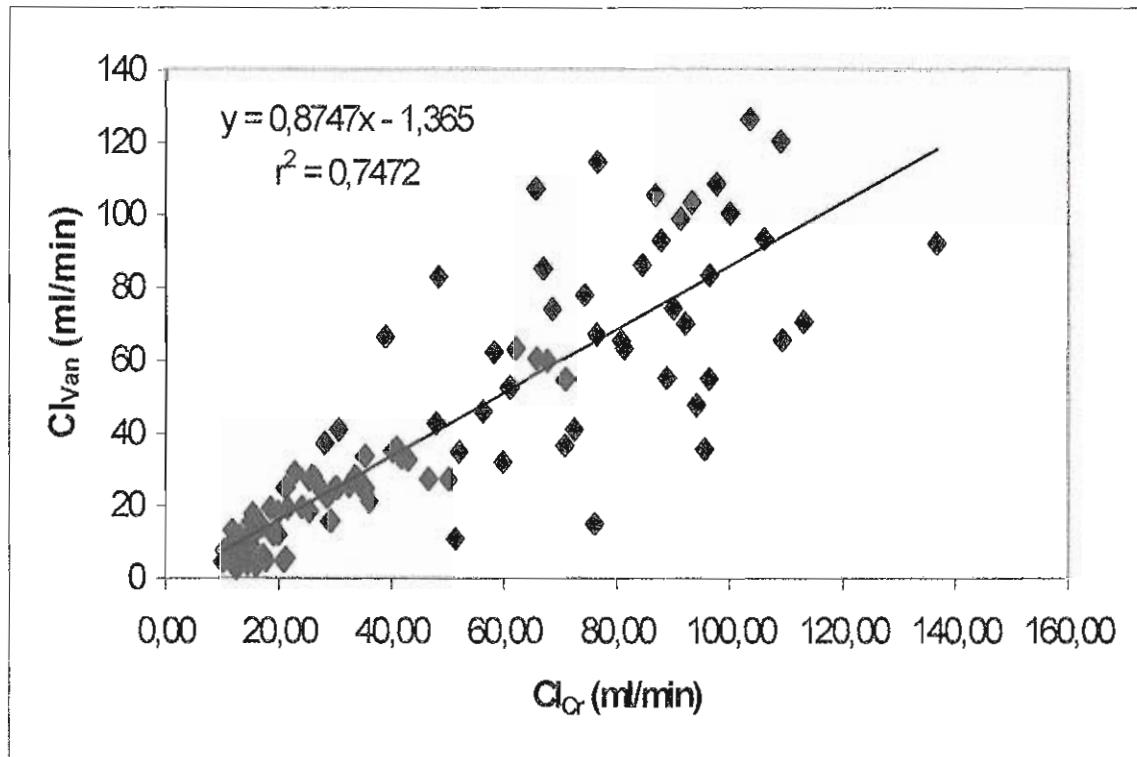


Gráfico 26: Correlação linear entre o “clearance” total (Cl_T) da vancomicina e o “clearance” da creatinina (Cl_{Cr}) da população estudada

Cl_T x P = Cl_{Van} - “clearance” da vancomicina corrigido por peso individual para comparação com Cl_{Cr}

DISCUSSÃO

5.1 Cromatografia líquida de alta eficiência e análise da vancomicina

O pré-requisito fundamental para o controle terapêutico ou investigação em farmacocinética é a disponibilidade de métodos analíticos com sensibilidade e especificidade suficientes para quantificar as concentrações plasmáticas dos fármacos em fluidos biológicos. De acordo com o levantamento bibliográfico efetuado, optou-se pela quantificação da vancomicina plasmática por CLAE, considerada a técnica mais adequada à monitorização sanguínea e à modelagem cinética do antimicrobiano. A Tabela X (Anexo 1) mostra alguns dos parâmetros avaliados na análise crítica dos métodos analíticos que utilizam a técnica de CLAE (quantidade de amostra necessária para análise, comprimento de onda utilizado para detecção, coluna analítica aplicada, fase móvel, padrão interno, fluxo no sistema cromatográfico e tempo de retenção no cromatograma).

Vários métodos envolvendo CLAE para quantificação da vancomicina plasmática foram descritos anteriormente nas literaturas especializadas.¹⁰ McCLAIN *et al* (1982) utilizaram ácido tricloroacético frio e éter dietílico para separação da amostra biológica. Sobre a técnica de precipitação de proteínas plasmáticas, o excesso de ácido tricloroacético, apesar de proporcionar o aumento relativo da recuperação do método, parece acentuar variações cromatográficas no tempo de retenção da vancomicina. O método desenvolvido no presente estudo demonstra vantagens em relação à extração, oferecendo boa recuperação na precipitação com uso de acetonitrila.

Quanto à fase móvel, McCLAIN *et al* (1982) utilizaram acetonitrila e reagente Pic B7 (Waters). KATO *et al* (1982) publicaram artigo onde modificavam a fase móvel constituída por tampão fosfato e acetonitrila, sugerida previamente por UHL *et al* (1979), com a adição de 10ml/l de metanol, para obtenção de um cromatograma mais limpo, com picos mais finos. Anos depois, NAJJAR *et al* (1995) propuseram um método bem semelhante ao citado por McCLAIN *et al* (1982), em relação à purificação das proteínas plasmáticas e ao comprimento de onda de leitura. Entretanto, na fase móvel, o

acrúscimo de metanol veio diminuir o tempo de retenção, eliminando a desvantagem de um cromatograma longo em fluxo elevado. O método descrito neste trabalho aplica um fluxo de 0,8ml/min, inferior aos reportados anteriormente na literatura, como pode ser evidenciado na Tabela X (Anexo 1).

Diferenciando-se dos demais métodos, ROSENTHAL *et al* (1986) envolveram um tampão complexo, com octanosulfonato de sódio e EDTA, pH 2,6, na preparação da fase móvel. Justificavam a aplicação do EDTA, que pode formar um complexo com cálcio e outros íons do soro, possíveis interferentes no ensaio, promovendo a formação indesejada de sais com a vancomicina. Ainda, comentaram que o EDTA é aplicável para diminuição da tendência de variação dos picos de vancomicina, reduzindo assim os fluxos e pressões nas análises.

NAJJAR *et al* (1995) e DEMOTES-MAINARD *et al* (1994) haviam proposto micrométodo envolvendo volumes reduzidos de apenas 100 μ l de plasma como amostra inicial, o que se mostra bastante vantajoso. Porém, para a reprodução do método aplicado por DEMOTES-MAINARD *et al* (1994) são necessários equipamentos adicionais, já que envolve sistemas duplos de bombas de solvente, válvulas, pré-colunas e colunas analíticas. Ainda, o pico de retenção da vancomicina nesse ensaio é inferior a 2 minutos, o que pode ocasionar interferências em pacientes portadores de disfunção renal.⁶³ Estas desvantagens inviabilizam a reprodução desta última técnica menos invasiva, que utiliza menores volumes de plasma dos pacientes. A metodologia exposta no presente estudo utiliza um sistema cromatográfico simples.

LI *et al* (1995) reportaram método de quantificação de vancomicina com o uso de apenas 50 μ l de soro, importante na monitorização pediátrica e de pacientes com acesso venoso limitado. Este micrométodo apresentou boa linearidade ($r > 0,999$) e precisão, além de recuperação superior a 100%. Tanto a fase móvel como a purificação descrita eram simples, envolvendo, respectivamente, mistura de tampões fosfato e acetonitrila e uso de ácido perclórico, hexano e composto etéreo. Portanto, quanto à quantidade de amostra e fase móvel utilizadas, ensaios como os de LI *et al* (1995) e NAJJAR

et al (1995) apresentaram-se econômicos e práticos. Entretanto, por causa dos compostos envolvidos na precipitação de componentes plasmáticos, não foi possível a reprodução de suas sugestões de métodos de purificação. Seguindo as políticas ambientais e tendências atuais, nosso Laboratório vem preferindo substituir solventes fenólicos, benzênicos e etéreos. O uso destes compostos será abolido a curto ou médio prazo, por questões de biossegurança e preservação do meio ambiente.

Alguns autores, DEMOTES-MAINARD *et al* (1994), LI *et al* (1995), McCLAIN *et al* (1982) e UHL *et al* (1979), aplicavam fluxo $\geq 2,0\text{ml/min}$ aos seus ensaios de vancomicina. Tais fluxos podem sobrecarregar as bombas de injeção e danificar o cromatógrafo a longo prazo, principalmente quando as análises são tidas como de rotina no laboratório. Outro fator que pode também afetar a integridade do sistema cromatográfico, reduzindo a vida útil da coluna analítica, é a aplicação de fases móveis de caráter extremamente ácido, como nos métodos citados por BAUCHET *et al* (1987), DEMOTES-MAINARD *et al* (1994), HOSOTSUBO (1989), LUKSA *et al* (1995) e ROSENTHAL *et al* (1986), que utilizavam fases móveis com $\text{pH} \leq 3,0$. O pH da fase utilizada no presente estudo é mais elevado relativamente a estes, estando em torno de 4,0-4,5, polpando os equipamentos.

HOSOTSUBO (1989) e LUKSA *et al* (1995) demonstraram métodos práticos de análise em CLAE, não utilizando padrão interno, com a justificativa de obtenção de valores satisfatórios de recuperação intradias e interdiás. Porém, utilizavam condições ácidas, que podem degradar as bombas e o sistema cromatográfico. Adicionalmente, a abolição do padrão interno pode agregar praticidade ao procedimento, mas em contrapartida compromete a segurança e confiabilidade do ensaio.

HOSOTSUBO (1989) e LI *et al* (1995) reportaram método com aplicação de coluna de separação modificada aminopropil, enquanto DEL NOZAL *et al* (1996), HU *et al* (1990), INMAN *et al* (1989) e JEHL *et al* (1985) utilizaram colunas ODS - octadesilsilicato. As colunas ODS proporcionaram aumento de sensibilidade do método desenvolvido neste estudo, e redução do comprimento

de onda utilizado. Os demais autores aplicaram colunas analíticas C18 não modificadas.²⁶

BAUCHET *et al* (1987) descreveu um método simples e sensível, com utilização de trimetoprim como padrão interno, extração em fase sólida e injeção direta. Porém, a recuperação era em torno de 70%. Outros autores como ROSENTHAL *et al* (1986) e MORSE *et al* (1987) também obtiveram recuperações muito baixas. A presente metodologia de análise apresentou recuperação em torno de 95%, semelhante à obtida por DEMOTES-MAINARD *et al* (1994).

Quanto aos demais limites de confiança da metodologia analítica, os parâmetros do método aqui descrito foram comparáveis aos obtidos por BAUCHET *et al* (1987), HOSOTSUBO (1989) e LI *et al* (1995) para precisão. Em relação à seletividade, apesar de algumas cefalosporinas (principalmente cefepima e ceftazidima) apresentarem condições de detecção semelhantes às da vancomicina, o controle do pH da fase móvel permite a separação satisfatória.²⁸

Alguns dos procedimentos analíticos em CLAE, anteriormente propostos em literaturas, para quantificar a vancomicina foram testados. Entretanto, a reprodução fiel dessas técnicas não foi viável. Dessa forma, desenvolveu-se condições cromatográficas para análise da vancomicina, por meio de modificações do pH, da constituição da fase móvel e do uso de padrão interno β-etil-hidroxiteofilina, inédito na quantificação deste antibiótico. A coluna ODS utilizada garantiu seletividade à análise quantitativa. Assim sendo, a separação dos componentes da mistura mostrou adequada sensibilidade e precisão. O baixo fluxo utilizado (0,8 ml/min) proporcionou o aumento da vida útil da coluna e diminuição da sobrecarga da bomba. Portanto, o procedimento analítico para determinação da vancomicina apresenta superioridade em relação aos anteriores reportados, pela simples purificação das amostras, baixo fluxo do aparelho e viabilização do uso do detector universal de UV 230 nm. O método apresenta praticidade adequada e tempo de retenção razoável. A metodologia desenvolvida foi validada e aplicada em estudos, mostrando-se confiável e

preenchendo os requisitos exigidos para a padronização cromatográfica, tais como boa linearidade, precisão e alta recuperação na extração (Tabela 3 - Resultados). A análise garante ainda sensibilidade e seletividade suficientes para quantificação da vancomicina no plasma de pacientes adultos. Hoje é utilizada em caráter de rotina para monitorização da terapia com vancomicina, na verificação da efetividade e toxicidade do tratamento.

5.2 Farmacocinética da vancomicina

Delineamento farmacocinético

As propriedades farmacocinéticas da vancomicina, bem como o controle terapêutico deste antibiótico, têm sido ainda motivo de extensa discussão entre os profissionais de saúde e comunidade científica mundial.

No presente estudo, o modelo monocompartimental mostrou-se adequado e prático para ajuste de dosagem da vancomicina. Os dados aqui obtidos confirmam que a modelagem cinética simplificada, a partir de apenas duas coletas de amostras sanguíneas, pode ser aplicada com segurança no controle terapêutico de pacientes cardiopatas infectados.

Em populações especiais (pacientes queimados, idosos, obesos, neonatos e outros grupos de risco), há dificuldade na execução de estudos tradicionais de farmacocinética, que exigem muitas coletas de amostras sanguíneas. A coleta de apenas duas amostras e grande número de pacientes é uma alternativa para o delineamento da disposição de fármacos que oferecem riscos de toxicidade.³² DUCHARME *et al* (1992) reportaram que alguns estudos de cinética requerem modelo bicompartimental. Entretanto, este modelo não é comum na monitorização sanguínea da vancomicina, pois exige cinco ou mais coletas de sangue. Os parâmetros cinéticos relevantes podem ser caracterizados com o modelo monocompartimental, quando a coleta de

amostras de sangue no pico é efetuada após a fase de distribuição inicial (pelo menos 1 hora após o término da infusão).

LEADER *et al* (1995) e McDUGAL *et al* (1995) argumentaram que amostragens inconsistentes e coleta em diferentes tempos de infusão forneciam dados de farmacocinética de difícil interpretação, sujeitos a erros adicionais. A padronização dos períodos de coleta aqui estabelecida visa eliminar esse tipo de problema na avaliação da cinética da vancomicina.

No presente trabalho avaliaram-se os fatores idade, função renal, dose administrada e tipo de infecção na influência da disposição cinética da vancomicina em 108 pacientes internos, com indicação para tratamento com este fármaco.

CANTÚ *et al* (1994) e LAKE *et al* (1985) observaram que a terapia com vancomicina depende da idade, peso e função renal, e que a individualização de dose deve levá-los em conta. DUCHARME *et al* (1994) demonstraram que estes fatores são significativos e independentes, gerando alterações no Vd.

Em relação ao peso dos pacientes, alguns autores sugerem correções no cálculo de Cl_{Cr} .^{21,103} Já os estudos de DIONNE *et al* (1981) e BLOUIN *et al* (1982) não indicaram uso de alterações nas fórmulas, nem mesmo em populações com distúrbios graves de peso, como obesidade mórbida. Na presente investigação, não foi utilizado o peso ideal do paciente no cálculo do Cl_{Cr} . Os pacientes estudados não apresentavam desvios de peso significativos (média de diferença de peso: 12%), não caracterizando portanto grandes variações que sugerissem correções, impossibilitando também o delineamento de um estudo comparativo.

Fármacos que afetam a função renal (aminoglicosídeos, dopamina, anfotericina, diuréticos de alça e tiazídicos, cimetidina, antiinflamatórios não esteroidais e ácido acetil-salicílico, entre outros) têm influência sobre a taxa de filtração glomerular e, consequentemente, no Cl_{T} da vancomicina.¹¹² Os fármacos administrados em associação, ou simultaneamente, à vancomicina

não foram avaliados no presente estudo. Monitoraram-se as alterações na função renal dos pacientes pelo Cl_{Cr}.

Vários autores observaram grande variabilidade interindividual na farmacocinética da vancomicina.^{11,38,57,91,96,98,99} Verificou-se também, neste estudo, grande variabilidade, representada pelos valores de medidas estatísticas de dispersão, mesmo em grupos com mesmo grau de função renal.

Nos grupos e subgrupos investigados, observou-se que o índice indicativo do acúmulo da vancomicina (relação V/P) estava elevado em relação aos valores de referência, demonstrando acúmulo deste antibiótico. Relacionando os limites terapêuticos recomendáveis para níveis plasmáticos de vale (5 a 10µg/ml) e pico da vancomicina (20 a 30µg/ml),⁴³ estimou-se a faixa de referência 0,12 a 0,50 para o índice de acúmulo V/P. O perfil dos pacientes investigados, comprometimento das vias renais de eliminação e baixa perfusão renal, justificam os altos valores de V/P encontrados. Os pacientes estudados geralmente apresentavam quadros clínicos críticos. O índice de acúmulo não foi referido nas literaturas pesquisadas; entretanto, a relação V/P contribuiu como uma ferramenta importante na previsão da nefrotoxicidade e no ajuste de dosagem da vancomicina. No presente estudo, o nível de vale mostrou-se crítico no acúmulo deste antibiótico. Aproximadamente 95% da população total apresentou valores de vale entre 16,4 e 22,9µg/ml, bem superiores à faixa terapêutica recomendada de 5 a 10µg/ml, sugerindo o acúmulo da vancomicina. Níveis de vale superiores a 10µg/ml têm sido associados à nefrotoxicidade.^{17,19,117}

MOELLERING *et al* (1981)⁷⁸ obtiveram pico entre 16 a 33µg/ml (coleta 30 a 60 minutos pós-infusão) e vale de 6 a 22µg/ml (coleta 30 minutos antes da próxima infusão), em estudo com 22 pacientes portadores de vários graus de disfunção renal. Estes resultados foram mais altos que os encontrados na literatura de referência, o que também indica acúmulo de vancomicina nesses pacientes.

Idade

Não se demonstrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes idosos e não idosos quanto à disposição cinética da vancomicina. (Tabela 5 e Gráficos 2 a 7 – Resultados). O predomínio de pacientes com idade superior a 50 anos no presente estudo em muito contribuiu para os resultados aqui apresentados. O grupo de idosos investigado apresentou idade média de 71,6 anos, enquanto que a idade dos demais pacientes foi 49,1 anos - valor médio. Nossos dados são concordantes com os reportados anteriormente por BIRT *et al* (1990), que demonstraram que o Cl_T da vancomicina independe da idade, mas depende fundamentalmente da função renal, isto é, do Cl_{Cr}.

Por outro lado, GUAY *et al* (1993) reportaram, em pacientes geriátricos (entre 60 e 95 anos), valores de $t_{(1/2)}\beta$ prolongados para a vancomicina, quando comparados àqueles com menos de 60 anos, sugerindo a idade como fator importante para previsão dos parâmetros cinéticos desse antibiótico. DUCHARME *et al* (1994), em avaliação efetuada em três grupos de pacientes, de diferentes faixas etárias (idade média dos grupos: 31,7, 47,9 e 71,3 anos) encontraram diferença significativa entre idosos e não idosos para Vd aparente da vancomicina. Ainda com relação ao parâmetro idade, CUTLER *et al* (1984) sugeriram acompanhamento dos pacientes idosos (média de idade 69 anos) portadores de função renal normal e submetidos à terapia com vancomicina, indicando o acúmulo não previsível do fármaco pela falta de correlação entre a depuração plasmática e a função renal neste grupo. Posteriormente, POU *et al* (1996) também reforçaram a monitorização terapêutica cuidadosa da vancomicina em idosos.

Não se registrou diferença significativa entre os subgrupos, em função da idade, para os parâmetros cinéticos, modelo dependentes e independentes (Gráficos 8, 11, 14, 17, 20 e 23 – Resultados e Gráficos XXXI a XXXVII – Anexo 1). Os resultados obtidos indicam semelhanças entre pacientes idosos e

não idosos, com mesmo grau de comprometimento renal, sugerindo o predomínio da influência da disfunção renal sobre a idade.

Patologia

Neste estudo, dentre os pacientes portadores das diversas moléstias infecciosas estudadas (sepse, broncopneumonia e doenças pulmonares, mediastinite, endocardite e associação de duas ou mais das patologias infecciosas anteriores), não se constatou diferença significativa dos parâmetros farmacocinéticos investigados. Adicionalmente, VANCE-BRYAN *et al* (1994) reportaram que sepse e endocardite são fatores predisponentes da nefrotoxicidade da vancomicina no paciente infectado, submetido à terapia prolongada. Entretanto, não se demonstrou no presente trabalho a influência do tipo da infecção na farmacocinética da vancomicina em pacientes cardíacos pós-cirúrgicos. Na pesquisa bibliográfica realizada, não foi encontrado outro estudo comparativo entre infecções hospitalares e a farmacocinética da vancomicina, em pacientes portadores de doença cardíaca primária e submetidos à cirurgia.

Ressalta-se que a alta variabilidade na disposição cinética da vancomicina nos pacientes portadores de sepse se deve ao pequeno número de casos aqui investigados, principalmente de indivíduos com disfunção renal leve ou função renal normal. (Tabelas IV e VIII, Anexo 1) É importante ainda lembrar que a literatura relata instabilidade dos parâmetros hemodinâmicos, da perfusão dos tecidos com conseqüentes alterações na distribuição e nos níveis de proteínas plasmáticas nos pacientes em choque séptico, contribuindo para a grande dispersão, principalmente no Vd.⁶⁴

Função renal

Os pacientes aqui investigados foram divididos em grupos, de acordo com sua função renal (disfunção renal grave ou moderada e disfunção renal leve ou função renal normal). Assim, a Tabela 5 e os Gráficos 2 a 7 – Resultados mostram diferenças significativas entre os grupos, para todos os parâmetros

farmacocinéticos analisados, indicando que o acúmulo da vancomicina é diretamente proporcional ao grau de disfunção renal do paciente, registrando-se aumento das concentrações plasmáticas pela redução do Cl_{r} , com conseqüente prolongamento de $t_{(1/2)}\beta$.

A eliminação da vancomicina (Cl_{TVan}) está diretamente relacionada à função renal do indivíduo e, portanto, à depuração da creatinina (Cl_{cr}). Desta forma, estabeleceu-se uma correlação entre as depurações do antimicrobiano em estudo e a creatinina, obtendo-se a seguinte equação de regressão linear: $\text{Cl}_{\text{TVan}} = 0,8747 \text{ Cl}_{\text{cr}} - 1,365$, com coeficiente de regressão (r^2) equivalente à 0,75, para pacientes cardíacos pós-cirúrgicos, estando nossos resultados de acordo com os demais reportados na literatura anteriormente para pacientes não cardíacos. (Gráfico 26 - Resultados).

BIRT *et al* (1990), DUCHARME *et al* (1994), LEADER *et al* (1995), LEONARD *et al* (1994), MATZE *et al* (1984), MOELLERING *et al* (1981)⁷⁷, PRYKA *et al* (1989) e RODVOLD *et al* (1988) estabeleceram correlação linear entre Cl_{cr} versus Cl_{TVan} , com coeficiente (r^2) variando entre 0,63 e 0,92. Em geral, essas correlações foram obtidas com amostras inferiores a 45 indivíduos, com exceção ao estudo de DUCHARME *et al* (1994), que envolveu 704 pacientes. MOELLERING *et al* (1981)⁷⁷ verificaram que a relação Cl_{cr} versus Cl_{TVan} era linear, tanto na função renal normal como na insuficiência renal. GOLPER *et al* (1988) apresentaram Cl_{TVan} independente da dose, mas altamente relacionado com o Cl_{cr} . Contrariamente aos autores acima mencionados, ROTSCAFER *et al* (1982) obtiveram fraca correlação entre Cl_{TVan} e Cl_{cr} , porém seu estudo incluía pacientes com queimaduras graves, que apresentam alterações fisiopatológicas.

Em nosso trabalho, utilizou-se o Cl_{cr} calculado pela fórmula de COCKCROFT *et al* (1976), extensamente utilizada em estudos da função renal. Apesar de considerar a idade, os cálculos de COCKCROFT *et al* (1976) subestimam o Cl_{cr} , principalmente em idosos ambulatoriais e sadios.⁷ Estas características não se identificam com o perfil dos pacientes idosos da presente

investigação. O Cl_{Cr} diminui em idosos, e Cl_{NR} contribui mais para a eliminação da vancomicina, portanto para o Cl_{Tvan} .

A fraca correlação entre o Cl_{Cr} calculado e o Cl_{Cr} obtido diretamente pela coleta de urina também já foi reportada. Porém, os erros resultantes na estimativa por formulações não são superiores aos gerados durante a coleta de urina na rotina hospitalar.^{21,29,65} Não é rigorosamente estabelecido na rotina que a coleta da urina para cálculo do Cl_{Cr} deve ser efetuada nos pacientes com indícios de complicações renais. Entretanto, medições da Sr_{Cr} são realizadas em todos pacientes com complicações renais. Considerando os pontos citados, optou-se pela utilização do método de cálculo de COCKCROFT *et al* (1976) neste estudo.

As diferenças encontradas entre os níveis de comprometimento renal dos pacientes persistiram no estudo dos subgrupos, correlacionando função renal e idade, função renal e dose e função renal e infecção (Tabela 5, Gráficos 8 a 25 - Resultados e Gráficos XXXI a XLVIII - Anexo 1). O Cl_{Cr} é determinante das diferenças entre os grupos ou subgrupos, sendo que quando seus valores são significativamente diferentes, os parâmetros farmacocinéticos tendem a ser também distintos.

A crescente importância da vancomicina no panorama dos serviços de saúde, no tratamento de pacientes de alto risco portadores de infecções hospitalares, justifica a proposta deste estudo, que relaciona os diversos níveis de função renal com a disposição cinética do fármaco, em pacientes no pós-operatório cardíaco. A função renal apresentou correlação com a farmacocinética do antibiótico.

Dose diária

Em relação às doses administradas, foi obtido diferença significativa entre os parâmetros cinéticos de distribuição e eliminação da vancomicina, Vd , $t_{(1/2)\beta}$ e Cl_{T} .

Pacientes com função renal comprometida recebem doses diferenciadas. Sobre o ajuste da dosagem, há métodos que indicam a diminuição da dose e outros a extensão do intervalo de dose.^{84,99,113} Os gráficos ilustram que a relação entre Cl_T da vancomicina e $t_{(1/2)\beta}$ é linear, sendo que quanto menor o Cl_T , menor a dose e maior a $t_{(1/2)\beta}$. (Gráficos XXVII e XXVIII – Anexo 1) A dose é determinada pela função renal dos pacientes, sendo que pacientes com menor Cl_T recebem doses menores, e mesmo assim apresentam $t_{(1/2)\beta}$ elevada.¹¹⁷ Entretanto, entre dose e Vd a relação obtida não apresentou a mesma tendência linear. (Gráfico XXIX – Anexo 1) Em pacientes muito instáveis, quanto ao quadro geral e à volemia, há alterações na ligação às proteínas plasmáticas e na perfusão de vários órgãos. Pacientes com internação e terapias prolongadas, em estado grave, representam o perfil dos indivíduos estudados. Esses caracteres, somados aos fatores hemodinâmicos, podem gerar redução da circulação periférica e consequente aumento de Vd.

LAM *et al* (1997) verificaram que vários estudos demonstraram relação custo benefício vantajosa na monitorização de aminoglicosídeos. Pacientes com infecções sistêmicas, em hemodiálise e com uso concomitante de aminoglicosídeos são grupos com indicação para o controle terapêutico. Nesses casos, a instabilidade na função renal, ou seja, rápidas mudanças na taxa de filtração glomerular, e simultânea administração da vancomicina, devem ser avaliadas cautelosamente.^{2,5,12,16,29}

Existem também vários nomogramas para auxiliar na escolha das doses iniciais da terapia com vancomicina.^{13,22,28} Entretanto, a grande variabilidade interpacientes para os parâmetros farmacocinéticos deve ser considerada no uso de nomogramas padronizados. Alguns autores, como ACKERMAN (1989), ALBRECHT *et al* (1988) e BERING *et al* (1998) sugeriram o ajuste individual ao invés do uso de nomogramas, tanto em pacientes de terapia intensiva como de clínica geral. BIRT *et al* (1990) indicaram que o controle terapêutico individual é fundamental para o ajuste de doses e para manutenção de níveis plasmáticos na faixa terapêutica. A aplicação de nomogramas é uma alternativa, uma opção restrita ao início da terapia.

Os fatores aqui citados fazem com que a monitorização terapêutica da vancomicina seja tão difundida. O empirismo inicial do tratamento pode ser corrigido com o controle individualizado, garantindo-se que um desvio de dosagem não persista até o final da terapia. Desta forma, o presente estudo indica a aplicação da coleta de duas amostras em períodos definidos para a modelagem farmacocinética simplificada, base da individualização da terapia com este antibiótico nos pacientes cirúrgicos portadores de infecções.

CONCLUSÃO

- A metodologia desenvolvida e descrita no presente estudo mostrou-se adequada para a monitorização terapêutica da vancomicina, de acordo com os limites de confiança preconizados.
- A modelagem cinética simplificada (monocompartimental), a partir de duas coletas de amostras sanguíneas, mostrou-se eficaz na individualização da terapia com vancomicina, possibilitando o ajuste de dose em tempo hábil.
- Fatores como idade e tipo de infecção mostraram não influir significativamente na disposição cinética da vancomicina.
- Observou-se correlação linear entre a depuração plasmática da vancomicina e a função renal, nos pacientes cirúrgicos portadores de infecções graves.
- Observou-se que a função renal altera a farmacocinética da vancomicina em pacientes portadores de quadros infecciosos no pós-operatório cardíaco, sendo que o controle terapêutico do antimicrobiano deve ser efetuado nestes indivíduos.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

- 01.ACKERMAN, B.H. Evaluation of three methods for determining initial vancomycin doses. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v.23, p.123-127, 1989.
- 02.ACKERMAN, B.H., OLSEN, K.M., PADILLA, C.B. Errors in assuming a one-compartment model for vancomycin. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.12, n.3, p.304-305, 1990. [Letters]
- 03.ADAMCZYK, M., BRATE, E.M., CHIAPPETTA, E.G., GINSBURG, S., HOFFMAN, E., KLEIN, C., PERKOWITZ, M.M., REGE, S.D., CHOU, P.P., CONSTANTINO, A.G. Development of a quantitative immunoassay for the Abbott AxSYM analyzer. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.20, n.2, p.191-201, 1998.
- 04.ALBRECHT, L.M., RYBAK, M.J., BOIKE, S.C., PANCORBO, S. Comparison of serum sampling methods for determining vancomycin dosage regimens. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.10, n.1, p.85-90, 1988.
- 05.ANNE, L., HU, M., CHAN, K., COLIN, L., GOTTWALD, K. Potential problem with fluorescence polarization immunoassay cross-reactivity to vancomycin degradation product CDP-1: its detection in sera of renally impaired patients. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.11, n.5, p.585-591, 1989.
- 06.AZZAZY, H.M.E., CHOU, P., TSUSHIMA, J.H., TROXIL, S., GORDON, M., AVERS, R.J., CHIAPPETTA, E.G., DUH, S.H., CHRISTENSON, R.H. Abbott AxSYM vancomycin II assay: multicenter evaluation and interference studies. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.20, n.2, p.202-208, 1998.

- 07.BARACKAY, D., JARJOURA, D., CUGINO, A., BLEND, D., RUTECKI, G.W., WHITTIER, F.C. Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin. Nephrol.*, Deisenhofen, v.47, n.4, p.222-228, 1997.
- 08.BAUCHET, J., PUSSARD, E., GARAUD, J.J. Determination of vancomycin in serum and tissues by column liquid chromatography using a solid-phase extraction. *J. Chromatogr.*, Amsterdam, v.414, p.472-476, 1987.
- 09.BERINGER, P.M., BERINGER, A.W., RHO, J.P. Predictive performance of a vancomycin-aminoglycoside population model. *Ann. Pharmacother.*, Cincinnati, v.32, p.176-181, 1998.
- 10.BEVER, F.N., FINLEY, P.R., FLETCHER, C., WILLIAMS, J. Liquid chromatography determination of vancomycin evaluated and improved. *Clin. Chem.*, Washington, v.30, p.1586-1587, 1984.
- 11.BIRT, J.K., CHANDLER, M.H.H. Using clinical data to determine vancomycin dosing parameters. *Ther. Drug Monit.*, New York, v.12, n.2, p.206-209, 1990.
- 12.BLOUIN, R.A., BAUER, L.A., MILLER, D.D., RECORD, K.E., GRIFFEN Jr., W.O. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.*, Washington, v.21, n.4, p.575-580, 1982.
- 13.BOWHAY, S., TIMMS, P. Interference with vancomycin fluorescence polarisation immunoassay in a nonuraemic patient. *Ther. Drug Monit.*, New York, v.19, n.1, p.117-119, 1997.

- 14.BRACKETT, C.C. Vancomycin levels and acute renal failure. *Clin. Pharmacol. Ther.*, St. Louis, v.52, n.5, p.571, 1992. [Letters]
- 15.BROWN, N., HO, D.H.W., FONG, K.L.L., BORGERD, L., MAKSYMIUK, A., BOLIVAR, R., FAINSTEIN, V., BODEY, G.P. Effects of hepatic function on vancomycin clinical pharmacology. *Antimicrob. Agents Chemother.*, Washington, v.23, n.4, p.603-609, 1983.
- 16.CAFFERKEY, M.T., HONE, R., KEANE, C.T. Severe staphylococcal infections treated with vancomycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, London, v.9, p.69-74, 1982.
- 17.CANTÚ, T.G., YAMANAKA-YUEN, N.A., LIETMAN, P.S. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin. Infect. Dis.*, Chicago, v.18, p.533-543, 1994.
- 18.CHEUNG, R.P.F., DIPIRO, J.T. Vancomycin: an update. *Pharmacotherapy*, Carlisle, v.6, p.153-169, 1986.
- 19.CIMINO, M.A., ROTSTEIN, C., SLAUGHTER, R.L., EMRICH, L.J. Relationship of serum antibiotic concentration to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. *Am. J. Med.*, New York, v.83, p.1091-1097, 1987.
- 20.CLIMO, M.W., PATRON, R.P., ARCHER, G.L. Combinations of vancomycin and β -lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, Washington, v.43, n.7, p.1747-1753, 1999.
- 21.COOCKCROFT, D.W., GAULT, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, Basel, v.16, p.31-41, 1976.

- 22.COOK, F.V., FARRAR Jr., W.E. Vancomycin revisited. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v.88, p.813-819, 1978.
- 23.CUTLER, N.R., NARANG, P.K., LESKO, L.J., NINOS, M., POWER, M. Vancomycin disposition: the importance of age. **Clin. Pharmacol. Ther.**, St. Louis, v.36, p.803-810, 1984.
- 24.De GATTA, M.M.F., CALVO, M.V., HERNÁNDEZ, J.M., CABALLERO, D., SAN MIGUEL, J.F., DOMINGUEZ-GIL, A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. **Clin. Pharmacol. Ther.**, St. Louis, v.60, p.332-340, 1996.
- 25.De GATTA, M.M.F., FRUNS, I., CALVO, M.V., LANAO, J.M., DOMINGUEZ-GIL, A. Influence of pharmacokinetics model on vancomycin peak concentration targets. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.18, n.2, p.145-148, 1996.
- 26.DEL NOZAL, M.J., BERNAL, J.L., PAMPLIEGA, A., MARINERO, P., LÓPEZ, M.I., COCO, R. High-performance liquid chromatographic determination of vancomycin in rabbit serum, vitreous and humour after intravitreal injection of the drug. **J. Chromatogr. A**, Amsterdam, v.727, p.231-238, 1996.
- 27.DEMOTES-MAINARD, F., LABAT, L., VINÇON, G., BANNWARTH, B. Column-switching high-performance liquid chromatographic determination of vancomycin in serum. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.16, n.3, p.293-297, 1994.

- 28.DEMOTES-MAINARD, F., VINÇON, G., JARRY, C., NECCIARI, J., ALBIN, H. Micromethod for the determination of cefpiramide in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography using automated column switching. *J. Chromatogr.*, Amsterdam, v.419, p.388-395, 1987.
- 29.DeSANTO, N.G., COPPOLA, S., ANASTASIO, P., COSCARELLA, G., CAPASSO, G., BELLINI, L., SANTANGELO, R., MASSIMO, L., SICILIANO, A. Predicted creatinine clearance to assess glomerular filtration rate in chronic renal disease in humans. *Am. J. Nephrol.*, Basel, v.11, p.181-185, 1991.
- 30.DICIONÁRIO de especialidades farmacêuticas 94/95. 24.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 1994. p.247-250.
- 31.DIONNE, R.E., BAUER, L.A., GIBSON, G.A., GRIFFEN, W.O., BLOUIN, R.A. Estimating creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am. J. Hosp. Pharm.*, Washington, v.38, p.841-844, 1981.
- 32.DUCHARME, M.P., SLAUGHTER, R.L., EDWARDS, D.J. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender and body weight. *Ther. Drug Monit.*, New York, v.16, n.5, p.513-518, 1994.
- 33.EDWARDS, D.J., PANCORBO, S. Routine monitoring of serum concentrations: waiting a proof of this value. *Clin. Pharm.*, Bethesda, v.6, p.652-654, 1987. [Commentary]
- 34.ENA, J., DICK, R.W., JONES, R.N., WENZEL, R.P. The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital. *JAMA, J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, v.269, n.5, p.598-602, 1993.

- 35.ESPOSITO, A.L., GLEKMAN, R.A. Vancomycin: a second look. **JAMA, J. Am. Med. Assoc.**, Chicago, v.238, p.1756-1767, 1977.
- 36.FARBER, B.F., MOELLERING, R.C. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v.23, n.1, p.138-141, 1983.
- 37.FLISER, D., BISCHOFF, I., HANSES, A., BLOCK, S., JOEST, M., RITZ, E., MUSCHLER, E. Renal handling of drugs in the healthy elderly. Creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v.55, n.3, p.205-211, 1999.
- 38.FRASER, G.L., D'AMATO, S. Vancomycin pharmacokinetics in elderly patients. **Clin. Pharm.**, Bethesda, v.12, p.481, 1993. [Letters]
- 39.FRIDKIN, S.K., EDWARDS, J.R., PICHAETTE, S.C., PRYOR, E.R., McGOWAN Jr., J.E., TENOVER, F.C., CULVER, D.H., GAYNES, R.P. Determinants of vancomycin use in adult intensive care units in 41 United States hospitals. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v.28, n.5, p.1119-1125, 1999.
- 40.GARAUD J.J., REGNIER, B., INGLEBERT, F., FAURISSON, F., BAUCHET, J., VACHON, F. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients. **J. Antimicrob. Chemother.**, London, v.14, suppl.D, p.53-57, 1984.
- 41.GARRELTS, J.C., GODLEY, P.J., HORTON, M.W., KARBOSKI, J.A. Accuracy of Bayesian, Sawchuk-Zaske, and nomogram dosing methods for vancomycin. **Clin. Pharm.**, Bethesda, v.6, p.795-799, 1987.

- 42.GE, M., CHEN, Z., ONISHI, H.R., KOHLER, J., SILVER, L.L., KERNIS, R., FUKUZAWA, S., THOMPSON, C., KAHNE, D. Vancomycin derivatives that inhibit peptidoglycan biosynthesis without binding d-ala-d-ala. **Science**, Washington, v.284, p.507-510, 1999.
- 43.GERACI, J.E., HERMANS, P.E. Vancomycin. **Mayo Clin. Proc.**, Rochester, v.58, p.88-91, 1983.
- 44.GERACI, J.E., WILSON, W.R. Vancomycin for infective endocarditis. **Rev. Infect. Dis.**, Chicago, v.3, suppl.E, p.S250-258, 1981.
- 45.GOLPER, T.A., NOOMAN, H.M., ELZINGA, L., GILBERT, D., BRUMMETT, R., ANDERSON, J.L., BENNET, W.M. Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and nonrenal clearances in normal human subjects. **Clin. Pharmacol. Ther.**, St. Louis, v.43, n.5, p.565-570, 1988.
- 46.GREENBERG, A., CHEUNG, A. K., FALK, R.J., COFFMANN, T.M., JENNETTE, J.C. In: **Primer on kidney diseases**. 2.ed. London: Academic Press, 1998. p.20-25.
- 47.GUAY, D.R.P., VANCE-BRYAN, K., GILLILAND, S. et al. Comparison of vancomycin pharmacokinetics in hospitalized elderly and young patients using Bayesian forecaster. **J. Clin. Pharmacol.**, Stamford, v.33, p.918-922, 1993.
- 48.HEALY, D.P., POLK, R.E., GARSON, M.L., ROCK, D.T., COMSTOCK, T.J. Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v.31, n.3, p.393-397, 1987.

- 49.HOSOTSUBO, H. Rapid and specific method for the determination of vancomycin in plasma by high-performance liquid chromatography on an aminopropyl column. **J. Chromatogr.**, Amsterdam, v.487, p.421-427, 1989.
- 50.HU, M.W., ANNE, L., FORNI, T., GOTTWALD, K. Measurement of vancomycin in renally impaired patient samples using a new high-performance liquid chromatography method with vitamin B₁₂ internal standard: comparison of high-performance liquid chromatography, emit, and fluorescence polarization immunoassay methods. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.12, n.6, p.562-569, 1990.
- 51.INMAN, E.L., MALONEY, A.M., RICKARD, E.C. Inaccuracies due to sample-solvent interactions in high-performance liquid chromatography. **J. Chromatogr.**, Amsterdam, v.465, p.201-213, 1989.
- 52.JEHL, F., GALLION, C., THIERRY, R.C., MONTEIL, H. Determination of vancomycin in human serum by high-pressure liquid chromatography. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v.27, n.4, p.503-507, 1985.
- 53.KAPUSNIK-UNER, J.E., SANDE, M.A., CHAMBERS, H.F. Antimicrobial agents. In: HARDMAN, J.G., LIMBIRD, L.E., MOLINOFF, P.B., RUDDON, R.W., GILMAN, A.G. eds. **Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9.ed. New York: McGraw-Hill, 1996. p.1144-1145.
- 54.KATO, S., ISHII, H., KANO, S., HORII, K., TSUCHIYA, M. Liquid-chromatographic determination of vancomycin evaluated and improved. **Clin. Chem.**, Washington, v.30, n.9, p.1586, 1984. [Letters]

- 55.KIM, J.S., PERKINS, R.J., BRICELAND, L.L., TOBIN, E.H. Clinical significance of falsely elevated vancomycin concentrations in end-stage renal disease. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v.33, p.116-117, 1999.
- 56.KIRBY, W.M.M. Vancomycin therapy in severe staphylococcal infections. **Rev. Infect. Dis.**, Chicago, v.3, p.S236-239, 1981.
- 57.KROGSTAD, D.J., MOELLERING, R.C., GREENBLATT, D.J. Single dose kinetics of intravenous vancomycin. **J. Clin. Pharmacol.**, Stamford, v.20, p.197-201, 1980.
- 58.LAI, F., SHEEHAN, T. Enhancement of detection sensitivity and cleanup selectivity for tobramycin through pre-column derivatization. **J. Chromatogr.**, Amsterdam, v.609, p.173-179, 1992.
- 59.LAKE, K.D., PETERSON, C.D. A simplified dosing method for initiating vancomycin therapy. **Pharmacotherapy**, Carlisle, v.5, p.340-344, 1985.
- 60.LAM, Y.W.F., BANERJI, S., HATFIELD, C., TALBERT, R.L. Principles of drug administration in renal insufficiency. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.32, n.1, p.30-57, 1997.
- 61.LEADER, W.G., CHANDLER, M.H.H., CASTIGLIA, M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.28, n.4, p.327-342, 1995.
- 62.LEONARD, A.E., BORO, M.S. Vancomycin pharmacokinetics in middle-aged and elderly men. **Am. J. Hosp. Pharm.**, Washington, v. 51, p.798-800, 1994.

- 63.LI, L., MILES, M.V., HALL, W., CARSON S.W. An improved micromethod for vancomycin determination by high-performance liquid chromatography. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.17, n.4, p.366-370, 1995.
- 64.LOBO, E.M.M. Estudo prospectivo da função renal em pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular com circulação extracorpórea. São Paulo, 1997. 84p. (Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina - USP)
- 65.LOTT, R.S., HAYTON, W.L. Estimation of creatinine clearance from serum creatinine concentration. **Drug Intell. Clin. Pharm.**, Hamilton, v.12, p.140-150, 1978.
- 66.LUKSA, J., MARUSIC, A. Rapid high-performance liquid chromatographic determination of vancomycin in human plasma. **J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.**, Amsterdam, v.667, p.277-281, 1995.
- 67.MACHADO, J.K.K. Monitorização terapêutica com vancomicina em recém-nascidos de termo com sepse: utilização e importância clínica. São Paulo, 1999. 117p. (Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina - USP)
- 68.MACIAS, W.L., MUELLER, B.A., SCARIM, S.K. Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of nonrenal clearance. **Clin. Pharmacol. Ther.**, St. Louis, v.50, n.6, p.688-694, 1991.
- 69.MASSRY, S.G., GLASSOCK, R.J. **Textbook of nephrology**. 3.ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. v.2, p.1614.

- 70.MATZKE, G.R., KOVARIK, J.M., RYBAK, M.J., BOIKE, S.C. Evaluation of the vancomycin-clearance: creatinine clearance relationship for predicting vancomycin dosage. **Clin. Pharm.**, Bethesda, v.4, p.311-315, 1985.
- 71.MATZKE, G.R., McGORY, R.W., HALSTENSON, C.E., KEANE, W.F. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with several degrees of renal function. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v.25, n.4, p.433-437, 1984.
- 72.McCLAIN, J.B.L., BONGIOVANNI, R., BROWN, S. Vancomycin quantitation by high-performance liquid chromatography in human serum. **J. Chromatogr.**, Amsterdam, v.231, p.463-466, 1982.
- 73.MCDUGAL, A., LING, E.W., LEVINE, M. Vancomycin pharmacokinetics and dosing in premature neonates. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.17, n.4, p.319-326, 1995.
- 74.**MERCK Index**: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 11.ed. Rahway: Merck, 1989. p.9737.
- 75.MOELLERING Jr., R.C. Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because it is there. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v.18, p.544-546, 1994. [Editorial]
- 76.MOELLERING Jr., R.C. Pharmacokinetics of vancomycin. **J. Antimicrob. Chemother.**, London, v.14, suppl.D, p.43-52, 1984.

- 77.MOELLERING Jr., R.C., KROGSTAD, D.J., GREENBLATT, D.J. Pharmacokinetics of vancomycin therapy in normal subjects and in patients with reduced renal function. **Rev. Infect. Dis.**, Chicago, v.3, p.S230-S235, 1981.
- 78.MOELLERING Jr., R.C., KROGSTAD, D.J., GREENBLATT, D.J. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. **Ann. Intern. Med.**, London, v.94, p.343-346, 1981.
- 79.MORISHIGE, H., SHUTO, H., IEIRI, I., OTSUBO, K., OISHI, R. Instability of standard calibrators may be involved in overestimating vancomycin concentrations determined by fluorescence polarization immunoassay. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.18, n.1, p.80-85, 1996.
- 80.MORRIS, A.J., WARD, C. High incidence of vancomycin-associated leucopenia and neutropenia in a cardiothoracic surgical unit. **J. Infect.**, Kent, v.22, n.3, p.217-223, 1991.
- 81.MORSE, G.D., NAIRN, D.K., BERTINO Jr., J.S., WALSH, J.J. Overestimation of vancomycin concentrations utilizing fluorescence polarization immunoassay in patients on peritoneal dialysis. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.9, n.2, p.212-215, 1987.
- 82.NAJJAR, T.A., AL-DHUWAILIE, A.A., TEKLE, A. Comparison of high-performance liquid chromatography with fluorescence polarization immunoassay for the analysis of vancomycin in patients with chronic renal failure. **J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.**, Amsterdam, v.672, p.295-299, 1995.

- 83.NIELSEN, H.E., HANSEN, H.E., KORSAGER, B., SKOV, P.E. Renal excretion of vancomycin in kidney disease. *Acta Med. Scand.*, Stockholm, v.197, p.261-264, 1975.
- 84.NOLTING, A., DERENDORF, H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of antibiotics. In: **Handbook of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Correlation**. Boca Raton: CRC Press, 1995. p.417.
- 85.NOVAK, R., HENRIQUES, B., CHARPENTIER, E., NORMARK, S., TUOMANEN, E. Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature*, London, v.399, p.590-593, 1999. [Letters]
- 86.QUATTROCCHI, O.A., ANDRIZZI, S.I.A., LABA, R.F. **Introducción a la HPLC**, Buenos Aires: Artes Gráficas Farro, 1992. p.301-327.
- 87.PATRON, R.L., CLIMO, M.W., GOLDSTEIN, B.P., ARCHER, G.L. Lysostaphin treatment of experimental aortic valve endocarditis caused by a *Staphylococcus aureus* isolate with reduced susceptibility to vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, Washington, v.43, n.7, p.1754-1755, 1999. [Notes]
- 88.PECKMAN, H.J., DUPUIS, R.E., SAWYER, W.T., BROUWER, K.L.R., CROSS, R.E. Vancomycin serum concentrations in patients with renal dysfunction: a comparison of fluorescence polarization immunoassay and the enzyme-multiplied immunoassay technique. *Ther. Drug Monit.*, New York, v.18, n.6, p.647-653, 1996.

- 89.POLARD, E., LE BOUQUIN, V., LE CORRE, P., KEREBEL, C., TROUT, H., FEUILLU, A., LE VERGE, R., MALLEDANT, Y. Non steady state and steady state PKS Bayesian forecasting and vancomycin pharmacokinetics in ICU adult patients. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.21, n.4, p.395-403, 1999.
- 90.POU, L., ROSELL, M., LOPEZ, R., PASCUAL, C. Changes in vancomycin pharmacokinetics during treatment. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.18, n.2, p.149-153, 1996.
- 91.PRYKA, R.D., RODVOLD, K.A., ERDMAN, S.M. An updated comparison of drug dosing methods. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.20, n.6, p.463-476, 1991.
- 92.PRYKA, R.D., RODVOLD, K.A., GARRISON, M., ROTSCHAFFER, J.C. Individualizing vancomycin dosage regimens: one vs two compartment Bayesian models. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.11, n.4, p.450-454, 1989.
- 93.RISTUCCIA, P.A., RISTUCCIA, A.M., BIDANSET, J.H., CUNHA, B.A. Comparison of bioassay, high-performance liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay for quantitative determination of vancomycin in serum. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.6, n.2, p.238-242, 1984.
- 94.RITSCHEL, W.A. **Handbook of Basic Pharmacokinetics**. 4.ed. Hamilton: Drug Intelligence Publications, 1992. 588p.

- 95.RODVOLD, K.A., BLUM, R.A., FISCHER, J.H., ZOKUFA, H.Z., ROTSCHAFFER, J.C., CROSSLEY, K.B., RIFF, L.J. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v.32, n.6, p.848-852, 1988.
- 96.RODVOLD, K.A., ZOKUVA, H.Z., ROTSCHAFFER, J.C. Routine monitoring of serum vancomycin concentrations: can waiting be justified? **Clin. Pharm.**, Bethesda, v.6, p.655-658, 1987. [Commentary]
- 97.ROSENTHAL, A.F., SARFATI, I., A'ZARY, E. Simplified liquid-chromatographic determination of vancomycin. **Clin. Chem.**, Washington, v.32, n.6, p.1016-1019, 1986.
- 98.ROTSCHAFFER, J.C., CROSSLEY, K., ZASKE, D.E., MEAD, K., SAWCHUK, R.J., SOLEM, L.D. Pharmacokinetics of vancomycin: observation in 28 patients and dosage recommendations. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v.22, n.3, p.391-394, 1982.
- 99.RYBAK, M.J., ABATE, B.J., KANG, L., RUFFING, M.J., LERNER, S.A., DRUSANO, G.L. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v.43, n.7, p.1549-1555, 1999.
- 100.RYBAK, M.J., ALBRECHT, L.M., BOIKE, S.C., CHANDRASEKAR, P.H. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. **J. Antimicrob. Chemother.**, London, v.25, p.679-687, 1990.

- 101.RYBAK, M.J., BOIKE, S.C. Individualized adjustments of vancomycin dosage: comparison with two dosage nomograms. **Drug Intell. Clin. Pharm.**, Hamilton, v.20, p.64-68, 1986.
- 102.RYBAK, M.J., BOIKE, S.C. Monitoring vancomycin therapy. **Drug Intell. Clin. Pharm.**, Hamilton, v.20, p.757-761, 1986.
- 103.SALAZAR, D.E., CORCORAN, G.B. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. **Am. J. Med.**, New York, v.84, p.1053-1060, 1988.
- 104.SAYERS, J.F.B., SHIMASAKI, R. Routine monitoring of serum vancomycin concentrations: the answer lies in the middle. **Clin. Pharm.**, Bethesda, v.7, p.18, 1988. [Letters]
- 105.SHARGEL, L., YU, A.B.C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. 3.ed. New Jersey: Prentice-Hall, 1992. 625p.
- 106.SIERBACK-NIELSEN, K., HANSEN, J.M., KAMPMANN, J., KRISTENSEN, M. Rapid evaluation of creatinine clearance. **Lancet**, London, v.1, p.1133-1134, 1971.
- 107.SUN, H., MADERAZO, E.G., KRUSELL, A.R. Serum protein-binding characteristics of vancomycin. **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v.37, n.5, p.1132-1136, 1993.
- 108.SWARTZ, M.E., KRULL, I.S. Validação de métodos cromatográficos. **Pharm. Technol.**, São Paulo, p.12-20, 1998.

- 109.TAN, C.C., LEE, H.S., TI, T.Y., LEE, E.J.C. Pharmacokinetics of intravenous vancomycin in patients with end-stage renal failure. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.12, n.1, p.29-34, 1990.
- 110.TORRES, J.R., SANDERS, C.V., LEWIS, A.C. Vancomycin concentration in human tissues. **J. Antimicrob. Chemother.**, London, v.5, p.475-477, 1979.
- 111.UHL, J.R., ANHALT, J.P. High performance liquid chromatographic assay of vancomycin in serum. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.1, n.1, p.75-83, 1979.
- 112.VANCE-BRYAN, K., ROTSCHAFFER, J.C., GILLILAND, S.S., RODVOLD, K.A., FITZGERALD, C.M., GUAY, D.R.P. A comparative assessment of vancomycin-associated nephrotoxicity in the young versus elderly hospitalized patient. **J. Antimicrob. Chemother.**, London, v.33, p.811-821, 1994.
- 113.WELTY, T.E., COPA, A.K. Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v.28, p.1335-1339, 1994.
- 114.WHITE, L.O., EDWARDS, R., HOLT, H.A., LOVERING, A.M., FINCH, R.G., REEVES, D.S. The in vitro degradation at 37°C of vancomycin in serum, CAPD fluid and phosphate-buffered saline. **J. Antimicrob. Chemother.**, London, v.22, p.739-745, 1988.
- 115.WINTER, M.E. Vancomycin. In: Koda-Kimble, M.A., Young, L.Y. **Basic clinical pharmacokinetics**. 2.ed. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992. p.357-371.

- 116.YASUHARA, M., IGA, T., ZENDA, H., OKUMURA, K., OGUMA, T., YANO, Y., HORI, R. Population pharmacokinetics of vancomycin in japanese adult patients. **Ther. Drug Monit.**, New York, v.20, n.2, p.139-148, 1998.
- 117.ZANINI, A.C., BASILE, A.C., FOLLADOR, W., OGA, S. **Guia de Medicamentos 97/98**. 2.ed. São Roque: IPEX, 1997. p.540.
- 118.ZAR, J.H. **Biostatistical analysis**. 2.ed. New Jersey: Prentice Hall, 1984. 718p.

APÊNDICE

ANEXO 1

Tabelas e gráficos

Tabela I: Dados antropométricos individuais dos pacientes

| Paciente | Sexo | Idade | Peso | P id | Dif p | Altura | SC | Sr _{cr} | Ci _{cr} | Infecção |
|----------|------|-------|------|------|-------|--------|------|------------------|------------------|--------------|
| AV | M | 65 | 60 | 72 | -17 | 1,72 | 1,71 | 1,20 | 52,08 | endocardite |
| AAD | M | 51 | 71 | 66 | 8 | 1,66 | 1,79 | 1,30 | 67,51 | diversas |
| APN | M | 64 | 80 | 80 | 0 | 1,80 | 2,00 | 4,00 | 21,11 | sepse |
| AG | M | 72 | 79 | 60 | 32 | 1,60 | 1,82 | 0,80 | 93,26 | diversas |
| ALDT | M | 75 | 79 | 60 | 32 | 1,60 | 1,82 | 5,50 | 12,97 | sepse |
| ALP | F | 68 | 65 | 50 | 31 | 1,55 | 1,64 | 0,60 | 92,08 | mediastinite |
| ASN | F | 57 | 41 | 49 | -16 | 1,54 | 1,34 | 0,60 | 66,96 | endocardite |
| ASJ | M | 83 | 65 | 70 | -7 | 1,70 | 1,75 | 1,70 | 30,27 | pulmonares |
| AMSS | F | 29 | 54 | 61 | -12 | 1,68 | 1,61 | 6,00 | 11,79 | sepse |
| AOB | M | 22 | 80 | 85 | -6 | 1,85 | 2,04 | 1,20 | 109,26 | diversas |
| ACM | M | 63 | 76 | 78 | -3 | 1,78 | 1,94 | 3,20 | 25,40 | pulmonares |
| AdS | M | 55 | 86 | 76 | 13 | 1,76 | 2,03 | 6,40 | 15,86 | pulmonares |
| AGJ | M | 65 | 73 | 71 | 3 | 1,71 | 1,85 | 3,00 | 25,35 | pulmonares |
| AMP | M | 64 | 65 | 65 | 0 | 1,65 | 1,72 | 1,00 | 68,61 | pulmonares |
| AR | M | 56 | 62 | 67 | -7 | 1,67 | 1,70 | 1,10 | 65,76 | endocardite |
| AS | M | 58 | 110 | 78 | 41 | 1,78 | 2,27 | 1,30 | 96,37 | mediastinite |
| AOC | M | 66 | 97 | 60 | 62 | 1,60 | 1,99 | 3,50 | 28,48 | diversas |
| ACS | F | 60 | 66 | 51 | 29 | 1,57 | 1,67 | 2,90 | 21,49 | endocardite |
| BSS | M | 47 | 69 | 68 | 1 | 1,68 | 1,78 | 5,20 | 17,14 | endocardite |
| BJP | M | 56 | 90 | 80 | 13 | 1,80 | 2,10 | 1,30 | 80,77 | pulmonares |
| BFM | M | 52 | 58 | 69 | -16 | 1,69 | 1,66 | 1,70 | 41,70 | pulmonares |
| BRJ | F | 77 | 70 | 40 | 77 | 1,44 | 1,60 | 3,50 | 14,88 | pulmonares |
| BZH | M | 83 | 71 | 70 | 1 | 1,70 | 1,82 | 1,40 | 40,15 | pulmonares |
| CAFS | M | 55 | 72 | 78 | -8 | 1,78 | 1,89 | 3,10 | 27,42 | endocardite |
| CR | M | 56 | 70 | 66 | 6 | 1,66 | 1,78 | 2,00 | 40,83 | mediastinite |
| CFC | M | 50 | 70 | 72 | -3 | 1,72 | 1,83 | 4,40 | 19,89 | sepse |
| CC | M | 50 | 83 | 73 | 14 | 1,73 | 1,97 | 4,00 | 25,94 | diversas |
| CFN | F | 60 | 46 | 38 | 22 | 1,42 | 1,33 | 0,70 | 62,06 | pulmonares |
| DCMF | M | 52 | 80 | 85 | -6 | 1,85 | 2,04 | 1,10 | 88,89 | pulmonares |
| DAN | M | 55 | 78 | 72 | 8 | 1,72 | 1,91 | 1,30 | 70,83 | diversas |
| DM | F | 29 | 61 | 65 | -6 | 1,72 | 1,72 | 6,80 | 11,76 | endocardite |
| DAO | M | 52 | 92 | 89 | 3 | 1,89 | 2,19 | 5,40 | 20,82 | mediastinite |
| DPS | M | 66 | 70 | 60 | 17 | 1,60 | 1,73 | 1,50 | 47,96 | diversas |
| ERY | M | 71 | 62 | 67 | -7 | 1,67 | 1,70 | 0,80 | 74,27 | pulmonares |
| EVB | M | 46 | 74 | 78 | -5 | 1,78 | 1,92 | 7,80 | 12,39 | diversas |
| ECS | F | 34 | 80 | 54 | 48 | 1,60 | 1,83 | 5,70 | 17,56 | diversas |
| EMPP | F | 70 | 97 | 44 | 120 | 1,49 | 1,89 | 1,60 | 50,10 | mediastinite |
| ERV | F | 39 | 80 | 60 | 33 | 1,67 | 1,89 | 0,90 | 105,99 | pulmonares |
| EATT | F | 39 | 55 | 47 | 18 | 1,52 | 1,51 | 5,00 | 13,12 | endocardite |
| EV | M | 63 | 77 | 74 | 4 | 1,74 | 1,92 | 3,90 | 21,11 | pulmonares |
| ESC | F | 74 | 45 | 40 | 14 | 1,44 | 1,33 | 3,40 | 10,31 | sepse |
| FSS | M | 22 | 65 | 67 | -3 | 1,67 | 1,73 | 1,40 | 76,09 | endocardite |
| FS | M | 42 | 65 | 75 | -13 | 1,75 | 1,79 | 1,90 | 46,56 | endocardite |
| FRR | F | 58 | 73 | 39 | 89 | 1,43 | 1,63 | 4,80 | 14,72 | mediastinite |
| GSS | M | 27 | 72 | 81 | -11 | 1,81 | 1,92 | 1,00 | 113,00 | endocardite |
| GJT | M | 29 | 58 | 65 | -11 | 1,65 | 1,63 | 1,10 | 81,29 | endocardite |
| GA | M | 56 | 64 | 78 | -18 | 1,78 | 1,80 | 5,20 | 14,36 | endocardite |

| Paciente | Sexo | Idade | Peso | P id | Dif p | Altura | SC | Sr _{cr} | Ci _{cr} | Infecção |
|----------|------|-------|------|------|-------|--------|------|------------------|------------------|--------------|
| GCI | F | 70 | 68 | 46 | 48 | 1,51 | 1,64 | 4,30 | 13,07 | pulmonares |
| GJ | M | 67 | 73 | 80 | -9 | 1,80 | 1,92 | 6,60 | 11,21 | sepse |
| HLG | M | 54 | 96 | 68 | 41 | 1,68 | 2,05 | 1,20 | 95,56 | diversas |
| HPJ | M | 65 | 56 | 62 | -10 | 1,62 | 1,59 | 2,00 | 29,17 | pulmonares |
| HS | M | 69 | 70 | 60 | 17 | 1,60 | 1,73 | 2,00 | 34,51 | pulmonares |
| HB | M | 47 | 78 | 80 | -3 | 1,80 | 1,98 | 5,30 | 19,01 | sepse |
| HT | M | 69 | 78 | 68 | 15 | 1,68 | 1,88 | 3,20 | 24,04 | mediastinite |
| HTM | M | 67 | 75 | 70 | 7 | 1,70 | 1,86 | 0,90 | 84,49 | mediastinite |
| IJS | F | 53 | 60 | 45 | 33 | 1,50 | 1,55 | 1,20 | 51,35 | sepse |
| JL | M | 75 | 83 | 78 | 6 | 1,78 | 2,01 | 6,00 | 12,49 | pulmonares |
| JSH | M | 55 | 60 | 68 | -12 | 1,68 | 1,68 | 1,00 | 70,83 | endocardite |
| JBS | M | 69 | 77 | 71 | 8 | 1,71 | 1,89 | 6,20 | 10,13 | diversas |
| JLC | M | 77 | 70 | 74 | -5 | 1,74 | 1,84 | 0,80 | 76,56 | pulmonares |
| JRPS | M | 60 | 81 | 63 | 29 | 1,63 | 1,87 | 0,90 | 100,00 | mediastinite |
| JV | M | 71 | 53 | 64 | -17 | 1,64 | 1,57 | 1,70 | 29,88 | sepse |
| JM | F | 74 | 56 | 48 | 17 | 1,53 | 1,52 | 1,30 | 33,56 | diversas |
| JrM | M | 73 | 66 | 64 | 3 | 1,64 | 1,72 | 0,70 | 87,74 | diversas |
| JMF | F | 72 | 72 | 57 | 27 | 1,63 | 1,78 | 0,60 | 96,33 | mediastinite |
| LAC | M | 73 | 69 | 60 | 15 | 1,60 | 1,72 | 4,90 | 13,10 | diversas |
| LCM | M | 75 | 62 | 66 | -6 | 1,66 | 1,69 | 3,30 | 16,96 | mediastinite |
| LNS | M | 71 | 101 | 75 | 35 | 1,75 | 2,16 | 6,50 | 14,89 | diversas |
| LAH | F | 71 | 54 | 52 | 3 | 1,58 | 1,54 | 3,60 | 12,22 | diversas |
| LBS | F | 42 | 69 | 45 | 53 | 1,50 | 1,64 | 6,10 | 13,09 | endocardite |
| MK | M | 63 | 80 | 70 | 14 | 1,70 | 1,92 | 1,40 | 61,11 | diversas |
| MFN | M | 69 | 88 | 66 | 33 | 1,66 | 1,96 | 1,00 | 86,78 | diversas |
| MM | F | 65 | 52 | 50 | 5 | 1,55 | 1,49 | 1,50 | 30,69 | endocardite |
| MAM | F | 48 | 65 | 51 | 27 | 1,57 | 1,66 | 2,00 | 35,30 | Pulmonares |
| MJP | F | 75 | 110 | 63 | 75 | 1,70 | 2,19 | 5,50 | 15,35 | Sepse |
| MLM | F | 50 | 70 | 54 | 30 | 1,60 | 1,73 | 2,30 | 32,34 | Sepse |
| MCB | F | 62 | 81 | 57 | 43 | 1,63 | 1,87 | 5,60 | 13,32 | Pulmonares |
| MGSB | F | 35 | 50 | 54 | -7 | 1,60 | 1,50 | 1,10 | 56,34 | endocardite |
| MLLM | F | 74 | 59 | 54 | 9 | 1,60 | 1,61 | 0,70 | 65,67 | mediastinite |
| MSRS | F | 36 | 56 | 48 | 17 | 1,53 | 1,52 | 0,90 | 76,40 | mediastinite |
| MTBP | F | 65 | 71 | 60 | 18 | 1,67 | 1,80 | 1,30 | 48,36 | pulmonares |
| MVS | F | 46 | 55 | 55 | 0 | 1,61 | 1,57 | 1,00 | 61,03 | sepse |
| MSG | M | 77 | 70 | 68 | 3 | 1,68 | 1,79 | 3,10 | 19,76 | pulmonares |
| MMM | M | 54 | 72 | 68 | 6 | 1,68 | 1,82 | 2,50 | 34,40 | pulmonares |
| NSG | F | 61 | 83 | 60 | 38 | 1,67 | 1,92 | 3,40 | 22,77 | endocardite |
| OS | M | 43 | 97 | 68 | 43 | 1,68 | 2,06 | 1,20 | 108,90 | diversas |
| OGA | M | 67 | 90 | 80 | 13 | 1,80 | 2,10 | 1,00 | 91,25 | sepse |
| OC | M | 70 | 80 | 74 | 8 | 1,74 | 1,95 | 1,30 | 59,83 | mediastinite |
| OES | M | 68 | 63 | 70 | -10 | 1,70 | 1,73 | 0,70 | 90,00 | pulmonares |
| PBS | M | 34 | 59 | 70 | -16 | 1,70 | 1,68 | 7,40 | 11,74 | pulmonares |
| PAR | M | 42 | 64 | 67 | -4 | 1,67 | 1,72 | 1,20 | 72,59 | sepse |
| PRC | M | 76 | 60 | 70 | -14 | 1,70 | 1,69 | 3,60 | 14,81 | pulmonares |
| PRB | M | 58 | 72 | 57 | 26 | 1,57 | 1,73 | 0,60 | 136,67 | pulmonares |
| RS | F | 60 | 56 | 54 | 4 | 1,60 | 1,58 | 4,70 | 11,25 | sepse |
| RBS | M | 72 | 90 | 80 | 13 | 1,80 | 2,10 | 7,20 | 11,81 | mediastinite |
| RCN | M | 71 | 57 | 57 | 0 | 1,57 | 1,57 | 3,70 | 14,76 | pulmonares |
| RPC | M | 80 | 70 | 70 | 0 | 1,70 | 1,81 | 1,50 | 38,89 | diversas |

| Paciente | Sexo | Idade | Peso | P id | Dif p | Altura | SC | Sr _{Cr} | Cl _{Cr} | Infecção |
|------------------|------|-------|------|------|-------|--------|------|------------------|------------------|--------------|
| RP | M | 85 | 66 | 65 | 2 | 1,65 | 1,73 | 1,40 | 36,01 | pulmonares |
| RBF | F | 75 | 80 | 63 | 27 | 1,70 | 1,92 | 4,00 | 15,35 | diversas |
| REGR | F | 71 | 65 | 54 | 20 | 1,60 | 1,68 | 4,80 | 11,03 | pulmonares |
| SU | F | 58 | 51 | 43 | 18 | 1,48 | 1,43 | 1,40 | 35,26 | endocardite |
| SP | F | 65 | 58 | 50 | 17 | 1,55 | 1,56 | 1,20 | 42,80 | endocardite |
| VS | M | 53 | 52 | 68 | -24 | 1,68 | 1,58 | 3,40 | 18,48 | endocardite |
| VFSO | M | 48 | 73 | 75 | -3 | 1,75 | 1,88 | 3,30 | 28,27 | sepse |
| VMC | F | 53 | 55 | 41 | 33 | 1,46 | 1,46 | 0,60 | 94,15 | mediastinite |
| VQM | F | 20 | 62 | 59 | 4 | 1,66 | 1,69 | 0,90 | 97,59 | endocardite |
| WF | M | 68 | 70 | 73 | -4 | 1,73 | 1,83 | 1,20 | 58,33 | mediastinite |
| WOS | M | 62 | 86 | 90 | -4 | 1,90 | 2,14 | 0,90 | 103,52 | mediastinite |
| Mínimo | | 20 | 41 | 38 | -24 | 1,42 | 1,33 | 0,60 | 10,13 | |
| Máximo | | 85 | 110 | 90 | 120 | 1,90 | 2,27 | 7,80 | 136,67 | |
| Média | | 59,1 | 70,6 | 64,2 | 12,2 | 1,66 | 1,78 | 2,72 | 46,11 | |
| Mediana | | 62 | 70 | 66 | 6 | 1,67 | 1,78 | 1,70 | 34,89 | |
| Desvio padrão | | 14,6 | 13,4 | 11,9 | 23,8 | 0,10 | 0,19 | 1,99 | 32,36 | |
| IC 95% LI | | 56,3 | 68,0 | 61,9 | 7,7 | 1,64 | 1,74 | 2,35 | 40,00 | |
| IC 95% LS | | 61,8 | 73,1 | 66,4 | 16,7 | 1,68 | 1,82 | 3,10 | 52,21 | |

M: homens, F: mulheres, Idade (anos), Peso (Kg), P id: Peso ideal (Kg), Dif p: Diferença de peso (kg), Altura (m), SC: Superfície Corpórea (m²), Sr_{Cr}: creatinina sérica (mg/dl), Cl_{Cr}: "clearance" da creatinina (ml/min)
 IC 95% LI: Limite Inferior do Intervalo de Confiança, IC 95% LS: Limite Superior do Intervalo de Confiança

Cálculos¹¹⁵

Peso ideal para homens: P id = [Altura(m) – 1] × 100

Peso ideal para mulheres: P id = [Altura(m) – 1] × 90

Diferença de peso: Dif p = Peso – P id

Superfície Corpórea: SC = [Peso(Kg)]^{0,425} × [Altura(m)]^{0,725} × 71,84

Tabela II: Farmacocinética de cada paciente estudado

| Paciente | Dose (mg) | $t_{(1/2)\beta}$ (h) | AUC _T ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | Vale ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | Pico ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | Cl _T (ml/min/Kg) | Vd (l/Kg) | Cl _{xP} (ml/min) | Cl _{cr} (ml/min) | V/P |
|----------|--------------|-------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------|------------------------------|------------------------------|------|
| AV | 2000 | 4,40 | 241,20 | 22,40 | 42,20 | 0,58 | 0,22 | 34,80 | 52,08 | 0,53 |
| AAD | 1500 | 5,80 | 138,00 | 9,50 | 19,50 | 0,84 | 0,42 | 59,64 | 67,51 | 0,49 |
| APN | 1000 | 19,80 | 336,00 | 22,00 | 31,90 | 0,31 | 0,53 | 24,80 | 21,11 | 0,69 |
| AG | 1500 | 8,00 | 80,40 | 6,70 | 11,10 | 1,31 | 0,91 | 103,49 | 93,26 | 0,60 |
| ALDT | 150 | 59,00 | 380,40 | 13,70 | 17,90 | 0,08 | 0,42 | 6,32 | 12,97 | 0,77 |
| ALP | 2000 | 9,40 | 118,50 | 15,50 | 20,80 | 1,08 | 0,88 | 70,20 | 92,08 | 0,75 |
| ASN | 1500 | 9,20 | 96,00 | 8,50 | 13,40 | 2,08 | 1,66 | 85,28 | 66,96 | 0,63 |
| ASJ | 2000 | 11,60 | 336,00 | 46,00 | 58,00 | 0,38 | 0,38 | 24,70 | 30,27 | 0,79 |
| AMSS | 500 | 36,00 | 901,80 | 66,30 | 80,10 | 0,09 | 0,27 | 4,59 | 11,79 | 0,83 |
| AOB | 500 | 8,20 | 63,60 | 2,80 | 6,50 | 0,82 | 0,58 | 65,60 | 109,26 | 0,43 |
| ACM | 1000 | 15,60 | 449,40 | 27,90 | 43,00 | 0,24 | 0,33 | 18,24 | 25,40 | 0,65 |
| AdS | 150 | 21,20 | 783,60 | 20,30 | 41,30 | 0,04 | 0,07 | 3,44 | 15,86 | 0,49 |
| AGJ | 500 | 13,00 | 156,00 | 9,00 | 15,30 | 0,37 | 0,41 | 27,01 | 25,35 | 0,59 |
| AMP | 1500 | 13,00 | 112,00 | 11,00 | 15,00 | 1,14 | 1,29 | 74,10 | 68,61 | 0,73 |
| AR | 1500 | 28,00 | 138,40 | 15,60 | 18,10 | 0,97 | 2,35 | 60,14 | 65,76 | 0,86 |
| AS | 2000 | 7,60 | 151,50 | 18,50 | 26,90 | 0,50 | 0,33 | 55,00 | 96,37 | 0,69 |
| AOC | 500 | 37,60 | 373,20 | 12,10 | 18,40 | 0,23 | 0,75 | 22,31 | 28,48 | 0,66 |
| ACS | 1500 | 28,00 | 436,40 | 49,10 | 57,00 | 0,29 | 0,70 | 19,14 | 21,49 | 0,86 |
| BSS | 150 | 87,00 | 424,80 | 16,00 | 19,00 | 0,09 | 0,64 | 6,21 | 17,14 | 0,84 |
| BJP | 500 | 11,00 | 63,60 | 3,40 | 6,50 | 0,73 | 0,69 | 65,52 | 80,77 | 0,52 |
| BFM | 1500 | 20,00 | 252,40 | 27,10 | 33,00 | 0,57 | 0,99 | 33,06 | 41,70 | 0,82 |
| BRJ | 500 | 26,60 | 536,40 | 15,70 | 27,30 | 0,22 | 0,51 | 15,40 | 14,88 | 0,58 |
| BZH | 1000 | 22,40 | 237,60 | 16,10 | 22,00 | 0,49 | 0,96 | 34,79 | 40,15 | 0,73 |
| CAFS | 1500 | 16,80 | 329,20 | 34,30 | 44,00 | 0,34 | 0,49 | 24,48 | 27,42 | 0,78 |
| CR | 1000 | 48,00 | 234,00 | 18,00 | 20,10 | 0,51 | 2,11 | 35,70 | 40,83 | 0,90 |
| CFC | 500 | 54,40 | 708,00 | 25,00 | 33,00 | 0,17 | 0,79 | 11,90 | 19,89 | 0,76 |
| CC | 1500 | 3,40 | 296,00 | 12,00 | 40,40 | 0,34 | 0,10 | 28,22 | 25,94 | 0,30 |
| CFN | 2000 | 14,80 | 132,00 | 19,00 | 24,00 | 1,37 | 1,76 | 63,02 | 62,06 | 0,79 |
| DCMF | 2000 | 3,70 | 151,20 | 12,40 | 26,10 | 0,69 | 0,22 | 55,20 | 88,89 | 0,48 |
| DAN | 1500 | 11,60 | 227,60 | 21,90 | 31,00 | 0,47 | 0,47 | 36,66 | 70,83 | 0,71 |
| DM | 500 | 48,00 | 858,00 | 29,50 | 40,70 | 0,16 | 0,66 | 9,76 | 11,76 | 0,72 |
| DAO | 250 | 52,00 | 831,60 | 29,30 | 38,80 | 0,05 | 0,25 | 4,60 | 20,82 | 0,76 |
| DPS | 1500 | 18,04 | 195,60 | 20,90 | 25,70 | 0,61 | 0,95 | 42,70 | 47,96 | 0,81 |
| ERY | 2000 | 12,00 | 106,80 | 14,60 | 18,30 | 1,26 | 1,31 | 78,12 | 74,27 | 0,80 |
| EVB | 100 | 124,00 | 774,00 | 30,00 | 34,00 | 0,04 | 0,31 | 2,66 | 12,39 | 0,88 |
| ECS | 500 | 58,00 | 1632,00 | 58,00 | 76,00 | 0,06 | 0,32 | 4,80 | 17,56 | 0,76 |
| EMPP | 2000 | 6,60 | 312,00 | 36,00 | 55,20 | 0,28 | 0,16 | 27,16 | 50,10 | 0,65 |
| ERV | 2000 | 6,60 | 88,80 | 10,40 | 15,80 | 1,17 | 0,67 | 93,60 | 105,99 | 0,66 |
| EATT | 150 | 31,20 | 420,00 | 13,00 | 20,00 | 0,11 | 0,29 | 5,94 | 13,12 | 0,65 |
| EV | 150 | 22,80 | 444,00 | 12,00 | 23,60 | 0,07 | 0,14 | 5,39 | 21,11 | 0,51 |
| ESC | 500 | 25,60 | 546,00 | 38,00 | 49,80 | 0,17 | 0,38 | 7,65 | 10,31 | 0,76 |
| FSS | 150 | 18,60 | 169,20 | 4,10 | 9,10 | 0,23 | 0,37 | 14,95 | 76,09 | 0,45 |
| FS | 500 | 40,00 | 151,20 | 11,20 | 13,20 | 0,42 | 1,47 | 27,30 | 46,56 | 0,85 |
| FRR | 150 | 60,00 | 465,60 | 16,80 | 21,80 | 0,07 | 0,38 | 5,11 | 14,72 | 0,77 |
| GSS | 2000 | 9,60 | 118,50 | 15,50 | 20,40 | 0,98 | 0,81 | 70,56 | 113,00 | 0,76 |
| GJT | 2000 | 9,50 | 132,00 | 17,40 | 23,00 | 1,09 | 0,89 | 63,22 | 81,29 | 0,76 |

| Paciente | Dose (mg) | $t_{(1/2)\beta}$ (h) | AUC _T ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | Vale ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | Pico ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | Cl _T ($\text{ml}/\text{min}/\text{Kg}$) | Vd (l/Kg) | ClxP (ml/min) | Clcr (ml/min) | V/P |
|----------|--------------|-------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|---|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------|
| GA | 150 | 76,00 | 602,40 | 22,20 | 27,50 | 0,06 | 0,42 | 3,84 | 14,36 | 0,81 |
| GCI | 500 | 19,00 | 354,60 | 23,10 | 33,50 | 0,17 | 0,28 | 11,56 | 13,07 | 0,69 |
| GJ | 150 | 70,00 | 345,60 | 12,80 | 15,30 | 0,10 | 0,60 | 7,30 | 11,21 | 0,84 |
| HLG | 1000 | 37,20 | 231,60 | 17,10 | 20,70 | 0,37 | 1,21 | 35,52 | 95,56 | 0,83 |
| HPJ | 1000 | 15,00 | 541,00 | 33,00 | 57,00 | 0,28 | 0,36 | 15,68 | 29,17 | 0,58 |
| HS | 500 | 22,00 | 318,00 | 8,50 | 17,00 | 0,37 | 0,71 | 25,90 | 34,51 | 0,50 |
| HB | 150 | 51,00 | 211,20 | 7,40 | 9,90 | 0,15 | 0,67 | 11,70 | 19,01 | 0,75 |
| HT | 500 | 36,90 | 434,40 | 14,20 | 21,00 | 0,25 | 0,79 | 19,50 | 24,04 | 0,68 |
| HTM | 1000 | 15,40 | 95,40 | 5,90 | 9,20 | 1,15 | 1,56 | 86,25 | 84,49 | 0,64 |
| IJS | 2000 | 3,00 | 786,00 | 52,00 | 165,00 | 0,18 | 0,05 | 10,80 | 51,35 | 0,32 |
| JL | 100 | 21,50 | 212,40 | 5,50 | 11,40 | 0,10 | 0,11 | 8,30 | 12,49 | 0,48 |
| JSH | 1000 | 19,80 | 152,40 | 10,00 | 14,30 | 0,91 | 1,56 | 54,60 | 70,83 | 0,70 |
| JBS | 500 | 72,50 | 951,00 | 74,50 | 81,20 | 0,06 | 0,40 | 4,62 | 10,13 | 0,92 |
| JLC | 2000 | 8,50 | 72,60 | 9,20 | 12,70 | 1,64 | 1,21 | 114,73 | 76,56 | 0,72 |
| JRPS | 2000 | 3,60 | 82,80 | 6,60 | 14,00 | 1,24 | 0,39 | 100,44 | 100,00 | 0,47 |
| JV | 1000 | 28,40 | 335,40 | 23,90 | 29,00 | 0,47 | 1,15 | 24,91 | 29,88 | 0,82 |
| JM | 1500 | 10,40 | 296,00 | 27,60 | 40,90 | 0,50 | 0,45 | 28,00 | 33,56 | 0,67 |
| JrM | 2000 | 6,40 | 89,10 | 10,20 | 15,80 | 1,41 | 0,79 | 93,06 | 87,74 | 0,65 |
| JMF | 2000 | 10,00 | 100,20 | 13,40 | 17,70 | 1,16 | 1,00 | 83,52 | 96,33 | 0,76 |
| LAC | 150 | 32,30 | 234,00 | 7,30 | 11,90 | 0,15 | 0,43 | 10,35 | 13,10 | 0,61 |
| LCM | 500 | 5,60 | 295,20 | 9,20 | 31,50 | 0,23 | 0,11 | 14,26 | 16,96 | 0,29 |
| LNS | 150 | 38,60 | 261,60 | 8,60 | 12,90 | 0,09 | 0,32 | 9,09 | 14,89 | 0,67 |
| LAH | 500 | 36,00 | 886,80 | 28,90 | 43,90 | 0,17 | 0,54 | 9,18 | 12,22 | 0,66 |
| LBS | 150 | 65,40 | 276,00 | 10,00 | 12,70 | 0,13 | 0,73 | 8,97 | 13,09 | 0,79 |
| MK | 2000 | 7,00 | 158,10 | 18,70 | 28,00 | 0,66 | 0,40 | 52,80 | 61,11 | 0,67 |
| MFN | 1500 | 7,20 | 79,20 | 6,30 | 11,00 | 1,20 | 0,75 | 105,60 | 86,78 | 0,57 |
| MM | 1500 | 32,80 | 204,00 | 23,20 | 26,40 | 0,79 | 2,23 | 41,08 | 30,69 | 0,88 |
| MAM | 500 | 18,40 | 337,20 | 8,10 | 18,10 | 0,38 | 0,61 | 24,70 | 35,30 | 0,45 |
| MJP | 500 | 44,00 | 482,40 | 16,20 | 23,00 | 0,16 | 0,60 | 17,60 | 15,35 | 0,70 |
| MLM | 500 | 15,40 | 326,40 | 6,70 | 19,40 | 0,36 | 0,48 | 25,20 | 32,34 | 0,35 |
| MCB | 100 | 76,00 | 357,60 | 133,00 | 160,00 | 0,06 | 0,40 | 4,86 | 13,32 | 0,83 |
| MGSB | 2000 | 5,00 | 178,80 | 18,10 | 31,00 | 0,92 | 0,40 | 46,00 | 56,34 | 0,58 |
| MLLM | 2000 | 8,40 | 77,40 | 9,80 | 13,50 | 1,82 | 1,33 | 107,38 | 65,67 | 0,73 |
| MSRS | 2000 | 6,60 | 124,50 | 14,50 | 21,90 | 1,20 | 0,68 | 67,20 | 76,40 | 0,66 |
| MTBP | 1500 | 12,50 | 98,80 | 9,70 | 13,20 | 1,17 | 1,27 | 83,07 | 48,36 | 0,73 |
| MVS | 1500 | 21,00 | 158,80 | 17,20 | 21,20 | 0,95 | 1,73 | 52,25 | 61,03 | 0,81 |
| MSG | 1000 | 28,00 | 450,00 | 32,00 | 41,00 | 0,26 | 0,64 | 18,20 | 19,76 | 0,78 |
| MMM | 1000 | 23,20 | 327,00 | 22,50 | 30,00 | 0,35 | 0,70 | 25,20 | 34,40 | 0,75 |
| NSG | 1000 | 27,00 | 313,75 | 20,00 | 26,50 | 0,35 | 0,81 | 29,05 | 22,77 | 0,75 |
| OS | 2000 | 3,85 | 68,70 | 5,90 | 11,80 | 1,24 | 0,41 | 120,28 | 108,90 | 0,50 |
| OGA | 1000 | 11,80 | 81,60 | 4,50 | 11,80 | 1,10 | 1,20 | 99,00 | 91,25 | 0,38 |
| OC | 1500 | 11,40 | 258,80 | 24,70 | 35,20 | 0,40 | 0,40 | 32,00 | 59,83 | 0,70 |
| OES | 2000 | 7,00 | 112,50 | 13,50 | 19,50 | 1,18 | 0,71 | 74,34 | 90,00 | 0,69 |
| PBS | 250 | 36,90 | 327,60 | 10,80 | 15,90 | 0,22 | 0,69 | 12,98 | 11,74 | 0,68 |
| PAR | 2000 | 5,00 | 204,00 | 20,50 | 36,00 | 0,64 | 0,28 | 40,96 | 72,59 | 0,57 |
| PRC | 250 | 31,60 | 363,60 | 11,30 | 18,30 | 0,19 | 0,52 | 11,40 | 14,81 | 0,62 |
| PRB | 2000 | 4,10 | 90,30 | 8,10 | 15,70 | 1,28 | 0,46 | 92,16 | 136,67 | 0,52 |
| RS | 250 | 25,20 | 475,20 | 13,60 | 24,50 | 0,16 | 0,34 | 8,74 | 11,25 | 0,56 |
| RBS | 100 | 56,00 | 374,40 | 13,20 | 17,30 | 0,05 | 0,24 | 4,50 | 11,81 | 0,76 |

| Paciente | Dose (mg) | $t_{(1/2)\beta}$ (h) | AUC _T ($\mu\text{g/ml}$) | Vale ($\mu\text{g/ml}$) | Pico ($\mu\text{g/ml}$) | Cl _T (ml/min/Kg) | Vd (l/Kg) | ClxP (ml/min) | Cl _{cr} (ml/min) | V/P |
|----------|--------------|-------------------------|--|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------|------------------|------------------------------|------|
| RCN | 1000 | 36,00 | 708,00 | 52,00 | 63,20 | 0,21 | 0,64 | 11,97 | 14,76 | 0,82 |
| RPC | 1000 | 20,40 | 125,40 | 8,40 | 11,90 | 0,95 | 1,68 | 66,50 | 38,89 | 0,71 |
| RP | 250 | 29,00 | 197,28 | 6,00 | 10,00 | 0,32 | 0,79 | 21,12 | 36,01 | 0,60 |
| RBF | 250 | 56,50 | 357,60 | 12,80 | 16,60 | 0,15 | 0,71 | 12,00 | 15,35 | 0,77 |
| REGR | 500 | 55,00 | 1098,00 | 39,50 | 50,60 | 0,12 | 0,56 | 7,80 | 11,03 | 0,78 |
| SU | 250 | 38,00 | 123,60 | 4,00 | 6,10 | 0,66 | 2,18 | 33,66 | 35,26 | 0,66 |
| SP | 2000 | 4,90 | 256,50 | 25,50 | 44,90 | 0,56 | 0,24 | 32,48 | 42,80 | 0,57 |
| VS | 500 | 14,40 | 216,00 | 13,00 | 21,30 | 0,37 | 0,46 | 19,24 | 18,48 | 0,61 |
| VFSO | 1500 | 18,60 | 223,60 | 23,90 | 29,20 | 0,51 | 0,82 | 37,23 | 28,27 | 0,82 |
| VMC | 2000 | 14,80 | 174,00 | 25,00 | 30,00 | 0,87 | 1,11 | 47,85 | 94,15 | 0,83 |
| VQM | 1000 | 4,80 | 76,80 | 2,00 | 8,20 | 1,75 | 0,73 | 108,50 | 97,59 | 0,24 |
| WF | 2000 | 20,80 | 133,50 | 20,00 | 23,00 | 0,89 | 1,61 | 62,30 | 58,33 | 0,87 |
| WOS | 2000 | 7,30 | 66,00 | 8,00 | 11,50 | 1,47 | 0,93 | 126,42 | 103,52 | 0,70 |

Cl x P: Cl_T x Peso (aplicado na correlação com Cl_{cr})

Tabela III: Estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina de acordo com a idade - 2 grupos: idosos e não idosos

| | | $t_{(1/2)\beta}$ (h) | | | | | |
|------------|----|--|---------|---------------|---------------|--------|--------|
| | | (p > 0,05) | | | | | |
| Idade | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Idosos | 48 | 24,50 | 20,60 | 17,84 | 19,44 - 29,56 | 4,40 | 72,50 |
| Não idosos | 60 | 26,20 | 18,60 | 24,42 | 20,03 - 32,37 | 3,00 | 124,00 |
| | | $AUC_0-\infty$ ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$) | | | | | |
| | | (p > 0,05) | | | | | |
| Idade | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Idosos | 48 | 18,98 | 13,95 | 13,91 | 15,04 - 22,92 | 4,50 | 74,50 |
| Não idosos | 60 | 20,11 | 16,40 | 19,61 | 15,15 - 25,07 | 2,00 | 133,00 |
| | | C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | | | | | |
| | | (p > 0,05) | | | | | |
| Idade | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Idosos | 48 | 26,96 | 20,15 | 16,92 | 22,18 - 31,74 | 9,20 | 81,20 |
| Não idosos | 60 | 29,94 | 22,45 | 28,73 | 22,67 - 37,21 | 6,10 | 165,00 |
| | | Cl_T (ml/min/Kg) | | | | | |
| | | (p > 0,05) | | | | | |
| Idade | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Idosos | 48 | 0,56 | 0,37 | 0,48 | 0,42 - 0,70 | 0,05 | 1,82 |
| Não idosos | 60 | 0,57 | 0,40 | 0,48 | 0,45 - 0,70 | 0,04 | 2,08 |
| | | Vd (l/Kg) | | | | | |
| | | (p > 0,05) | | | | | |
| Idade | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Idosos | 48 | 0,73 | 0,64 | 0,46 | 0,60 - 0,86 | 0,11 | 2,23 |
| Não idosos | 60 | 0,72 | 0,60 | 0,53 | 0,58 - 0,85 | 0,05 | 2,35 |
| | | V/P | | | | | |
| | | (p > 0,05) | | | | | |
| Idade | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Idosos | 48 | 0,68 | 0,70 | 0,12 | 0,65 - 0,72 | 0,29 | 0,92 |
| Não idosos | 60 | 0,67 | 0,70 | 0,16 | 0,63 - 0,71 | 0,24 | 0,90 |

Teste de Kruskal-Wallis: diferença significativa quando p < 0,05 *

Tabela IV: Estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina de acordo com a infecção - 5 grupos: endocardite, infecções associadas ou diversas, sepse, mediastinite e pulmonares

| | | $t_{(1/2)\beta}$ (h) (p > 0,05) | | | | | |
|--------------|----|---|---------|---------------|---------------|--------|--------|
| Infecção | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Endocardite | 22 | 28,11 | 23,40 | 23,42 | 18,33 - 37,89 | 4,40 | 87,00 |
| Diversas | 21 | 28,71 | 18,04 | 29,85 | 15,95 - 41,47 | 3,40 | 124,00 |
| Sepse | 16 | 30,51 | 25,40 | 19,94 | 20,75 - 40,27 | 3,00 | 70,00 |
| Mediastinite | 18 | 21,13 | 10,70 | 19,68 | 12,04 - 30,22 | 3,60 | 60,00 |
| Pulmonares | 31 | 21,23 | 19,00 | 14,89 | 15,98 - 26,48 | 3,70 | 76,00 |
| | | Vale ($\mu\text{g/ml}$) (p > 0,05) | | | | | |
| Infecção | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Endocardite | 22 | 17,48 | 15,80 | 10,82 | 12,95 - 22,01 | 2,00 | 49,10 |
| Diversas | 21 | 19,06 | 12,10 | 17,77 | 11,46 - 26,66 | 2,80 | 74,50 |
| Sepse | 16 | 22,73 | 18,85 | 16,66 | 14,58 - 30,88 | 4,50 | 66,30 |
| Mediastinite | 18 | 16,59 | 15,00 | 8,09 | 12,85 - 20,33 | 5,90 | 36,00 |
| Pulmonares | 31 | 21,64 | 13,50 | 23,95 | 13,21 - 30,07 | 3,40 | 133,00 |
| | | Pico ($\mu\text{g/ml}$) (p > 0,05) | | | | | |
| Infecção | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Endocardite | 22 | 24,50 | 20,85 | 13,70 | 18,78 - 30,22 | 6,10 | 57,00 |
| Diversas | 21 | 27,10 | 19,50 | 20,35 | 18,40 - 35,80 | 6,50 | 81,20 |
| Sepse | 16 | 37,31 | 26,75 | 38,03 | 18,67 - 55,95 | 9,90 | 165,00 |
| Mediastinite | 18 | 23,86 | 21,40 | 11,20 | 18,69 - 29,03 | 9,20 | 55,20 |
| Pulmonares | 31 | 30,85 | 22,00 | 28,37 | 20,87 - 40,83 | 6,50 | 160,00 |
| | | Cl_T (ml/min/Kg) (p > 0,05) | | | | | |
| Infecção | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Endocardite | 22 | 0,63 | 0,49 | 0,53 | 0,41 - 0,85 | 0,06 | 2,08 |
| Diversas | 21 | 0,56 | 0,47 | 0,46 | 0,36 - 0,75 | 0,04 | 1,41 |
| Sepse | 16 | 0,35 | 0,18 | 0,31 | 0,20 - 0,50 | 0,08 | 1,10 |
| Mediastinite | 18 | 0,73 | 0,69 | 0,54 | 0,48 - 0,98 | 0,05 | 1,82 |
| Pulmonares | 31 | 0,55 | 0,37 | 0,47 | 0,38 - 0,72 | 0,04 | 1,64 |

Vd
(l/Kg) (p > 0,05)

| Infecção | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
|--------------|----|-------|---------|---------------|-------------|--------|--------|
| Endocardite | 22 | 0,92 | 0,72 | 0,67 | 0,64 - 1,20 | 0,22 | 2,35 |
| Diversas | 21 | 0,61 | 0,47 | 0,36 | 0,46 - 0,77 | 0,10 | 1,68 |
| Sepse | 16 | 0,64 | 0,57 | 0,42 | 0,44 - 0,85 | 0,05 | 1,73 |
| Mediastinite | 18 | 0,79 | 0,74 | 0,58 | 0,53 - 1,06 | 0,11 | 2,11 |
| Pulmonares | 31 | 0,66 | 0,64 | 0,40 | 0,52 - 0,80 | 0,07 | 1,76 |

V/P (p > 0,05)

| Infecção | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
|--------------|----|-------|---------|---------------|-------------|--------|--------|
| Endocardite | 22 | 0,69 | 0,74 | 0,16 | 0,63 - 0,76 | 0,24 | 0,88 |
| Diversas | 21 | 0,66 | 0,67 | 0,15 | 0,60 - 0,72 | 0,30 | 0,92 |
| Sepse | 16 | 0,67 | 0,76 | 0,18 | 0,58 - 0,76 | 0,32 | 0,84 |
| Mediastinite | 18 | 0,70 | 0,72 | 0,14 | 0,64 - 0,77 | 0,29 | 0,90 |
| Pulmonares | 31 | 0,66 | 0,68 | 0,12 | 0,61 - 0,70 | 0,45 | 0,83 |

Teste de Kruskal-Wallis: diferença significativa quando p < 0,05 *

Tabela V: Estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina de acordo com a função renal - 2 grupos: função renal normal ou leve disfunção renal ($\text{Cl}_{\text{cr}} > 50$) e insuficiência renal moderada ou grave ($10 < \text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50$)

| | | $t_{(1/2)\beta}$ (h) | | Vale ($\mu\text{g/ml}$) | | Pico ($\mu\text{g/ml}$) | | Cl_T (ml/min/Kg) | | Vd (l/Kg) | | V/P | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|----|---|---------|-------------------------------------|---------------|-------------------------------------|--------|---|----|---|---------|---------------|---------------|--------|--------|--------------------------------------|----|-------|---------|---------------|---------------|--------|--------|--------------|---|-------|---------|---------------|--------|--------|--------|
| Função renal | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo | Função renal | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo | Função renal | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo | Função renal | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| $\text{Cl}_{\text{cr}} > 50$ | 43 | 10,41 | 8,40 | 6,88 | 8,35 - 12,47 | 3,00 | 37,20 | $\text{Cl}_{\text{cr}} > 50$ | 43 | 14,10 | 13,40 | 9,24 | 11,34 - 16,86 | 2,00 | 52,00 | $\text{Cl}_{\text{cr}} > 50$ | 43 | 23,29 | 18,30 | 24,26 | 16,04 - 30,54 | 6,50 | 165,00 | | | | | | | | |
| $10 < \text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50$ | 65 | 35,39 | 29,00 | 22,39 | 29,94 - 40,84 | 3,40 | 124,00 | $10 < \text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50$ | 65 | 23,25 | 16,80 | 20,18 | 18,35 - 28,15 | 4,00 | 133,00 | $10 < \text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50$ | 65 | 32,14 | 26,40 | 23,60 | 26,40 - 37,88 | 6,10 | 160,00 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Teste de Kruskal-Wallis: diferença significativa quando $p < 0,05$ *

Tabela VI: Estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina de acordo com a dose diária total - 5 grupos

| $t_{(1/2)\beta}$ (h) | (p < 0,05*) | | | | | | |
|-------------------------|-------------|-------|---------|---------------|---------------|--------|--------|
| Dose | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| ≤ 250 mg | 24 | 49,16 | 44,80 | 25,50 | 38,95 - 59,37 | 18,60 | 124,00 |
| 500 mg | 22 | 31,71 | 31,30 | 18,35 | 24,05 - 39,37 | 5,60 | 72,50 |
| 1000 mg | 16 | 23,30 | 21,40 | 10,72 | 18,05 - 28,55 | 4,80 | 48,00 |
| 1500 mg | 18 | 15,32 | 12,75 | 8,25 | 11,50 - 19,14 | 3,40 | 32,80 |
| 2000 mg | 28 | 7,93 | 7,00 | 4,05 | 6,43 - 9,43 | 3,00 | 20,80 |

| Vale ($\mu\text{g/ml}$) | (p > 0,05) | | | | | | |
|------------------------------|------------|-------|---------|---------------|---------------|--------|--------|
| Dose | N | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| ≤ 250 mg | 24 | 18,07 | 12,80 | 25,42 | 7,90 - 28,24 | 4,00 | 133,00 |
| 500 mg | 22 | 23,31 | 14,95 | 20,40 | 14,78 - 31,84 | 2,80 | 74,50 |
| 1000 mg | 16 | 19,71 | 19,00 | 12,78 | 13,46 - 25,96 | 2,00 | 52,00 |
| 1500 mg | 18 | 19,40 | 19,05 | 11,09 | 14,28 - 24,52 | 6,30 | 49,10 |
| 2000 mg | 28 | 18,10 | 15,50 | 10,97 | 14,04 - 22,16 | 5,90 | 52,00 |

| Pico ($\mu\text{g/ml}$) | (p > 0,05) | | | | | | |
|------------------------------|------------|-------|---------|---------------|---------------|--------|--------|
| Dose | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| ≤ 250 mg | 24 | 24,82 | 17,60 | 30,19 | 12,75 - 36,89 | 6,10 | 160,00 |
| 500 mg | 22 | 33,06 | 25,15 | 22,43 | 23,69 - 42,43 | 6,50 | 81,20 |
| 1000 mg | 16 | 27,49 | 24,25 | 16,53 | 19,40 - 35,58 | 8,20 | 63,20 |
| 1500 mg | 18 | 26,96 | 26,05 | 13,03 | 20,94 - 32,98 | 11,00 | 57,00 |
| 2000 mg | 28 | 30,10 | 22,45 | 29,16 | 19,30 - 40,90 | 11,50 | 165,00 |

| Cl_T (ml/min/Kg) | (p < 0,05*) | | | | | | |
|-----------------------|-------------|-------|---------|---------------|-------------|--------|--------|
| Dose | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| ≤ 250 mg | 24 | 0,14 | 0,10 | 0,13 | 0,09 - 0,19 | 0,04 | 0,66 |
| 500 mg | 22 | 0,28 | 0,23 | 0,20 | 0,19 - 0,36 | 0,06 | 0,82 |
| 1000 mg | 16 | 0,61 | 0,42 | 0,44 | 0,39 - 0,82 | 0,21 | 1,75 |
| 1500 mg | 18 | 0,80 | 0,70 | 0,46 | 0,59 - 1,02 | 0,29 | 2,08 |
| 2000 mg | 28 | 0,99 | 1,09 | 0,41 | 0,84 - 1,14 | 0,18 | 1,82 |

Vd
(l/Kg) (p < 0,05*)

| Dose | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
|----------|----|-------|---------|---------------|-------------|--------|--------|
| ≤ 250 mg | 24 | 0,50 | 0,41 | 0,41 | 0,34 - 0,67 | 0,07 | 2,18 |
| 500 mg | 22 | 0,56 | 0,55 | 0,27 | 0,45 - 0,68 | 0,11 | 1,47 |
| 1000 mg | 16 | 1,01 | 0,89 | 0,51 | 0,76 - 1,26 | 0,33 | 2,11 |
| 1500 mg | 18 | 1,00 | 0,87 | 0,64 | 0,70 - 1,29 | 0,10 | 2,35 |
| 2000 mg | 28 | 0,70 | 0,68 | 0,46 | 0,53 - 0,87 | 0,05 | 1,76 |

V/P (p > 0,05)

| Dose | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
|----------|----|-------|---------|---------------|-------------|--------|--------|
| ≤ 250 mg | 24 | 0,69 | 0,72 | 0,13 | 0,64 - 0,74 | 0,45 | 0,88 |
| 500 mg | 22 | 0,64 | 0,67 | 0,16 | 0,57 - 0,71 | 0,29 | 0,92 |
| 1000 mg | 16 | 0,69 | 0,72 | 0,17 | 0,60 - 0,77 | 0,24 | 0,90 |
| 1500 mg | 18 | 0,71 | 0,73 | 0,15 | 0,64 - 0,78 | 0,30 | 0,88 |
| 2000 mg | 28 | 0,66 | 0,68 | 0,13 | 0,61 - 0,71 | 0,32 | 0,87 |

Teste de Kruskal-Wallis: diferença significativa quando p < 0,05 *

Tabela VII: Estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina - 4 subgrupos, classificados de acordo com idade e função renal

| $t_{(1/2)\beta}$ (h) | (p < 0,05*) | | | | | | |
|----------------------------|-------------|-------|---------|------------------|---------------|------|--------|
| Idade - Função Renal | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mín. | Máx. |
| Não idoso - Clcr > 50 | 28 | 10,72 | 7,90 | 8,04 | 7,74 - 13,70 | 3,00 | 37,20 |
| Não idoso - 10 < Clcr ≤ 50 | 32 | 39,74 | 33,60 | 25,94 | 30,74 - 48,74 | 3,40 | 124,00 |
| Idoso - Clcr > 50 | 15 | 9,82 | 8,50 | 4,11 | 7,74 - 11,90 | 4,40 | 20,80 |
| Idoso - 10 < Clcr ≤ 50 | 33 | 31,17 | 28,40 | 17,70 | 25,13 - 37,21 | 4,90 | 72,50 |

| Vale (μ g/ml) | (p < 0,05*) | | | | | | |
|----------------------------|-------------|-------|---------|------------------|---------------|------|--------|
| Idade - Função Renal | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mín. | Máx. |
| Não idoso - Clcr > 50 | 28 | 14,06 | 13,45 | 9,72 | 10,45 - 17,67 | 2,00 | 52,00 |
| Não idoso - 10 < Clcr ≤ 50 | 32 | 25,41 | 20,15 | 24,24 | 17,02 - 33,80 | 4,00 | 133,00 |
| Idoso - Clcr > 50 | 15 | 14,18 | 13,40 | 8,58 | 9,83 - 18,53 | 4,50 | 36,00 |
| Idoso - 10 < Clcr ≤ 50 | 33 | 21,16 | 15,70 | 15,37 | 15,91 - 26,41 | 5,50 | 74,50 |

| Pico (μ g/ml) | (p < 0,05*) | | | | | | |
|----------------------------|-------------|-------|---------|------------------|---------------|-------|--------|
| Idade - Função Renal | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mín. | Máx. |
| Não idoso - Clcr > 50 | 28 | 24,45 | 19,95 | 28,67 | 13,83 - 35,07 | 6,50 | 165,00 |
| Não idoso - 10 < Clcr ≤ 50 | 32 | 34,75 | 28,35 | 28,36 | 24,93 - 44,57 | 6,10 | 160,00 |
| Idoso - Clcr > 50 | 15 | 21,13 | 17,70 | 13,14 | 14,49 - 27,77 | 9,20 | 55,20 |
| Idoso - 10 < Clcr ≤ 50 | 33 | 29,62 | 23,00 | 17,93 | 23,50 - 35,74 | 10,00 | 81,20 |

| Cl_T (ml/min/Kg) | (p < 0,05*) | | | | | | |
|----------------------------|-------------|-------|---------|------------------|-------------|------|------|
| Idade - Função Renal | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mín. | Máx. |
| Não idoso - Clcr > 50 | 28 | 0,96 | 0,94 | 0,43 | 0,80 - 1,12 | 0,18 | 2,08 |
| Não idoso - 10 < Clcr ≤ 50 | 32 | 0,24 | 0,20 | 0,17 | 0,18 - 0,30 | 0,04 | 0,66 |
| Idoso - Clcr > 50 | 15 | 1,10 | 1,16 | 0,42 | 0,88 - 1,31 | 0,28 | 1,82 |
| Idoso - 10 < Clcr ≤ 50 | 33 | 0,32 | 0,23 | 0,26 | 0,23 - 0,40 | 0,05 | 1,17 |

| Vd (l/Kg) | (p > 0,05) | | | | | | |
|----------------------------|------------|-------|---------|------------------|-------------|------|------|
| Idade - Função Renal | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mín. | Máx. |
| Não idoso - Clcr > 50 | 28 | 0,82 | 0,68 | 0,57 | 0,61 - 1,03 | 0,05 | 2,35 |
| Não idoso - 10 < Clcr ≤ 50 | 32 | 0,63 | 0,51 | 0,49 | 0,46 - 0,80 | 0,07 | 2,18 |
| Idoso - Clcr > 50 | 15 | 0,94 | 0,91 | 0,45 | 0,71 - 1,16 | 0,16 | 1,61 |
| Idoso - 10 < Clcr ≤ 50 | 33 | 0,64 | 0,54 | 0,44 | 0,49 - 0,79 | 0,11 | 2,23 |

| V/P Idade - Função Renal | n | (p > 0,05) | | | | | |
|--------------------------------|----|------------|---------|------------------|-------------|------|------|
| | | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mín. | Máx. |
| Não idoso – Clcr > 50 | 28 | 0,62 | 0,66 | 0,16 | 0,56 - 0,68 | 0,24 | 0,86 |
| Não idoso – 10 < Clcr ≤ 50 | 32 | 0,71 | 0,76 | 0,15 | 0,65 - 0,76 | 0,30 | 0,90 |
| Idoso – Clcr > 50 | 15 | 0,67 | 0,69 | 0,12 | 0,61 - 0,73 | 0,38 | 0,87 |
| Idoso – 10 < Clcr ≤ 50 | 33 | 0,69 | 0,70 | 0,13 | 0,65 - 0,74 | 0,29 | 0,92 |

Teste de Kruskal-Wallis: diferença significativa quando p < 0,05 *

Tabela VIII: Estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina - 10 subgrupos, classificados de acordo com infecção e função renal

| | | (p < 0,05*) | | | | | | |
|-------------------------|--------------|-------------|-------|---------|---------------|--------|--------|--------|
| | | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Infecção - | Função Renal | | | | | | | |
| Endocardite- Clcr > 50 | 8 | 11,29 | 9,35 | 8,38 | 5,49 - 17,09 | 4,40 | 28,00 | |
| Endocard.- 10<Clcr≤50 | 14 | 37,72 | 32,00 | 23,97 | 25,16 - 50,28 | 4,90 | 87,00 | |
| Diversas- Clcr > 50 | 9 | 10,58 | 7,20 | 10,20 | 3,92 - 17,24 | 3,85 | 37,20 | |
| Diversas-10 < Clcr ≤ 50 | 12 | 42,31 | 36,80 | 32,77 | 23,77 - 60,85 | 3,40 | 124,00 | |
| Sepse- Clcr > 50 | 4 | 10,20 | 8,40 | 8,13 | 2,24 - 18,16 | 3,00 | 21,00 | |
| Sepse- 10 < Clcr ≤ 50 | 12 | 37,28 | 32,20 | 18,00 | 27,09 - 47,47 | 15,40 | 70,00 | |
| Mediastinite- Clcr > 50 | 12 | 10,16 | 8,90 | 4,77 | 7,46 - 12,86 | 3,60 | 20,80 | |
| Mediast.- 10<Clcr≤50 | 6 | 43,08 | 50,00 | 20,00 | 27,09 - 59,07 | 5,60 | 60,00 | |
| Pulmonares- Clcr > 50 | 9 | 8,97 | 8,50 | 3,95 | 6,38 - 11,56 | 3,70 | 14,80 | |
| Pulm.- 10 < Clcr ≤ 50 | 22 | 26,24 | 22,20 | 14,84 | 20,05 - 32,43 | 11,60 | 76,00 | |

| | | (p > 0,05) | | | | | | |
|-------------------------|--------------|------------|-------|---------|---------------|--------|--------|--------|
| | | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Infecção - | Função Renal | | | | | | | |
| Endocardite- Clcr > 50 | 8 | 13,69 | 15,55 | 6,47 | 9,20 - 18,18 | 2,00 | 22,40 | |
| Endocard.- 10<Clcr≤50 | 14 | 19,65 | 18,00 | 12,36 | 13,18 - 26,12 | 4,00 | 49,10 | |
| Diversas- Clcr > 50 | 9 | 11,01 | 9,50 | 6,63 | 6,68 - 15,34 | 2,80 | 21,90 | |
| Diversas-10 < Clcr ≤ 50 | 12 | 25,09 | 16,85 | 21,20 | 13,09 - 37,09 | 7,30 | 74,50 | |
| Sepse- Clcr > 50 | 4 | 23,60 | 18,90 | 20,20 | 3,80 - 43,40 | 4,50 | 52,00 | |
| Sepse- 10 < Clcr ≤ 50 | 12 | 22,46 | 19,10 | 16,34 | 13,21 - 31,71 | 6,70 | 66,30 | |
| Mediastinite- Clcr > 50 | 12 | 16,49 | 15,00 | 8,93 | 11,43 - 21,55 | 5,90 | 36,00 | |
| Mediast.- 10<Clcr≤50 | 6 | 16,78 | 15,50 | 6,86 | 11,29 - 22,27 | 9,20 | 29,30 | |
| Pulmonares- Clcr > 50 | 9 | 11,29 | 11,00 | 4,39 | 8,43 - 14,15 | 3,40 | 19,00 | |
| Pulm.- 10 < Clcr ≤ 50 | 22 | 25,87 | 18,20 | 27,34 | 14,44 - 37,30 | 5,50 | 133,00 | |

| | | (p > 0,05) | | | | | | |
|-------------------------|--------------|------------|-------|---------|----------------|--------|--------|--------|
| | | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Infecção - | Função Renal | | | | | | | |
| Endocardite- Clcr > 50 | 8 | 21,33 | 19,25 | 10,87 | 13,80 - 28,86 | 8,20 | 42,20 | |
| Endocard.- 10<Clcr≤50 | 14 | 26,31 | 23,85 | 15,16 | 18,37 - 34,25 | 6,10 | 57,00 | |
| Diversas- Clcr > 50 | 9 | 17,27 | 15,80 | 8,26 | 11,88 - 22,66 | 6,50 | 31,00 | |
| Diversas-10 < Clcr ≤ 50 | 12 | 34,48 | 29,85 | 23,77 | 21,03 - 47,93 | 11,90 | 81,20 | |
| Sepse- Clcr > 50 | 4 | 58,50 | 28,60 | 71,70 | 11,67 - 128,67 | 11,80 | 165,00 | |
| Sepse- 10 < Clcr ≤ 50 | 12 | 30,25 | 26,75 | 18,77 | 19,63 - 40,87 | 9,90 | 80,10 | |
| Mediastinite- Clcr > 50 | 12 | 23,24 | 21,35 | 12,71 | 16,05 - 30,43 | 9,20 | 55,20 | |
| Mediast.- 10<Clcr≤50 | 6 | 25,08 | 21,40 | 8,27 | 18,46 - 31,70 | 17,30 | 38,80 | |
| Pulmonares- Clcr > 50 | 9 | 17,07 | 15,80 | 5,87 | 13,23 - 20,91 | 6,50 | 26,10 | |
| Pulm.- 10 < Clcr ≤ 50 | 22 | 36,49 | 28,65 | 31,96 | 23,14 - 49,84 | 10,00 | 160,00 | |

| | | Cl_T (ml/min/Kg) | | | | | |
|---|----------|--|----------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|
| | | (p < 0,05*) | | | | | |
| Infecção - Função Renal | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Endocardite- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 8 | 1,16 | 0,98 | 0,50 | 0,82 - 1,50 | 0,58 | 2,08 |
| Endocard.- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 14 | 0,33 | 0,32 | 0,22 | 0,21 - 0,44 | 0,06 | 0,79 |
| Diversas- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 9 | 0,92 | 0,84 | 0,38 | 0,68 - 1,17 | 0,37 | 1,41 |
| Diversas- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 12 | 0,28 | 0,16 | 0,28 | 0,12 - 0,44 | 0,04 | 0,95 |
| Sepse- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 4 | 0,72 | 0,80 | 0,41 | 0,32 - 1,11 | 0,18 | 1,10 |
| Sepse- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 12 | 0,23 | 0,17 | 0,15 | 0,14 - 0,31 | 0,08 | 0,51 |
| Mediastinite- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 12 | 1,01 | 1,12 | 0,45 | 0,75 - 1,26 | 0,28 | 1,82 |
| Mediast.- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 6 | 0,19 | 0,15 | 0,18 | 0,05 - 0,34 | 0,05 | 0,51 |
| Pulmonares- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 9 | 1,16 | 1,18 | 0,30 | 0,97 - 1,36 | 0,69 | 1,64 |
| Pulm.- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 22 | 0,30 | 0,25 | 0,24 | 0,20 - 0,40 | 0,04 | 1,17 |
| | | Vd (l/Kg) | | | | | |
| | | (p > 0,05) | | | | | |
| Infecção - Função Renal | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Endocardite- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 8 | 1,08 | 0,85 | 0,72 | 0,58 - 1,58 | 0,22 | 2,35 |
| Endocard.- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 14 | 0,84 | 0,65 | 0,65 | 0,49 - 1,18 | 0,24 | 2,23 |
| Diversas- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 9 | 0,66 | 0,58 | 0,28 | 0,48 - 0,84 | 0,40 | 1,21 |
| Diversas- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 12 | 0,58 | 0,44 | 0,42 | 0,34 - 0,82 | 0,10 | 1,68 |
| Sepse- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 4 | 0,82 | 0,74 | 0,79 | 0,04 - 1,59 | 0,05 | 1,73 |
| Sepse- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 12 | 0,59 | 0,57 | 0,25 | 0,45 - 0,73 | 0,27 | 1,15 |
| Mediastinite- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 12 | 0,87 | 0,91 | 0,49 | 0,59 - 1,14 | 0,16 | 1,61 |
| Mediast.- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 6 | 0,65 | 0,32 | 0,75 | 0,04 - 1,25 | 0,11 | 2,11 |
| Pulmonares- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 9 | 0,93 | 0,71 | 0,49 | 0,60 - 1,25 | 0,22 | 1,76 |
| Pulm.- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 22 | 0,55 | 0,54 | 0,30 | 0,42 - 0,67 | 0,07 | 1,27 |
| | | V/P | | | | | |
| | | (p > 0,05) | | | | | |
| Infecção - Função Renal | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| Endocardite- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 8 | 0,63 | 0,67 | 0,19 | 0,50 - 0,76 | 0,24 | 0,86 |
| Endocard.- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 14 | 0,73 | 0,77 | 0,13 | 0,66 - 0,80 | 0,45 | 0,88 |
| Diversas- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 9 | 0,61 | 0,60 | 0,12 | 0,52 - 0,69 | 0,43 | 0,83 |
| Diversas- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 12 | 0,70 | 0,69 | 0,16 | 0,61 - 0,79 | 0,30 | 0,92 |
| Sepse- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 4 | 0,52 | 0,48 | 0,22 | 0,30 - 0,74 | 0,32 | 0,81 |
| Sepse- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 12 | 0,72 | 0,76 | 0,14 | 0,64 - 0,80 | 0,35 | 0,84 |
| Mediastinite- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 12 | 0,70 | 0,70 | 0,10 | 0,65 - 0,76 | 0,47 | 0,87 |
| Mediast.- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 6 | 0,69 | 0,76 | 0,21 | 0,53 - 0,86 | 0,29 | 0,90 |
| Pulmonares- $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 50$ | 9 | 0,66 | 0,69 | 0,12 | 0,58 - 0,74 | 0,48 | 0,80 |
| Pulm.- $10 < \text{Cl}_{\text{Cr}} \leq 50$ | 22 | 0,66 | 0,67 | 0,12 | 0,61 - 0,71 | 0,45 | 0,83 |

Teste de Kruskal-Wallis: diferença significativa quando p < 0,05 *

Tabela IX: Estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina - 10 subgrupos, classificados de acordo com a dose diária e função renal

| $t_{(1/2)\beta}$ (h) | | (p < 0,05*) | | | | | |
|-----------------------------|----|-------------|---------|------------------|---------------|--------|--------|
| Dose (mg) - Função Renal | n | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| ≤ 250 - Clcr > 50 | 1 | 18,60 | 18,60 | NA | NA | 18,60 | 18,60 |
| ≤ 250 - 10 < Clcr ≤ 50 | 23 | 50,49 | 51,00 | 25,21 | 40,18 - 60,80 | 21,20 | 124,00 |
| 500 - Clcr > 50 | 2 | 9,60 | 9,60 | 1,98 | 6,86 - 12,34 | 8,20 | 11,00 |
| 500 - 10 < Clcr ≤ 50 | 20 | 33,92 | 36,00 | 17,76 | 26,14 - 41,70 | 5,60 | 72,50 |
| 1000 - Clcr > 50 | 5 | 17,80 | 15,40 | 12,16 | 7,14 - 28,46 | 4,80 | 37,20 |
| 1000 - 10 < Clcr ≤ 50 | 11 | 25,80 | 23,20 | 9,56 | 20,16 - 31,44 | 15,00 | 48,00 |
| 1500 - Clcr > 50 | 10 | 14,32 | 11,50 | 8,34 | 9,15 - 19,49 | 5,80 | 28,00 |
| 1500 - 10 < Clcr ≤ 50 | 8 | 16,57 | 17,42 | 8,53 | 10,65 - 22,49 | 3,40 | 32,80 |
| 2000 - Clcr > 50 | 26 | 7,91 | 7,00 | 4,10 | 6,33 - 9,48 | 3,00 | 20,80 |
| 2000 - 10 < Clcr ≤ 50 | 2 | 8,25 | 8,25 | 4,74 | 1,68 - 14,82 | 4,90 | 11,60 |

| Vale ($\mu\text{g/ml}$) | | (p < 0,05*) | | | | | |
|------------------------------|----|-------------|---------|------------------|---------------|--------|--------|
| Dose (mg) - Função Renal | N | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| ≤ 250 - Clcr > 50 | 1 | 4,10 | 4,10 | NA | NA | 4,10 | 4,10 |
| ≤ 250 - 10 < Clcr ≤ 50 | 23 | 18,68 | 12,80 | 25,82 | 8,14 - 29,22 | 4,00 | 133,00 |
| 500 - Clcr > 50 | 2 | 3,10 | 3,10 | 0,42 | 2,51 - 3,69 | 2,80 | 3,40 |
| 500 - 10 < Clcr ≤ 50 | 20 | 25,34 | 15,95 | 20,31 | 16,44 - 34,24 | 6,70 | 74,50 |
| 1000 - Clcr > 50 | 5 | 7,90 | 5,90 | 5,90 | 2,73 - 13,07 | 2,00 | 17,10 |
| 1000 - 10 < Clcr ≤ 50 | 11 | 25,07 | 22,50 | 11,38 | 18,35 - 31,79 | 8,40 | 52,00 |
| 1500 - Clcr > 50 | 10 | 17,05 | 13,30 | 12,91 | 9,05 - 25,05 | 6,30 | 49,10 |
| 1500 - 10 < Clcr ≤ 50 | 8 | 22,34 | 23,55 | 8,15 | 16,70 - 27,98 | 9,70 | 34,30 |
| 2000 - Clcr > 50 | 26 | 16,74 | 15,05 | 9,73 | 13,00 - 20,48 | 5,90 | 52,00 |
| 2000 - 10 < Clcr ≤ 50 | 2 | 35,80 | 35,80 | 14,50 | 15,81 - 55,79 | 25,50 | 46,00 |

| Pico ($\mu\text{g/ml}$) | | (p < 0,05*) | | | | | |
|------------------------------|----|-------------|---------|------------------|---------------|--------|--------|
| Dose (mg) - Função Renal | N | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| ≤ 250 - Clcr > 50 | 1 | 9,10 | 9,10 | NA | NA | 9,10 | 9,10 |
| ≤ 250 - 10 < Clcr ≤ 50 | 23 | 25,51 | 17,90 | 30,68 | 12,97 - 38,05 | 6,10 | 160,00 |
| 500 - Clcr > 50 | 2 | 6,50 | 6,50 | 0,00 | 6,50 - 6,50 | 6,50 | 6,50 |
| 500 - 10 < Clcr ≤ 50 | 20 | 35,71 | 29,40 | 21,78 | 26,16 - 45,26 | 13,20 | 81,20 |
| 1000 - Clcr > 50 | 5 | 12,84 | 11,80 | 4,99 | 8,47 - 17,21 | 8,20 | 20,70 |
| 1000 - 10 < Clcr ≤ 50 | 11 | 34,15 | 30,00 | 15,62 | 24,92 - 43,38 | 11,90 | 63,20 |
| 1500 - Clcr > 50 | 10 | 23,25 | 18,80 | 14,34 | 14,37 - 32,13 | 11,00 | 57,00 |
| 1500 - 10 < Clcr ≤ 50 | 8 | 31,60 | 31,10 | 10,18 | 24,54 - 38,66 | 13,20 | 44,00 |
| 2000 - Clcr > 50 | 26 | 28,45 | 21,35 | 29,59 | 17,08 - 39,82 | 11,50 | 165,00 |
| 2000 - 10 < Clcr ≤ 50 | 2 | 51,45 | 51,45 | 9,26 | 38,61 - 64,29 | 44,90 | 58,00 |

| | | (p < 0,05*) | | | | | |
|-----------------------------|----|-------------|---------|------------------|-------------|--------|--------|
| Dose (mg) - Função Renal | N | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| ≤ 250 – Clcr > 50 | 1 | 0,23 | 0,23 | NA | NA | 0,23 | 0,23 |
| ≤ 250 – 10 < Clcr ≤ 50 | 23 | 0,14 | 0,10 | 0,13 | 0,08 - 0,19 | 0,04 | 0,66 |
| 500 – Clcr > 50 | 2 | 0,77 | 0,77 | 0,07 | 0,68 - 0,86 | 0,73 | 0,82 |
| 500 – 10 < Clcr ≤ 50 | 20 | 0,23 | 0,20 | 0,11 | 0,18 - 0,28 | 0,06 | 0,42 |
| 1000 – Clcr > 50 | 5 | 1,06 | 1,10 | 0,50 | 0,62 - 1,49 | 0,37 | 1,75 |
| 1000 – 10 < Clcr ≤ 50 | 11 | 0,40 | 0,35 | 0,21 | 0,28 - 0,53 | 0,21 | 0,95 |
| 1500 – Clcr > 50 | 10 | 0,97 | 0,96 | 0,53 | 0,64 - 1,29 | 0,29 | 2,08 |
| 1500 – 10 < Clcr ≤ 50 | 8 | 0,60 | 0,54 | 0,27 | 0,42 - 0,79 | 0,34 | 1,17 |
| 2000 - Clcr > 50 | 26 | 1,03 | 1,13 | 0,40 | 0,88 - 1,18 | 0,18 | 1,82 |
| 2000 – 10 < Clcr ≤ 50 | 2 | 0,47 | 0,47 | 0,13 | 0,29 - 0,65 | 0,38 | 0,56 |

| | | (p < 0,05*) | | | | | |
|-----------------------------|----|-------------|---------|------------------|-------------|--------|--------|
| Dose (mg) - Função Renal | N | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| ≤ 250 – Clcr > 50 | 1 | 0,37 | 0,37 | NA | NA | 0,37 | 0,37 |
| ≤ 250 – 10 < Clcr ≤ 50 | 23 | 0,51 | 0,42 | 0,42 | 0,34 - 0,68 | 0,07 | 2,18 |
| 500 – Clcr > 50 | 2 | 0,64 | 0,64 | 0,08 | 0,53 - 0,75 | 0,58 | 0,69 |
| 500 – 10 < Clcr ≤ 50 | 20 | 0,55 | 0,53 | 0,28 | 0,43 - 0,68 | 0,11 | 1,47 |
| 1000 – Clcr > 50 | 5 | 1,25 | 1,21 | 0,34 | 0,95 - 1,55 | 0,73 | 1,56 |
| 1000 – 10 < Clcr ≤ 50 | 11 | 0,90 | 0,70 | 0,56 | 0,57 - 1,23 | 0,33 | 2,11 |
| 1500 – Clcr > 50 | 10 | 1,07 | 0,83 | 0,66 | 0,66 - 1,48 | 0,40 | 2,35 |
| 1500 – 10 < Clcr ≤ 50 | 8 | 0,91 | 0,89 | 0,65 | 0,46 - 1,36 | 0,10 | 2,23 |
| 2000 – Clcr > 50 | 26 | 0,73 | 0,70 | 0,46 | 0,55 - 0,91 | 0,05 | 1,76 |
| 2000 – 10 < Clcr ≤ 50 | 2 | 0,31 | 0,31 | 0,10 | 0,17 - 0,45 | 0,24 | 0,38 |

| | | (p > 0,05) | | | | | |
|-----------------------------|----|------------|---------|------------------|-------------|--------|--------|
| Dose (mg) - Função Renal | N | Média | Mediana | Desvio Padrão | IC 95% | Mínimo | Máximo |
| ≤ 250 – Clcr > 50 | 1 | 0,45 | 0,45 | NA | NA | 0,45 | 0,45 |
| ≤ 250 – 10 < Clcr ≤ 50 | 23 | 0,70 | 0,75 | 0,12 | 0,65 - 0,75 | 0,48 | 0,88 |
| 500 – Clcr > 50 | 2 | 0,48 | 0,48 | 0,06 | 0,39 - 0,56 | 0,43 | 0,52 |
| 500 – 10 < Clcr ≤ 50 | 20 | 0,66 | 0,69 | 0,16 | 0,59 - 0,73 | 0,29 | 0,92 |
| 1000 – Clcr > 50 | 5 | 0,56 | 0,64 | 0,24 | 0,35 - 0,77 | 0,24 | 0,83 |
| 1000 – 10 < Clcr ≤ 50 | 11 | 0,74 | 0,75 | 0,09 | 0,69 - 0,80 | 0,58 | 0,90 |
| 1500 – Clcr > 50 | 10 | 0,70 | 0,71 | 0,12 | 0,62 - 0,77 | 0,49 | 0,86 |
| 1500 – 10 < Clcr ≤ 50 | 8 | 0,73 | 0,80 | 0,18 | 0,60 - 0,85 | 0,30 | 0,88 |
| 2000 – Clcr > 50 | 26 | 0,66 | 0,68 | 0,13 | 0,61 - 0,71 | 0,32 | 0,87 |
| 2000 – 10 < Clcr ≤ 50 | 2 | 0,68 | 0,68 | 0,16 | 0,46 - 0,90 | 0,57 | 0,79 |

Teste de Kruskal-Wallis: diferença significativa quando p < 0,05 *

NA: medida não aplicável

Tabela X: Análise crítica das condições cromatográficas dos métodos por CLAE da literatura

| Referência | Ensaio | Detecção | Coluna | Fase Móvel | Padrão | Fluxo | Retenção |
|---|---------------------------|--------------|---|--|------------------------------|------------------------|------------------------|
| ANNE <i>et al/</i> (1989) | --- | UV 235 nm | Beckman sílica gel C18 | acetato de amônio 50mM/CH ₃ CN | NA | --- | 16 min |
| BAUCHET <i>et al/</i> (1987) | 200 µl soro | UV 229 nm | Nucleosil C18 (15 x 0,46cm I.D.) 5µm | difosfato de potássio 5mM (ajustado a pH 2,8 c/ ác. ortofosfórico)/22% metanol | Trimetoprim | 1,5 ml/min | 2,5 min/ 4,5 min PI |
| DEL NOZAL <i>et al/</i> (1996) | 200 µl humor vítreo | UV 198 nm | Phenomenex® Spherisorb 5 ODS 1 C18 (15 x 0,46cm I.D.) 5µm | fosfato de amônio monobásico pH 4,0/ 10% CH ₃ CN | Cafeína | 1,0 ml/min | 7 min/ 14 min PI |
| DEMOTES- MAINARD <i>et al/</i> (1994) | 100 µl soro | UV 228 nm | Waters µ Bondapack C18 (30 x 0,39cm I.D.) 10µm | H ₂ O/CH ₃ CN/trietanolamina (870:130:4 v/v) (ajustado a pH 3,0 c/ ác. ortofosfórico) | Cefaloridina | 2,5 ml/min | 2,1 min/ 5,8 min PI |
| HOSOTSUBO (1989) | 100 µl plasma | UV 240 nm | Shimpack CLC-NH ₂ (15 x 0,6cm I.D.) 5µm | Tampão fosfato 0,07M pH 2,5/CH ₃ CN (40:70 v/v) | NA | 1,5 ml/min | 8,3 min |
| HU <i>et al/</i> (1990) | 1 ml soro | UV 235 nm | Brownlee ODS-mp 5 ODS RP18 (22 x 0,46cm I.D.) 5µm | CH ₃ CN/tampão fosfato de sódio 0,05M pH 6,0 | Vitamina B12 | 1,0 ml/min NA | 14,9 min |
| INMAN <i>et al/</i> (1989) | -- | UV 254 nm | Beckman Ultrasphere ODS (25 x 0,46cm I.D.) 5µm | CH ₃ CN/trifluoramina/tampão (ajustado a pH 3,2 c/ ác. fosfórico) | NA | --- | --- |
| JEHL <i>et al/</i> (1985) | 500 µl soro | UV 214 nm | Becton Dickinson Ultrasphere ODS (15 x 4cm) 5µm | CH ₃ CN/acetato de amônio 0,2M/H ₂ O (9:10:81%) (ajustado a pH 5,4 c/ ác. acético glacial) | NA | 1,0 ml/min | 6,1 min |
| LI <i>et al/</i> (1995) | 50 µl soro | UV 225 nm | Microsorb MV NH2 (25 x 0,46cm I.D.) 5µm | CH ₃ CN/tampão fosfato de sódio 0,02M pH 7,0 (62:38%) | Ristocetina | 2,0 ml/min | 5 min/ 9 min PI |
| LUKSA <i>et al/</i> (1995) | 1 ml plasma | UV 229 nm | Nucleosil RP-18 (15 x 0,46cm I.D.) 5µm | Fosfato dibásico de potássio 0,005M pH 2,8(CH ₃ CN/90:10 v/v) | NA | 1,0 ml/min | 4,8 min |
| McCLAIN <i>et al/</i> (1982) | 500 µl soro | UV 280 nm | Waters µ Bondapack C18 (30 x 0,39cm I.D.) 10µm - Waters) (12:88%) | CH ₃ CN/Pic-B7 0,01M (reagente da Waters) (12:88%) | NA | 2,0 ml/min | 16 min/ 20 min PI |
| MORSE <i>et al/</i> (1987) | 500 µl de soro | UV 210 nm | Varian Micropack SP C18 | 14% CH ₃ CN /ác. heptano sulfônico 0,1M | NA | 1,0 ml/min | — |
| NAJJAR <i>et al/</i> (1995) | 100 µl plasma | UV 280 nm | Waters µ Bondapack C18 (30 x 0,39cm I.D.) 10µm | CH ₃ CN/metanol/Pic-B7 0,05M (reagente da Waters) (8:17:75 v/v) | Fenacetina P _I | 1,0 ml/min 10,8 min | 7,2 min/ 10,8 min |

| Referência | Ensaio | Detecção | Coluna | Fase Móvel | Padrão | Fluxo | Retenção |
|----------------------------------|---------------|-----------|---------------------------------------|---|-------------------------------------|------------|------------------------|
| RISTUCCIA <i>et al</i> (1984) | 500 µl plasma | UV 210 nm | Waters µ Bondapack C18 | Tampão fosfato 0,05M pH 6/ CH ₃ CN 9% | Ristocetina | — | — |
| ROSENTHAL <i>et al</i> (1986) | 500 µl plasma | UV 230 nm | Supelco LC-18 (15 x 0,46cm I.D.) 5µm | Tampão octanulfonato de sódio - EDTA pH 2,6/250ml CH ₃ CN/50ml metanol p/ 1 H ₂ O | (3,4,5 trimetoxifenil acetonitrila) | 1,0 ml/min | 3,8 min/ 7,2 min PI |
| UHL <i>et al</i> (1979) | 400 µl plasma | UV 210 nm | Hibar Lichsorb C18 (25 x 0,46cm I.D.) | Tampão fosfato 0,05M pH 6/ CH ₃ CN 9% | Ristocetina | 2,0 ml/min | — |

—: quando não mencionado pelos autores no artigo, NA: não aplicável, PI: padrão interno, CH₃CN: acetonitrila, ác.: ácido

Os métodos expostos por DEL NOZAL *et al* (1994) e HOSOTSUBO (1989) foram aplicados apenas em estudo em coelhos

Os métodos demonstrados por ANNE *et al* (1989), DEL NOZAL *et al* (1994), HU *et al* (1990) e INMAN *et al* (1989) são baseados na técnica cromatográfica de gradiente. Os demais métodos mencionados aplicam fases isocráticas

Gráfico I: Distribuição da população estudada quanto à idade

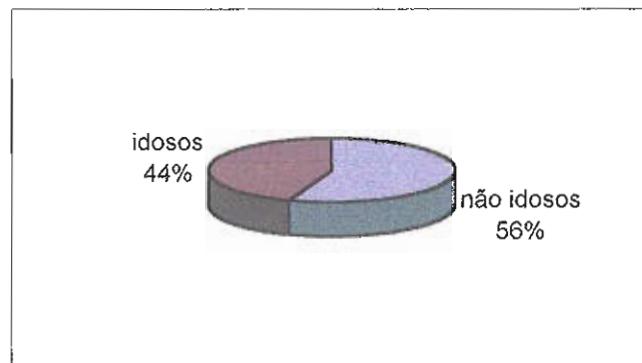


Gráfico II: Distribuição da população estudada quanto à função renal

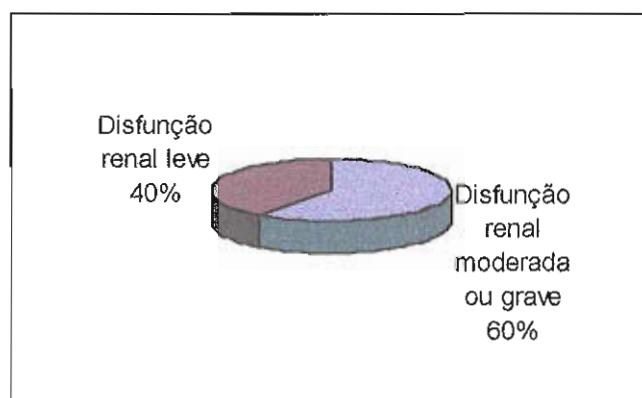


Gráfico III: Distribuição da população estudada quanto ao sexo

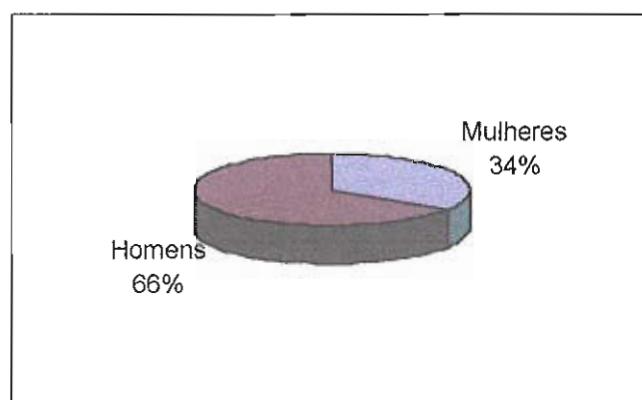


Gráfico IV: Distribuição da população estudada quanto à infecção

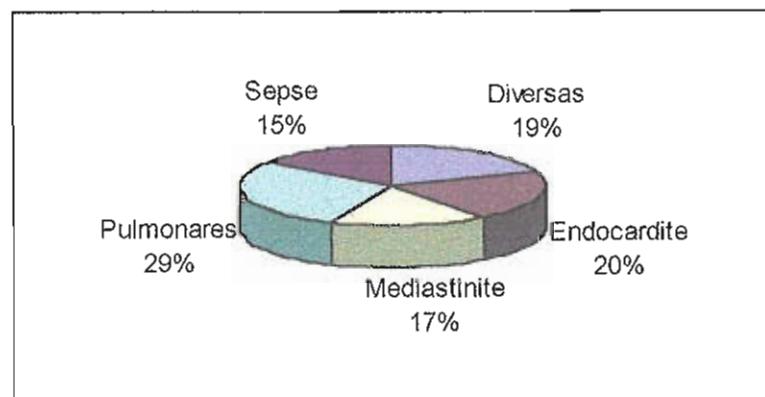
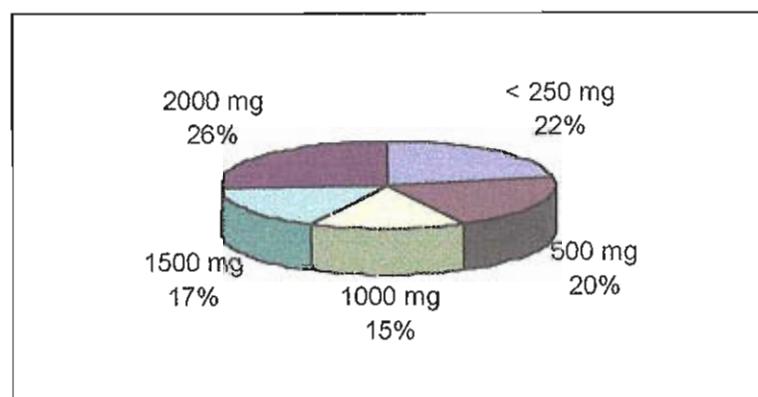
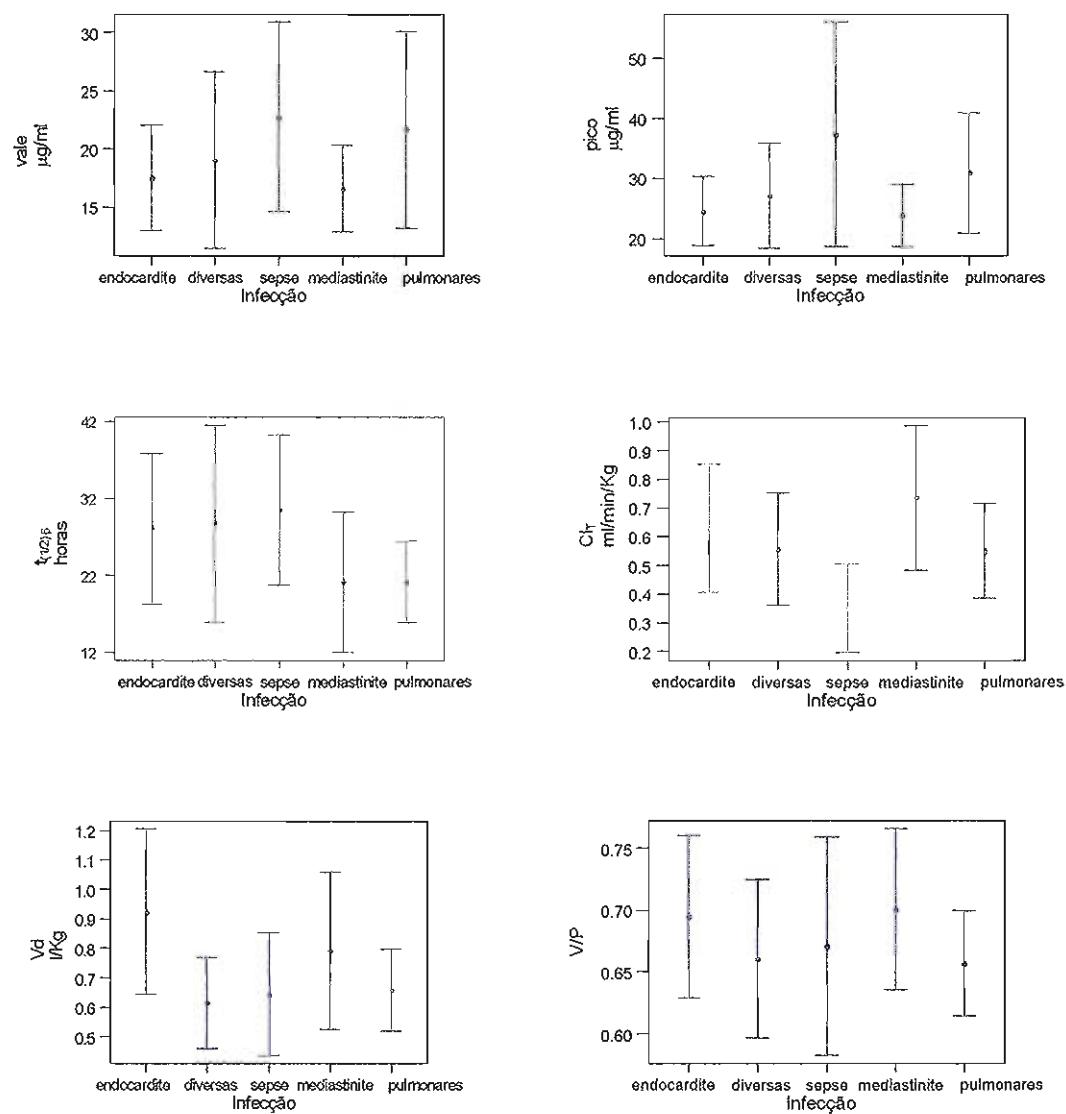
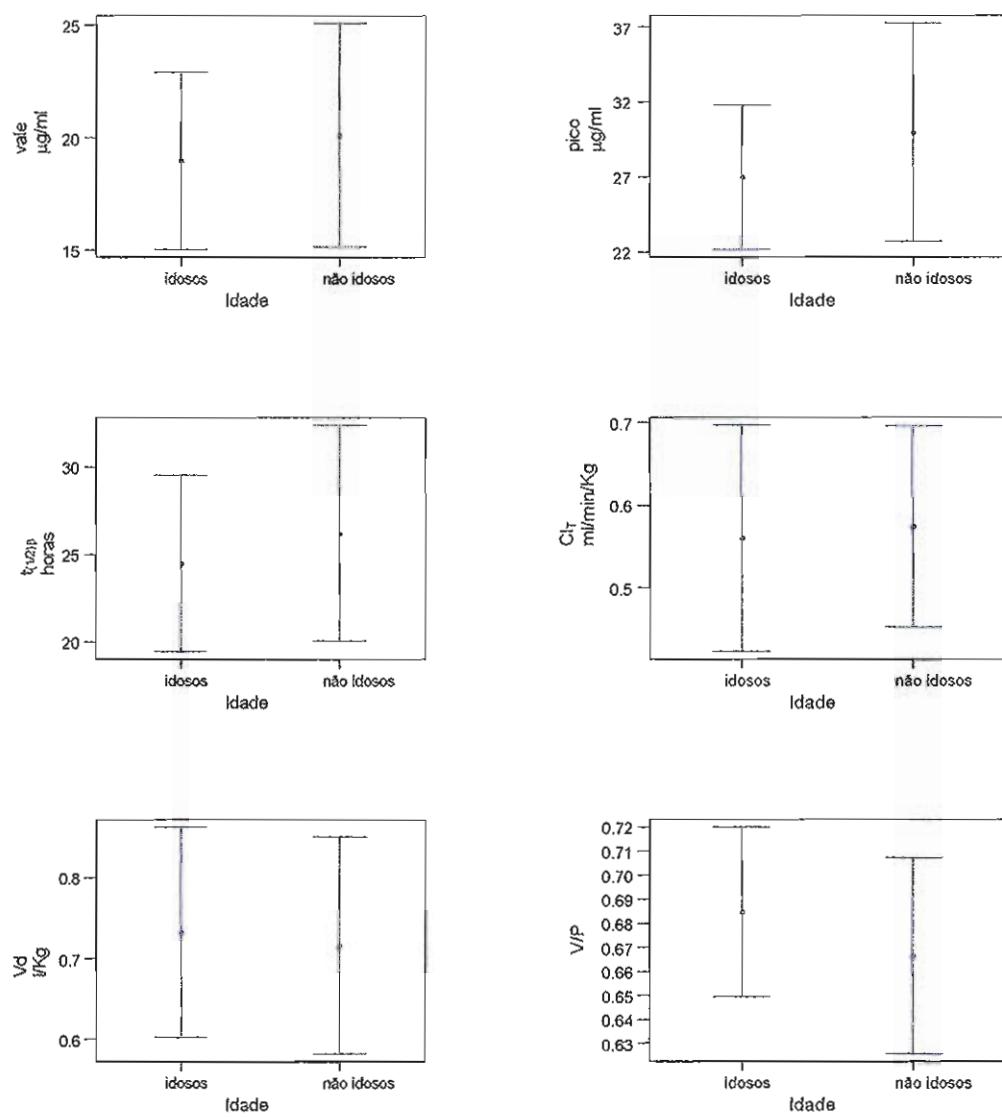


Gráfico V: Distribuição da população estudada quanto à dose diária

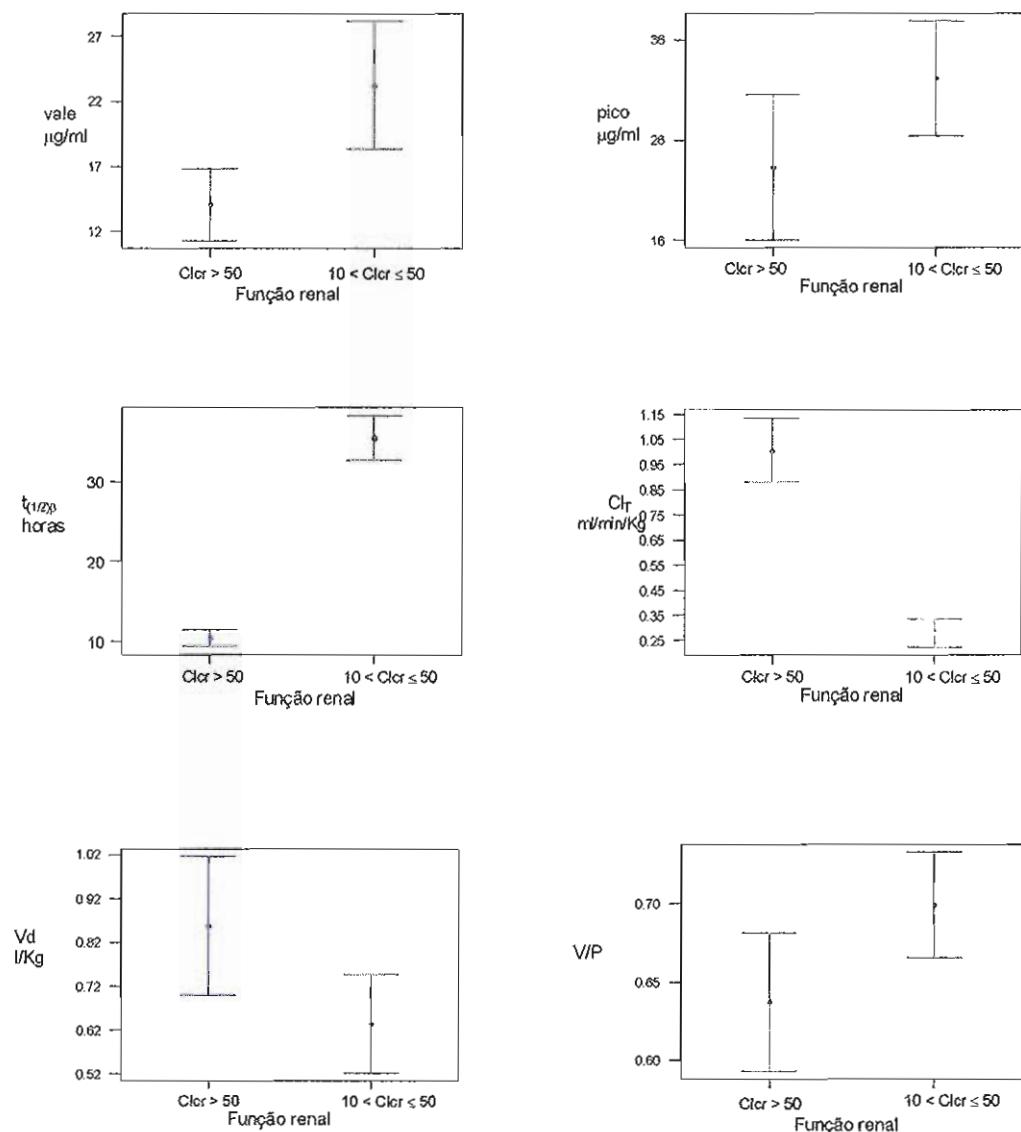




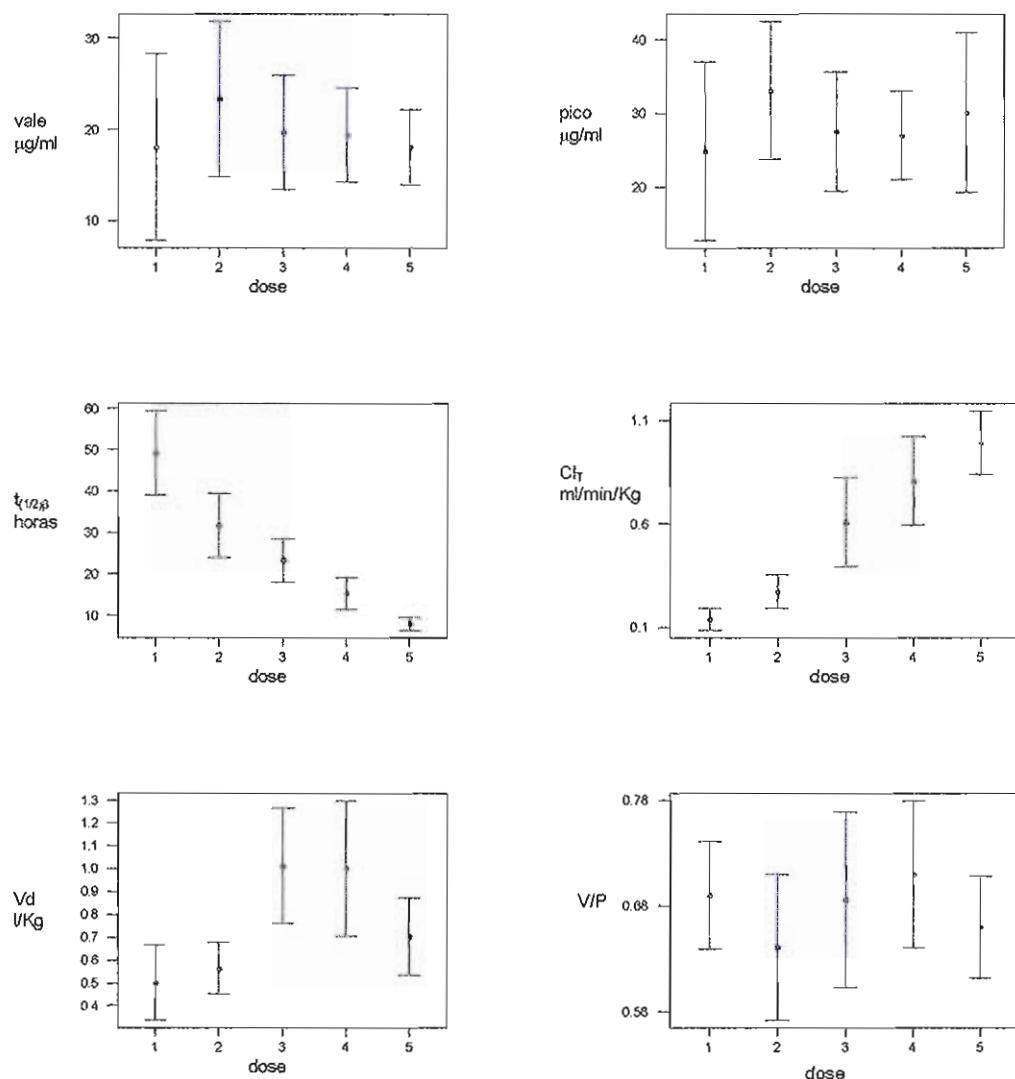
Gráficos VI a XI: Média e intervalo IC 95% para ilustrar o estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina de acordo com a infecção - 5 grupos: endocardite, infecções associadas ou diversas, sepse, mediastinite e pulmonares



Gráficos XII a XVII: Média e intervalo IC 95% para ilustrar o estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina de acordo com a idade - 2 grupos: idosos e não idosos

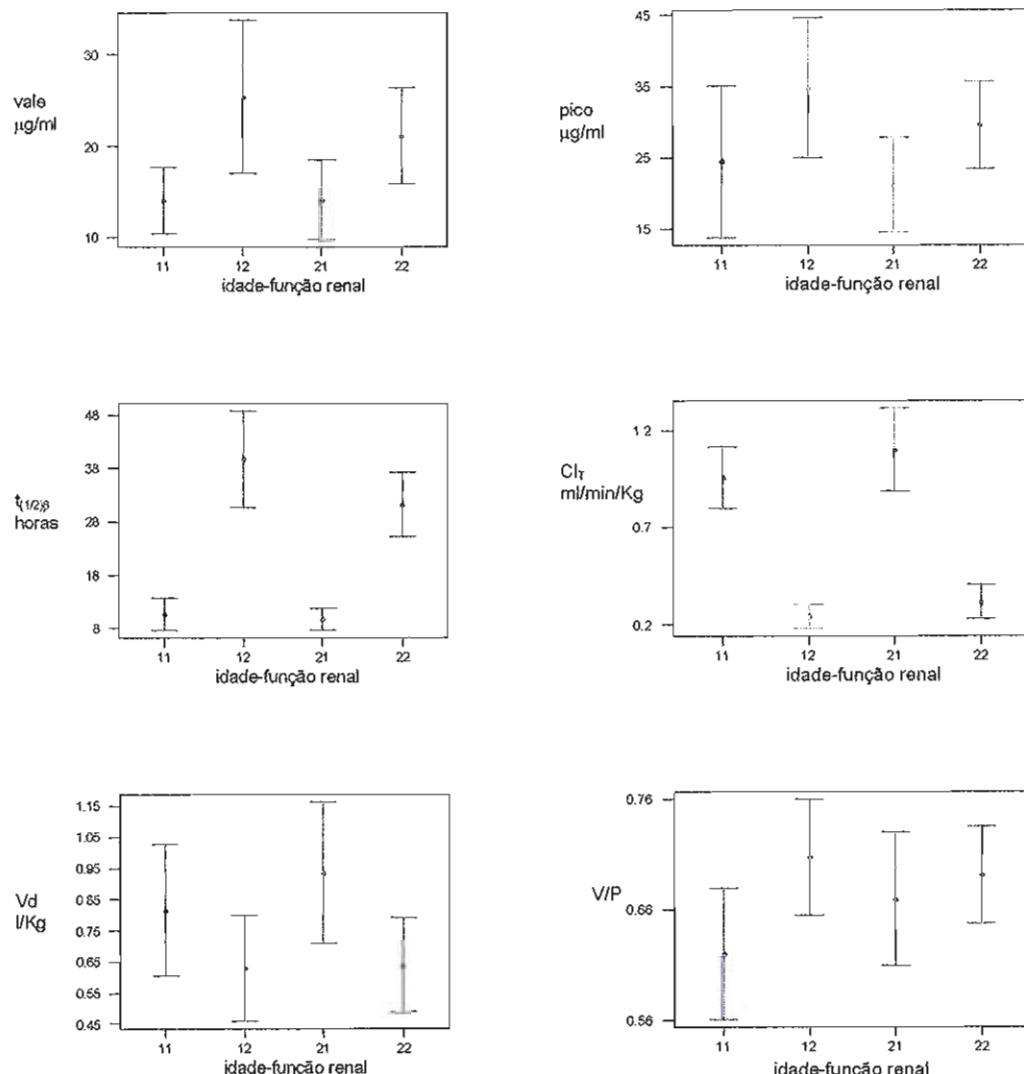


Gráficos XVIII a XXIV: Média e intervalo IC 95% para ilustrar o estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina de acordo com a função renal - 2 grupos: função renal normal ou leve disfunção renal ($\text{Cl}_{\text{cr}} > 50$) e insuficiência renal moderada ou grave ($10 < \text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50$)



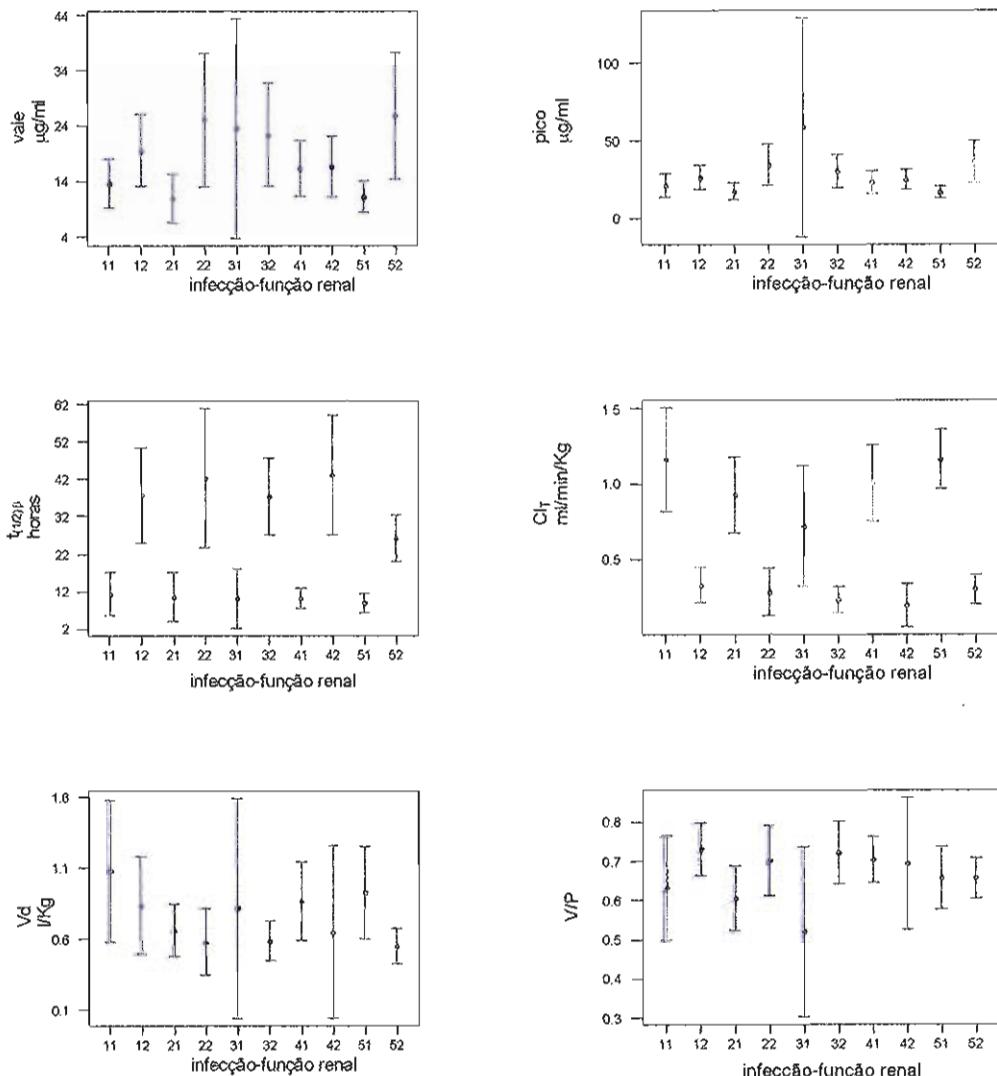
Gráficos XXV a XXX: Média e intervalo IC 95% para ilustrar o estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina de acordo com a dose diária total - 5 grupos:

- 1 = ≤ 250 mg
- 2 = 500 mg
- 3 = 1000 mg
- 4 = 1500 mg
- 5 = 2000 mg



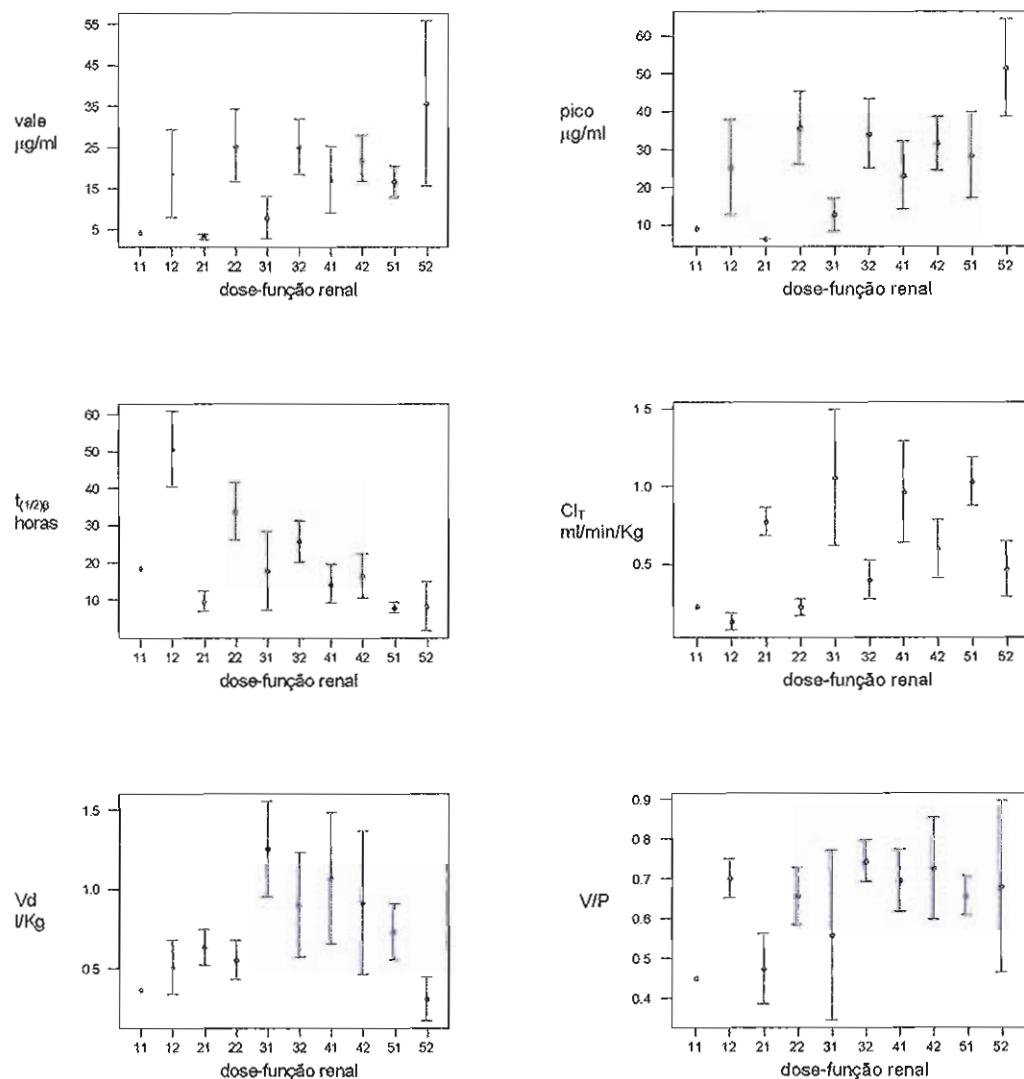
Gráficos XXXI a XXXVII: Média e Intervalo IC 95% para ilustrar o estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina de acordo com a idade e função renal - 4 subgrupos:

- 11 = não idoso- $\text{Cl}_{\text{cr}} > 50$
- 12 = não idoso- $10 < \text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50$
- 21 = idoso- $\text{Cl}_{\text{cr}} > 50$
- 22 = idoso- $10 < \text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50$



Gráficos XXXVIII a XLIII: Média e intervalo IC 95% para ilustrar o estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina de acordo com a infecção e função renal - 10 subgrupos:

- 11 = endocardite- $\text{Cl}_{\text{cr}} > 50$
- 12 = endocardite- $10 < \text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50$
- 21 = diversas- $\text{Cl}_{\text{cr}} > 50$
- 22 = diversas- $10 < \text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50$
- 31 = sepse- $\text{Cl}_{\text{cr}} > 50$
- 32 = sepse- $10 < \text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50$
- 41 = mediastinite- $\text{Cl}_{\text{cr}} > 50$
- 42 = mediastinite- $10 < \text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50$
- 51 = pulmonares- $\text{Cl}_{\text{cr}} > 50$
- 52 = pulmonares- $10 < \text{Cl}_{\text{cr}} \leq 50$



Gráficos XLIII a XLVIII: Média e intervalo IC 95% para ilustrar o estudo comparativo dos parâmetros farmacocinéticos da vancomicina de acordo com a dose e função renal - 10 subgrupos:

- 11 = ≤ 250 -Cl_{cr} > 50
- 12 = ≤ 250 -10 < Cl_{cr} ≤ 50
- 21 = 500-Cl_{cr} > 50
- 22 = 500-10 < Cl_{cr} ≤ 50
- 31 = 1000-Cl_{cr} > 50
- 32 = 1000-10 < Cl_{cr} ≤ 50
- 41 = 1500-Cl_{cr} > 50
- 42 = 1500-10 < Cl_{cr} ≤ 50
- 51 = 2000-Cl_{cr} > 50
- 52 = 2000-10 < Cl_{cr} ≤ 50

ANEXO 2

Formulários

Item 1

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|---|---|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO | | | | | | | | | | — — ESPAÇO RESERVADO PARA ETIQUETA — — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ROTINA LABORATÓRIO CENTRAL | | | | | | | | | | NÃO UTILIZAR ESTE FORMULÁRIO PARA EXAMES DE MICROBIOLOGIA E URGÊNCIA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| REGISTRO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | | | | | NOME: _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IDADE | | <input type="text"/> ANOS <input type="text"/> MESES <input type="text"/> DIAS | | SEXO <input type="checkbox"/> MAS <input type="checkbox"/> FEM <input type="checkbox"/> IGN <input type="checkbox"/> DC | | | | | COR <input type="checkbox"/> BRA <input type="checkbox"/> MUL <input type="checkbox"/> NEG <input type="checkbox"/> AMA <input type="checkbox"/> DUT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Observação: _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Medicamentos: _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CRM <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | | | | | CONVÉNIO: _____ | | | | | CLÍNICA <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | | | | | LEITO <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | | | | | | | | | | | | | | |
| Dados Clínicos: _____ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BIOQUÍMICA | | | | | | | | | | SANGUE | | | | | | | | | | IMUNOLOGIA | | | | | | | | | |
| QLIS <input type="checkbox"/> Glicose URES <input type="checkbox"/> Uréia CRES <input type="checkbox"/> Creatinina COL <input type="checkbox"/> Colesterol Total HDL <input type="checkbox"/> HDL - Colesterol LDL <input type="checkbox"/> LDL - Colesterol TRIG <input type="checkbox"/> Triglicérides AURS <input type="checkbox"/> Ácido Úrico MUCO <input type="checkbox"/> Mucoproteínas BILIS <input type="checkbox"/> Bilirrub. Tot./Fracções PTFS <input type="checkbox"/> Proteínas Tot./Fracções HBGLI <input type="checkbox"/> Glicohemoglobina EFP <input type="checkbox"/> Elektroforese Proteína EPHB <input type="checkbox"/> Elektro. Hemoglobina EFLP <input type="checkbox"/> Elektro. Lipoproteína IMELTG <input type="checkbox"/> Imunoeletrof. Proteína APS <input type="checkbox"/> Fosfatase Alcalina TGOS <input type="checkbox"/> TG (AST) TGPS <input type="checkbox"/> TGP (ALT) GGTS <input type="checkbox"/> Gama GT LDS <input type="checkbox"/> LD CK8 <input type="checkbox"/> CK AM8 <input type="checkbox"/> Amilase ACP <input type="checkbox"/> Fosfatase Ácida ACPP <input type="checkbox"/> Fosf. Ac. Tot./Prostata NKS <input type="checkbox"/> Nódulo + Potássio CAS <input type="checkbox"/> Cálcio PS <input type="checkbox"/> Fósforo MGS <input type="checkbox"/> Magnésio FE <input type="checkbox"/> Ferro TRANS <input type="checkbox"/> Capacidade Lig. Ferro | | | | | HMG <input type="checkbox"/> Hemograma Completo ERIT <input type="checkbox"/> Eritrograma LEUCO <input type="checkbox"/> Leucograma PLAQ <input type="checkbox"/> Plaquetas VHS <input type="checkbox"/> VHS RET <input type="checkbox"/> Reticulocitos TSTC <input type="checkbox"/> TTS + TC HBMT <input type="checkbox"/> Hb + Ht | | | | | COAGULAÇÃO COAG <input type="checkbox"/> Coagulograma (TP + TT + TTPA) FV <input type="checkbox"/> Fator V FIB <input type="checkbox"/> Fibrinogênio PLAQC <input type="checkbox"/> Plaquetas TP <input type="checkbox"/> TP TT <input type="checkbox"/> TT TTPA <input type="checkbox"/> TTPA | | | | | ANDRO <input type="checkbox"/> Androstenediona DHEASG <input type="checkbox"/> DHEA-Sulfato ESPG <input type="checkbox"/> Espermograma* E2G <input type="checkbox"/> Estradiol FS <input type="checkbox"/> FSH L <input type="checkbox"/> LH PROGG <input type="checkbox"/> Progesterona PRO <input type="checkbox"/> Prolactina TGG <input type="checkbox"/> Teste de Gravidez - urina* TESTOG <input type="checkbox"/> Testosterona | | | | | HIV <input type="checkbox"/> Anti-HIV, pesquisa ASLO <input type="checkbox"/> ASLO B2M <input type="checkbox"/> B2-Microglobulino COMP <input type="checkbox"/> C3 + C4 + C Total CHAGAS <input type="checkbox"/> Chagas, sorologia CMVS <input type="checkbox"/> Citomegalovírus, sorologia WRFR <input type="checkbox"/> Fator Reumatoide FAN <input type="checkbox"/> Fatores Anti-Núcleo IGS <input type="checkbox"/> IgA, IgG, IgM IGE <input type="checkbox"/> IgE MONOS <input type="checkbox"/> Mononucleose, sorologia PCRS <input type="checkbox"/> Proteína C Reativa RUB <input type="checkbox"/> Rubéola, sorologia FTA <input type="checkbox"/> Sifilis, sorologia VDRL <input type="checkbox"/> Sifilis, sorologia TOXO <input type="checkbox"/> Toxoplasmaose, sorologia AGHBE <input type="checkbox"/> AgHBc AGHBS <input type="checkbox"/> AgHBs ACHBS <input type="checkbox"/> Anti-HBs HBCTT <input type="checkbox"/> Anti-HBc Total HBCM <input type="checkbox"/> Anti-HBc - IgM HEPA <input type="checkbox"/> Hepatite A, sorologia HEPC <input type="checkbox"/> Hepatite C, sorologia | | | | | | | | | |
| ENDOCRINOLOGIA | | | | | | | | | | TIREÓIDE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ALDO <input type="checkbox"/> Aldosterona ANTI-GH <input type="checkbox"/> Anti-GH APR <input type="checkbox"/> Rerlinas, Ativ. Plasmática ACTH <input type="checkbox"/> ACTH CALC <input type="checkbox"/> Calcitonina COMPS <input type="checkbox"/> Composto S F <input type="checkbox"/> Corisol | | | | | FU <input type="checkbox"/> Cortisol Urinário D4 <input type="checkbox"/> Delta-4-Androstenediona DHEA <input type="checkbox"/> DHEA DHEAS <input type="checkbox"/> DHEA - Sulfato E2 <input type="checkbox"/> Estradiol GH <input type="checkbox"/> GH INS <input type="checkbox"/> Insulina LFE <input type="checkbox"/> LH + FSH | | | | | T3T <input type="checkbox"/> T3 Total - RIE TOTI <input type="checkbox"/> T4 Total - RIE TSII <input type="checkbox"/> TSH - IRME NTSH <input type="checkbox"/> TSH Neonatal - IRME | | | | | PROG <input type="checkbox"/> Progesterona PRL <input type="checkbox"/> Prolactina IGF1 <input type="checkbox"/> Somatotropina C TESTO <input type="checkbox"/> Testosterona TESL <input type="checkbox"/> Testosterona Livro 17OHP <input type="checkbox"/> 17-OHP | | | | | | | | | | | | | | |
| URINA | | | | | | | | | | FEZES | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| UI <input type="checkbox"/> Urina I AURU <input type="checkbox"/> Ácido Úrico (24h) AMIU <input type="checkbox"/> Amilase CAU <input type="checkbox"/> Cálculo CREU <input type="checkbox"/> Creatinina (24h) | | | | | TEIM <input type="checkbox"/> Erros Inst. Metabolismo Triagem GUR <input type="checkbox"/> Glicose fracionada (4 períodos) PTU <input type="checkbox"/> Proteínas Totais (24h) NKU <input type="checkbox"/> Sódio (24h) + Potássio (24h) UREU <input type="checkbox"/> Uréia (24h) | | | | | PPF <input type="checkbox"/> Parasitológico (FAU, HOF, BUG) ASW <input type="checkbox"/> Anel Swab PPFC <input type="checkbox"/> Cryptosporidium, pesquisa PMS <input type="checkbox"/> Homotaxodíos, pesquisa PPFI <input type="checkbox"/> Isospora, pesquisa PPFK <input type="checkbox"/> Kato-Katz PPFL <input type="checkbox"/> Lúpuscelos, pesquisa | | | | | PARASITOLOGIA DATA / ASSINATURA | | | | | | | | | | | | | | |
| OUTROS EXAMES: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OUTROS MATERIAIS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | CARIMBO | | | | | | | | | |
| MATERIAL: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EXAMES: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Item II

INSTITUTO DO CORAÇÃO HC FMUSP
Divisão de Laboratórios
CONTROLE TERAPÉUTICO DE FÁRMACOS
REQUISIÇÃO DE EXAME

NOME DO PACIENTE: _____ Unidade: _____ Andar: _____ Leito: _____
 SEXO: _____ IDADE: _____ anos ALTURA: _____ cm PESO: _____ Kg

DOSAGEM DE: _____

DOSE DIÁRIA: _____ ESQUEMA TERAPÉUTICO: _____ mg / _____ x dia
 Dose fracionada(mg) / frequencia de dose(vezes ao dia)

MEDICAMENTO: _____

ÚLTIMA DOSE AS _____ horas DATA: _____

DATA COLETA
 PICO | 1^ª COLETA Horário:
 VALE | 2^ª COLETA Horário:

IBS.: _____

DADOS CLÍNICOS:

PATOLOGIA ASSOCIADA (se houver) _____

| MEDICAÇÃO ASSOCIADA (se houver) | DOSE DIÁRIA (mg/dia) | ESQUEMA TERAPÉUTICO (dose fracionada vs intervalo) |
|------------------------------------|-------------------------|---|
| | | |
| | | |
| | | |

/ /

DATA _____ ASSINATURA + CARIMBO (nome CRM)
 TELEFONE: _____ e FAX: _____ para contato e
 expedição de resultado urgente.

OBS.: Resultado será expedido através de FAX em casos de URGÊNCIA diretamente para a Unidade solicitante para o responsável pelo paciente. Não será permitida a expedição de resultado por telefone. O suporte farmacocinético e farmacológico será fornecido pelo professor — responsável. Em caso de necessidade de modelagem entre em contacto URGENTE().

Item III

FARMACOLOGIA E TERAPÉUTICA- SERVIÇO DE LABORATÓRIO DE PESQUISA
InCor HCFMUSP

DISPOSIÇÃO CINÉTICA DA VANCOMICINA

Paciente: _____ Unidade: _____ Leito: _____
peso: _____ Kg idade: _____ anos altura: _____ cm S.C.: _____ m²

Dose: _____ mg (esquema terapêutico = _____ mg _____ vezes ao dia; τ _____ horas)

| CÁLCULO DE AUC _T | | | | |
|--------------------------------------|---------------------|-----------|---------------|-------------------------------|
| TEMPO (h) | CONCENT. (μg/ml) | Δt (h) | Δc (μg/ml) | AUC _T (μg.h/ml) |
| 0 () | | | | |
| T ₁ (τ = T ₁) | | | | |

| | |
|---------------------------|-------|
| PICO (2 ^a h) = | μg/ml |
| Vale (τ) = | μg/ml |

$$B = \text{_____} \mu\text{g/ml}$$

$$t_{(1/2)\beta} = \text{_____} \text{h}$$

$$K_{el} (0,693/t_{(1/2)\beta}) = \text{_____} \text{h}^{-1}$$

$$AUC_T = \text{_____} \mu\text{g.h/ml}$$

$$Cl_{T1} = (\text{dose} \times 1000)/AUC_T = \text{_____} \text{ml/h}$$

$$Cl_{T2} (Cl_{T1}/60) = \text{_____} \text{ml/min}$$

$$Cl_{T3} (Cl_{T1}/\text{peso}) = \text{_____} \text{ml/min.Kg}$$

$$Vd_1 (Cl_{T1}/K_{el}) = \text{_____} \text{ml}$$

$$Vd_2 (Vd_1/1000) = \text{_____} \text{l}$$

$$Vd_3 (Vd_1/\text{peso}) = \text{_____} \text{l/Kg}$$

LAUDO PARA O RESULTADO DO EXAME

| PARÂMETROS | VALORES DE REFERÊNCIA |
|---------------------------------------|-----------------------|
| PICO (2 ^a h) = _____ μg/ml | _____ μg/ml |
| VALE (τ) = _____ μg/ml | 5 - 10 μg/ml |
| MEIA-VIDA = _____ h | 5,6 h |
| Cl _T = _____ ml/min.Kg | 1,3 - 1,5 ml/min.Kg |
| Vd = _____ l/Kg | 0,33 - 0,45 l/Kg |

Data: _____ Responsável Laboratório: _____