

Daniel Savignon Marinho

**Vancomicina, estudo de utilização com ênfase em suas
reações adversas.**

PPGVS / INCQS

FIOCRUZ

2005

Vancomicina, estudo de utilização com ênfase em suas reações adversas.

Daniel Savignon Marinho

Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral

Dra. Gisele Huf

Rio de Janeiro

2005

Vancomicina, estudo de utilização com ênfase em suas reações adversas.

Daniel Savignon Marinho

Dissertação submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre.

Aprovado:

Prof. _____
Dr. Lúcio Mendes Cabral

Prof. _____
Dra. Márcia Maria Barros Passos

Prof. _____
Dra. Vera Lúcia Edais Pepe

Orientador: _____
Dr. Lúcio Mendes Cabral

Rio de Janeiro
2005

Marinho, Daniel Savignon

Vancomicina, estudo de utilização com ênfase em suas reações adversas./ Daniel Savignon Marinho. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2005.

xii, 109 p., il., tab.

Dissertação em Vigilância Sanitária, Prog. Pós-Graduação em Vigilância Sanitária/ INCQS, 2005. Orientador: Lúcio Mendes Cabral.

1. Vancomicina. 2. Farmacovigilância. 3. Farmacoepidemiologia. 4. Estudo de Utilização de Medicamentos . 5. Antimicrobianos

I. Título.

“ Como são belos, sobre os montes, os
pés do mensageiro que anuncia a paz.”
Isaías 52 : 7

Agradeço:

A Deus, por tudo ter criado e dotado o homem de inteligência para entender sua criação;

Aos meus pais, pelo exercício amoroso da educação;

Ao meu irmão Rafael, pela amizade e o apoio tecnológico;

A Rachel, pela compreensão, companheirismo e carinho;

Aos meus avós, pelo exemplo;

Aos meus orientadores, pela amizade e direcionamento;

Aos colegas de profissão, pelo apoio;

A Isabel pelo auxílio na coleta de dados;

Aos familiares pelo apoio e paciência;

A Antônio e Michele, *in memoriam*.

RESUMO

Este estudo foi realizado com o intuito de avaliar a prevalência das principais reações adversas à vancomicina. A metodologia utilizada se baseou em um estudo seccional retrospectivo, analisando 131 prontuários de pacientes do HUCFF/UFRJ que utilizaram vancomicina durante o período de um ano, sendo analisados efetivamente 98 pacientes devido aos critérios de exclusão. Destes 98 pacientes, 27 (27,6%) apresentaram algum tipo de reação adversa à vancomicina; 18 (18,4%) apresentaram insuficiência renal, 7 (7,1%) apresentaram trombocitopenia, 2 (2%) apresentaram neutropenia, 2 (2%) apresentaram a Síndrome do Homem Vermelho e 1 (1%) apresentou ototoxicidade. A causalidade destas reações adversas foi avaliada pelos algoritmos de Naranjo & col. e de Lasagna & col., analisando também a aplicabilidade comparativa dos mesmos para a detecção destas reações adversas. Como principal conclusão deste estudo destaca-se a constatação que mesmo após 50 anos de utilização da vancomicina, das alterações no processo de purificação desta, as reações adversas a este fármaco permanecem com elevada ocorrência, mostrando-se como um problema de saúde pública a ser resolvido, ressaltando a importância da farmacovigilância como ferramenta de controle pós registro de medicamentos.

ABSTRACT

The present project was performed to evaluate the main adverse drug reaction prevalence related to vancomycin. The methodology employed was a cross sectional study using 131 charts of patients treated with vancomycin in Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. In fact only 98 patients filled the inclusion criteria, and were analyzed. 27 patients (27.6%) showed some kind of adverse drug reaction to vancomycin, of whom 18 (18.4%) showed renal impairment, 2 (2%) showed Neutropenia, 2 (2%) showed red man syndrome, 1 (1%) showed ototoxicity, and 7 (7.1%) showed thrombocytopenia. The cause-effect relationships of these adverse drug reactions were determined by Naranjo et al. and Lasagna et al. algorithms. These algorithms were also analyzed for their comparative applicability on the detection of these adverse drug reactions. The main conclusion was that after 50 year of using this drug, the new purification process, adverse drug reactions due to vancomycin still with high occurrence and by this way continue to be a permanent health problem that needs to be solved.

Lista de abreviaturas

- ANVISA**- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- C.E.P** – Comitê de Ética em Pesquisa
- C.V.S- SP** – Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo
- D.P** – Diferença de Prevalência
- DDD** – Dose Diária Definida
- DRV** – Dose Referencial de Vancomicina
- DRV / Tempo** – Dose Referencial de Vancomicina por Unidade de Tempo
- FDA** – Food and Drug Administration
- Fisher** – Teste de Fisher para proporções
- H.U.C.F.F** – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
- HIV** - Vírus da Imunodeficiência Humana
- O.M.S** – Organização Mundial de Saúde
- R.A.M** – Reação Adversa a Medicamento
- R.A.V** – Reação Adversa à Vancomicina
- R.P** – Razão de Prevalência
- U.F.R.J** – Universidade Federal do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

Introdução	1
1.1 Visão Geral	1
1.2 Importância da Farmacovigilância	2
1.3 Incidência Global de Reações Adversas a Medicamentos	4
1.4 Custo Global das Reações Adversas a Medicamentos	5
1.5 Monitoramento Intensivo Hospitalar	5
1.6 Rede de Hospitais Sentinela no Brasil	8
1.7 Caracterização da Vancomicina	15
1.8 Resistência Bacteriana à Vancomicina	16
1.9 Reações Adversas à Vancomicina	16
2. Objetivos	17
3. Metodologia	17
3.1 Desenho do Estudo	17
3.2 Definição da População do Estudo	18
3.3 Critérios de Inclusão	18
3.4 Critérios de Exclusão	18
3.5 Critérios de Amostragem	19
3.6 Elaboração de Formulário para Coleta de Dados	19
3.7 Definição de Variáveis	21
3.8 Treinamento dos Pesquisadores de Campo	23
3.9 Sinais e sintomas das Reações Adversas	23
3.10 Diagnóstico da Causalidade das Reações Adversas	24
3.11 Gerenciamento do Banco de Dados	26
3.12 Tratamento Estatístico dos Dados	26
3.13 Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF	26
3.14 Unidade de Consumo de Vancomicina	27
4. Resultados	27
4.1 Caracterização da População	27
4.1.1 Número de Pacientes	27
4.1.2 Sexo e Sorologia para HIV	28
4.1.3 Idade	28

4.1.4 Tempo de Tratamento e Posologia	30
4.1.5 Tempo de Infusão	30
4.1.6 Creatinina e Albumina Sérica Inicial	31
4.1.7 Tempo de Tratamento	31
4.1.8 Número de DRV Total	33
4.1.9 Número de DRV/Tempo	34
4.1.10 Creatinina Inicial	35
4.1.11 Caracterização Quanto ao Uso de Outros Medicamentos	36
4.1.12 Caracterização Quanto a Razão para Uso de vancomicina	38
4.2 Caracterização dos Indivíduos com RAV	40
4.2.1 Caracterização Quanto a Sexo e Sorologia para HIV	42
4.2.2 Idade	42
4.2.3 Tempo de Tratamento, Tempo até RAM, Número Total de DRV, Número de DRV até RAM e Número de DRV/Tempo	44
4.2.4 Tempo de Tratamento	44
4.2.5 Tempo de Tratamento até RAV	45
4.2.6 Número de DRV até RAV	47
4.2.7 Número de DRV Total	48
4.2.8 Número de DRV/Tempo	49
4.2.9 Tempo de Infusão	50
4.2.10 Creatinina e Albumina Sérica para Pacientes com RAV	51
4.2.11 Uso de Outros Medicamentos para Pacientes com RAV	52
4.2.12 Razão para Utilização de Vancomicina	54
4.2.13 Caracterização Quanto a Causalidade	56
4.3 Análise de Fatores Diferentes do Uso de vancomicina	57
4.3.1 Uso de Outros Medicamentos Concomitantes	57
4.3.2 Sorologia para HIV	58
4.3.3 Sexo	59
4.3.4 Uso Anterior	60
4.3.5 Tempo de Infusão	60
4.3.6 Razão para Utilização	61
4.4 Análise Estratificada para Medicamentos Concomitantes	67
4.5 Análise Estratificada das Razões para Utilização de Vancomicina	71

4.6 Ponderação pelo Número Total de DRV de Vancomicina	76
5. Discussão	78
6. Conclusão	96
7. Anexos	99
7.1 Anexo 1 – Formulário de Coleta de Dados	99
7.2 Anexo 2 – Algoritmo de Casualidade de RAM (Lasagna & col.)	100
7.3 Anexo 3 – Algoritmo de Casualidade de RAM (Naranjo & col.)	101
7.4 Anexo 4 – Tabela de Resultados para o Algoritmo de Naranjo	101
7.5 Anexo 5 – Ficha de Notificação de Evento Adverso	102
7.6 Anexo 6 – Relação de Estudos Prévio sobre Reações Adversas à Vancomicina	103
8. Bibliografia	104

1. Introdução:

1.1 Visão Geral:

A inclusão dos antibióticos no arsenal terapêutico teve uma importância imensa para o tratamento de diversas moléstias infecciosas de alta incidência na primeira metade do século XX. Pelo fato destas moléstias possuírem um grau elevado de morbi-mortalidade, a possibilidade real de cura dos indivíduos acometidos por estas patologias fez com que uma mudança social fosse possível. Esta mudança foi caracterizada pelo aumento da expectativa de vida da população em geral, uma redução na mortalidade infantil, permitindo assim o crescimento populacional. Esta mudança não foi devida exclusivamente à inclusão dos antibióticos no arsenal terapêutico, mas também pelo desenvolvimento de outras tecnologias como vacinas, técnicas cirúrgicas e métodos diagnósticos (Medronho, 2005).

Na área de desenvolvimento de antibióticos houve uma corrida por novas moléculas levando à obtenção de milhares de candidatos a fármacos, sendo que apenas alguns destes chegaram a ser comercializados. Outros foram comercializados, mas não permaneceram no mercado devido a reações adversas graves, por existirem concorrentes mais eficazes, ou pelo desenvolvimento de resistência bacteriana. Como exemplo pode-se citar o registro e a retirada do mercado de três novas quinolonas devido a reações adversas, na década de noventa (Rovieux, 2003).

Apesar do desenvolvimento tecnológico e o decréscimo da importância das doenças infecciosas, o modelo geopolítico vigente faz com que ainda hoje coexistam dois modelos de morbi-mortalidade distintos: o das doenças infecciosas predominante nos países subdesenvolvidos (em desenvolvimento) e o das doenças não infecciosas "típicas da opulência" (Medronho, 2005). Este modelo faz com que uma quantidade maior de recursos sejam utilizados para o desenvolvimento de fármacos e medicamentos destinados ao tratamento de patologias crônicas, degenerativas, associadas aos hábitos da vida moderna. Patologias estas que tem sua prevalência correlacionada positivamente com o aumento da idade dos pacientes.

Posto isto, percebe-se que os tratamentos de moléstias infecciosas dependem de antigos medicamentos, muitos dos quais tiveram sua inserção no mercado ainda nos primeiros anos da segunda metade do século XX, época onde as exigências para registro de um medicamento eram menos rigorosas que as atuais. Neste contexto, aumenta-se o interesse pelo desenvolvimento de estudos de utilização de medicamentos, neste caso especificamente em terapia antimicrobiana, tendo como referência o primeiro estudo deste tipo realizado ainda no início da década de sessenta por Speiers, que estudou a associação entre o uso de talidomida por gestantes e os casos de focomelia (Castro, 2001). Estes estudos foram definidos pela Organização Mundial de Saúde como “aqueles que compreendem a comercialização, distribuição, prescrição, dispensação e uso dos medicamentos em uma sociedade, com especial enfoque em suas conseqüências sanitárias, sociais e econômicas” (Castro, 2001).

1.2 Importância da Farmacovigilância

Atualmente tem crescido o interesse pela avaliação de reações adversas ao uso de medicamentos, pois estas reações podem aumentar o tempo de internação de pacientes hospitalizados, agregar uma nova patologia ao paciente e obrigar ao uso de terapêutica alternativa. Fatores estes que contribuem para aumento dos custos de tratamento, maior tempo de afastamento do trabalho, gerando prejuízos à sociedade como um todo, além das óbvias conseqüências sobre a saúde destes pacientes.

Esta avaliação pode ser sistematizada pela farmacovigilância, metodologia de estudo definida pela OMS em 1966, através da sua Norma 425 : “Farmacovigilância é o conjunto de procedimentos de detecção, registro e avaliação das reações adversas para determinação de sua incidência, gravidade e relação de causalidade com a forma de dosificação de um medicamento ou fórmula magistral, com o objetivo último da prevenção, com base no estudo sistemático e pluridisciplinar das ações dos medicamentos”.(Castro, 2001).

A farmacovigilância tem como principais objetivos: a detecção precoce de reações adversas e interações desconhecidas; detecção do aumento na freqüência de reações adversas conhecidas; identificação de fatores de risco

e possíveis mecanismos envolvidos nas reações adversas; estimativa de aspectos quantitativos da análise risco/benefício e disseminação da informação necessária para melhorar a prescrição e a regulamentação de medicamentos. Sendo seus objetivos finais: o uso seguro e racional de medicamentos; o acesso e comunicação dos riscos e benefícios dos medicamentos comercializados; a educação e informação dos pacientes. (OMS, 2000).

A OMS em seu guia para implantação e funcionamento de centros de farmacovigilância (OMS, 2000) destaca a importância dos estudos de pós-comercialização de medicamentos devido a algumas limitações nos estudos pré-comercialização (até fase III), sendo estas: Testes em animais são insuficientes na previsão da segurança em humanos; Em ensaios clínicos os pacientes são selecionados e limitados em número, as condições de uso diferem da prática clínica e a duração do ensaio é limitada; Informações sobre reações adversas raras, mas graves, toxicidade crônica, uso em grupos especiais (como crianças, idosos ou gestantes), ou interações medicamentosas são geralmente incompletas ou não disponíveis.

Em uma época de pensamento globalizante hegemônico, este documento da OMS destaca a importância da implementação de centros de farmacovigilância nacionais, devido à diferentes ocorrências de reações adversas a medicamentos e outros problemas relacionados a medicamentos em diferentes países (e até mesmo entre regiões do mesmo país). Sendo estas atribuídas a diferenças na :Produção de medicamentos; distribuição e uso (ex. indicações, dose, disponibilidade); genética, dieta, tradições populares; qualidade da indústria farmacêutica e composição (excipientes) dos produtos farmacêuticos produzidos localmente; O uso de medicamentos não – ortodoxos (ex. plantas medicinais) que podem representar problemas toxicológicos especiais, quando utilizadas sozinhas ou em combinação com outros medicamentos.

Estes dados regionais possuem grande relevância educacional e nas tomadas de decisões regulatórias nacionais. Destacando-se que dados nacionais podem não ter significado para outras partes do mundo. Por outro lado, dados de programas de monitoramento internacional , como o programa de monitoramento internacional de medicamentos da OMS

fornecem informações sobre possíveis problemas de segurança que ainda não foram detectados pelos dados nacionais.

Considerando-se o exposto acima percebe-se que por mais que a regulamentação técnica evolua e torne-se cada vez mais restritiva, no momento do registro de um novo fármaco muitos questionamentos ainda permanecem, reforçando a necessidade de um acompanhamento sistemático de sua utilização.

1.3 Incidência Global de Reações Adversas a Medicamentos

A ocorrência de efeitos adversos conseqüentes do uso de medicamentos é um problema de saúde pública que tem recebido maior importância com o passar dos anos. Em 1994 foi feito um estudo tendo como fonte de dados dois dos principais registros de óbitos relacionados a medicamentos nos Estados Unidos da América (Chyka, 2000), sendo estes os certificados de óbito que são organizados e disponibilizados pelo *The National Health Statistics* e o programa de vigilância pós-comercialização de medicamentos do FDA, conhecido como *MedWatch*. Este estudo estimou a ocorrência de mortes por efeitos adversos a medicamentos em 0.009% das mortes por todas as causas durante o ano de 1995 nos Estados Unidos da América, considerando-se os registros de óbitos como fonte de dados. Quando consideraram-se as informações do sistema *MedWatch* este valor mudou para 6.3% das 108.735 notificações de RAM recebidas em 1995. Estes valores demonstram uma diferença 34 vezes no número de notificações de um sistema para o outro. O estudo de Chyka cita um estudo de meta-análise (Lazarou, 1998) que utilizou 39 estudos prospectivos e pôde prever que no ano de 1994 houve 106.000 (76.000 – 137.000 IC 95%) mortes por RAM nos EUA, classificando as mortes por RAM entre a quarta e sexta causa de morte nos EUA naquele ano, sendo estas correspondentes a 4.6% de todas as mortes no referido ano. Um estudo de monitoramento intensivo de RAM feito em um hospital universitário na cidade de Napoles afirma que 5% das admissões deveram-se a RAMs e aconteceram em 10-20% dos pacientes internados (Mazzeo, 2005).

Considerando-se que os antibióticos, enquanto classe farmacológica, estão entre os medicamentos mais freqüentemente prescritos em hospitais,

que nos países desenvolvidos 30% dos pacientes são tratados com estes medicamentos (Mazzeo, 2005) e que entre os pacientes internados as reações adversas a antibióticos correspondem a aproximadamente 25% das reações adversas a medicamentos (Beringer, 1998), destaca-se a relevância da execução de estudos de utilização de medicamentos envolvendo esta grande classe farmacológica.

1.4 Custo Global das Reações Adversas a Medicamentos

A ocorrência de reações adversas leva a um aumento geral nos custos do tratamento podendo: aumentar os custos diretos, como uso de outros medicamentos no tratamento sintomático da RAM, gastos com o aumento do tempo de internação, representando no estudo de Lazarou um aumento de 7.6 para 10.6 dias, e o gasto com o atendimento prestado pelos profissionais de saúde; aumentar os custos indiretos pela perda de capacidade produtiva temporária do paciente ; aumentar os custos intangíveis pelo sofrimento e desconforto pelos quais o paciente e seus familiares são submetidos quando existe a ocorrência de uma RAM.

Considerando o exposto anteriormente Lazarou e col. (Lazarou, 1998) estimaram que o gasto oriundo da ocorrência de RAM anualmente nos EUA seria de 1.56 a 4.0 bilhões de dólares americanos. Estes valores mostram que as reações adversas a medicamentos devem ser investigadas pela preocupação com a qualidade da terapêutica medicamentosa , e pelas repercussões financeiras para a saúde pública desencadeadas pelas mesmas.

1.5 Monitoramento Intensivo Hospitalar

Os estudos em farmacovigilância podem ser divididos em: estudos mediante notificação voluntária; e estudos de compilação de séries de casos tendo a magnitude das RAM avaliadas por estudos epidemiológicos observacionais.

O sistema de notificação voluntária tem sido útil para identificar associações fármaco-reação desconhecidas. Este método tem sido amplamente utilizado por ser rápido, razoavelmente econômico e permite um contato direto entre o centro de vigilância e o profissional de saúde cuidador

do paciente, ou com o próprio paciente. Entretanto este método apresenta várias limitações entre elas: há uma taxa de sub-notificação de magnitude desconhecida que não permite calcular os riscos; a informação contida nas fichas pode ser limitada para avaliar a relação de causalidade de algumas associações fármaco-reação. (CVS-SP 2003).

“O sistema de farmacovigilância hospitalar surge com a intenção de potencializar a identificação e a notificação de RAM em um ambiente propício.” (CVS-SP 2003). O ambiente hospitalar é dito propício por nele poder-se encontrar pacientes com patologia bem definida, pela pluralidade de fármacos utilizados, por existir registro dos medicamentos utilizados, dos horários de administração, dos vários medicamentos utilizados, das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes, os dados laboratoriais e a facilidade de contato com os profissionais de saúde envolvidos na atenção a saúde, entre outros.

Desta forma Laporte e col. em 1993 elaboraram um quadro comparativo entre os dois métodos de farmacovigilância, sendo este quadro adaptado pelo CVS-SP em 2003

QUADRO 1		
Vantagens potenciais da farmacovigilância exclusivamente hospitalar frente aos sistemas de notificação espontânea através da ficha amarela (Anexo 5) (CVS-SP, 2003)		
	FV Hospitalar	Notificação espontânea
Âmbito	-Unicamente Hospitalar	-Atenção primária + atenção hospitalar
Origem	-Habitualmente induzido	-Espontâneo, voluntário
Informação	-Completa (história clínica) -Pouca probabilidade de erros ou omissões -Dados de medicação completos	-Mínima (dados da ficha amarela) -Probabilidade de omissão de informação -Dificuldade para obtenção de informação adicional <i>a posteriori</i>
Seguimento	-Contínuo (em pacientes que internam, mediante à vista diária)	-Pontual (Quando o paciente procura o médico)
Evolução	-Habitualmente se conhece antes da alta hospitalar	-Só se conhece com certeza em alguns casos
Suspeita	-Às vezes é posterior à ocorrência (análises retrospectivas)	-Deve haver a suspeita para que haja notificação
Custo	-Menor que FV na atenção extra-hospitalar	-Maior que na FV hospitalar

Pelo exposto anteriormente percebe-se a importância da farmacovigilância hospitalar, modelo pouco difundido no Brasil, mas que vem se ampliando aos poucos.

1.6 Rede de Hospitais Sentinela no Brasil

Em 1999 a agência nacional de vigilância sanitária, por meio da sua unidade de farmacovigilância, ligada a gerência geral de medicamentos iniciou a discussão para a implantação de um modelo nacional de farmacovigilância. Como consequência desta discussão em 2000 foi disponibilizado no site da Internet da ANVISA o formulário para notificação voluntária dando início ao trabalho sistemático de farmacovigilância no Brasil. Em 2001 houve a criação do Centro Nacional de Monitoramento de Medicamentos, ligado a Unidade de Farmacovigilância da ANVISA permitindo a associação do Brasil ao programa internacional de medicamentos da OMS (Dias, 2005). A partir deste momento inicia-se o grande projeto com hospitais sentinela sendo inicialmente escolhidos os hospitais com maior número de programas de residência por estado. Hoje este projeto tem cadastrado 159 hospitais por todo o país sendo distribuídos pelas regiões do país conforme figura 1 mostrando uma concentração maior de Hospitais sentinela nas regiões sul e sudeste, destacando-se a exceção representada pelo estado de Pernambuco e 11 HS (Quadro 2) e (gráficos 1 a 5).



Figura 1- Distribuição dos HS por estados e regiões.

QUADRO 2			
Distribuição dos Hospitais sentinela pelos estados brasileiros			
Localização	% HS	U.I / HS	Habitantes milhares / HS
São Paulo	26.4	24.58	882
Rio de Janeiro	10.7	30.28	847
Minas Gerais	9.4	64.96	1.192
Pernambuco	6.9	30.26	720
Rio Grande do Sul	6.3	46.18	1.019
Santa Catarina	5.0	43.53	669
Paraná	4.4	69.03	1.366
Ceará	3.8	52.60	1.238
Distrito Federal*	3.1	19.03	410
Pará	2.5	59.04	1.548
Rio Grande do Norte	2.5	39.52	694
Acre	1.9	12.65	186
Alagoas	1.9	34.28	941
Bahia	1.9	177.65	4.357
Goiás	1.9	72.16	1.668
Paraíba	1.9	61.05	1.148
Mato Grosso	1.3	74.03	1.252
Mato Grosso do Sul	1.3	52.03	1.039
Piauí	1.3	81.40	1.422
Sergipe	1.3	44.50	892
Amapá	0.6	24.31	477
Amazonas	0.6	97.02	2.812
Espírito Santo	0.6	164.01	3.097
Maranhão	0.6	203.06	5.651
Rondônia	0.6	84.04	1.380
Roraima	0.6	26.62	324
Tocantins	0.6	58.96	1.157

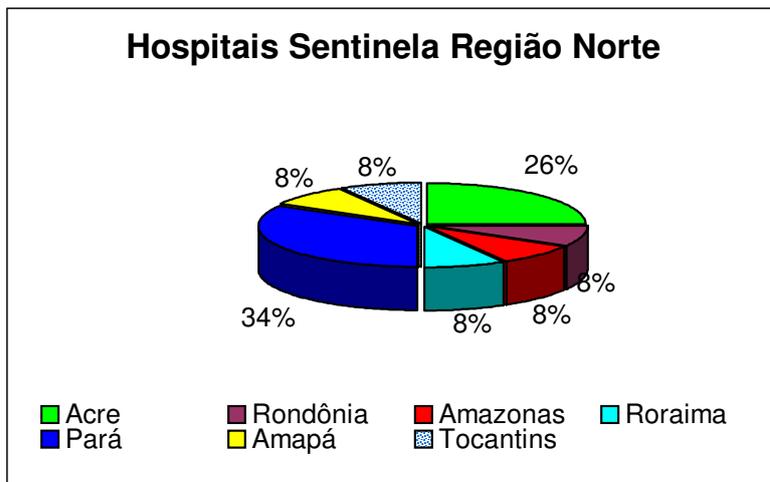


Gráfico 1 – Distribuição percentual de HS na Região Norte

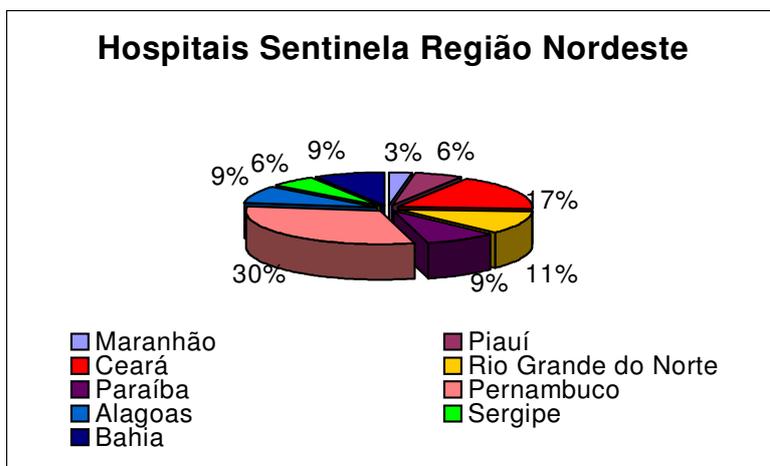


Gráfico 2 – Distribuição percentual de HS na Região Nordeste.

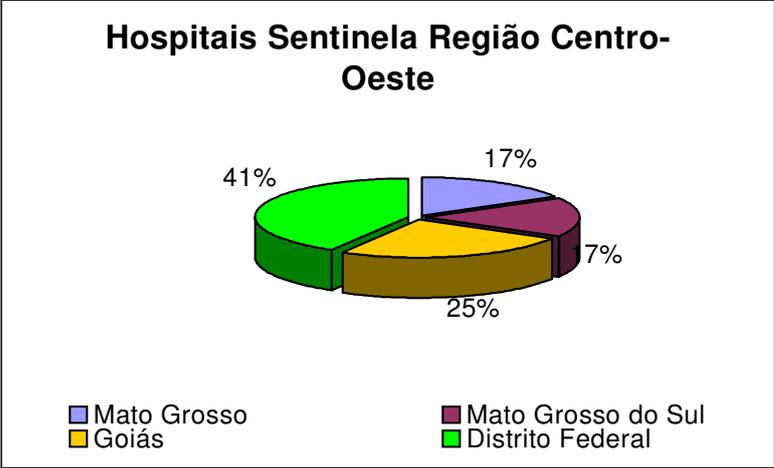


Gráfico 3 – Distribuição percentual de HS na Região C.Oeste

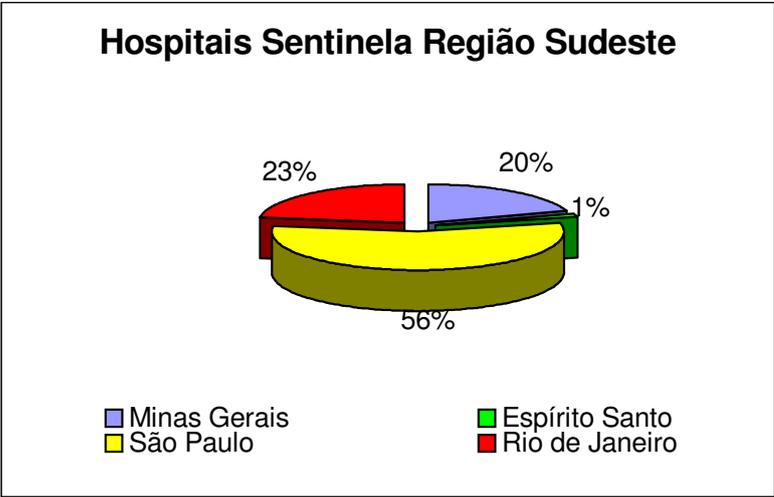


Gráfico 4 – Distribuição percentual de HS na Região Sudeste

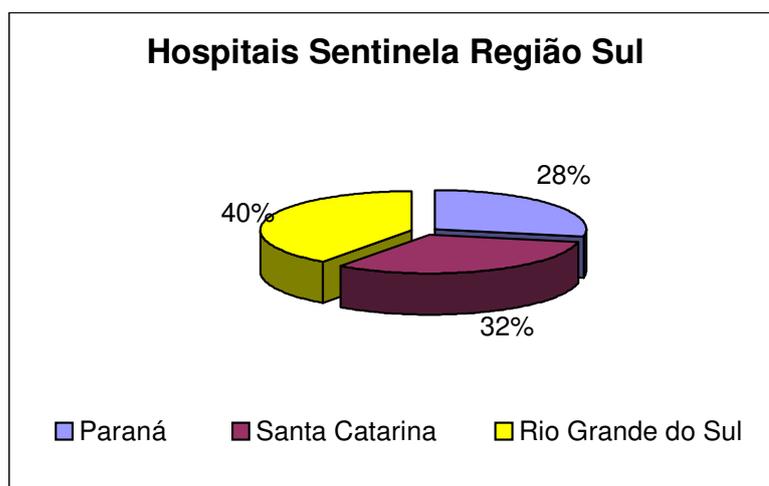


Gráfico 5 – Distribuição percentual de HS na Região Sul.

Os Hospitais sentinelas monitoram a eficácia e segurança de medicamentos, equipamentos de diagnóstico, terapia e apoio médico-hospitalar, materiais e artigos descartáveis, equipamentos, materiais e artigos de educação física, embelezamento e correção estética, materiais e produtos de diagnóstico in vitro, sangue e seus componentes e saneantes de uso hospitalar. Inicialmente selecionaram-se unidades de saúde de grande porte e de alta complexidade compromissadas com as atividades de ensino, assistência e pesquisa. Nos hospitais-sentinela são estabelecidas equipes multiprofissionais (médicos, enfermeiros, farmacêuticos, engenheiros, administradores e profissionais das áreas de saúde) que se encarregam da vigilância e da notificação de eventos adversos com medicamentos e produtos para saúde. O coordenador da equipe é o chamado gerente de risco, cabendo-lhe a emissão das notificações por meio do Sistema de Informação para Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas relacionadas a Produtos de Saúde (Sineps), além de fazer a ligação entre os demais profissionais e a ANVISA.

Utilizando-se os dados do IBGE para Estabelecimentos de saúde, segundo as grandes Regiões e Unidades da Federação - Brasil - 1976/2002 fornecido pelo sítio da Internet do IBGE, e analisando o relatório “análise de alguns indicadores da pesquisa” gerado também pelo IBGE, onde destaca-se que em média 11% das unidades de saúde do país são unidades de internação gera-se o gráfico 6.

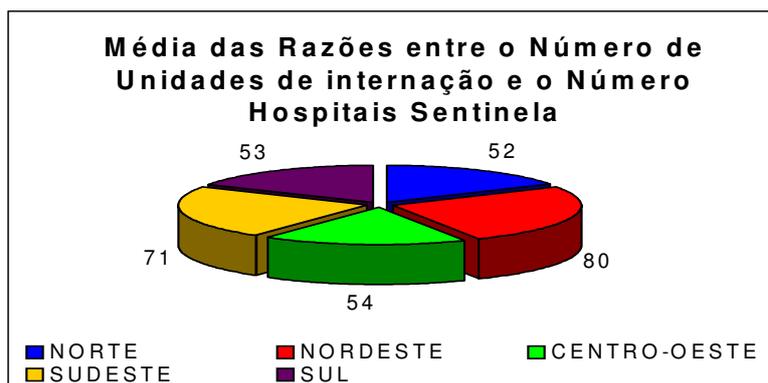


Gráfico 6 – Distribuição HS/UI por regiões.

Demonstrando a relação média entre unidades de internação e HS por região.

Do mesmo modo fez-se uma análise da razão entre a população da região e número de HS na região conforme gráfico VII.

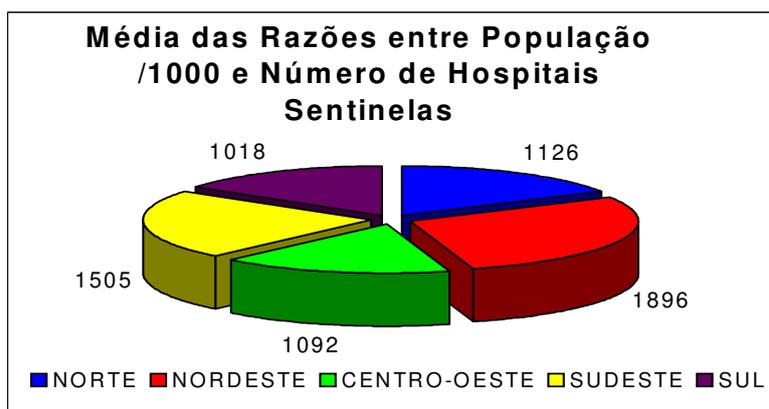


Gráfico 7 – Distribuição regional de habitantes x 10⁻³ por HS.

Os dados apresentados anteriormente demonstram que apesar de o programa de hospitais sentinelas ser o grande programa de farmacovigilância brasileiro este enfrenta algumas dificuldades, sendo estas, características do modelo, geográficas, sociais e demográficas entre outras. Neste contexto destacam-se:

- A grande concentração destes hospitais em capitais dificultando a detecção de problemas relacionados a medicamentos em outras localidades mais afastadas dos grandes centros urbanos.
- A inclusão de grande número de hospitais terciários e quaternários, já que o critério de seleção pelo número de programas de residência favorece a inclusão de hospitais escolas, os quais em sua maioria enquadram-se neste perfil de assistência.
- A concentração grande destes hospitais em determinados estados, principalmente na região sul e sudeste, dificultando atingir um dos objetivos do programa de monitoramento internacional de medicamentos, que seria a obtenção de um perfil das reações adversas a medicamentos regionalizada.
- Com este modelo os pacientes elegíveis a observação são aqueles que necessitam de cuidados hospitalares ou de atendimento ambulatorial especializado, tornando a amostragem tendenciosa e inviabilizando a observação com medicamentos específicos para atendimento ambulatorial ou de venda livre.

Percebendo estas limitações, a ANVISA tem incentivado a criação e a atividade de centros de monitorização de medicamentos estaduais, além do incentivo a notificação voluntária e a ampliação do programa de notificação pelos profissionais de saúde através das farmácias notificadoras hoje implantadas nos estados de São Paulo e Santa Catarina, projeto este que aumenta a capacidade de captação notificações de reações adversas,

melhora a qualidade das notificações voluntárias, já que serão feitas por profissionais capacitados para tal atividade, além de ajudar a reafirmar a importância das farmácias como estabelecimentos de saúde e não como meros estabelecimentos comerciais.

1.7 Caracterização da Vancomicina

O fármaco vancomicina é um glicopeptídeo complexo e de estrutura não usual com massa molecular de aproximadamente 1500 daltons (Figura 2) e teve sua fórmula molecular determinada pela análise de raio-X em 1978 por Shedrick et al. (Gilman, 2001)

A Vancomicina é produzida por cepas de *Streptomyces orientalis* um actinomiceto isolado de amostras obtidas na Indonésia e Índia. (Gilman, 2001)

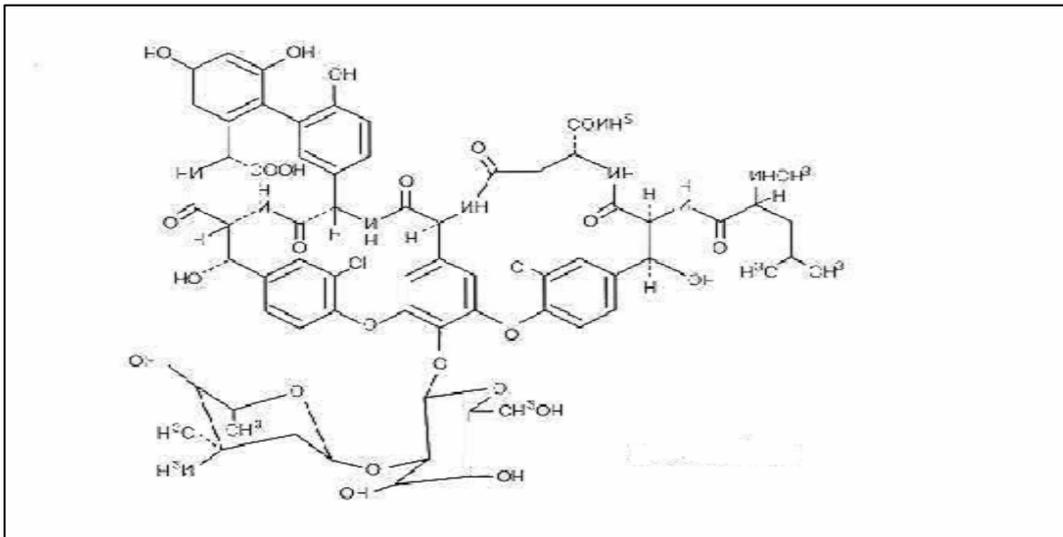


Figura 2 - Fórmula molecular da vancomicina.

A Vancomicina tem seu espectro de ação concentrado em bactérias gram positivas destacando-se a excelente atividade contra *S. aureus* e *S.*

epidermidis. fazendo com que este fármaco seja amplamente utilizado desde a década de 50 para o tratamento de várias infecções por estes microorganismos. Nas décadas de 60 e 70 com o surgimento das penicilinas semi-sintéticas houve um declínio no uso do mesmo. Entretanto não demorou muito para o aparecimento de resistência a estes novos compostos penicilínicos, por bactérias gram positivas. Como principal exemplo deste fenômeno destaca-se o surgimento dos MRSA (meticilin resistant *Staphylococcus aureus*) microorganismo na época só sensível a glicopeptídeos como a vancomicina. Com isto o uso de vancomicina aumentou bastante, principalmente devido aos surtos de infecção hospitalar ocasionados por MRSA, primeiramente com ocorrência maior nos Estados Unidos da América e após algum tempo em vários outros países. No Brasil existe a peculiaridade da não utilização de metilina nos hospitais caracterizando o nosso MRSA como resistente a oxacilina.

O esforço da indústria farmacêutica em melhorar o processo purificação do fármaco vancomicina também foi decisivo para o aumento no consumo de vancomicina a partir da década de 80. pois desde a década de 60 fazia-se uma correlação entre prováveis impurezas do fármaco e seus graves efeitos adversos (Farber, 1983).

1.8 Resistência Bacteriana à Vancomicina

Após o aumento no uso de vancomicina verificou-se então a situação alarmante do aparecimento de cepas de *E. faecium* e *E. faecalis* resistentes à vancomicina. Por este determinante de resistência estar localizado em um transposon que é parte de um plasmídio, o Enterococo resistente à vancomicina tem capacidade de transferir sua resistência a outras bactérias gram-positivas, agravando ainda mais a ocorrência de bactérias multiresistentes.

1.9 Reações Adversas à Vancomicina

Apesar dos anos de conhecimento adquiridos sobre sua utilização, vários eventos adversos relacionados ao uso de vancomicina ainda tem sido relatados. Entre estes eventos adversos podem ser citados: uma grande incidência de nefrotoxicidade (Farber, 1983) , ototoxicidade (Farber, 1983)

,trombocitopenia (Zenon 1991), necrose epidérmica (Vidal, 1992), Neutropenia (Sanche, 2000), flebite (Rocha, 2002), e uma patologia relacionada a liberação de histamina conhecida como síndrome do homem vermelho (Gilman, 2001; Wallace, 1991). Destes relatos iniciou-se a orientação acerca da restrição ao seu uso.

Mesmo após o ressurgimento da vancomicina no ambiente hospitalar, com a nova purificação a partir da década de 80 muitos casos de eventos adversos continuaram sendo relatados e as taxas de prevalência são bastante diferentes de estudo para estudo, podendo variar de 0 a 35% para a síndrome do homem vermelho em estudos feitos com pacientes e de 70 a 90% em voluntários saudáveis (Wallace, 1991). Com isto, gerou-se a necessidade de execução de novos estudos afim de se estabelecer fatores de risco associados a uma maior incidência destes efeitos adversos.

2. Objetivos:

Esta dissertação tomou como objetivos primários; avaliar a forma como o medicamento vancomicina é utilizado, observando especificamente dados referentes aos pacientes e dados referentes à prescrição e administração deste medicamento; avaliar a prevalência das principais reações adversas ao fármaco vancomicina em um hospital escola de grande porte e alta complexidade, bem como avaliar a influência de fatores coadjuvantes na maior ou menor prevalência desta reações adversas. Como objetivos secundários, considerou-se a necessidade de comparar os dados de prevalência de reações adversas à vancomicina avaliados por este trabalho com os dados anteriormente descritos na literatura, propondo medidas de acompanhamento da utilização deste medicamento que favoreçam a diminuição da prevalência e gravidade deste efeitos adversos.

3. Metodologia

3.1 Desenho do Estudo:

O presente estudo tem o desenho de um estudo retrospectivo seccional, sendo realizado a partir de uma amostra da população de pacientes expostos à vancomicina entre os meses de jul/2003 a jun/2004. Utilizou-se como instrumento analítico formulários padrão (ANEXO I)

contendo fatores que tenham sido referenciados na literatura como possuindo relevância para este tipo de reação (idade, concentração sérica de creatinina, uso de medicamentos nefrotóxicos, hipoalbuminemia, sexo, etc...), sendo sua análise feita pela comparação de prevalências de reações adversas entre os diversos estratos desta subpopulação.

3.2 Definição da População do Estudo

O levantamento dos indivíduos que utilizaram vancomicina no período de julho de 2003 a junho de 2004 foi feito consultando-se os dados do sistema informatizado (Medtrak®) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Esta busca foi capaz de identificar o nome, prontuário e localização de todos os pacientes que utilizaram vancomicina e tiveram suas prescrições feitas por meio eletrônico. A busca das informações dos pacientes que não tiveram suas prescrições feitas por meio eletrônico foi feita a partir das notificações de utilização de antimicrobianos arquivadas pela Coordenação de Controle de Infecções hospitalares do HUCFF. Esta coleta de dados gerou uma planilha com 350 pacientes, sendo 230 indivíduos selecionados por meio eletrônico e 120 selecionados por meio das notificações manuais.

3.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo todos os indivíduos maiores de 18 anos, cuja a investigação feita nos prontuários confirmou o uso de vancomicina no período do estudo. Durante a análise dos prontuários foram detectados quatro pacientes menores que 18 anos, sendo então descartados por não atenderem ao critério de inclusão.

3.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os indivíduos com idade menor que 18 anos, os indivíduos cujo tratamento com vancomicina não foi confirmado na consulta ao prontuário, os pacientes cujos prontuários não continham dados laboratoriais que permitissem a avaliação de presença ou ausência de reações adversas. Em um dos tratamentos de dados foram excluídos os tratamentos menores ou iguais a 01 dia.

3.5 Critérios de Amostragem

Conforme cálculo amostral feito pela ferramenta statcalc do programa epiinfo® (versão 3.3.2) utilizando-se o modelo inquérito, foram parametrizadas para este trabalho a população inicial de 350 indivíduos, a frequência esperada de 10 % de reações adversas à vancomicina, com mínimo aceitável de 1% de RAV, tendo 95% como nível de confiança. Considerando-se estes parâmetros a amostra necessária para a execução do estudo seria de 38 indivíduos, notando-se que estes parâmetros foram estipulados a partir dos dados previamente relacionados na literatura. Esta amostragem foi feita considerando-se a significância estatística para a prevalência do conjunto das reações adversas a vancomicina. O cálculo amostral para as reações individualizadas foi feito com os seguintes parâmetros: população de estudo 350 indivíduos, frequência esperada de 2% de reação adversa à vancomicina, com mínimo aceitável de 0% de RAV, tendo 95% como nível de confiança, resultando em uma amostragem de 122 indivíduos.

Os dados da amostragem de indivíduos foram organizados em ordem alfabética, descaracterizando a seqüência temporal, e as peculiaridades espaciais das sub-unidades do nosocômio, geradas no processo de coleta de dados. Os prontuários correspondentes foram analisados de acordo com a sua disponibilidade. Esta amostragem resultou em 131 indivíduos, sendo 102 efetivamente analisados e 29 descartados. Amostragem esta que atendeu aos cálculos amostrais anteriormente apresentados.

3.6 Elaboração do Formulário de Coleta de Dados

A elaboração do formulário de coleta de dados (ANEXO I) teve como fundamentação a revisão da literatura específica sobre os fatores que efetivamente pudessem ser correlacionados a prevalência das reações adversas à vancomicina. Dados antropométricos também foram relacionados para que a população de usuários de vancomicina no HUCFF pudesse ser caracterizada quanto a fatores intrínsecos ao paciente. Sendo assim, os seguintes parâmetros de avaliação podem ser destacados e justificados: o tempo de tratamento foi avaliado para que se pudesse analisar se existe alguma correlação entre o tempo de exposição ao fármaco e a prevalência de

reações adversas como sugerem alguns estudos (Farber, 1983); a data de nascimento foi utilizada para avaliar a influencia da idade na prevalência das RAV, principalmente de nefrotoxicidade como sugerido pelo estudo Vance-Bryan (Vance-Bryan, 1994); o peso e a altura foram avaliados pois existem referencias que mostram níveis plasmáticos de vancomicina mais baixos em pacientes de maior massa corporal, sendo assim estes dois dados seriam utilizados no cálculo do IMC (índice de massa corporal), um estimador de massa corporal com boa aceitação entre o meio científico; O fator sexo torna-se de interesse pois alguns autores citaram uma possível diferença de prevalência de efeito adversos entre os sexos; dose diária e a posologia foram avaliadas pois alguns estudos (Rotschafer, 1982; Leader, 1995) sugerem diferenças na prevalência de RAV entre administrações de 500 mg a cada 6 horas e administrações de 1000 mg a cada 12 horas; o uso anterior do fármaco foi avaliado principalmente para avaliação dos efeitos adversos relacionados à liberação de histamina que podem ser causados por reação alérgica de memória, ou diretamente causada pelo fármaco; proteínas plasmáticas e albumina foram avaliados pois a vancomicina tem uma boa afinidade pelas mesmas (Gilman, 2001; Gilbert, 2003), logo pacientes com grande déficit destas proteínas poderiam apresentar um aumento na concentração plasmática deste fármaco, aumentando as chances de aparecimento de reações adversas; leucócitos e plaquetas foram observados, pois alguns estudos tem relacionado reações adversas hematológicas ao uso da vancomicina (Sanche, 2000; Zenon, 1991); flebite, e até mesmo necrose epidérmica tóxica tem sido atribuídas ao uso endovenoso de vancomicina (Vidal, 1992; Chyka, 2000) sendo assim, a sua avaliação foi importante por ser uma RAV dependente de relato direto dos profissionais de saúde; clearance de Creatina foi obtido a partir da Concentração sérica de Creatina (Cockroft 1976), sendo esta utilizada como medida da capacidade renal, para avaliação de insuficiência renal; a sorologia para HIV foi utilizada para avaliação das reações mediadas por Histamina, pois existem estudos sugerindo que a prevalência destas reações seja maior em pacientes HIV positivos (Vidal, 1992); também foi observado o uso de outros fármacos, pois fármacos como aminoglicosídeos, anfotericina B, entre outros podem aumentar a probabilidade de nefrotoxicidade e ototoxicidade da vancomicina.

O tempo de infusão , bem como a diluição do fármaco, foram observados principalmente para a correlação com a prevalência de “ síndrome do Homem vermelho” e para as reações cutâneas.

3.7 Definição das Variáveis

De acordo com os dados coletados pelo formulário padronizado foram definidas e classificadas as seguintes variáveis:

- Variáveis categóricas : RAM, uso de cefepima, choque séptico, uso de ciprofloxacino, endocardite, uso de ertapenem, flebite, uso de ganciclovir, uso de gatifloxacino, uso de gentamicina, hemocultura com cocos gram +, sorologia para HIV, uso de imipenem + cilastatina, infecção associada a catéter, infecção ortopédica, insuficiência renal, tempo de infusão maior ou igual a 60 minutos, meningite bacteriana, tempo de infusão menor que 60 minutos, uso de meropenem, uso de metronidazol, neutropenia, osteomielite, ototoxicidade, uso de piperacilina + tazobactam, Pneumonia nosocomial, uso de polimixina B, sepse, sepse de origem abdominal, sepse de origem respiratória, sepse de origem urinária, sexo, síndrome do homem vermelho, uso de sulfametoxazol + trimetoprima, trombocitopenia, uso anterior de vancomicina, uso profilático.
- Variáveis categóricas ordinais: Causalidade pelo método de Lasagna, Causalidade pelo método de Naranjo.
- Variáveis quantitativas discretas: Idade em anos, tempo de tratamento até RAM em dias, tempo de tratamento total em dias.
- Variáveis quantitativas contínuas: Albumina sérica inicial, creatinina sérica inicial, Número de DRV até RAM, Número de DRV total/ tempo de tratamento total, número de DRV total.

Estas variáveis também podem ser categorizadas da seguinte forma:

- Variáveis de exposição intrínsecas ao paciente : Albumina sérica inicial, , choque séptico, creatinina sérica inicial, endocardite, hemocultura com cocos gram +, sorologia para HIV, Idade em anos, infecção associada a catéter, infecção ortopédica, meningite bacteriana, osteomielite, Pneumonia nosocomial, sepse, sepse de origem abdominal, sepse de

origem respiratória, sepse de origem urinária, sexo, uso anterior de vancomicina, uso profilático.

- Variáveis de exposição intrínsecas ao tratamento: Número de DRV até RAM, Número de DRV total/ tempo de tratamento total, número de DRV total. tempo de infusão maior ou igual a 60 minutos, tempo de infusão menor que 60 minutos, tempo de tratamento até RAM em dias, tempo de tratamento total em dias, uso de cefepima, uso de ciprofloxacino, uso de ertapenem, uso de ganciclovir, uso de gatifloxacino, uso de gentamicina, uso de imipenem + cilastatina, uso de meropenem, uso de metronidazol, uso de piperacilina + tazobactam, uso de polimixina B, uso de sulfametoxazol + trimetoprima.
- Variáveis de desfecho: Causalidade pelo método de Lasagna, Causalidade pelo método de Naranjo, flebite, insuficiência renal, neutropenia, ototoxicidade, RAM, síndrome do homem vermelho,

As variáveis que consideram o uso de outros medicamentos, foram restritas apenas ao uso de outros antimicrobianos, a partir das maiores frequências observadas na coleta de dados, além de considerarem os antimicrobianos que tivessem plausibilidade para apresentarem as reações adversas esperadas neste protocolo de estudo. A variável idade em anos foi calculada subtraindo-se a data inicial do tratamento com vancomicina avaliada da data de nascimento do paciente expresso em anos completos. A variável número de DRV total foi calculada através do somatório do número de doses diárias definidas de vancomicina multiplicada pelo tempo de tratamento, a mesma lógica foi empregada para os dados número de DRV até reação adversa a medicamento e a variável número de DRV / tempo de tratamento. As variáveis causalidade pelo método de Lasagna e pelo método de Naranjo são estipuladas por algoritmos específicos de cada método (ANEXOS 2, 3 e 4).

3.8 Treinamento dos Pesquisadores de Campo

Os pesquisadores de campo foram treinados através de uma revisão com discussão da literatura previamente publicada sobre reações adversas à vancomicina. Houve uma apresentação por parte do pesquisador principal demonstrando a metodologia de pesquisa do projeto, bem como dados de farmacologia, química farmacêutica, farmacotécnica e farmacocinética da vancomicina. Também foram discutidos critérios de utilização, espectro de ação antibacteriana deste medicamento, epidemiologia das infecções por bactérias gram positivas multiresistentes. Além destes tópicos foi apresentada a forma de organização da rede de hospitais sentinelas brasileira, e foi apresentado e discutido o formulário de coleta de dados (ANEXO 1). Durante a coleta de dados alguns formulários foram selecionados para verificação da qualidade da coleta de dados.

3.9 Sinais e sintomas das Reações Adversas

As reações adversas analisadas foram: Flebite, insuficiência renal, neutropenia, ototoxicidade, trombocitopenia e síndrome do homem vermelho. Estas reações adversas foram diagnosticadas de acordo com os seguintes critérios:

- Flebite: O diagnóstico de flebite ficou restrito às anotações nos prontuários dos indivíduos do estudo, sendo observadas tanto as anotações feitas pela equipe de enfermagem, quanto as feitas pela equipe médica.
- Insuficiência renal: O diagnóstico de insuficiência renal foi feito por meio da avaliação das variações das concentrações de creatinina sérica, e através de observações feitas por especialistas nos prontuários. Para avaliação dos dados laboratoriais foi considerado um aumento de creatinina sérica de 0,5 mg/dl ou um aumento de 50% sobre a linha de base, escolhendo-se o de maior valor (Rybak 1990). Deve-se ressaltar que outros autores possuem critérios semelhantes para este diagnóstico, mas este foi o mais exigente encontrado, diminuindo a possibilidade de inclusão de falsos positivos.

- Neutropenia: O diagnóstico de neutropenia foi feito pela contagem de neutrófilos menor que 1.000 células por cm³ (Farber, 1983).
- Ototoxicidade: O diagnóstico de ototoxicidade ficou restrito às anotações nos prontuários dos indivíduos do estudo, sendo observadas tanto as anotações feitas pela equipe médica após avaliação audiométrica, quanto os relatos de perda de audição pós tratamento, colhido pelos médicos assistentes no processo de anamnese.
- Trombocitopenia: Foi considerado positivo para trombocitopenia o paciente que após o início do tratamento tiveram sua contagem de plaquetas menor que 100.000 por microlitro de sangue
- Síndrome do homem Vermelho: O diagnóstico de síndrome do homem vermelho ficou restrito às observações feitas pelos médicos assistentes, bem como pelos pareceristas. Os sintomas descritos eram confrontados com o seguinte padrão de diagnóstico: flushing, prurido, dor no peito, espasmo muscular ou hipotensão durante a infusão de vancomicina (Wallace, 1991).

3.10 Diagnóstico da Causalidade das Reações Adversas

A avaliação da causalidade das reações adversas foi feita utilizando-se dois algoritmos distintos, já consagrados, para este fim. Elegeram-se os algoritmos de Karch e Lasagna e o algoritmo de Naranjo e col. ambos previamente traduzidos e publicados por (Gomes, 2001) conforme visto nos Anexos 3 e 4 respectivamente, para este fim.

Foi proposta a seguinte categorização das reações adversas a medicamentos (Gomes, 2001):

- Definida

Reação que segue uma razoável seqüência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito e que é confirmada pela melhora ao se suspender o medicamento e pelo reaparecimento da reação ao se repetir a exposição.

- Provável

Uma reação que segue uma razoável seqüência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito; que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente.

- Possível

Uma reação que segue uma razoável seqüência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, mas que pode ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou outras terapêuticas concomitantes.

- Condicional

Uma reação que segue uma razoável seqüência cronológica, a partir da administração do medicamento ou da obtenção de níveis séricos ou tissulares; que não segue uma resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, mas que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas.

- Duvidosa

Qualquer reação que não segue os critérios anteriores.

Sobre estes dois algoritmos pode-se destacar que ambos avaliam a relação temporal, a permanência da reação após retirada do fármaco, a existência de relatos prévios desta reação, a presença de fatores de confundimento (outros fármacos e patologias) e o reaparecimento dos sintomas após reexposição ao fármaco. Mas somente o algoritmo de Naranjo e col. investiga a presença da reação com a administração de placebo, detecção de concentrações tóxicas do fármaco em fluidos biológicos, avalia a intensidade da resposta com maior ou menor dose do fármaco e a presença de reação semelhante em exposição prévia ao mesmo fármaco, ou a outro fármaco correlacionado estruturalmente. Fazendo com que algoritmo de

Naranjo e col. seja mais detalhado, entretanto mais difícil de se utilizar nas situações clínicas cotidianas. Sendo este método mais adequado e mais preciso para utilização em estudos clínicos.

3.11 Gerenciamento do Banco de Dados

O banco de dados criado para gerenciamento das informações colhidas durante a pesquisa dos prontuários foi construído utilizando-se o programa epiinfo v. 3.3.2 disponibilizado pelo CDC (center for disease control) para “download” gratuito através de seu sítio eletrônico www.cdc.gov/epiinfo/. As variáveis qualitativas foram definidas como sim / não ou como check box, e as variáveis quantitativas por numeração contínua, ou inteira.

3.12 Tratamento Estatístico dos Dados

As variáveis discretas foram avaliadas utilizando-se o método de Chi-Quadrado para a avaliação de proporções, ou o teste exato de Fisher. Enquanto as variáveis contínuas foram avaliadas quanto a média, desvio padrão, distribuição, mediana, valores máximos e valores mínimos. Estas análises foram feitas com a confiança de 95%, com o auxílio do programa epiinfo v 3.3.2.

3.13 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF

O projeto foi encaminhado ao comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/ UFRJ sendo protocolado sob o número 115/04. O projeto recebeu parecer de aprovado em 09/09/2004, sendo que naquela data seu título era “Avaliação comparativa da incidência de reações adversas à vancomicina em hospital terciário do Rio de Janeiro, e proposição de estratégias para uma menor incidência.”, o título foi modificado para o atual em função de alterações na proposta de projeto requisitadas pelo próprio CEP/HUCFF. Sendo assim, encaminhou-se uma solicitação de alteração de título a este comitê, sendo o mesmo aprovado (CEP-MEMO n°013/06).

3.14 Unidade de Consumo de Vancomicina

Para a medição e comparação dos dados referentes ao consumo de vancomicina criou-se uma unidade arbitrária denominada dose referencial de vancomicina (DRV). A DRV, semelhante ao conceito de DDD, foi definida como a dose média diária suposta do fármaco quando utilizado para a sua indicação, sendo igual a 02 gramas de vancomicina. Deste modo todos os dados de consumo de vancomicina foram expressos como múltiplos de 01 DRV.

4 Resultados

4.1 Caracterização da População

A população de pacientes foi caracterizada quanto ao seu número total, o número de pacientes incluídos, idade, concentração inicial de creatinina sérica, concentração inicial de albumina sérica, sexo, sorologia para HIV, número de pacientes com reação adversa à vancomicina, sendo esta categoria subdividida em flebite, insuficiência renal, neutropenia, ototoxicidade, síndrome do homem vermelho e trombocitopenia. Foram encontrados os seguintes resultados, expressos nas tabelas 1, 2 e 3

4.1.1 Número de Pacientes

A tabela 1 mostra o número total de prontuários analisados, o número de pacientes efetivamente incluídos no estudo, e conseqüentemente o número de pacientes excluídos, correspondendo a aproximadamente 25 % dos prontuários observados. Estes prontuários não foram incluídos no estudo em sua maior parte por falta de informações, principalmente nos dados laboratoriais. (estes dados são de fundamental importância para o diagnóstico das Reações adversas à vancomicina). Quatro pacientes foram excluídos por apresentarem idade inferior a 18 anos, faixa etária esta não prevista no projeto enviado ao CEP, além de não ter grande representatividade no perfil de pacientes atendidos pelo HUCFF/UFRJ.

TABELA 1		
Caracterização populacional quanto a inclusão no estudo		
Categoria	Número de pacientes	Percentual
Número total de pacientes	131	100 %
Pacientes incluídos	98	74,81 %
Pacientes excluídos	33	25,19 %

4.1.2 Sexo e Sorologia para HIV

A tabela 2 separa a totalidade dos pacientes por sexo segundo informações colhidas nos prontuários, e por sorologia para HIV sendo considerados como positivos para HIV aqueles que tinham esta informação explicitamente expressa em seus prontuários. Deste modo a categoria de pacientes HIV negativo, pode ser melhor definida como uma categoria não HIV positivo, já que nem todos os pacientes nesta categoria foram avaliados sorologicamente para HIV, fato este que pode mascarar a existência de pacientes com sorologia positiva para HIV entre os pacientes ditos HIV negativos. Este problema surge pela limitação do método de estudo que emprega dados secundários para a avaliação dos indivíduos.

Tabela 2			
Dados populacionais categóricos			
Categoria	Número absoluto	Percentual	IC 95%
Homens	51	52,0 %	41,7 – 62,2 %
Mulheres	47	48,0 %	37,8 – 58,3 %
HIV positivo	6	6,1 %	2,3 – 12,9 %
HIV Negativo	92	93,9 %	87,1 – 97,7 %

4.1.3 Idade

A tabela 3 representa os valores de tendência central e valores de dispersão para a idade, destacando-se o ponto de corte em 18 anos e os valores bastante próximos da mediana e da média.

TABELA 3	
Caracterização etária	
Média	50,60
Desvio padrão	17,17
Mediana	51,50
Valor mínimo	18,00
Valor máximo	85,00
Moda	34,00

O gráfico 8 torna mais evidente a visualização da distribuição etária dos pacientes estudados, demonstrando uma distribuição eqüitativa entre as diferentes faixas etárias dos pacientes inclusos no estudo. Pela análise do gráfico 8 percebe-se que os valores para idade dos indivíduos mantêm-se entre 30 e 40 % dos pacientes inclusos em cada uma das faixas etárias definidas. Mostrando não haver a concentração de pacientes nos extremos de idade, fato que poderia distorcer os resultados do estudo, já que habitualmente a incidência de RAM concentra-se nos idosos e nas crianças.

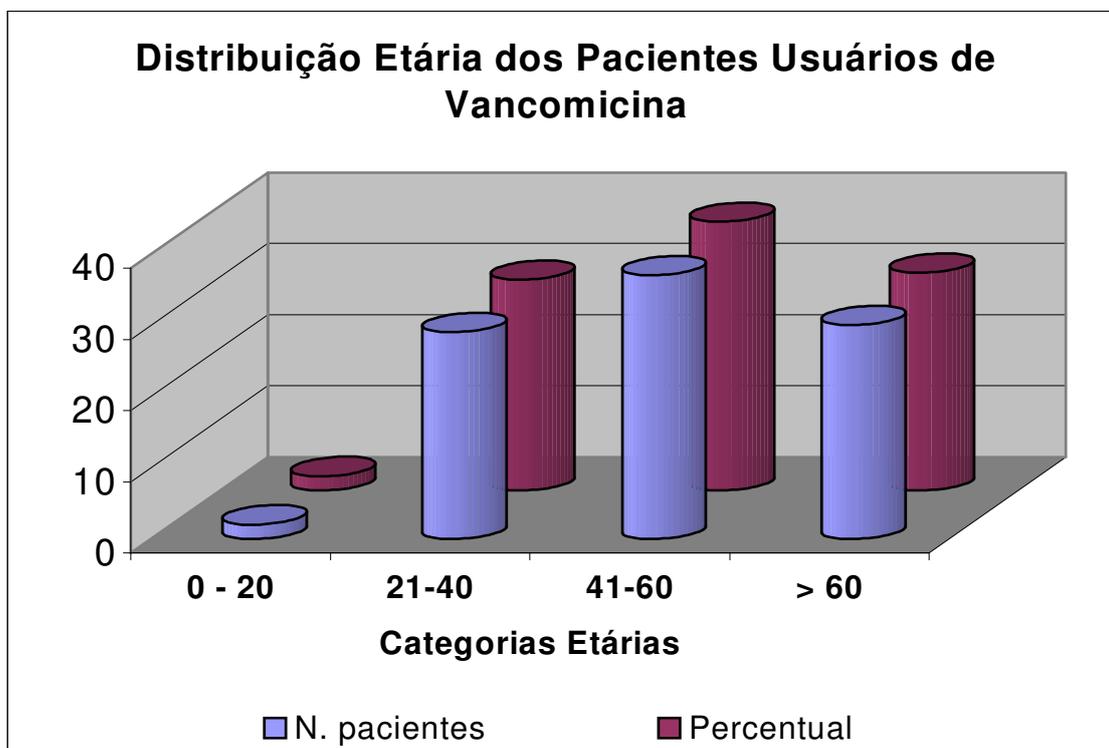


Gráfico 8 - Distribuição etária dos pacientes inclusos no estudo

4.1.4 Tempo de Tratamento e Posologia

A tabela 4 mostra os dados referentes ao tempo de tratamento mostrando que a média e a mediana estão próximas, e mostrando que os tratamentos com vancomicina seguem um padrão temporal relativamente definido não permitindo que os pacientes sejam tratados por tempos muito maiores e nem muito menores que 10 dias, excetuando-se na ocorrência de óbitos. O número de DRV total mostra que a população total do estudo tem um perfil de aproximadamente 1 DRV dia (2 g de vancomicina), entretanto há uma dispersão grande demonstrada pelo valor da mediana e pelo desvio padrão. Os valores de DRV/tempo mostram grande convergência com o valor de 1 DRV dia reforçando a idéia de seguimento de protocolo terapêutico.

TABELA 4

Tratamento e Dose de Vancomicina

Variável	Média	Desvio padrão	Mediana
Tempo de tratamento	9,66	8,50	7,00
Número total DRV	9,22	14,36	4,00
Número DRV/tempo	0,98	0,97	0,96

4.1.5 Tempo de Infusão

A tabela 5 mostra que para a população total de indivíduos o tempo de infusão só obedeceu a recomendação de infusão em tempo superior a 60 minutos em 32.65% dos pacientes, em 62.24% dos indivíduos esta recomendação foi ignorada em todos os dias de tratamento, e em 5.1 % das vezes a recomendação de infusão foi explicitamente oposta a recomendação.

TABELA 5		
Tempo de infusão da Solução de Vancomicina		
Tempo de infusão	Número de pacientes	Percentual
Maior ou igual a 60 minutos	32	32.65
Menor que 60 minutos	5	5.1
Sem Registro	61	62.24

4.1.6 Creatinina e Albumina Sérica Inicial

A tabela 6 mostra as medidas de tendência central e de dispersão dos valores de creatinina e albumina sérica inicial para a população total de indivíduos incluídos no estudo. Destes dados constata-se uma grande dispersão dos valores de creatinina sérica inicial. Analisando-se os dados de concentração sérica de albumina percebe-se que os dados convergem para o valor de 1,8 mg/dl mostrando que a maior parte dos pacientes tinha concentração de albumina sérica abaixo do valor de referência. Destaca-se também, que os dados de albumina sérica inicial estavam disponíveis em apenas 31 prontuários.

TABELA 6			
Dados Laboratoriais			
Variável	Média	Desvio padrão	Mediana
Creatinina inicial	2,03	2,28	1,05
Albumina inicial	1,87	0,60	1,80

4.1.7 Tempo de Tratamento

A tabela 7 foi desenvolvida a partir de 6 categorias de tempo total de tratamento, categorias estas múltiplas de 5 dias. Estes dados mostram que 82.7 % dos tratamentos foram menores ou iguais a 15 dias, demonstrando que poucos pacientes foram expostos a tratamentos demasiadamente longos. A análise destes dados mostra que há uma adesão a protocolos terapêuticos previamente estabelecidos quanto ao tempo de tratamento.

TABELA 7		
Tempo de tratamento categorizado		
Dias de tratamento	Número de pacientes	Percentual
1 a 5	42	42.9
6 a 10	19	19.4
11 a 15	20	20.4
16 a 20	6	6.1
21 a 25	6	6.1
maior que 26	5	5.1

O gráfico 9 mostra os dados da tabela 7 no formato de gráfico de colunas mostrando que a maioria dos tratamentos estão na categoria de 1 a 5 dias e que esta concentração inicial decai pela metade para as duas classes seguintes 6 a 10 dias e 11 a 15 dias mantendo-se na mesma intensidade e decaindo para aproximadamente um terço nas próximas 03 categorias dando à linha de tendência do gráfico uma aparência hiperbólica.

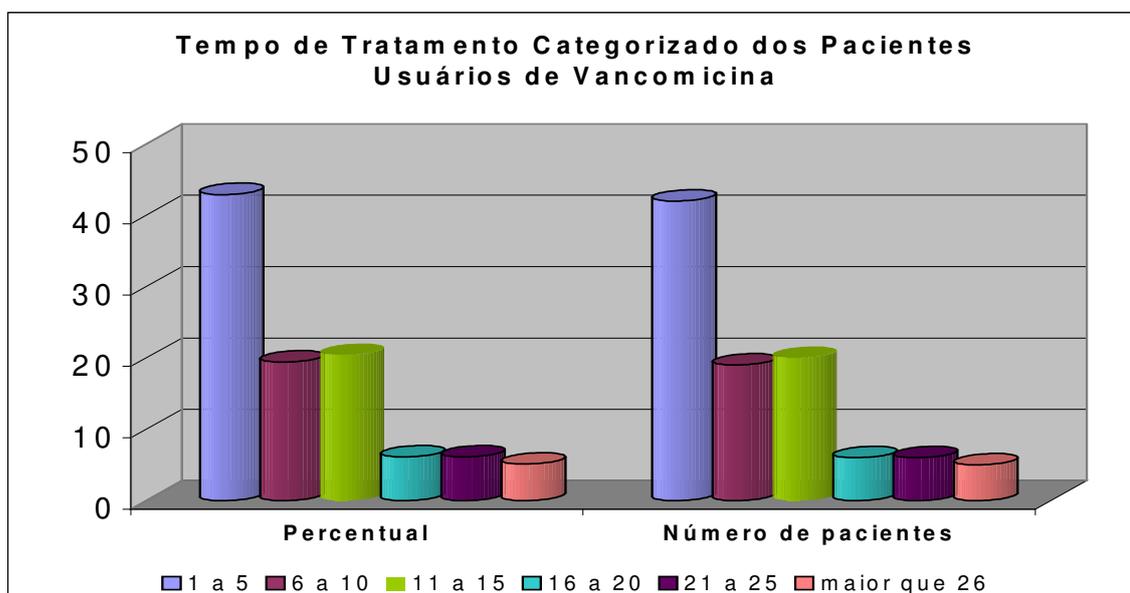


Gráfico 9- Distribuição dos pacientes inclusos pelo tempo de tratamento com vancomicina expresso em dias.

4.1.8 Número de DRV Total

O número de DRV total para o tratamento foi dividido em 7 categorias conforme a tabela 8, nesta percebe-se a concentração dos tratamentos nas categorias menores ou iguais a 10 DRV (72.10%). Por este motivo esta categoria foi subdividida em 3 subcategorias.

O gráfico 10 mostra em representação de colunas a distribuição dos tratamentos pelos diferentes números de DRV totais. Para este gráfico as categorias foram divididas em amplitudes iguais, sendo estas: 0 a 5, de 5 a 10, de 10 a 15 de 15 a 20 e maior que 20. Mostrando uma grande concentração dos tratamentos em torno de 0 a 5 DRV (60.8%).

Número de DRV Total Categorizado		
Número de DRV Total	Número de Pacientes*	Percentual
≤3	43	44.3
>3 e ≤6	17	17.5
>6 e ≤10	10	10.3
>10 e ≤ 20	16	16.5
>21 e ≤ 30	5	5.2
>30 e ≤ 40	3	3.1
>40	3	3.1

*Para este dado são considerados 97 tratamentos já que o paciente VAN136 possui informações inconclusivas em seu prontuário.

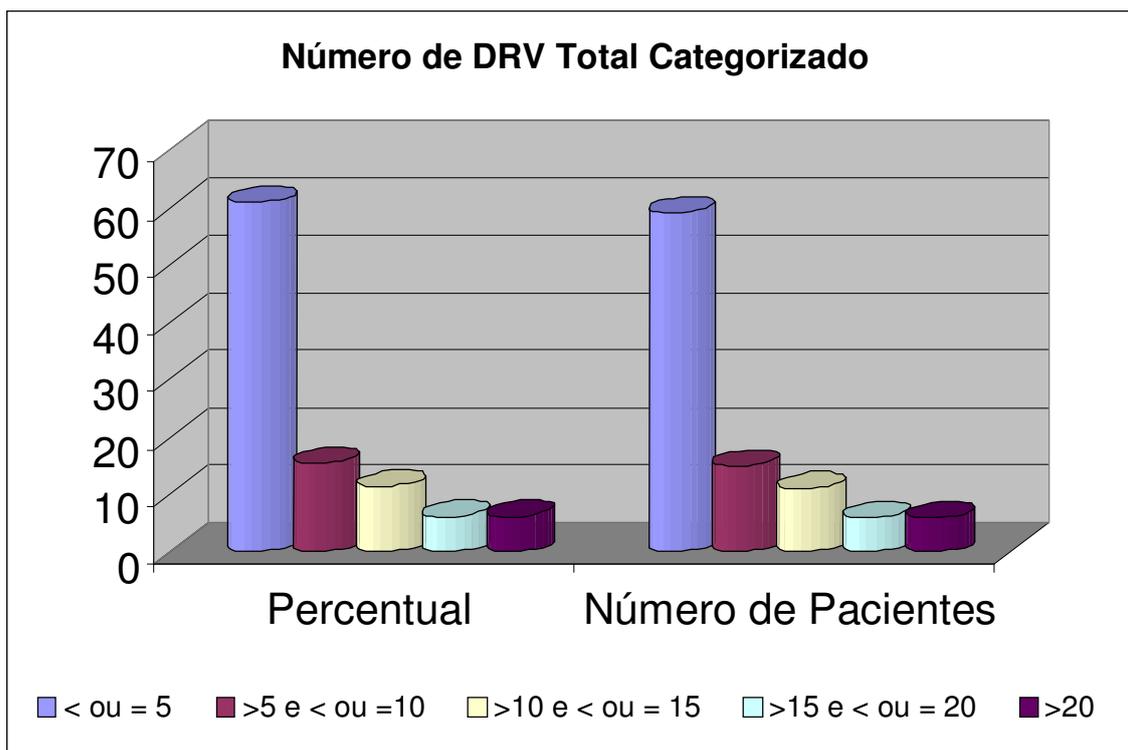


Gráfico 10- Distribuição dos pacientes inclusos pelo número de DRV total.

4.1.9 Número de DRV / Tempo

A tabela 9 estabelece 5 categorias de DRV/tempo mostrando que há uma concentração de DRV/tempo em torno de 0.9 a 1.2 (47.4%). Estes dados sugerem que a maior parte dos tratamentos obedece à recomendação de tratamento com vancomicina de 01 DRV / dia, tendo também uma quantidade representativa de tratamentos em doses menores que 1 DRV/dia.

TABELA 9		
Número DRV/Tempo Categorizado		
NDRV/Tempo	Número de pacientes	Percentual
≤ 0.3	18	18.6
> 0.3 e ≤ 0.6	22	22.7
> 0.6 e ≤ 0.9	10	10.3
> 0.9 e ≤ 1.2	46	47.4
> 1.2	1	1

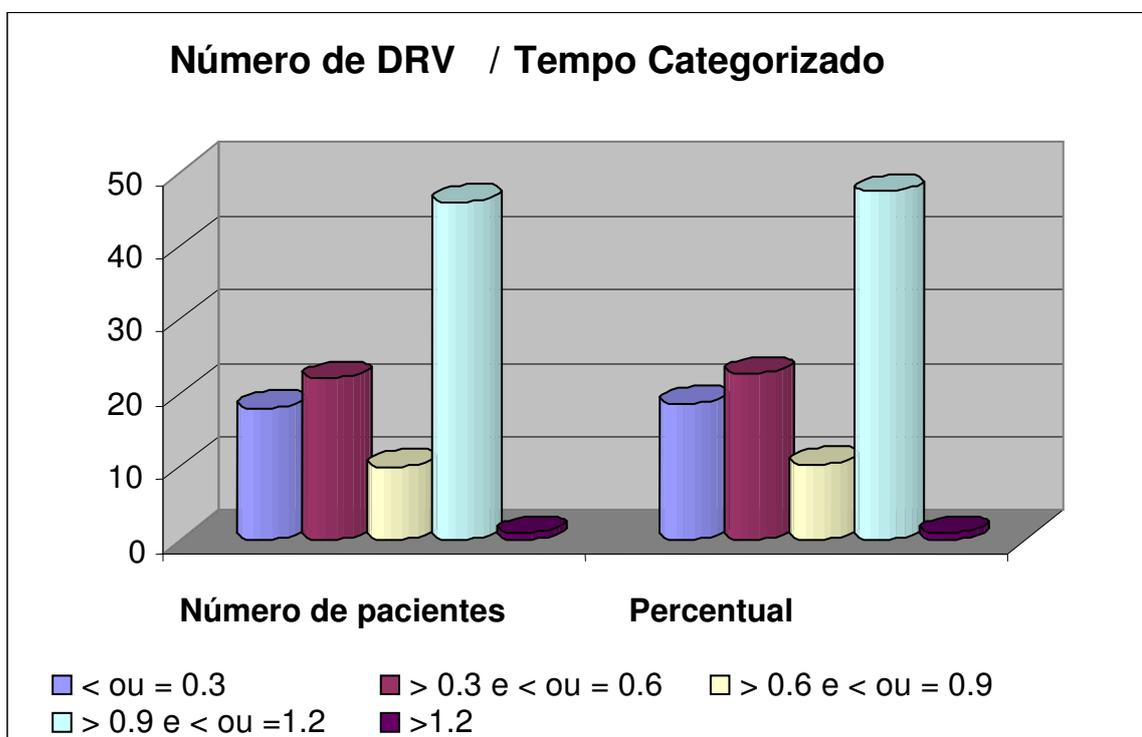


Gráfico 11- Distribuição dos pacientes inclusos pelo número de DRV/tempo total.

4.1.10 Creatinina Inicial

A tabela 10 e o gráfico 12 foram construídos pela separação dos dados de creatinina inicial em 6 categorias com amplitude de 1 mg / dl mostrando que aproximadamente 29% dos pacientes apresentavam aumento da concentração sérica de creatinina.

TABELA 10

Creatinina Inicial Categorizada

Creatinina Inicial	Número de Pacientes	Percentual
≤1	43	50.00
>1 e ≤ 2	18	20.93
>2 e ≤ 3	5	5.81
>3 e ≤ 4	11	12.79
>4 e ≤ 5	2	2.33
> 5	7	8.14

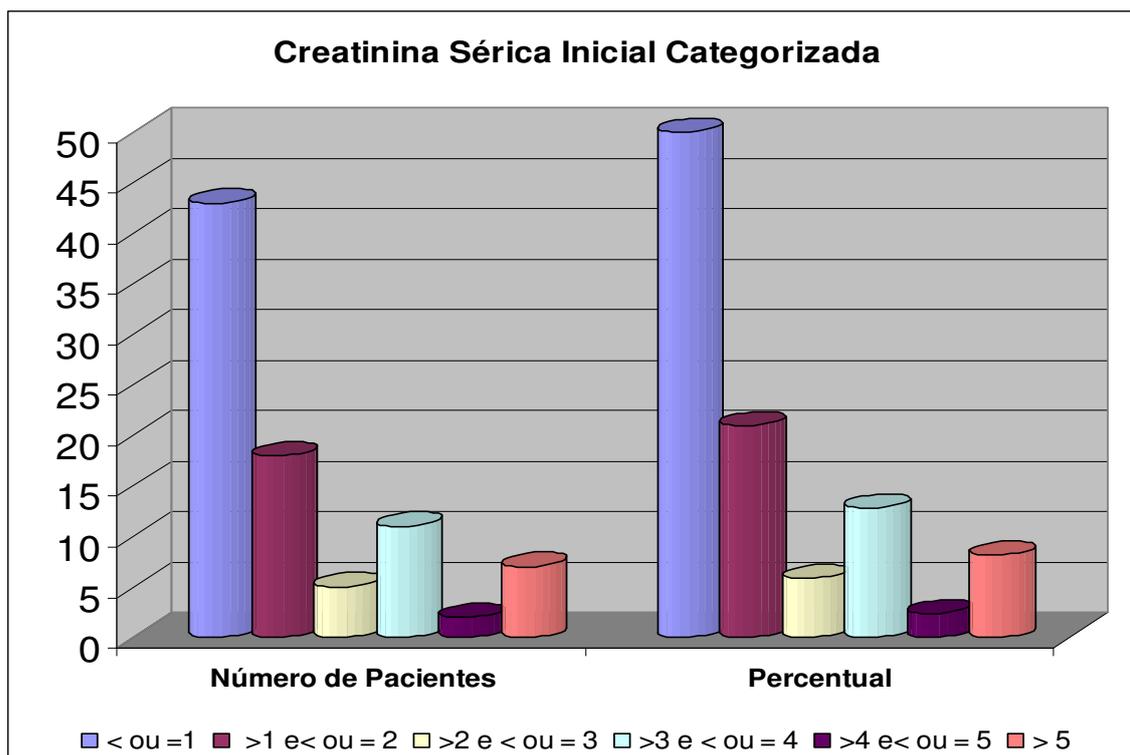


Gráfico 12- Distribuição dos valores iniciais de creatinina sérica dos pacientes incluídos, expressos em mg/dl.

4.1.11 Caracterização quanto ao Uso de Outros Medicamentos

A tabela 11 mostra o uso de outros medicamentos anti-infecciosos concomitantemente ao tratamento com vancomicina, na população total de pacientes do estudo. Este quadro mostra quantas vezes o medicamento foi utilizado concomitantemente com a vancomicina, qual a participação percentual deste medicamento no total de medicamentos concomitantes (112), quantos destes medicamentos foram utilizados com outros agentes anti-infecciosos e qual o percentual destes tratamentos com mais de um medicamento anti-infeccioso.

TABELA 11

Uso de outros Medicamentos Categorizados

Medicamento	Número de Pacientes	Percentual	Tratamentos Concomitantes	Percentual trat. concomitantes
Anfotericina B	1	0.89	1	100.0
Cefepima	32	28.57	11	34.37
Ciprofloxacino	13	11.61	5	38.46
Ertapenem	3	2.68	2	66.67
Ganciclovir	2	1.79	2	100.0
Gatifloxacino	2	1.79	2	100.0
Gentamicina	4	3.57	1	25.0
Imipenem + Cilastatina	32	28.57	13	40.63
Meropenem	4	3.57	4	100.0
Metronidazol	5	4.46	5	100.0
Piperacilina + Tazobactam	5	4.46	2	40.0
Polimixina B	2	1.79	1	50.0
Sulfametoxazol + Trimetoprima	7	6.25	6	85.71

O gráfico 13 expressa em forma de gráfico de colunas a participação unitária de cada medicamento no total de tratamentos concomitantes com a vancomicina. Este gráfico mostra que uma cefalosporina de 4^a geração (cefepima), um carbapenema de amplo espectro de ação (imipenem) e uma fluoroquinolona (ciprofloxacino) apresentam-se como os principais medicamentos utilizados concomitantemente ao tratamento com vancomicina, o que demonstra a gravidade dos pacientes submetidos a esta terapia.

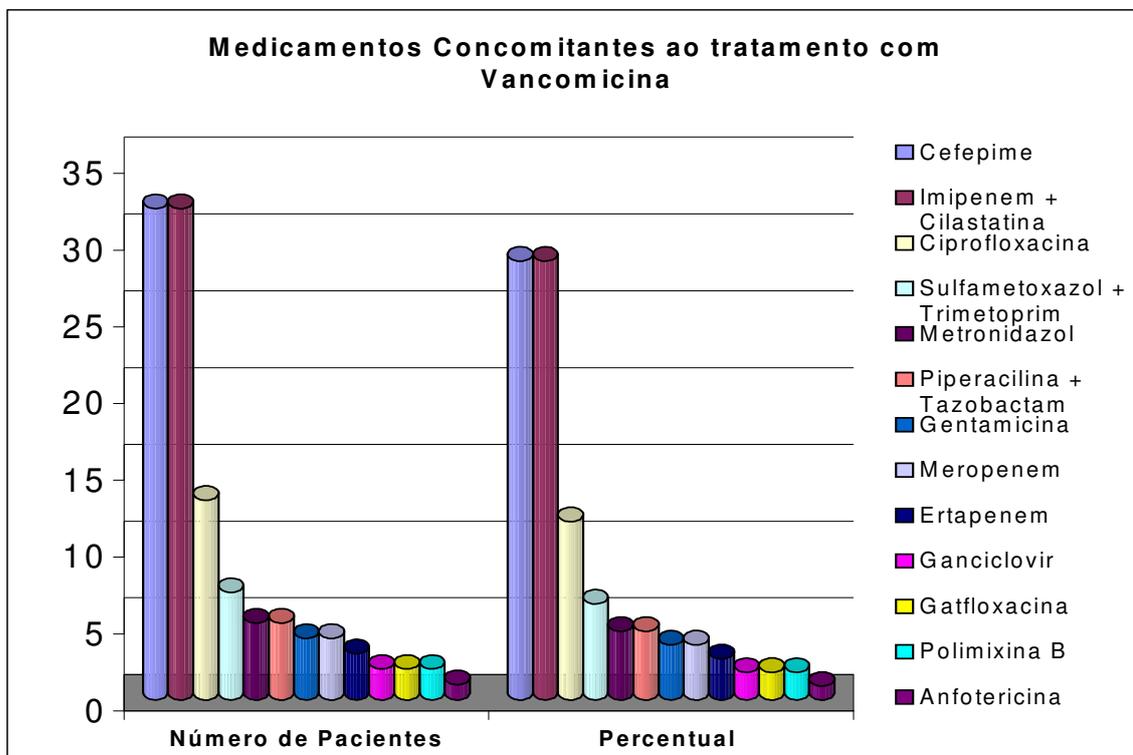


Gráfico 13- Uso de outros antimicrobianos na população total

4.1.12 Caracterização quanto a Razão para Uso de Vancomicina

A tabela 12 e o gráfico 14 mostram a razão para a utilização de vancomicina pelo número de pacientes com cada patologia seu percentual e intervalo de confiança de 95%. Neste quadro destaca-se a presença de um grande número de patologias caracterizadas por outros, fazendo com que no conjunto cheguem a 28.6% das razões para utilização. Destacam-se também a presença dos diferentes tipos de sepse, que agrupadas chegam a 23.5% das razões para utilização de vancomicina.

TABELA 12

Razão para Utilização de Vancomicina Categorizada

Razão para Uso	Número de Pacientes	Percentual	IC 95%
Choque séptico	3	3,1 %	0,6 – 8,7 %
Endocardite	4	4,1 %	1,1 – 10,1 %
Hemocultura cocos G+	11	11,2 %	5,7 – 19,2%
Infecção associada a catéter	11	11,2 %	5,7 – 19,2 %
Infecção ortopédica	3	3,1 %	0,6 – 8,7 %
Meningite bacteriana	2	2,0 %	0,2 – 7,2 %
Osteomielite	1	1,0 %	0,0 – 5,6 %
Pneumonia nosocomial	12	12,2 %	6,5 – 20,4%
Sepse	12	12,2 %	6,5 – 20,4 %
Sepse origem abdominal	4	4,1 %	1,1 – 10,1 %
Sepse origem respiratória	3	3,1 %	0,6 – 8,7 %
Sepse origem urinária	4	4,1 %	1,1 – 4,1 %
Outros	28	28,6 %	19,9 – 38,6 %

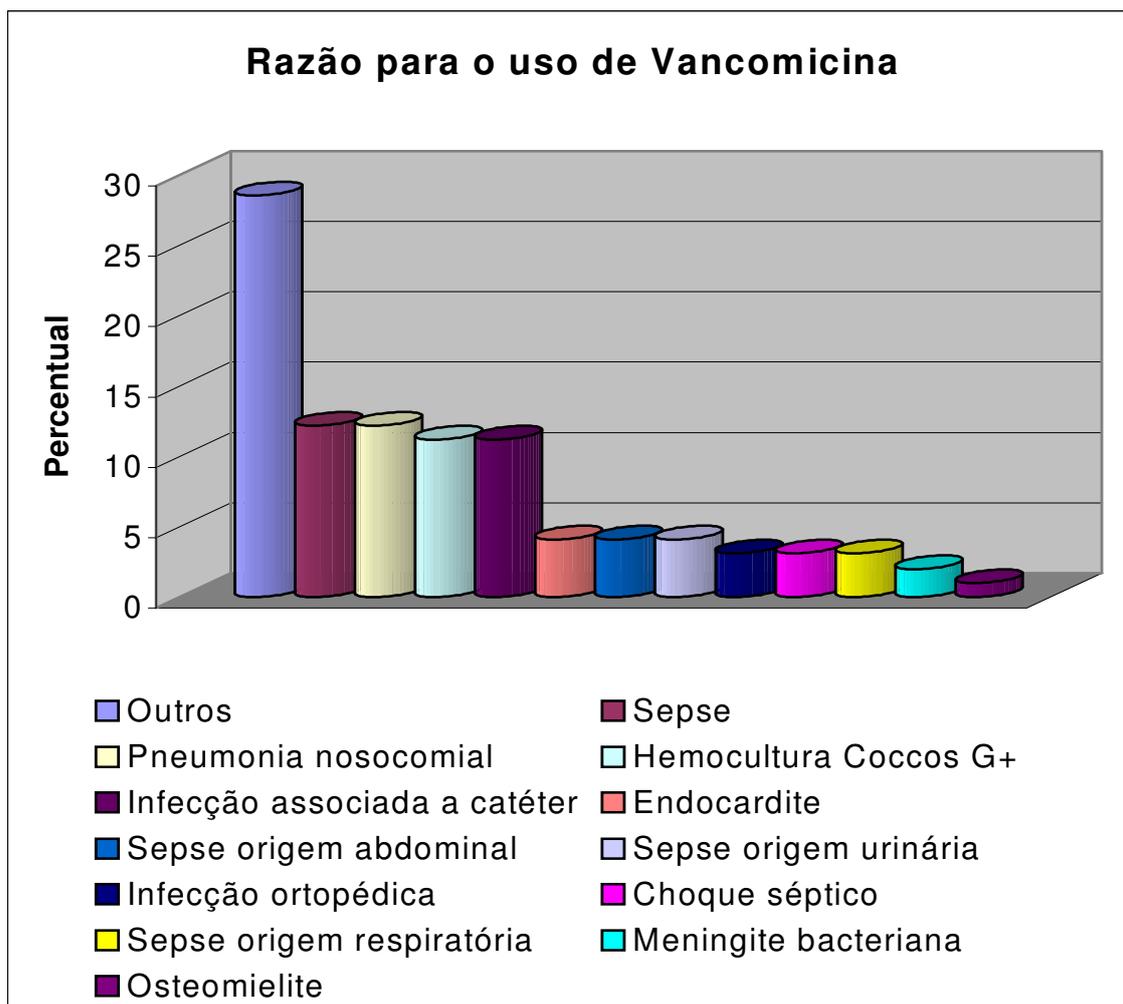


Gráfico 14- Razão para utilização de vancomicina na população total

4.2 Caracterização dos Indivíduos com RAV

Assim como a população total do estudo foi caracterizada nas tabelas de 1 a 12, a população dos pacientes que apresentaram algum tipo de reação adversa à vancomicina será caracterizada com as tabelas de 13 a 28.

A tabela 13 apresenta os dados referentes ao objetivo primário deste projeto, que é avaliar a prevalência das principais reações adversas à vancomicina. Sendo assim este quadro representa a prevalência destas reações em números absolutos, em percentual e estabelece os intervalos de confiança para α de 0.05. Os dados também mostram que a RAV com significância estatística duvidosa foi a ototoxicidade.

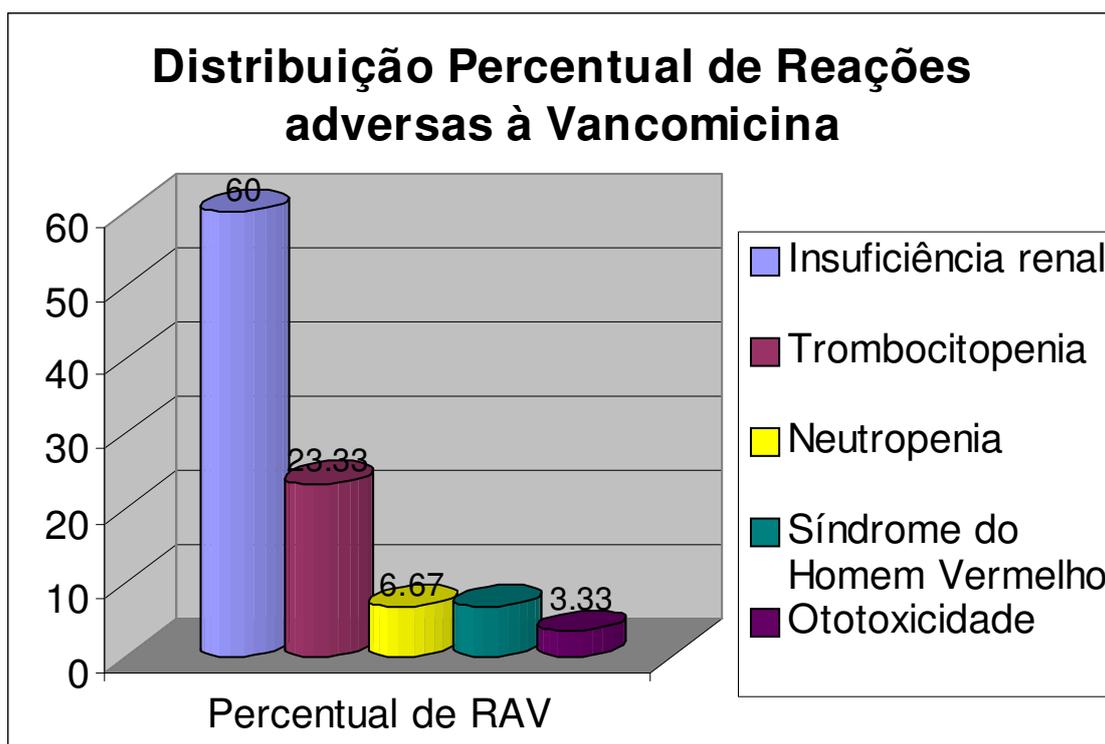


Gráfico 15- Distribuição percentual das reações adversas à vancomicina.

O gráfico 15 mostra a distribuição percentual das reações adversas à vancomicina, sendo destacada a importância da insuficiência renal (18.4%) e da trombocitopenia (7.1%).

TABELA 13

Prevalência de RAV

Categoria	Número de pacientes	Percentual	IC 95%
Total de indivíduos com RAM	27	27.6	19.0 – 37.5%
Insuficiência renal	18	18.4	11.3 – 27.5%
Neutropenia	2	2	0.2 – 7.2%
Ototoxicidade	1	1	0.0 – 5.6%
Síndrome do Homem Vermelho	2	2	0.2 – 7.2%
Trombocitopenia	7	7.1	2.9 – 14.2%

obs: alguns indivíduos apresentaram mais de um tipo de RAV

4.2.1 Caracterização quanto a Sexo e Sorologia para HIV.

A tabela 14 separa os pacientes que apresentaram RAV por sexo segundo informações colhidas nos prontuários, e por sorologia para HIV sendo considerados como positivos para HIV aqueles que tinham esta informação explicitamente expressa. Deste modo a categoria de pacientes HIV negativo, pode ser melhor definida como uma categoria não HIV positivo, já que nem todos os pacientes nesta categoria foram avaliados sorologicamente para HIV, fato este que pode mascarar a existência de pacientes com sorologia positiva para HIV entre os pacientes ditos HIV negativos. Este problema surge pela limitação do método de estudo que utilizou dados secundários para a avaliação dos indivíduos.

Quando os dados da tabela 14 são comparados aos dados da tabela 2 nota-se grande semelhança entre os valores apresentados para os pacientes com RAV e os da população total, mostrando que esta subpopulação mantém as características da população fonte.

TABELA 14

Dados populacionais categóricos para pacientes com RAV

Categoria	Número absoluto	Percentual	IC 95%
Homens	15	55.6 %	25.5 – 64.7 %
Mulheres	12	44.4 %	35.3 – 74.5 %
HIV positivo	2	7.4 %	0.9 – 24.3 %
HIV Negativo	25	92.6%	75.7 – 99.1 %

4.2.2 Idade

Do mesmo modo que o tabela 3 e o gráfico 8 mostram a caracterização etária da população total de indivíduos do estudo, as tabelas 15 e 16 e o gráfico 16 mostram a caracterização etária dos pacientes com RAV no estudo. Destacando-se a similaridade dos dados para as duas populações, excetuando-se a diferença na medida de tendência central moda, que foi maior para a população total do estudo.

TABELA 15

Caracterização etária para pacientes com RAV

Média	49.15
Desvio padrão	18.99
Mediana	47.00
Valor mínimo	18.00
Valor máximo	83.00
Moda	22.00

TABELA 16

Idade categorizada para pacientes com RAV

Idade	Número de pacientes	Percentual
0 a 20	1	3.70
21 a 40	10	37.04
41 a 60	8	29.63
> 60	8	29.63

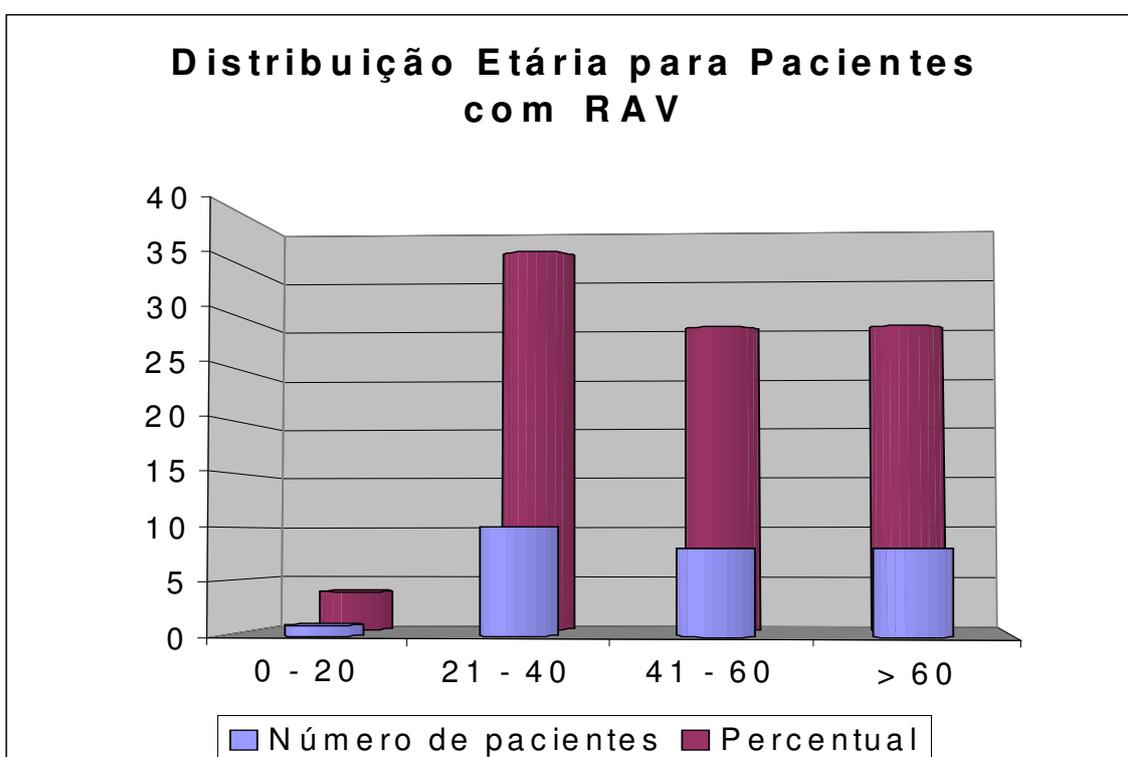


Gráfico 16- Distribuição etária dos pacientes com RAV.

4.2.3 Tempo de tratamento, tempo até RAM, número total de DRV, número de DRV até RAM e Número de DRV/tempo.

A tabela 17 apresenta os dados relativos à posologia e tempo , sendo estes referentes ao tratamento total e até a ocorrência de RAM.

Quando comparado ao dados da tabela 4 percebe-se uma diminuição do tempo de tratamento médio, mas com a mediana mantida. O Número total de DRV apresenta redução de aproximadamente 30%, assim como também houve a redução de aproximadamente 30% na média e na mediana.

TABELA 17			
Tratamento e dose de vancomicina Pacientes com RAV			
Variável	Média	Desvio padrão	Mediana
Tempo de tratamento	11.11	9.37	7,00
Tempo até RAM	5.37	5.51	3.00
Número total DRV	6.96	7.68	3.50
Número de DRV até RAM	4.26	5.55	1.50
Número DRV/tempo	0,65	0,33	0,67

4.2.4 Tempo de Tratamento

A tabela 18 foi desenvolvida a partir de 6 categorias de tempo total de tratamento, categorias estas de 5 dias. Estes dados mostram que 66.66 % dos tratamentos foram menores ou iguais a 15 dias, demonstrando que apesar de as medidas de tendência central serem parecidas para pacientes com RAV e para a população como um todo, percebe-se um aumento de pacientes com tempo de tratamento maior que 21 dias (22.22%).

TABELA 18		
Tempo de tratamento categorizado Pacientes com RAV		
Dias de tratamento	Número de pacientes	Percentual
1 a 5	11	40.74
6 a 10	4	14.81
11 a 15	3	11.11
16 a 20	3	11.11
21 a 25	4	14.81
maior que 26	2	7.41

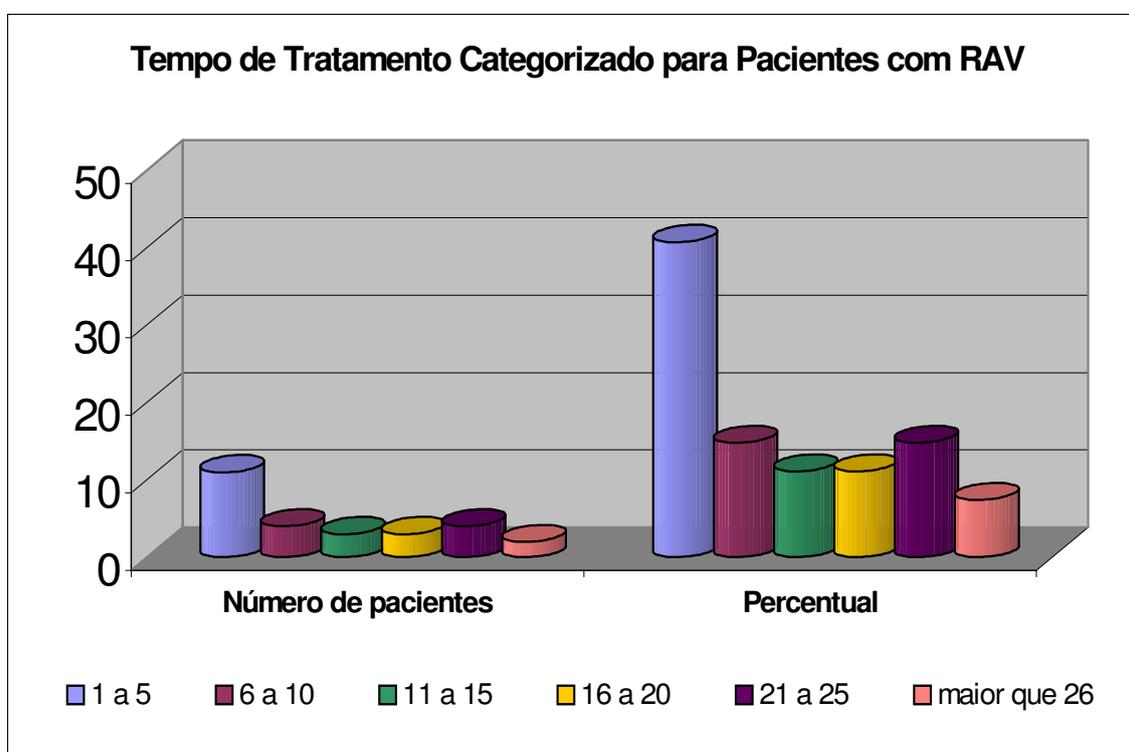


Gráfico 17 – Distribuição pelo tempo de tratamento para pacientes com RAV.

4.2.5 Tempo de Tratamento até RAV

A tabela 19 e o gráfico 18 mostram os dados referentes ao tempo de tratamento até RAV categorizados em 6 categorias com amplitude de aproximadamente 2 dias. Pela análise do gráfico e da tabela percebe-se uma concentração de pacientes nos extremos do tempo de tratamento

tendo 48.15 % dos pacientes com tempo até RAV menor ou igual 2 dias, e 22.22% dos pacientes com o tempo até RAV maior ou igual a 10 dias.

TABELA 19

Tempo de tratamento até RAV

Dias de tratamento	Número de pacientes	Percentual
≤ 2	13	48.15
>2 e ≤ 4	4	14.81
>4 e ≤ 6	1	3.70
>6 e ≤ 8	1	3.70
>8 e ≤ 10	2	7.41
>10	6	22.22

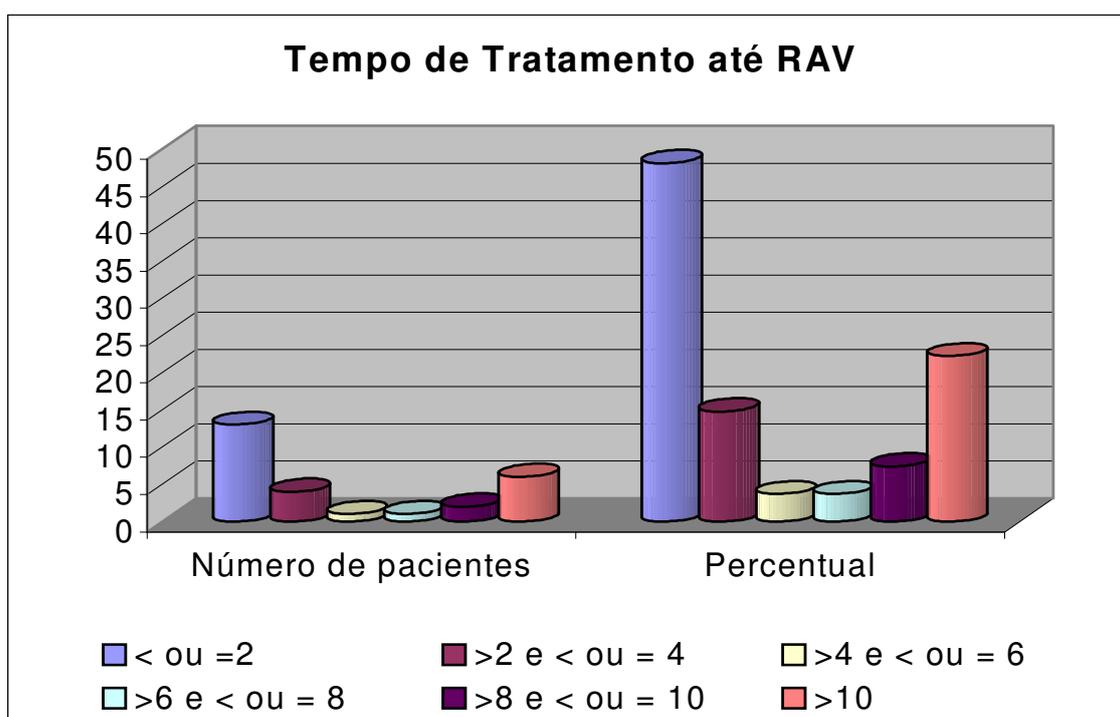


Gráfico 18 – Tempo de tratamento até a ocorrência de RAV, expresso em dias.

4.2.6 Número de DRV até RAV

A tabela 20 e o gráfico 19 apresentam de forma categorizada a distribuição do número de pacientes em cada categoria de número de DRV até RAV. Destacando-se a grande concentração de pacientes com DRV até RAV menor que 6 (77.78%).

TABELA 20

Número de DRV até RAV Categorizado

Número de DRV Total	Número de Pacientes	Percentual
≤ 3	16	59.26
>3 e ≤ 6	5	18.52
>6 e ≤ 10	1	3.70
>10 e ≤ 20	4	14.81
>20 e ≤ 30	1	3.70
>30 e ≤ 40	0	0.00
>40	0	0.00

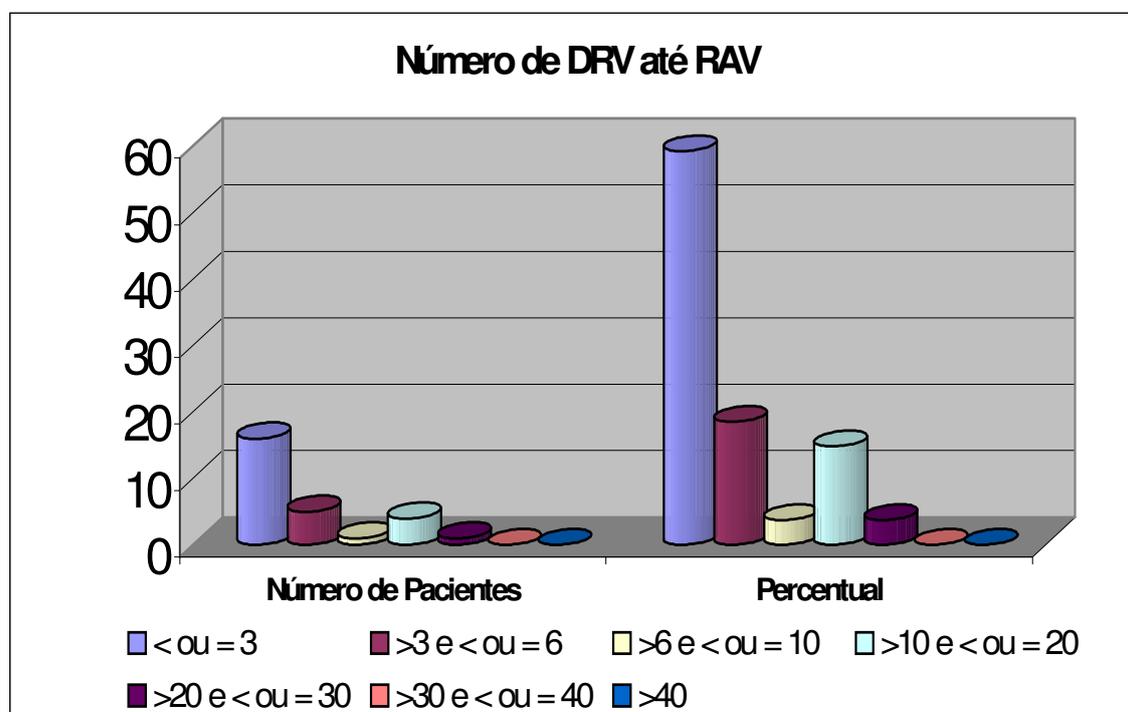


Gráfico 19 – Distribuição pelo número de DRV até a ocorrência de RAV.

4.2.7 Número de DRV Total

A tabela 21 e o gráfico 20 representam de forma categorizada, com 7 categorias, o número total de DRV que os pacientes com RAM apresentaram. O gráfico e a tabela mostram que 70.37% dos pacientes que apresentaram algum tipo de RAM receberam tratamento com no máximo 6 DRV.

TABELA 21

Número de DRV Total Categorizado para Pacientes com RAV

Número de DRV Total	Número de Pacientes	Percentual
≤ 3	12	44.44
>3 e ≤ 6	7	25.93
>6 e ≤ 10	2	7.41
>10 e ≤ 20	3	11.11
>21 e ≤ 30	3	11.11
>30 e ≤ 40	0	0.00
>40	0	0.00

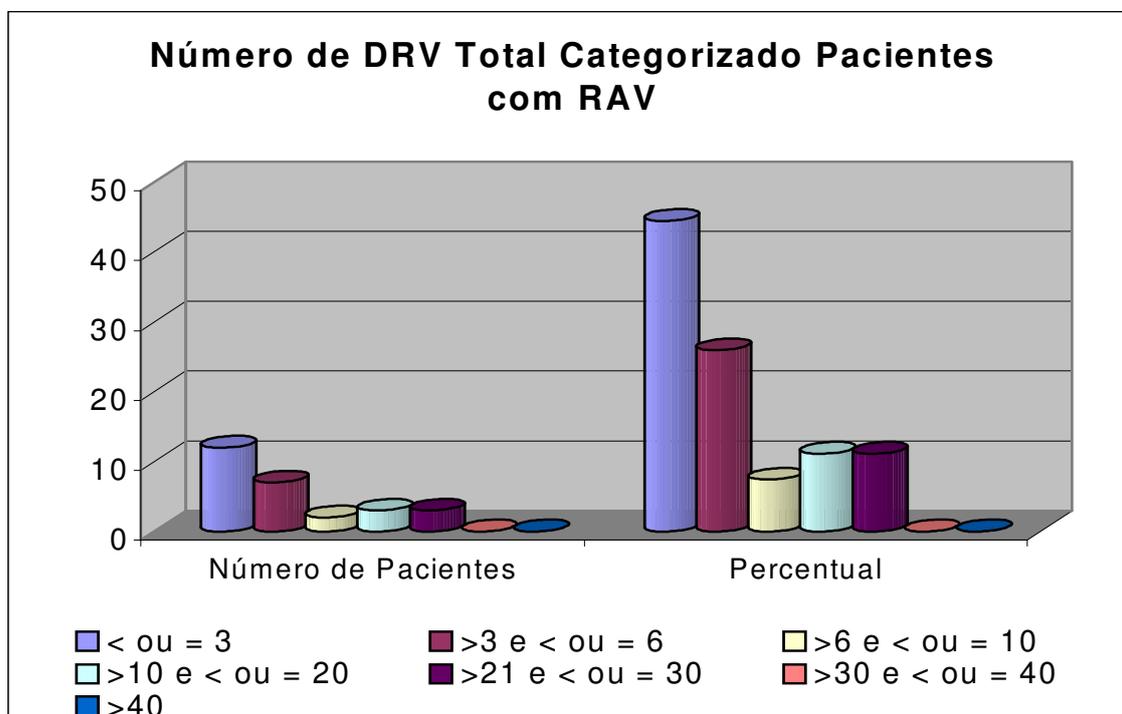


Gráfico 20 – Distribuição pelo número total de DRV para pacientes com RAV.

4.2.8 Número DRV / Tempo

A tabela 22 e o gráfico 21 mostram os dados referentes ao número de DRV/tempo em cinco categorias de amplitude 0.3 DRV / dia. O gráfico e a tabela abaixo, mostram que há uma distribuição praticamente uniforme entre as diferentes categorias menores que 1.2 DRV / dia.

TABELA 22

Número DRV/Tempo Categorizado para Pacientes com RAV		
NDRV/Tempo	Número de pacientes	Percentual
≤ 0.3	5	18.52
> 0.3 e ≤ 0.6	7	25.93
> 0.6 e ≤ 0.9	6	22.22
> 0.9 e ≤ 1.2	9	33.33
> 1.2	0	0

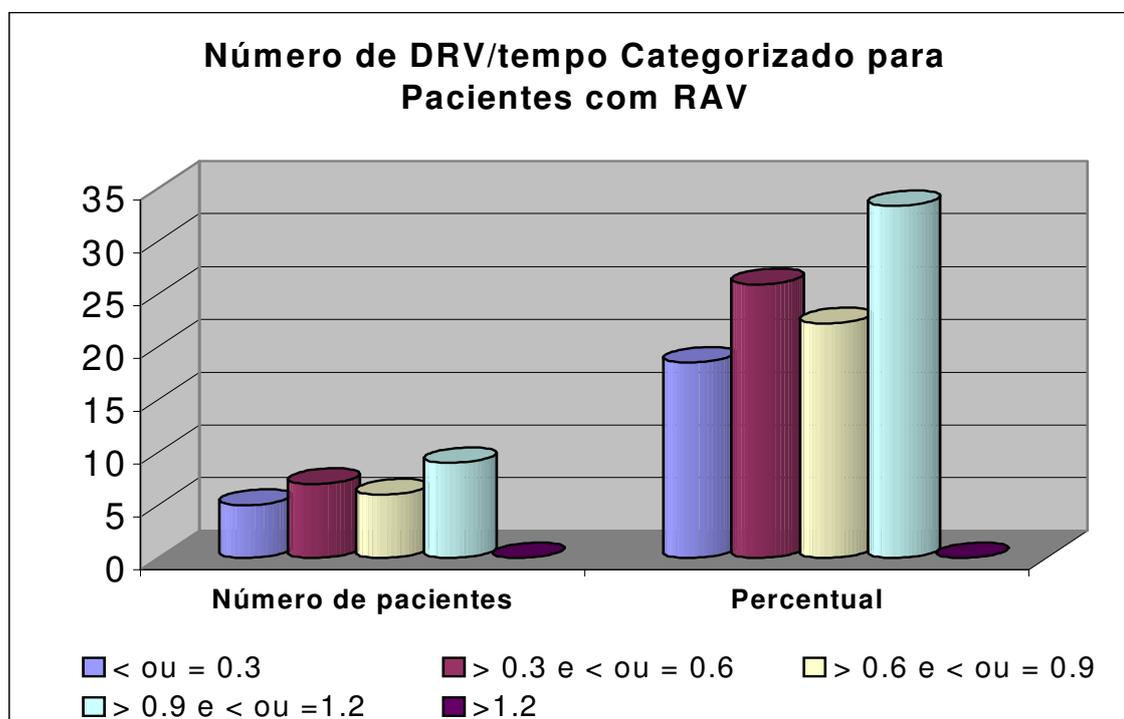


Gráfico 21 – Distribuição pelo número de DRV/ Tempo para pacientes com RAV.

4.2.9 Tempo de Infusão

O gráfico 22 apresenta os dados sobre o perfil de tempo de infusão da solução de vancomicina para pacientes com RAV e na população total. Para elaboração deste gráfico utilizou-se o menor tempo de infusão apresentados nos prontuários dos pacientes.

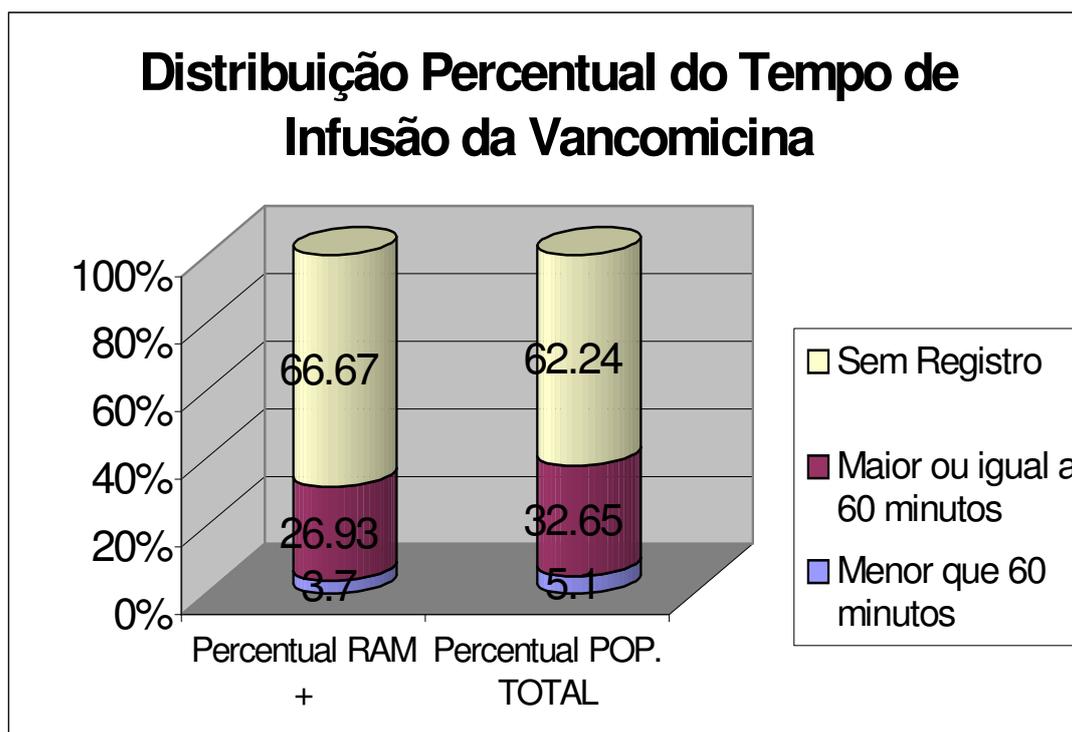


Gráfico 22 – Distribuição de pacientes pelo tempo de infusão da solução de vancomicina.

A tabela 23 mostra os dados relativos ao tempo de infusão da solução de vancomicina para pacientes com RAV.

Tempo de infusão da Solução de Vancomicina para Pacientes com RAV		
Tempo de infusão	Número de pacientes	Percentual
Maior ou igual a 60 minutos	8	26.93
Menor que 60 minutos	1	3.70
Sem Registro	18	66.67

4.2.10 Creatinina e Albumina Sérica para Pacientes com RAV

A tabela 24 mostra as medidas de tendência central e de dispersão dos valores de creatinina e albumina sérica inicial para a subpopulação de indivíduos com RAV. Destes dados constata-se uma grande dispersão dos valores de creatinina sérica inicial. Analisando-se os dados de concentração sérica de albumina percebe-se que os dados convergem para o valor de 1,9 mg/dl mostrando que a maior parte dos pacientes tinha concentração de albumina sérica abaixo do valor de referência. Destaca-se que os dados de albumina sérica inicial estavam disponíveis em apenas 7 prontuários.

TABELA 24			
Dados Laboratoriais para Pacientes com RAV			
Variável	Média	Desvio padrão	Mediana
Creatinina inicial	1.68	1.47	1,15
Albumina inicial	1,89	0,32	1,90

A tabela 25 e o gráfico 23 foram construídos pela separação dos dados de creatinina inicial em 6 categorias com amplitude de 1 mg/ dl mostrando que aproximadamente 25% dos pacientes apresentavam aumento da concentração sérica de creatinina, dado este compatível com os apresentados pela população total analisada.

TABELA 25		
Creatinina Inicial Categorizada para Pacientes com RAV		
Creatinina Inicial	Número de Pacientes	Percentual
≤ 1	9	37.5
>1 e ≤ 2	9	37.5
>2 e ≤ 3	2	8.33
>3 e ≤ 4	3	12.5
>4 e ≤ 5	0	0.0
> 5	1	4.17

Só foram considerados 24 pacientes para esta análise devido à falta de dados nos prontuários de 03 pacientes.

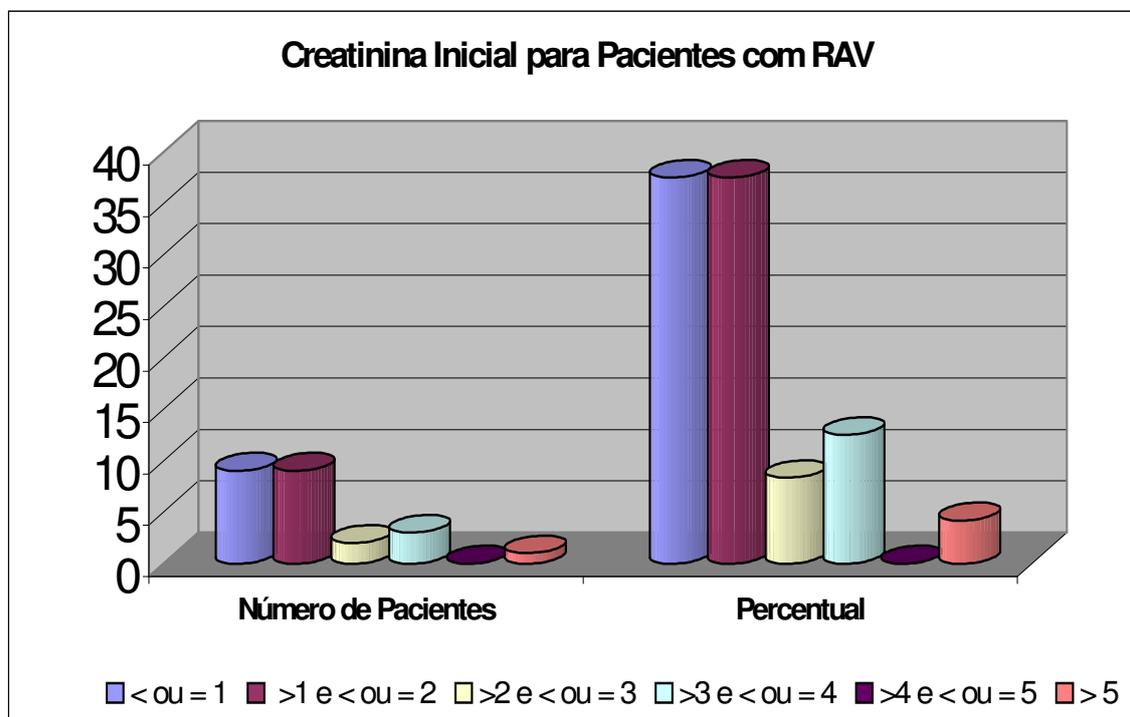


Gráfico 23- Distribuição por faixas de creatinina sérica (mg/dl) de pacientes com RAV.

4.2.11 Uso de Outros Medicamentos para Pacientes com RAV

A tabela 26 mostra o uso de outros medicamentos antiinfeciosos concomitantemente ao tratamento com vancomicina, na subpopulação de pacientes que apresentaram RAV. Este quadro mostra quantas vezes este medicamento foi utilizado concomitantemente com a vancomicina, qual a participação percentual deste medicamento no total de medicamentos concomitantes (30), quantos destes medicamentos foram utilizados com outros agentes antiinfeciosos e qual o percentual destes tratamentos com mais de um medicamento antiinfecioso.

TABELA 26

Uso de outros antibióticos para pacientes com RAV

Medicamento	Número de Pacientes	Percentual	Tratamentos Concomitantes	Percentual trat. concomitantes
Anfotericina B	1	3.33	1	100.0
Cefepima	8	26.67	4	50.00
Ciprofloxacino	2	6.66	2	100.0
Ertapenem	0	0.0	0	----
Ganciclovir	1	3.33	1	100.0
Gatifloxacino	2	6.66	2	100.0
Gentamicina	2	6.66	1	50.0
Imipenem + Cilastatina	9	30.00	5	55.55
Meropenem	1	3.33	1	100.0
Metronidazol	1	3.33	1	100.0
Piperacilina + Tazobactam	1	3.33	1	100.0
Polimixina B	1	3.33	1	100.0
Sulfametoxazol + Trimetoprima	1	3.33	1	100.00

O gráfico 24 expressa em forma de colunas a participação unitária de cada medicamento no total de tratamentos concomitantes com a vancomicina. Este gráfico mostra que uma cefalosporina de 4^a geração (cefepima), um carbapenema de amplo espectro de ação (imipenem), duas fluoroquinolonas (ciprofloxacino e gatifloxacino) e um aminoglicosídeo (gentamicina) apresentaram-se como os principais medicamentos utilizados concomitantemente ao tratamento com vancomicina.

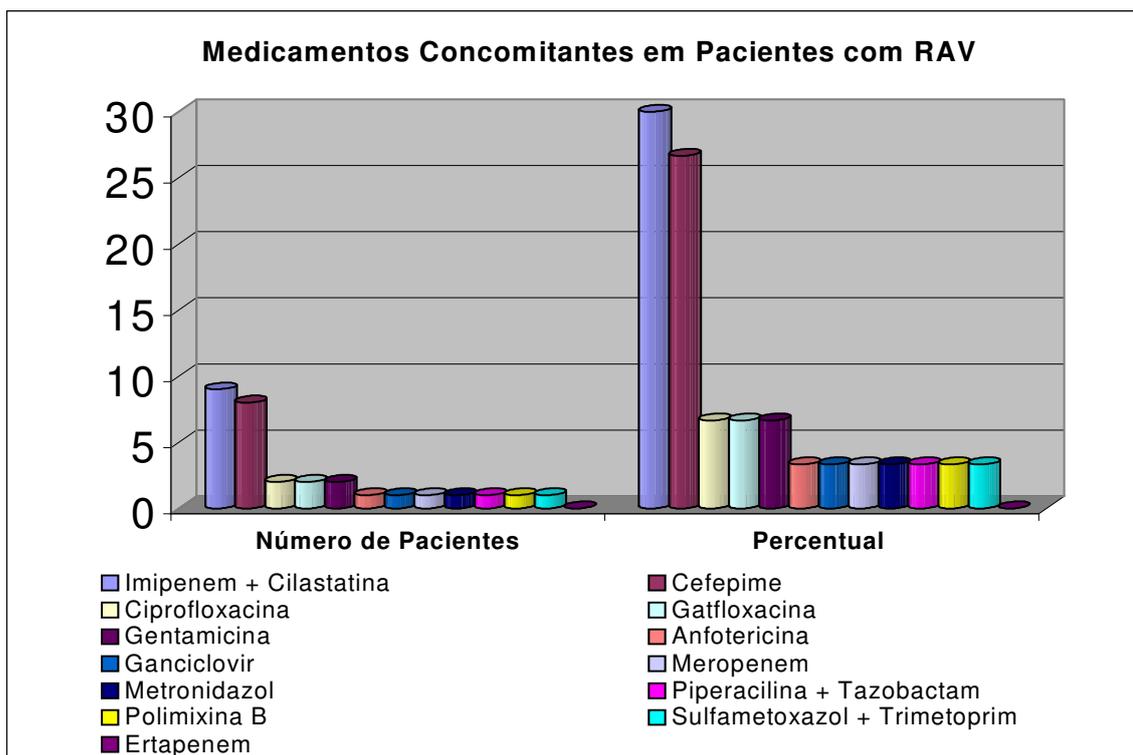


Gráfico 24- Medicamentos utilizados concomitantemente pelos pacientes com RAV.

4.2.12 Razão para Utilização de Vancomicina

A tabela 27 e o gráfico 25 mostram a razão para a utilização de vancomicina, sendo expresso por meio do número de pacientes com cada patologia seu percentual e intervalo de confiança de 95%. Neste quadro destaca-se a presença de um grande número de patologias caracterizadas por outros fazendo com que no conjunto cheguem a 37.0% das razões para utilização. Destacam-se também a presença dos diferentes tipos de sepse, que agrupadas chegam a 22.2% das razões para utilização de vancomicina em pacientes que apresentaram RAV.

TABELA 27

Razão para a utilização de vancomicina entre os pacientes com RAV.

Razão para Uso	Número de Pacientes	Percentual	IC 95%
Endocardite	2	7.4	0.9 – 24.3
Choque séptico	3	11.1	2.4 - 29.2
Hemocultura cocos G+	1	3.7	0.1 – 19.0
Infecção associada a catéter	1	3.7	0.1 – 19.0
Infecção ortopédica	1	3.7	0.1 – 19.0
Meningite bacteriana	0	0	-
Osteomielite	0	0	-
Pneumonia nosocomial	3	11.1	2.4 – 29.2
Outros	10	37.0	19.4 – 57.6
Sepse	1	3.7	0.1 – 19.0
Sepse origem abdominal	2	7.4	0.9 – 24.3
Sepse origem respiratória	1	3.7	0.1 – 19.0
Sepse origem urinária	2	7.4	0.9 – 24.3

Todas as sepses 6 pacientes, 22.2 %.

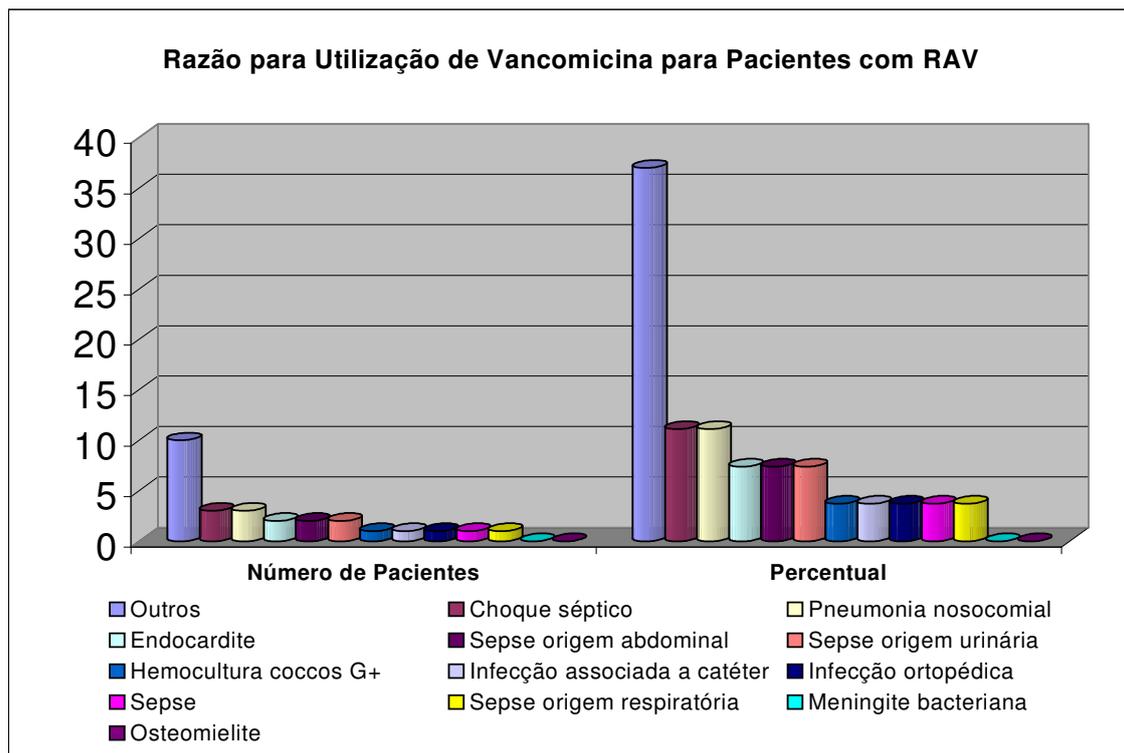


Gráfico 25- Razão para utilização de vancomicina pelos pacientes com RAV.

4.2.13 Caracterização quanto à Causalidade

Pelo método de Lasagna & col foram avaliadas como possíveis 12 RAV, como prováveis 15 RAV; pelo método de Naranjo & col foram avaliadas como possíveis 16 RAV, como prováveis 10 RAV e como definida 01 RAV. O percentual de discordância para a avaliação de RAV neste estudo foi de 40.74% das reações avaliadas. Sendo que, em 25.93% destas o método de Naranjo foi mais rigoroso que o de Lasagna e em 14.81 % o método de Lasagna foi mais rigoroso que o método de Naranjo.

TABELA 28

Causalidade das RAV pelos métodos de Lasagna e Naranjo.

Casualidade Naranjo	Causalidade Lasagna	Número de pacientes	Percentual
Possível	Possível	9	33.33
Possível	Provável	7	25.93
Provável	Possível	3	11.11
Provável	Provável	7	25.93
Definida	Provável	1	3.70

4.3 Análise de Fatores Diferentes do Uso de Vancomicina

Com o objetivo primário de verificar-se a interferência de fatores outros, que não o uso de vancomicina, na determinação da prevalência de RAV como um total e de cada uma das reações adversas associadas ao uso de vancomicina, foi feita a determinação das razões de prevalência (RP), determinação da diferença de prevalência (DP), a determinação dos intervalos de confiança (α menor ou igual a 0.05) bem como da sua significância estatística (P-valor Fisher).

Este tipo de análise também foi feita com o objetivo de investigar a existência de subpopulações mais sujeitas à ocorrência das reações adversas relacionadas ao uso de vancomicina. Sendo assim as seguintes tabelas de contingência foram propostas:

4.3.1 Uso de Outros Medicamentos Concomitantes

A tabela 29 apresenta os valores de razão de prevalência e diferença de prevalência de todas as reações adversas à vancomicina quando analisadas por meio de tabelas de contingência considerando como variável de exposição cada um dos medicamentos individualmente.

TABELA 29

Medicamento x RAV					
Medicamento	R.P.	IC	D.P.	IC	P
Anfotericina B	3.73	2.69 – 5.18	73.20	64.38 – 82.01	0.28
Cefepima	0.87	0.43 – 17.66	- 3.79	-22.35 – 14.77	0.44
Ciprofloxacino	0.52	0.14 – 1.95	- 14.03	- 35.90 – 7.85	0.24
Ertapenem	0.00	-	-28.47	-37.49 - -19.35	0.38
Ganciclovir	1.85	0.44 – 7.67	22.92	-46.95 – 92.78	0.48
Gatifloxacino	3.84	2.74 – 5.38	73.96	65.18 –82.74	0.07
Gentamicina	1.88	0.67 – 5.29	23.40	-26.40 – 73,21	0.30
Meropenem	0.87	0.16 – 5.09	-2.66	-46.05 – 40.73	0.69
Metronidazol	0.72	0.12 – 4.26	- 8.26	-44.19 - -28.27	0.58
Piperacilina + Tazobactam	0.72	0.12 – 4.26	- 7.96	- 44.19 – 28.27	0.58
Polimixina B	1.85	0.44 – 7.67	22.92	- 46.95 – 92.78	0.48
Sulfametoxazol + Trimetoprima	1.04	0.31 – 3.52	1.09	- 33.60 – 35.79	0.62

4.3.2 Sorologia para HIV

A tabela 30 apresenta os valores de razão de prevalência e diferença de prevalência de todas as reações adversas à vancomicina em conjunto e também individualmente analisadas por meio de tabelas de contingência considerando como variável de exposição a sorologia para HIV.

TABELA 30

HIV x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	0.82	0.25 – 2.65	-6.16	-44.96 – 32.64	0.53
Insuficiencia renal	Ind.	Ind.	19.57	11.46 – 27.67	0.29
Neutropenia	Ind.	Ind.	2.17	-0.81 – 5.15	0.88
Ototoxicidade	Ind.	Ind.	1.09	-1.03 – 3.21	0.94
Síndrome H. Vermelho	Ind.	Ind.	2.17	-0.81 – 5.15	0.88
Trombocitopenia	0.16	0.04 – 0.67	- 27.90	-65.90 – 10.11	0.06

4.3.3 Sexo

A tabela 31 apresenta os dados referentes a tabela de contingência (sexo), sendo considerada exposição sexo igual a feminino e não exposição sexo igual a masculino.

TABELA 31

Sexo x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	0.82	0.25 – 2.65	-6.16	-44.96 – 32.64	0.53
Insuficiencia renal	0.54	0.22 – 1.33	-10.76	-25.81 – 4.29	0.13
Neutropenia	1.08	0.07 – 16.86	0.17	-5.45 – 5.78	0.73
Ototoxicidade	0.00	Ind.	- 1.96	-5.77 – 1.84	0.52
Síndrome H. Vermelho	1.09	0.07 – 16. 86	0.17	-5.45 – 5.78	0.73
Trombocitopenia	1.45	0.34 – 6.13	2.63	-7.64 – 12.89	0.45

4.3.4 Uso Anterior

A tabela 32 apresenta os dados referentes a tabela de contingência sobre uso anterior de vancomicina, sendo considerada exposição a presença de anotações referentes ao uso prévio de vancomicina nos prontuários.

TABELA 32					
Uso Anterior x RAV					
Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	0.67	0.31 – 1.46	-12.58	-40.62 – 15.46	0.26
Insuficiência renal	0.76	0.26 – 2.28	-5.43	-29.73 – 18.87	0.44
Neutropenia	Ind.	Ind.	2.35	-0.87 – 5.58	0.75
Ototoxicidade	Ind.	Ind.	1.18	-1.12 – 3.47	0.87
Síndrome H. Vermelho	0.15	0.01 – 2.30	-6.52	-21.18 – 8.15	0.25
Trombocitopenia	0.92	0.12 – 7.02	-0.63	-16.11 – 14.84	0.64

4.3.5 Tempo de Infusão

A tabela 33 apresenta a análise univariada, onde é considerada como variável de exposição a presença de dados em prontuário sobre a velocidade de infusão da solução de vancomicina menor que 60 minutos. Complementando esta análise a tabela 34 apresenta o mesmo tipo de análise considerando como variável de exposição a presença de dados em prontuário com velocidade de infusão menor que 60 minutos. Esta abordagem foi necessária pois muitos prontuários não apresentavam registro quanto ao tempo de de infusão da solução de vancomicina.

TABELA 33

Tempo de Infusão Menor que 60 min. x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	0.72	0.12 – 4.26	- 7.96	-44.19 – 28.27	0.58
Insuficiencia renal	0.00	Ind.	-19.35	-27.39 – 11.33	0.35
Neutropenia	0.00	Ind.	-2.15	-5.10 – 0.80	0.90
Ototoxicidade	0.00	Ind.	-1.08	-5.17 – 1.02	0.95
Síndrome H. Vermelho	0.00	Ind.	-2.15	-5.10 – 0.80	0.90
Trombocitopenia	3.10	0.46 – 21.07	13.55	-21.87 – 48.96	0.32

TABELA 34

Tempo de Infusão Maior ou igual a 60 min. x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	0.87	0.43 – 1.77	-3.79	-22.35 – 14.77	0.36
Insuficiencia renal	1.03	0.43 – 2.50	0.57	-15.85 – 16.98	0.57
Neutropenia	0.00	Ind.	-3.03	-7.17 – 1.11	0.45
Ototoxicidade	Ind.	Ind.	3.13	-2.90 – 9.15	0.33
Síndrome H. Vermelho	0.00	Ind.	-3.03	-7.17 – 1.11	0.45
Trombocitopenia	0.83	0.17 – 4.02	-1.33	-11.87 – 9.21	0.59

4.3.6 Razão para Utilização

Com o objetivo de avaliar-se a influência da patologia de base do paciente na prevalência das reações adversas à vancomicina, totais e individualmente, foram feitas várias tabelas de contingência considerando como variável de exposição a patologia de base avaliada. Estas análises são apresentadas nas tabelas de 35 a 45.

TABELA 35

Choque séptico x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	3.96	2.80 – 5.60	74.74	66.00 – 83.47	0.02
Insuficiência renal	3.96	1.58 – 9.90	49.83	(-4.05) – 103.70	0.09
Neutropenia	0.00	indefinido	-2.11	(-4.99) – 0.78	0.94
Ototoxicidade	##	indefinido	33.33	(-20.01) – 86.68	0.03
Síndrome H. Vermelho	0.00	indefinido	-2.11	(-4.99) – 0.78	0.94
Trombocitopenia	5.28	0.89 – 31.23	27.02	(-26.55) – 80.59	0.20

TABELA 36

Endocardite x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	1.88	0.67 – 5.30	23.40	-26.40 – 73.21	0.30
Insuficiência renal	2.94	1.00 – 8.62	33.98	-16.61 – 82.56	0.15
Neutropenia	0.00	indefinido	-2.13	-5.04 – 0.79	0.92
Ototoxicidade	0.00	indefinido	-1.06	-3.14 – 1.01	0.96
Síndrome H. Vermelho	0.00	indefinido	-2.13	-5.04 – 0.79	0.92
Trombocitopenia	0.00	indefinido	-7.45	-22.75 - (-2.14)	0.74

TABELA 37

Hemocultura Cocos Gram + x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	0.30	0.05 – 2.03	-20.79	(-40.32) – (-1.27)	0.13
Insuficiência renal	0.00	indefinido	-20.69	(-29.20) – (-12.18)	0.09
Neutropenia	0.00	indefinido	-2.30	(-5.45) – 0.85	0.79
Ototoxicidade	0.00	indefinido	-1.15	(-3.39) – 1.09	0.89
Síndrome H. Vermelho	0.00	indefinido	-2.30	(-5.45) – 0.85	0.79
Trombocitopenia	1.32	0.17 – 9.96	2.19	(-15.61) – 20.00	0.58

TABELA 38

Infecção Associada a Catéter x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	0.30	0.05 – 2.03	-20.79	-40.32 – (-1.27)	0.13
Insuficiência renal	0.47	0.07 – 3.16	-10.45	-29.37 – 8.47	0.36
Neutropenia	0.00	indefinido	-2.30	-5.45 – 0.85	0.79
Ototoxicidade	0.00	indefinido	- 1.15	-3.39 – 1.09	0.89
Síndrome H. Vermelho	0.00	indefinido	-2.30	-5.45 – 0.85	0.79
Trombocitopenia	0.00	indefinido	-8.05	(-13.76) – (-2.33)	0.42

TABELA 39

Infecção Ortopédica x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	1.22	0.24 – 6.24	5.96	(-48.13) – 60.06	0.62
Insuficiência renal	0.00	indefinido	- 18.95	(-26.83) – (-11.07)	0.54
Neutropenia	31.67	2.54 – 394.50	32.28	(-21.10) – 85.66	0.06
Ototoxicidade	0.00	Indefinido	-1.05	(-3.10) – 1.00	0.97
Síndrome H. Vermelho	31.67	2.54 – 394.50	32.28	(-21.10) – 85.66	0.06
Trombocitopenia	0.00	indefinido	-7.37	(-12.62) - (-2.11)	0.80

TABELA 40

Outros x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	1.47	0.77 – 2.81	11.43	(-8.96) – 31.82	0.18
Insuficiência renal	1.59	0.69 – 3.69	9.29	(-8.88) – 27.45	0.21
Neutropenia	2.50	0.16 – 38.60	2.14	(-5.27) – 9.56	0.49
Ototoxicidade	0.00	indefinido	1.43	(-4.21) – 1.35	0.71
Síndrome H. Vermelho	0.00	indefinido	-2.86	(-6.76) – 1.05	0.51
Trombocitopenia	1.88	0.45 – 7.85	5.00	(-7.68) – 17.68	0.32

TABELA 41

Pneumonia Nosocomial x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	0.90	0.32 – 2.53	(-2.91)	(-29.18) – 23.36	0.57
Insuficiencia renal	0.90	0.23 – 3.42	(-1.94)	(-24.57) – 20.70	0.62
Neutropenia	0.00	indefinido	(-2.33)	(-5.51) – 0.86	0.77
Ototoxicidade	0.00	indefinido	(-1.16)	(-3.43) – 1.10	0.88
Síndrome H. Vermelho	7.17	0.48 – 107.20	7.17	(-8.63) – 22.97	0.23
Trombocitopenia	0.00	indefinido	(-8.14)	(-13.92) – (-2.36)	0.39

TABELA 42

Sepsis x RAM

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	0.28	0.04 – 1.85	(-21.90)	(-40.30) – (-3.50)	0.10
Insuficiencia renal	0.42	0.06 – 2.89	-11.43	(-29.19) – 6.33	0.31
Neutropenia	0.00	indefinido	-2.33	(-5.51) – (0.86)	0.77
Ototoxicidade	0.00	indefinido	-1.16	(-3.43) – 1.10	0.88
Síndrome H. Vermelho	0.00	indefinido	-2.33	(-5.51) – (0.86)	0.77
Trombocitopenia	0.00	indefinido	-8.14	(-13.92) – (-2.36)	0.39

TABELA 43

Sepse Origem Abdominal x RAM

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	1.88	0.67 – 5.30	23.40	(-26.40) – 73.21	0.30
Insuficiência renal	1.38	0.24 – 7.96	6.91	(-36.23) – 50 .06	0.56
Neutropenia	0.00	indefinido	-2.13	(-5.04) – 0.79	0.92
Ototoxicidade	0.00	indefinido	-1.06	(-3.14) – 1.01	0.96
Síndrome H. Vermelho	0.00	indefinido	-2.13	(-5.04) – 0.79	0.92
Trombocitopenia	3.92	0.61 – 25.30	18.62	(-24.11) – 61.34	0.26

TABELA 44

Sepse Origem Respiratória x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	1.22	0.24 – 6.24	5.96	(-48.13) – 60.06	0.62
Insuficiência renal	0.00	indefinido	-18.95	(-26.83) – (-11.07)	0.54
Neutropenia	0.00	indefinido	-2.11	(-4.99) – 0.78	0.94
Ototoxicidade	0.00	indefinido	-1.05	(-3.10) – 1.00	0.97
Síndrome H. Vermelho	0.00	indefinido	-2.11	(-5.00) - 0.78	0.94
Trombocitopenia	5.28	0.89 – 31.23	27.02	(-26.55) – 80.59	0.20

TABELA 45

Sepse Origem Urinária x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAM totais	1.88	0.67 – 5.30	23.40	(-26.40) – 73.21	0.30
Insuficiência renal	2.94	1.00 – 8.62	32.98	(-16.61) – 82.56	0.15
Neutropenia	0.00	indefinido	-2.13	(-5.04) – 0.79	0.92
Ototoxicidade	0.00	indefinido	-1.06	(-3.14) – 1.01	0.96
Síndrome H. Vermelho	0.00	indefinido	-2.13	(-5.04) – 0.79	0.92
Trombocitopenia	0.00	indefinido	-7.45	(-12.75) – (-2.14)	0.74

4.4 Análise Estratificada para Medicamentos Concomitantes

Com o objetivo de verificar-se a influência do uso de medicamentos concomitantes à vancomicina na prevalência das RAV totais em determinados estratos da população do estudo (Sexo e Sorologia para HIV) foram elaboradas tabelas de contingência estratificadas (tabelas de 46 a 58) . Nestas tabelas a variável de exposição é o uso de medicamento concomitante à vancomicina e a variável de desfecho a presença de RAV totais.

TABELA 46

Análise Estratificada Anfotericina B x RAV Total

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	3.53	2.30 – 5.42	71.70	59.57 – 83.83	0.30
FEMININO	##	##	##	##	##
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	3.76	2.69 – 5.26	73.40	64.47 – 82.34	0.27

TABELA 47

Análise Estratificada Cefepima x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	0.77	0.31 – 1.90	-7.35	(-32.00) – 17.29	0.40
FEMININO	0.87	0.28 – 2.73	- 3.39	(-30.68) – 23.89	0.56
HIV +	0.00	indefinido	-40.00	(-82.94) – 2.94	0.67
HIV -	0.88	0.43 – 1.79	-3.57	(-22.27) – 15.12	0.45

TABELA 48

Análise Estratificada Ciprofloxacino x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	0.53	0.08 – 3.35	-14.58	(-47.16) – (-17.99)	0.42
FEMININO	0.52	0.08 – 3.42	-13.21	(-42.60) – (16.17)	0.42
HIV +	5.00	0.87 – 28.86	80.00	44.94 – 125.06	0.33
HIV -	0.28	0.04 – 1.86	-21.79	(-40.28) – (-3.30)	0.10

TABELA 49

Análise Estratificada Ertapenem x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	##	##	##	##	##
FEMININO	0.00	indefinido	- 27.27	(-40.43) – (-14.11)	0.40
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	0.00	indefinido	28.09	(-37.43) – (-18.75)	0.38

TABELA 50

Análise Estratificada Ganciclovir x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	3.57	2.29 – 5.57	72.00	59.55 – 84.45	0.29
FEMININO	0.00	indefinido	-26.09	(-38.78) – (-13.40)	0.74
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	1.86	0.45 – 7.74	23.12	(-46.76) – 93.00	0.47

TABELA 51

Análise Estratificada Gatifloxacino x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	3.57	2.29 – 5.57	72.00	59.55 – 84.45	0.29
FEMININO	4.18	2.50 – 7.00	76.09	63.76 – 88.41	0.26
HIV +	5.00	0.87 – 28.86	80.00	44.94 – 115.06	0.33
HIV -	3.76	2.69 – 5.26	73.40	64.47 – 82.34	0.27

TABELA 52

Análise Estratificada Gentamicina x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	##	##	##	##	##
FEMININO	2.15	0.70 – 6.59	26.74	(-23.86) – 77.34	0.27
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	1.90	0.67 – 5.35	23.63	(-26.20) – 73.46	0.30

TABELA 53

Análise Estratificada Imipenem x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	0.84	0.34 – 2.09	-4.93	(-39.43) – 20.56	0.48
FEMININO	1.31	0.47 – 3.62	7.24	(-21.62) – 36.10	0.43
HIV +	2.00	0.22 – 17.39	25.00	(-56.26) – 106.26	0.60
HIV -	0.97	0.47 – 1.99	-0.75	(-20.08) – 18.58	0.57

TABELA 54

Análise Estratificada Meropenem x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	1.73	0.41 – 7.40	21.15	(-49.23) – 91.54	0.51
FEMININO	0.00	indefinido	-26.67	(-39.59) – (-13.75)	0.55
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	0.91	0.16 – 5.13	-2.47	-45.89 – 40.94	0.70

TABELA 55

Análise Estratificada Metronidazol x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	0.00	indefinido	-30.77	(-43.31) – (-18.22)	0.49
FEMININO	1.33	0.25 – 7.15	8.33	(-46.52) – (63.19)	0.60
HIV +	0.00	indefinido	-40.00	(-82.94) – 2.94	0.67
HIV -	0.91	0.16 – 5.13	-2.47	(-45.89) – 40.94	0.70

TABELA 56

Análise Estratificada Piperacilina + Tazobactam x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	0.00	indefinido	-31.37	(-44.11) – (-18.64)	0.34
FEMININO	2.05	0.47 – 8.97	25.56	(-44.87) – (95.98)	0.45
HIV +	0.00	indefinido	-40.00	(-82.94) – 2.94	0.67
HIV -	0.91	0.16 – 5.13	-2.47	(-45.89) – 40.94	0.70

TABELA 57

Análise Estratificada Polimixina B x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	3.53	2.30 – 5.42	71.70	59.57 – 83.83	0.30
FEMININO	0.00	indefinido	-26.09	(-38.78) – (-13.40)	0.74
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	1.86	0.45 – 7.74	23.12	(-46.76) – 53.00	0.47

TABELA 58

Análise Estratificada Sulfametoxazol +Tnp x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	##	##	##	##	##
FEMININO	1.14	0.32 – 4.14	3.57	(-32.49) – 39.63	0.58
HIV +	0.00	indefinido	-40.00	(-82.94) – 2.94	0.67
HIV -	1.24	0.38 – 4.03	6.37	(-32.46) – 45.20	0.53

4.5 Análise Estratificada das Razões para Utilização de Vancomicina.

Com o objetivo de verificar-se a influência da razão para utilização vancomicina na prevalência das RAV totais em determinados estratos da população do estudo (sexo, sorologia para HIV e uso anterior) foram elaboradas tabelas de contingência estratificadas (tabela 59 a 69) . Nestas

tabelas a variável de exposição é a patologia responsável pelo uso da vancomicina e a variável de desfecho a presença de RAV totais.

TABELA 59

Análise Estratificada Choque Séptico x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	3.71	2.37 – 5.81	73.08	61.02 – 85.13	0.08
FEMININO	4.18	2.50 – 7.00	76.09	63.76 – 88.41	0.25
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	4.00	2.81 – 5.70	75.00	66.15 – 83.85	0.02
Uso anterior +	##	##	##	##	##
Uso anterior -	4.25	2.90 – 6.23	75.00	67.45 – 85.49	0.02

TABELA 60

Análise Estratificada Endocardite x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	0.00	indefinido	30.19	(-42.55) – (-17.83)	0.70
FEMININO	2.93	1.11 – 7.72	43.94	(-10.82) – 98.70	0.16
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	1.90	0.67 – 5.35	23.63	(-26.20) – 73.46	0.30
Uso anterior +	##	##	##	##	##
Uso anterior -	2.00	0.70 – 5.70	25.00	(-24.87) – 74.87	0.28

TABELA 61

Análise Estratificada Hemocultura Coccus Gram + x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	0.00	indefinido	- 32.65	(-45.78) – (-19.52)	0.16
FEMININO	0.62	0.10 – 3.99	-10.16	(-42.92) – (22.60)	0.51
HIV +	5.00	0.87 – 28.86	80.00	44.94 – 115.06	0.33
HIV -	0.00	indefinido	-30.59	(-40.38) – (-20.79)	0.03
Uso anterior +	##	##	##	##	##
Uso anterior -	0.32	0.05 – 2.13	-19.48	(-39.24) – 0.28	0.16

TABELA 62

Análise Estratificada Infecção Associada a Catéter x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	0.45	0.07 – 2.88	-17.63	(-46.78) – 11.52	0.32
FEMININO	0.00	indefinido	-27.91	(-41.31) – (-14.50)	0.29
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	0.31	0.05 – 2.04	-20.67	(-40.27) – (-1.07)	0.14
Uso anterior +	0.00	indefinido	-55.56	(-88.02) – (-23.09)	0.10
Uso anterior -	0.53	0.08 – 3.34	-12.87	(-40.55) – 14.80	0.41

TABELA 63

Análise Estratificada Infecção Ortopédica x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	2.43	0.97 – 6.07	39.22	(-15.52) – 93.95	0.21
FEMININO	0.00	indefinido	-26.09	(-38.78) – (-13.40)	0.74
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	1.90	0.67 – 5.35	23.63	(-26.20) – 73.46	0.30
Uso anterior +	##	##	##	##	##
Uso anterior -	2.00	0.70 – 5.70	25.00	(-24.87) – 74.87	0.28

TABELA 64

Análise Estratificada Outros x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	1.42	0.62 – 3.26	11.18	(-16.36) – 38.73	0.31
FEMININO	1.18	0.42 – 3.28	4.33	(-23.49) – 32.15	0.51
HIV +	1.00	0.10 – 9.61	0.00	(-75.44) – 75.44	0.80
HIV -	1.33	0.68 – 2.62	8.33	(-12.21) – 28.88	0.28
Uso anterior +	2.22	0.64 – 7.68	36.67	(-23.77) – 97.10	0.31
Uso anterior -	1.20	0.58 – 2.50	5.04	(-15.29) – 25.37	0.40

TABELA 65

Análise Estratificada Pneumonia Nosocomial x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	1.14	0.34 – 3.99	4.17	(-35.68) – 44.02	0.58
FEMININO	0.62	0.10 – 3.99	-10.16	(-42.92) – 22.60	0.51
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	0.90	0.32 – 2.55	-2.71	(-29.03) – 23.61	0.57
Uso anterior +	2.22	0.64 – 7.68	36.67	(-23.77) – 97.10	0.31
Uso anterior -	0.40	0.06 – 2.62	-16.74	(-39.52) – 6.05	0.26

TABELA 66

Análise Estratificada Sepse x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	0.45	0.07 – 2.88	-17.63	(-46.78) – 11.15	0.32
FEMININO	0.00	indefinido	-25.57	(-42.23) – (-14.91)	0.21
HIV +	0.00	indefinido	-50.00	(-99.00) – (-1.00)	0.40
HIV -	0.34	0.05 – 2.25	-19.41	(-40.38) – 1.55	0.18
Uso anterior +	0.00	indefinido	-41.67	(-69.56) – (-13.77)	0.61
Uso anterior -	0.32	0.05 – 2.13	-19.48	(-39.24) – 0.28	0.16

TABELA 67

Análise Estratificada Sepse de Origem Abdominal x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	##	##	##	##	##
FEMININO	2.15	0.70 – 6.59	26.74	(-23.86) – 77.34	0.27
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	1.90	0.67 – 5.35	23.63	(-26.20) – 73.46	0.30
Uso anterior +	##	##	##	##	##
Uso anterior -	2.00	0.70 – 5.70	25.00	(-24.87) – 74.87	0.28

TABELA 68

Análise Estratificada Sepse de Origem Respiratória x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	1.73	0.41 – 7.39	21.15	(-49.23) – 91.54	0.51
FEMININO	0.00	indefinido	-26.09	(-38.78) – (-13.40)	0.74
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	1.23	0.24 – 6.29	6.16	(-47.95) – 60.27	0.62
Uso anterior +	##	##	##	##	##
Uso anterior -	1.29	0.25 – 6.64	7.45	(-46.70) – 61.60	0.60

TABELA 69

Análise Estratificada Sepse de Origem Urinária x RAV Totais

ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	1.13	0.22 – 5.94	3.92	(-50.87) – 58.71	0.66
FEMININO	4.18	2.50 – 7.00	76.09	63.76 – 88.41	0.25
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	1.90	0.67 – 5.35	23.63	(-26.20) – 73.46	0.30
Uso anterior +	3.00	1.35 – 6.68	66.67	40.00 – 93.34	0.38
Uso anterior -	1.29	0.25 – 6.64	7.45	(-46.70) – 61.60	0.60

4.6 Ponderação pelo Número Total de DRV de Vancomicina.

Com objetivo de se estabelecer uma ponderação quanto ao uso da vancomicina, já que os pacientes inclusos no estudo foram expostos à vancomicina de forma diferente, foram feitas as tabelas de contingência ponderando-se a variável de exposição pelo número total de DRV. Os resultados destas análises foram apresentados nas tabelas de 70 a 79. As análises foram feitas a partir da seleção das tabelas de contingência previamente apresentadas, sendo selecionadas as com maior significado estatísticos e epidemiológicos.

TABELA 70

Análise Ponderada Nº DRV Total para Anfotericina B x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAV totais	3.44	3.04 – 3.88	70.92	67.38 – 74.45	0.004

TABELA 71

Análise Ponderada Nº DRV Total para Gatifloxacino x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAV totais	3.47	3.07 – 3.92	71.17	67.63 – 74.70	0.0006

TABELA 72

Análise Ponderada Nº DRV Total para Choque Séptico x RAV

Reação	R.P	IC	DP	IC	P
RAV totais	3.50	3.09 – 3.96	71.45	67.92 – 74.98	0.0001
Insuficiencia renal	5.92	4.35 – 8.06	73.32	51.49 – 95.16	0.000001
Trombocitopenia	1.36	0.21 – 8.75	3.14	(-18.63) – 24.91	0.54

TABELA 73

Análise Ponderada Nº DRV Total para Infecção Ortopédica x RAV					
Reação	R.P	IC	DP	IC	P
Neutropenia	47.68	19.56 – 116.20	43.51	29.32 – 57.70	0.000000
Síndrome do Homem Vermelho	43.70	18.54 – 103.03	43.43	29.24 – 57.62	0.000000

TABELA 74

Análise Ponderada Nº DRV Total para Sepse Urinária x RAV					
Reação	R.P	IC	DP	IC	P
Insuficiencia renal	2.92	1.43 – 5.93	29.57	(-1.39) – 60.63	0.06

TABELA 75

Análise Estratificada Ponderada Nº DRV Total para Anfotericina B x RAV					
ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	3.26	2.77 – 3.83	69.34	64.36 – 74.28	0.06
FEMININO	##	##	##	##	##
HIV +	##	##	##	##	##
HIV -	3.63	3.19 – 4.13	72.46	68.91 – 76.02	0.004

TABELA 76

Análise Estratificada Ponderada Nº DRV Total para Ganciclovir x RAV					
ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	3.26	2.77 – 3.83	69.34	64.39 – 74.29	0.006
FEMININO	0.00	Indefinido	-28.47	(-33.68) – (-23.26)	0.02

TABELA 77

Análise Estratificada Ponderada Nº DRV Total para Gatifloxacino x RAV					
ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	3.26	2.77 – 3.83	69.34	64.39 – 74.29	0.06
FEMININO	3.73	3.09 – 4.50	73.22	68.19 – 78.25	0.10

TABELA 78

Análise Estratificada Ponderada Nº DRV Total para Polimixina B x RAV					
ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	3.26	2.77 – 3.83	69.34	64.36 – 74.28	0.06
FEMININO	##	##	##	##	##

TABELA 79

Análise Bivariada Estratificada Ponderada Nº DRV Total para Choque Séptico x RAV					
ESTRATO	R.P	IC	DP	IC	P
MASCULINO	3.35	2.84 – 3.95	70.13	65.19 – 75.07	0.00002
FEMININO	3.69	3.06 – 4.45	72.91	67.87 – 77.94	0.27

5. Discussão

O presente estudo de utilização de medicamento teve por objetivo traçar um perfil de utilização da vancomicina focado em suas principais reações adversas. Desta forma, foram analisados vários fatores que pela revisão bibliográfica apresentaram-se como possíveis moduladores da ocorrência destas reações adversas de forma genérica, ou especificamente à vancomicina. Apesar de se ter como objeto de estudo um medicamento com aproximadamente 50 anos de utilização, e sobre o qual vários trabalhos focados em suas reações adversas foram publicados, este estudo soma-se a um grande esforço por parte dos órgãos reguladores sanitários e do meio acadêmico no sentido de implementar-se uma cultura de uso racional de medicamentos. Entre os estudos prévios, podem ser citados o de Farber & col. (Farber,1983) que na década de 80 publicaram um grande estudo

retrospectivo com 98 pacientes tratados com vancomicina entre os anos de 1974 e 1981. Na década de 90 Rybak & col. (Rybak, 1990) publicaram um estudo prospectivo com o foco principal de avaliar o potencial nefrotóxico da vancomicina associada ou não ao tratamento com aminoglicosídeos. Mais recentemente em 2004 Hing & col. (Hing, 2004) publicam um estudo retrospectivo de utilização de vancomicina em uma população de 96 pacientes pediátricos no período de um ano. Este estudo focou-se na avaliação das condições de utilização e na ocorrência de reações adversas à vancomicina. Em 2005 Finch & col. publicaram (Finch, 2005) um artigo de revisão sobre a eficácia e a segurança do uso de glicopeptídeos. Estes estudos demonstram que nas últimas três décadas manteve-se a preocupação com o uso da vancomicina, e de modo geral, que a prevalência destas reações adversas permanecem elevadas havendo variações entre o perfil de prevalência de cada reação adversa separadamente, sendo estes explicados por diferenças nas populações estudadas e na metodologia aplicada em cada estudo.

Assim como o estudo de Hing & col. (Hing, 2004) este trabalho teve sua execução dificultada pela pouca importância dada pelos profissionais ligados diretamente à assistência aos pacientes, em registrar os fatos associados à administração de medicamentos nos prontuários. Esta ausência de dados prejudicou intensamente a coleta de informações, e inviabilizou algumas análises, podendo citar como exemplo o registro da massa corporal dos pacientes. Esta falta de registro das informações foi responsável pela exclusão de 29 pacientes da população inicial de 131 registros, representado assim 23.7% dos prontuários consultados. Esta falta de registros pode ser atribuída a diversos fatores entre eles o excesso de atribuições dos profissionais, o desconhecimento da importância destas informações, a falta de treinamento periódico, entre outros. Neste contexto, sugere-se que apesar da necessidade de maior aporte financeiro, o desenho de um estudo prospectivo mais completo surge como uma possibilidade para diminuir o efeito da má qualidade da fonte secundária de informação.

As metodologias para detecção das reações adversas à vancomicina foram as mais conservadoras encontradas na literatura, evitando-se ao máximo a inclusão de casos falso positivos. Entretanto não pode-se excluir

totalmente a participação destes casos falso positivos, por se trabalhar com uma população real de paciente graves, com suas múltiplas patologias de base, e seus múltiplos tratamentos. As ferramentas utilizadas para a avaliação da causalidade apesar da ampla utilização, possuem limitações quando aplicadas em populações de pacientes graves, e quando não podemos utilizar dados técnicos como concentração sérica de fármacos. Por este motivo novas metodologias de avaliação de causalidade de reações adversas estão sendo desenvolvidas, como exemplo podemos citar a metodologia DoTS (Aronson, 2003). Esta metodologia estabelece a causalidade pela análise dos fatores dose, tempo e susceptibilidade, sendo estes fatores estudados para cada fármaco especificamente, tornando esta metodologia útil para a avaliação de reações adversas a medicamentos que são comercializados a algum tempo.

Inicialmente este estudo preocupou-se em caracterizar a população de pacientes analisados sendo escolhidas algumas características específicas , sendo estas:

- Sexo

A população inicialmente selecionada para estudo tem a distribuição praticamente igualitária entre Homens (52%) e mulheres (48%). Na sub-população de pacientes que apresentaram algum tipo de reação adversa à vancomicina os homens apresentam um aumento da sua participação chegando a (55.6%) da sub-população contra (44.4%) da sub-população. Este aumento da participação dos homens na sub-população que apresenta RAM aparentemente encontra-se em desacordo com a literatura existente e que apresenta as mulheres como população com maior risco para a ocorrência de reações adversas a medicamentos.

- Sorologia para HIV

Na população de pacientes inclusos havia a ocorrência de 6 pacientes (6.1%) com sorologia positiva para HIV declarada em seus prontuários. Já os pacientes sem sorologia positiva declarada para HIV representavam 92 pacientes (93.9%). Na sub-população que apresentou reação adversa 2

pacientes (7.4%) apresentaram sorologia positiva para HIV, contra 25 pacientes (92.6%) sem sorologia positiva declarada para HIV. A análise destes dados mostram que aparentemente os percentuais de pacientes com HIV estão distribuídos de forma homogênea nas duas populações, o que iria de encontro com a hipótese que os pacientes HIV positivos seriam mais propensos à ocorrência de reações adversas à vancomicina (Vidal, 1992). Este fato pode ser explicado primeiramente pela não testagem para HIV de todos os pacientes do estudo, e também pela baixa frequência de reações adversas mediadas por histamina, supostamente de frequência aumentada em pacientes HIV positivos, na população estudada, representadas apenas pela síndrome do homem vermelho acometendo 2% dos pacientes tratados.

- Idade

Quando comparadas as medidas de tendência central referentes a idade na população total e na sub-população com reação adversa à vancomicina, percebe-se que estas são bastante concordantes com média de 50.60 anos para a população total e de 49.15 anos na sub-população com RAV, já a mediana aumenta a diferença para 51.50 anos contra 47.00 anos. Quando são analisadas as distribuições etárias categorizadas para as duas populações, percebe-se que na população total há uma baixa concentração de pacientes na faixa etária de 0-20 anos. Na faixa de 21-40 anos há um aumento da concentração de pacientes para um nível semelhante ao da faixa > 60 anos. Percebe-se que a maior concentração de pacientes encontra-se na faixa etária de 41- 60 anos. Na sub-população com RAV os pacientes encontram-se pouco concentrados na faixa etária de 0-20 anos, pelo ponto de corte (18 anos) e pelas características de atendimento do hospital, isto é, ser um hospital geral sem que haja no mesmo um serviço de pediatria, sendo os pacientes pediátricos atendidos em outra unidade hospitalar instalada próxima ao HUCFF/UFRJ, mas mantendo um constante intercâmbio com a mesma, quer seja para pareceres ou para procedimentos cirúrgicos. Na faixa de 21-40 anos há a maior concentração de pacientes (37 %), já nas faixas etárias de 41-60, e > 60 anos a concentração de pacientes mantém-se igual a 29.63 %. Estes dados mostram que há um leve deslocamento para uma faixa etária menor nos pacientes com RAV,

contrariando a expectativa de um grande deslocamento da prevalência de reações adversas à vancomicina nas populações com maior idade.

- Creatinina sérica inicial

Como a creatinina sérica é um marcador da capacidade renal, sua concentração sérica inicial serve como um fator para avaliar o estado de preservação da função renal dos pacientes estudados. Só não foi possível avaliar o clearance de creatinina (Cockcroft, 1976) devido a falta de registro da massa corporal dos paciente inclusos no estudo.

Quando comparadas as médias das duas populações percebe-se que a média de creatinina sérica da população total (2.03 mg/dl) foi maior que a da sub-população com a RAV (1.68 mg/dl), mas a análise das medianas mostra que estas tornam-se mais próximas sendo de 1.05 mg/dl para a população total e de 1.15 mg/dl na sub-população com RAV, mostrando que a média da população total sofre grande influência dos extremos de concentração sérica de creatinina. Quando se analisa os dados categorizados percebe-se que na população total 50 % dos pacientes encontram-se na faixa de creatinina ≤ 1 mg/ dl , já na sub-população com RAV esta concentração cai para 37.5 % dos pacientes. Entretanto a faixa de > 1 e ≤ 2 mg/dl tem a concentração de pacientes aumentadas de 20.93% da população total para 37.5% na sub-população com RAV, considerando-se que a faixa normal de creatinina sérica é menor que 1.5 mg/dl, percebe-se que os pacientes que apresentaram algum tipo de reação adversas à vancomicina já apresentavam algum tipo alteração da concentração sérica de creatinina ao iniciarem o tratamento (Noback, 1990; Vance-Bryan, 1994).

- Albumina sérica

A análise do valor sérico inicial de albumina foi prejudicada pela ausência de dados nos prontuários, não havendo dados suficientes para a traçar um perfil, restringindo-se a análise apenas a média e a mediana, sendo estas coincidentes para as duas populações em torno do valor de 1.9 mg / dl , valor este que é menor do que a faixa normal de albumina sérica que seria ≥ 2

mg/dl.(Noback, 1991) Pode este decréscimo da concentração inicial da albumina sérica estar relacionado com as patologias de base dos pacientes inclusos no estudo (Paepe, 2002).

- Tempo de tratamento total

O tempo total de tratamento foi avaliado com o intuito de verificar se uma maior exposição ao medicamento estaria relacionada com uma maior prevalência de reações adversas à vancomicina. Pela análise dos tempos médios de tratamento percebe-se que a sub-população com RAV observou-se um tempo de tratamento médio de 11.11 dias contra um tempo de tratamento médio de 9.66 , destacando-se que ambas as populações a mediana foi de 7 dias de tratamento. Quando a análise foi feita pelo tempo de tratamento categorizado observa-se que na faixa de 1 – 5 dias de tratamento as duas populações apresentam percentual de pacientes bastante próximos e que em 6 a 15 dias, o grupo da população total apresentou uma concentração maior de pacientes do que a sub-população com RAV, entretanto nas categorias acima de 16 dias há um aumento na concentração de pacientes da sub-população com RAV. Estes dados confirmam os dados da literatura que indicam uma maior ocorrência de reações adversas com o aumento dos dias de tratamento (Farber, 1983).

- Tempo até reação adversa à vancomicina

Os pacientes que apresentaram RAV foram analisados quanto ao tempo até a ocorrência da RAV tendo como média 5.37 dias de tratamento e mediana igual a 3.00 dias. Tendo 40.74 % das reações ocorrido até o quinto dia de tratamento. Estes dados mostram que a média e a mediana até RAV são menores que o tempo de tratamento médio para estes pacientes. Sendo assim, pode se supor que o paciente apresentou a RAV e esta foi tratada sintomaticamente e o tratamento com vancomicina continuou sendo efetuado, ou que a reação ocorreu e não foi diagnosticada como tal ou não foi associada ao uso de vancomicina e o tratamento continuou sendo realizado.

- Número de Doses Referenciais de Vancomicina

Como os tratamentos podem variar em relação ao número de doses em um determinado tempo, o número de DRV totais do tratamento serve como um estimador da quantidade de fármaco a qual o paciente foi exposto. Sendo assim, fez-se a análise das médias para as duas populações mostrando que a população total do estudo apresentou uma média de 9.22 DRV contra 6.96 DRV no subgrupo que apresentou RAV. A análise das medianas confirmou o maior número de DRV totais para a população total do estudo 4.00 contra 3.50 da sub-população com RAV. Ressalta-se que a dispersão dos dados foi muito maior na população total do que na sub-população com RAV. Estes dados possivelmente refletem a opção por diminuir-se a dose de vancomicina assim que o paciente começa apresentar a RAV. Podendo também refletir a suspensão do tratamento com a vancomicina em função da RAV, reforçando a importância das reações adversas à vancomicina como ocorrências idiossincrásicas graves.

- Número de Doses Referenciais de Vancomicina até RAV.

A análise do número de DRV até RAV mostra que a média (4.26) e a mediana (1.50) são menores que a média (6.96) e a mediana (3.50) do número de DRV total nos tratamentos onde ocorreram reações adversas à vancomicina. Este dado reforça a negativa à hipótese de suspensão do tratamento com vancomicina e promoção da sua substituição por outro glicopeptídeo quando há uma reação adversa à vancomicina.

- Número de DRV / Tempo

A análise pelo número de doses diárias definidas dividida pelo tempo foi feita com o objetivo de se avaliar a intensidade da exposição de cada paciente à vancomicina. Pela análise das médias de DRV/ tempo percebe-se que os pacientes que sofreram algum tipo de RAV foram expostos durante o tratamento de forma menos intensa à vancomicina, tendo média de 0.65 DRV/dia contra 0.98 DRV/dia da população total e apresentaram mediana de 0.67 DRV/dia contra 0.96 DRV/dia para a população total. Como esta análise leva em conta os fatores dose e tempo em conjunto, esta pode demonstrar

que a hipótese levantada sobre a suspensão de tratamento não foi a escolhida quando houve a ocorrência de uma RAV, mas sim a diminuição da dose de vancomicina administrada ao paciente em um determinado tempo (Bauer, 2001; McKinnon,2004).

- Tempo de Infusão

O tempo de infusão da solução de vancomicina foi categorizado e analisado como maior que 60 minutos, menor que 60 minutos e sem registro algum. Estes dados foram semelhantes para a população total e para a população com reação adversa à vancomicina. Entretanto vale ressaltar que houve de 3 a 5 % dos tratamentos onde o tempo de infusão da solução foi expressamente menor que 60 minutos, contrariando as normas para o uso seguro da vancomicina já que a incidência da Síndrome do homem vermelho está diretamente associada ao tempo de infusão (Healy, 1990). Outro fato preocupante foi o não registro do tempo de infusão da solução de vancomicina nas prescrições de 66.67 % dos pacientes com RAV e 62.24 % da população total, fato este que demonstra um desconhecimento do risco da infusão rápida deste medicamento por parte dos prescritores (Bauer, 2001; Gilman, 2001), ou a atribuição de pouca importância à evidência científica, de maior ocorrência de reações adversas cutâneas e sistêmicas em pacientes com infusão de vancomicina em tempos menores que 60 minutos; o que pode estar relacionado à exposição de vários pacientes a um risco desnecessário.

- Medicamentos Concomitantes

Considerando-se que muitos dos medicamentos utilizados pelos pacientes em tratamento com vancomicina podem estar associados à reações adversas semelhantes às da própria vancomicina, foi traçado um perfil dos principais medicamentos utilizados por estes pacientes. Este perfil não pôde ser feito com todos os medicamentos utilizados por estes pacientes devido a dificuldades operacionais. Desta forma selecionou-se os principais agentes anti-infecciosos utilizados por estes pacientes (Gilman, 2001).

Na população total e na população com RAV percebe-se um perfil bastante próximo para os dois medicamentos mais utilizados sendo estes o carbapenema imipenem e a cefalosporina de quarta geração cefepima. Ambos os fármacos possuindo reações de hipersensibilidade cutânea como reações adversas, e o cefepima com um potencial nefrotóxico moderado. Quando se compara a participação percentual dos medicamentos ciprofloxacino e sulfametoxazol + trimetoprima percebe-se que estes perdem representatividade percentual na sub-população com RAV e que aumenta para 100% o percentual destes medicamentos em associação a outros. Já o aminoglicosídeo gentamicina e a quinolona gatifloxacino aumentam sua participação percentual na sub-população com RAV, sendo o percentual de tratamentos concomitantes à gentamicina aumentado de 25% para 50%. Considerando-se que a gentamicina possui como principais efeitos adversos a insuficiência renal e ototoxicidade e as quinolonas possuem como principais reações adversas reações irritativas dermatológicas (Gilman, 2001), estes medicamentos poderiam efetivamente estar contribuindo em um mecanismo “reato-sinérgico” com a vancomicina.

A participação destes medicamentos nas RAV à vancomicina foi tratada primeiramente, nos algoritmos para causalidade e mais adiante analisada pelas tabelas de contingência como um fator de risco adicional à vancomicina para a ocorrência de determinada RAM. A polimixina B que é um fármaco reconhecidamente nefrotóxico teve sua participação percentual reduzida na sub-população com RAM.

- Razão para a Utilização de Vancomicina

As razões para utilização foram estudadas por poderem interferir na ocorrência dos efeitos adversos à vancomicina. Esta interferência pode se apresentar basicamente por três mecanismos, sendo estes: A patologia interfere diretamente na homeostase, sendo citado como exemplo a ocorrência de insuficiência renal em pacientes com choque séptico (Rybak, 1990); a patologia faz com que sejam utilizados medicamentos com ação “reato-sinérgicas” , como exemplo pode-se citar a associação de aminoglicosídeo com vancomicina (Rybak, 1990), sendo ambos nefrotóxicos e ototóxicos; A patologia pode necessitar de doses mais altas de fármaco

para a sua terapêutica, como exemplo podem-se citar infecções em tecidos onde a farmacodinâmica da vancomicina é desfavorável, ou infecções por bactérias com sensibilidade diminuída ao fármaco (Gilman, 2001).

Nas duas populações as múltiplas patologias, não estabelecidas nos protocolos de tratamento com vancomicina e que são categorizadas como outros, aparecem como as razões para utilização com maior frequência. As razões para utilização sepse, Hemocultura com cocos gram + e infecção associada a catéter tem sua participação percentual diminuída da população total para a sub-população com RAM. Já pneumonia e choque séptico, endocardite e sepse de origem urinária apresentam um aumento em sua participação percentual.

Dada a importância destas interações a variável razão de utilização de vancomicina foi analisada pelas tabelas de contingência para a razão de prevalência de cada uma destas razões de utilização de vancomicina.

- Prevalência das Reações Adversas à Vancomicina

Esta dissertação teve como um dos principais objetivos avaliar a prevalência das reações adversas à vancomicina em um hospital terciário, e compará-la com os dados prévios da literatura, servido assim como uma ferramenta para avaliar como as reações adversas apresentam-se em pacientes internados nos hospitais brasileiros.

Como resultado desta análise constata-se que 27.6 % (19.0 – 37.5%) dos pacientes tratados com vancomicina apresentaram alguma das reações adversas classicamente desencadeadas pelo uso deste medicamento (Farber, 1983). Este dado é alarmante já que estas reações são graves podendo piorar bastante o estado clínico de pacientes já graves, além de, em alguns casos, facilitar que outros fármacos tenham uma maior probabilidade de apresentarem seus efeitos adversos. Este dado não pode ser comparado a dados de estimativa de prevalência de reações adversas à vancomicina como um total, pois os estudos citados anteriormente normalmente estabelecem seu foco em apenas uma reação adversa específica. Entretanto, somando-se os dados de cada uma das RAV pode-se comparar o presente estudo aos de Farber & col. que em 1983 atribuíram à vancomicina uma prevalência de reações adversas em torno de 32 % dos pacientes tratados

entre os anos de 1974 e 1981 (Farber, 1983). Respeitando-se as diferenças metodológicas e características de cada população percebe-se que não evoluímos muito no controle da ocorrência destas reações adversas num período de 20 anos.

Quando são avaliados os dados da principal reação adversa apontada por esta dissertação, sendo esta , a insuficiência renal 18.4% (11.3 –27.5%) verifica-se que comparativamente ao estudo de Farber & col., supracitado (que observou aproximadamente 15% de pacientes com reações adversas renais) o presente estudo apresenta dados na mesma proporção. Quando comparado ao estudo de Vance-Bryan (Vance-Bryan, 1994),o qual apresentou prevalência de 7.8% para menores de 60 anos e de 18.9% para maiores de 60 anos, percebe-se que o perfil de reações adversas renais apresentadas nesta dissertação aproximam-se mais dos dados para pacientes idosos no estudo de Vance-Bryan. Este fato ganha maior relevância quando observa-se que as medidas de tendência central para idade da população estudada mantêm-se em torno de 50 anos. O estudo de Rybak & col. apresentado em 1990 estabelece uma prevalência de aproximadamente 10 % para este tipo de RAV. Analisando estes dados percebe-se que apesar desta dissertação ter utilizado o critério de diagnóstico mais rígido para este tipo de RAV, sendo este semelhante ao de Rybak (Rybak, 1990), a prevalência de RAV do tipo renal permanece elevada. Esta prevalência elevada torna-se ainda mais importante pois abre o caminho para que outros fármacos com potencial elevado para RAM e que tenham sua eliminação primordialmente renal tenham sua capacidade de gerar RAM ampliada por apresentarem níveis plasmáticos alterados em função da perda de capacidade de depuração renal(Bauer, 2001) (Rybak, 1994). Neste contexto ganham destaque as interações entre vancomicina e os aminoglicosídeos.

Esta dissertação apresentou resultados para prevalência de trombocitopenia de 7.1% (2.9 – 14.2%). Pela pesquisa bibliográfica inicial estes valores apresentariam-se como discrepantes já que a trombocitopenia historicamente foi considerada uma reação adversa à vancomicina rara (Zenon, 1991; Finch, 2005). O estudo de Farber & col. nem cita esta reação entre as que analisa. Entretanto os relatos de casos tem aumentado

(Zenon, 1991; Rocha, 2002) e uma maior atenção a esta reação tem sido dada. No estudo retrospectivo em pacientes pediátricos de Hing & col. (Hing, 2004) a trombocitopenia correspondeu a 26.3% das reações adversas apresentadas, sendo a Segunda reação adversa à vancomicina mais prevalente.

A prevalência de Neutropenia de 2% (0.2 – 7.2%) está de acordo com os estudos anteriormente realizados 2% (Farber, 1983) e pelos citados por Rocha & col. em seu estudo de 2002. Ressalta-se que muitas das reações do tipo neutropênica dos pacientes inclusos nesta dissertação foram excluídas como sendo RAV pelo fato destes pacientes utilizarem quimioterápicos que poderiam desenvolver esta reação adversas com mais frequência.

Por se tratar da reação adversa à vancomicina mais característica, a síndrome do homem vermelho, foi a melhor estudada e a que maior atenção recebe nos estudos de utilização deste medicamento. Nesta dissertação observou-se a prevalência de 2% (0.2 – 7.2%) para esta RAV. Este valor encontra-se bastante próximo dos valores encontrados por Farber & col. em 1983 (3%). O estudo retrospectivo em crianças de Hing & col. também apresenta prevalência em torno de 2 % para esta RAV, além de encontrar-se dentro dos parâmetros mostrados por Wallace & col. (Wallace, 1991), o qual estabelece prevalência entre 0 e 35% em pacientes e de 70 a 90% em voluntários sadios.

Considerando-se que a ocorrência da síndrome do Homem vermelho está diretamente associada a velocidade de infusão da solução de vancomicina (Healey, 1990; Bauer, 2001; Gilman, 2001), os dados apresentados nesta dissertação onde mais de 60% dos pacientes que usaram vancomicina não apresentavam dados sobre o tempo de infusão da solução de vancomicina, mostra que a preocupação com este tipo de reação adversa é mínima.

A reação adversa ototoxicidade teve prevalência de 1% (0 – 5.6%) dado coincidente com os apresentados por Farber & col. Esta foi a reação adversa menos notificada, devido à falta de exames audiométricos rotineiros em pacientes internados, o que inviabiliza a medida de prevalência desta reação adversa em uma população de pacientes internados sem que haja uma

sub-notificação. Além de ser uma reação adversa que de forma geral, os profissionais de saúde não estão atentos.

As reações adversas do tipo flebite não tiveram nenhuma ocorrência neste presente estudo, entretanto o estudo de Farber & col. apresentou prevalência de 13% desta RAV sendo a segunda RAV mais prevalente. No estudo de Hing & col. apresenta-se em conjunto com dor na aplicação como a RAV de maior prevalência acometendo 11% dos pacientes tratados com vancomicina. A ausência destes dados nos prontuários reflete uma prática de não relatar alguns tipos de reações adversas a medicamentos, fazendo com que haja uma baixa prevalência nos estudos retrospectivos, sendo necessária a execução de estudos prospectivos para que a real situação destas RAV possa ser conhecida.

Pelos dados apresentados nesta dissertação demonstra-se que as reações adversas à vancomicina continuam a ser um problema de saúde pública, mesmo após cinco décadas de sua inserção no arsenal terapêutico antimicrobiano. Além disto demonstra que estas reações não se encontram intrinsecamente associadas ao processo de purificação do fármaco como postulavam Beringer & col. (Beringer, 1998).

- Análise dos Dados

Para esta análise foram escolhidos como variáveis de exposição cada um dos medicamentos concomitantes à vancomicina, a razão para utilização da vancomicina, sexo, sorologia para HIV, uso anterior de vancomicina e tempo de infusão da solução de vancomicina. Estas variáveis foram escolhidas por serem categóricas e estarem descritas na literatura como tendo alguma correlação com as RAV. Sendo assim as seguintes observações puderam ser feitas:

Na análise dos medicamentos concomitantes apenas dois medicamentos puderam ser analisados com alguma significância epidemiológica. mas ambos não apresentaram significância estatística. Estes medicamentos são a anfotericina B, antifúngico reconhecidamente nefrotóxico e com razão de prevalência para RAV totais de 3.73 (2.69 – 5.18) ($p=0.23$), e a quinolona gatifloxacino que apresentou RP ainda maior 3.84 (2.74 – 5.38) ($p=0.07$)(Medronho, 2005 ; Gilman, 2001). Demonstrou-se que estudos com

poulações maiores poderiam evidenciar com mais clareza uma relação “reato-sinérgica” entre estes fármacos.

Na análise dos pacientes com sorologia positiva para HIV nenhuma das análises foi epidemiológica e estatisticamente significativa. Entretanto quando é feita a análise da prevalência de trombocitopênia em pacientes com sorologia positiva para HIV, percebe-se que a sorologia para HIV positiva aparentemente apresenta-se como um “fator protetor” na prevalência de trombocitopênia R.P 0.16 (0.04 – 0.67) ($p=0.06$). Entretanto esta análise serve apenas como indício de correlação já que sua significância estatística é limitada. Esta significância estatística pode ter sido prejudicada pela ocorrência de casos falso negativos (não declarados em prontuário) de pacientes com sorologia positiva para HIV. A plausibilidade biológica para este possível efeito protetor reside no fato de a destruição das plaquetas, razão para ocorrência de trombocitopenia, é imunologicamente mediada (Zenon, 1991), e esta capacidade imunológica estaria debilitada de forma geral em pacientes com AIDS. A hipótese inicial desta dissertação sobre uma maior ocorrência de reações adversas à vancomicina pela liberação direta de histamina dos mastócitos não pôde ser analisada pelo fato de não haver sequer um registro de reações deste tipo nos prontuários analisados, o que necessariamente não exclui sua ocorrência, como mostram os dados da literatura específica (Vidal, 1992).

Na análise das razões para utilização de vancomicina foram feitas as seguintes observações:

Os pacientes que utilizaram vancomicina por estarem com choque séptico apresentaram R.P. de 3.96 (2.80 – 5.60)($p =0.02$), Considerando-se que a ocorrência de choque séptico leva a grandes mudanças na homeostase, principalmente na fisiologia renal (Rybak, 1990), os dados para correlação entre choque séptico e insuficiência renal foram analisados apresentando R.P. 3.96 (1.58 – 9.90)($p= 0.09$).

Os pacientes que utilizaram vancomicina para tratamento de infecções ortopédicas apresentaram R.P 31.67 (2.54 – 394.50) ($p=0.06$) para correlação com neutropenia e R.P 31.67 (2.54 – 394.50) ($p=0.06$) para a

correlação com a síndrome do homem vermelho. Este fato pode estar associado a um maior tempo de tratamento destes pacientes, e conseqüentemente uma maior exposição à vancomicina, que para o paciente que apresentou as duas RAV analisadas foi de 21 dias de tratamento, 21 DRV totais, e tempo até a RAM de 21 dias. Dados este que quando comparados a média da população total do estudo e a da população com RAV destacam-se por serem maiores.

Os pacientes que utilizaram vancomicina por estarem com endocardite não apresentaram correlações estatística e epidemiologicamente significativas. Esta conclusão também pode ser aplicada aos pacientes que utilizaram vancomicina por apresentarem hemocultura com coccus gram +, infecção associada a catéter, razão para utilização outros, pneumonia nosocomial, sepse, sepse de origem abdominal, sepse de origem respiratória e sepse de origem urinária.

Nas análises entre efeitos adversos da vancomicina e sexo, uso anterior de vancomicina e tempo de infusão, não houve nenhuma correlação válida epidemiológica e estatisticamente.

- Análise Estratificada

Para esta análise foram escolhidos como variáveis de exposição cada um dos medicamentos concomitantes à vancomicina, sendo estes estratificados por sexo e sorologia para HIV; e razão para utilização da vancomicina, sendo estas estratificadas pelo sexo, sorologia para HIV e uso anterior de vancomicina. Estas variáveis foram escolhidas a partir dos dados da análise univariada simples, encontrando os seguintes resultados:

Nenhum dos dados sobre medicamentos concomitantes estratificados por sexo ou sorologia para HIV apresentaram-se significativos estatisticamente, mostrando que não foi possível encontrar correlação entre estas variáveis e a prevalência de RAV sobre uma metodologia de análise estratificada.

Entre as razões para utilização de vancomicina a única que apresentou dados epidemiológica e estatisticamente significantes foi a presença de choque séptico que nos indivíduos com sorologia positiva para HIV apresentou R.P. 4.00 (2.81 –5.70) ($p = 0.02$) para RAV totais, e nos

indivíduos sem uso anterior apresentou R. P 4.25 (2.90 – 6.23) ($p = 0.02$) para RAV totais, sendo ambas a R.P. muito próximas das encontradas na análise univariada não estratificada R.P. 3.96 (2.80 – 5.60) ($p = 0.02$) mostrando que o aumento na prevalência de RAV em pacientes com choque séptico independe dos fatores analisados na estratificação.

- Análise Ponderada pelo Número total de DRV de Vancomicina.

Com o objetivo de se avaliar a influência das diferentes exposições à vancomicina sofridas pelos pacientes inclusos no projeto utilizou-se um conceito análogo ao Pessoa Tempo (Medronho, 2005). Sendo que, ao invés de fazer a ponderação pelo tempo, a faz pelo número de doses referenciais recebidas pelo paciente. Considerou-se este conceito aparentemente mais exato que o tempo, porque os pacientes podem ser expostos a quantidades de fármaco diferentes ao longo dos dias de tratamento. Por se tratar de uma análise não usual, utilizaram-se as variáveis das análise bivariadas e bivariadas estratificadas que apresentaram algum potencial para correlação com as RAV.

Com relação ao uso de anfotericina B e a prevalência de RAV a R.P. passa de 3.73 (2.69 – 5.18) na análise não ponderada para 3.44 (3.04 – 3.88) na análise ponderada, sendo que o p -valor passa de 0.28 para 0.004, aumentando a certeza da correlação.

Com relação ao uso de gatifloxacino e a prevalência de RAV a R.P. passa de 3.84 (2.74 – 5.38) para 3.47 (3.07 – 3.92) na análise ponderada, passando o p -valor de 0.07 para 0.0006, aumentando a certeza da correlação do uso de gatifloxacino concomitante à vancomicina e a prevalência de RAV.

Com relação a presença de choque séptico e a prevalência de RAV totais a R.P. passa de 3.96 (2.80 – 5.60) no estudo não ponderado para 3.50 (3.09 – 3.96) e o p -valor passa de 0.02 para 0.0001 no estudo ponderado. Quando se analisa a correlação entre a presença de choque séptico e a RAV insuficiência renal a R.P passa de 3.96(1.58 – 9.90) para 5.92 (4.35 – 8.06) e o p -valor passa de 0.09 para 0.000001 no estudo ponderado. Ambas as análises seguem a tendência de aumento na certeza na correlação.

Com relação a presença de infecção ortopédica e a prevalência de neutropenia a R.P. passa de 31.67 (2.54 – 394.50) na análise não ponderada

para 47.68 (19.56 –116.20) e o p -valor passa de 0.06 para 0.000000 na análise ponderada. Quando se analisa não mais a prevalência de neutropenia e sim a de síndrome do homem vermelho observa-se que a R.P. passa de 31.67(2.54- 394.50) para 43.70 (18.54 –103.03) , e o p -valor passa de 0.06 para 0.00000000. Demonstrando um aumento na certeza da correlação entre o uso de vancomicina para o tratamento de infecções ortopédicas e a ocorrência de Neutropenia e Síndrome do homem vermelho. Na análise ponderada de sepse urinária e insuficiência renal observa-se que a R.P. permanece praticamente inalterada, o p -valor diminui mas não atinge a significância de < 0.05 .

Na análise estratificada ponderada observa-se que os pacientes usuários de anfotericina B do sexo masculino apresentaram 3.26 (2.77 – 3.83) na análise ponderada, contra R.P. 3.53 (2.30 – 5.42) na análise não ponderada. Além de o p -valor de p 0.06 na análise ponderada contra 0.30 na não ponderada, aumentando a significância estatística desta correlação. Do mesmo modo, para os pacientes com sorologia negativa para HIV observou-se que a R.P. passou de 3.76 (2.69 – 5.26) na análise não ponderada para 3.63 (3.19 – 4.13) na ponderada. O p -valor passou de 0.27 na análise não ponderada para 0.004 na ponderada, tornando esta correlação bem mais significativo estatisticamente.

Na análise ponderada estratificada dos pacientes que utilizaram ganciclovir concomitantemente com a vancomicina observa-se que para os pacientes do sexo masculino que a R.P. passa de 3.57 (2.29- 5.57) na análise não ponderada para 3.26 (2.77 – 3.83) na análise ponderada, e o p -valor passando de 0.29 para 0.006. aumentando a significância estatística da correlação.

Na análise ponderada estratificada dos pacientes que utilizaram gatifloxacino concomitantemente com a vancomicina observa-se que para os pacientes do sexo masculino que a R.P. passa de 3.57 (2.29 – 5.57) na análise não ponderada para 3.26 (2.77 – 3.83) na análise ponderada , e o p -valor passa de 0.29 para 0.06. Mostrando que a R.P. sofre uma redução e há um aumento na significância estatística. Para o estrato feminino também há a mesma redução da R.P. e o aumento da significância estatística, ficando esta ainda distante do p -valor de 0.05.

A análise ponderada estratificada do uso de polimixina B concomitante ao uso de vancomicina diminui a R.P. e aumenta significância estatística mais sem que o p -valor seja < 0.05 . Tendo então a significância estatística limitada.

Na análise ponderada estratificada de pacientes com choque séptico x RAV mostra que para o estrato masculino a R.P. passa de 3.71 (2.37 – 5.81) para 3.35 (2.84 – 3.95) , e o p -valor passa de 0.08 para 0.00002. No estrato feminino a R.P. passa de 4.18 (2.50 – 7.00) para 3.69 (3.06 – 4.45) e o p -valor passa de 0.25 para 0.27. Observa-se que o significado epidemiológico se mantém nos dois estratos, mas a significância estatística aumenta no estrato masculino e diminui no estrato feminino.

Estas análises ponderadas serviram para mostrar que as tendências de razões e diferenças de prevalência mostradas nas análises bivariadas e bivariadas estratificadas são mantidas e que na maior parte das análises ponderadas percebe-se o aumento da significância estatística dos dados.

- Formulário de coleta de dados (ANEXO 1)

O formulário de coleta de dados, que foi elaborado a partir dos dados referenciados na literatura como sendo de relevância para a ocorrência das reações adversas à vancomicina teve sua aplicabilidade testada analisarem-se 131 prontuários de pacientes usuários deste fármaco. De modo geral sua aplicação foi de fácil assimilação pelos pesquisadores de campo que encontraram como maior dificuldade para seu preenchimento a ausência de alguns dados nos prontuários. Os dados cuja aplicabilidade foi mais dificultada foram: peso, quando estava registrado, na maior parte dos pacientes refletia apenas a massa corpórea do paciente no momento da internação ; altura, raramente apresentada, concentração sérica de albumina e proteínas totais, em vários pacientes não se encontraram registros, e nos pacientes cujos registros foram encontrados estes tinham uma periodicidade longa; tempo de infusão da solução de vancomicina, cujo não registro está diretamente associado à ocorrência de reações adversas à vancomicina. Para visualização dos dados coletados foi elaborada uma tabela que era visualizada e modificada por um computador portátil através do programa Documents to go ®, o que facilitou a comparação dos dados no momento da coleta, além de auxiliar na análise preliminar dos dados. O formulário de

coleta de dados dificultou a sistematização das informações sobre medicamentos concomitantes, fato só conseguido pelas planilhas do programa epiinfo®. Deste modo um recurso que representaria um melhora na operacionalização da coleta de dados seria a disponibilidade de uma versão do programa epiinfo para computadores portáteis.

6. Conclusão

Esta dissertação mostrou como o medicamento vancomicina foi utilizado em um período de um ano no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, sendo este um hospital de ensino de nível terciário com aproximadamente 450 leitos ativos. Durante este período foram analisados os tratamentos de 98 pacientes distribuídos pelas mais diversificadas especialidades do referido hospital. Estes tratamentos foram analisados quanto a características dos pacientes (sexo, idade, etc.), quanto a características do tratamento (duração, medicamentos concomitantes, número de DRV, etc.), e também foram analisadas características dos prescritores (tempo de infusão, dose, indicação para utilização, etc.). Deste modo conseguiu-se traçar um perfil destes tratamentos na realidade de um país em desenvolvimento, realidade que pode ser extrapolada para outras unidades de saúde já que o HUCFF/UFRJ é um importante centro de treinamento para profissionais de saúde das mais diversas áreas, tendo importância como formador de mão de obra para a região sudeste do país e como formador de opinião em nível nacional.

Na parte introdutória desta dissertação discutiu-se o modelo de farmacovigilância utilizado no Brasil, e foi feito um comparativo entre os modelos de notificação espontânea e o de monitoramento intensivo hospitalar, destacando-se várias vantagens do segundo modelo. Entretanto este, quando retrospectivo, mostra-se refém das “notificações involuntárias” dos prontuários médicos. Fato este que poderia desencadear um trabalho de educação profissional que mostrasse a importância do registro de dados nos ambientes de saúde, não somente para a farmacovigilância, como também para outros tipos de “auditorias”.

A dissertação se propôs a discutir os instrumentos atualmente disponíveis para estabelecimento de causalidade de reações adversas a

medicamentos mostrando que existem algumas discrepâncias na utilização dos mesmos em rotinas diárias de farmacovigilância.

Na avaliação das prevalências de reações adversas à vancomicina conseguiu-se demonstrar que apesar dos avanços tecnológicos dos últimos cinquenta anos as reações adversas à vancomicina continuam acontecendo, sem que muitas sejam sequer percebidas, quanto mais , notificadas. Neste sentido destacam-se o não relato de casos de flebite e dor durante a infusão de vancomicina, sendo estas as reações mais relatadas em estudos anteriores. Entre as reações adversas à vancomicina analisadas nesta dissertação ganham especial importância os casos de trombocitopenia, RAV descrita como rara, mas que tem sido relatada insistentemente na literatura e aparecendo como Segunda RAV em prevalência em recente estudo retrospectivo em pacientes pediátricos (Hing, 2004). Fato este que alerta para uma maior atenção a esta RAV.

Na análise dos perfis de pacientes da população total e da subpopulação que apresentou RAV percebem-se diferenças sutis, não caracterizando populações dispare. Fato que permite supor que a ocorrência de RAV não se limite a nichos de pacientes, mas que se distribui de forma próxima a uniformidade entre os pacientes.

Nas análises exploratória dos dados percebeu-se que algumas razões para utilização, e alguns tratamentos concomitantes poderiam estar associados a uma maior ou menor prevalência das RAV. Destacando-se o potencial efeito protetor dos pacientes com sorologia positiva para HIV apresentariam para a ocorrência de trombocitopenia. Como falha na metodologia pode-se destacar a não caracterização, com significância estatística do efeito sinérgico entre aminoglicosídeos e vancomicina na ocorrência de nefrotoxicidade, fato este amplamente apresentado na literatura.

Como perspectivas futuras a esta dissertação são levantadas as possibilidades de: estabelecimento de uma rotina do tipo DoTS (Aronson, 2003) para avaliação da causalidade de reações adversas à vancomicina; desenvolvimento de um algoritmo para avaliação do risco-benefício da utilização de vancomicina e de seus concorrentes diretos; Criação de uma rotina de monitoramento hospitalar de reações adversas à antimicrobianos; estudo sobre a ocorrência de trombocitopenias medicamentosas; e execução de estudos prospectivos a partir dos indícios apontados por esta dissertação.

ANEXO 2

Algoritmo de Decisão de Karch e Lasagna para Avaliar a Força da Relação de Causalidade Diante de suspeitas de RAM

Intervalo adequado entre o uso do medicamento e a reação	não	sim								
Reação conhecida	---	não	não	sim						
A reação pode ser explicada pelo quadro clínico ou por outro fármaco	---	não	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
Suspendeu-se a medicação	---	---	---	---	---	não	sim	sim	sim	sim
Melhorou ao suspender a medicação	---	---	---	---	---	---	não	sim	sim	sim
Houve reexposição	---	---	---	---	---	---	---	não	sim	sim
Reaparecimento após reexposição	---	---	---	sim	não	---	---	---	não	sim
Definida										X
Provável				X		X		X		
Possível					X				X	
Condicional		X								
Não relacionada	X		X				X			

ANEXO 3			
Escala de Probabilidades de RAM Segundo Naranjo e col.			
Critérios para Definição de Relação Causal	Sim	Não	Não Sabe
Existem relatos conclusivos sobre esta reação ?	+ 1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração do fármaco suspeito ?	+ 2	- 1	0
A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi descontinuado ou quando um antagonista específico foi administrado ?	+ 1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado ?	+ 2	- 1	0
Existem causas alternativas (outras que não o fármaco) que poderiam ser causadoras da reação?	- 1	+ 2	0
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	- 1	+ 1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+ 1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose ?	+ 1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante para o mesmo fármaco ou outro similar em alguma exposição prévia ?	+ 1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva ?	+ 1	0	0

ANEXO 4	
Faixa de Valores obtidos pelo Algoritmo de Naranjo e col.	
Somatório	Categoria
Maior ou igual a 9	Definida
Entre 5 e 8	Provável
Entre 1 e 4	Possível
Menor ou igual a 0	Duvidosa

ANEXO 5



Agência Nacional
de Vigilância Sanitária

Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
Formulário para Profissionais da Saúde

Notificação n° (Para uso da Anvisa)

Modelo 2/2005 - Anvisa

NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO OU DE DESVIO DA QUALIDADE DE MEDICAMENTO

Preencha o maior número de informações possível, principalmente os campos com *. Notifique, ainda que desconheça parte da informação.

CONFIDENCIAL

I Suspeita de reação adversa

A. Dados do paciente

Nome ou iniciais* Idade ou data de nascimento*

Sexo* Masculino Feminino Peso (em kg) N° do prontuário, se internado

Nome da instituição, se internado

Em caso de gravidez, indique o tempo de gestação no momento da reação adversa.

B. Medicamentos* Cite o nome dos medicamentos de que o paciente faz uso, prescritos ou não. Incluir: automedicação, fitoterápicos, chás e outros. Cite os suspeitos em 1º lugar. Não mencione os usados para tratamento da reação.

Nome comercial ou genérico ¹	Dose diária	Via de administração	Data início de uso	Data fim de uso	Motivo do uso	Lote	Fabricante

(1) Se o medicamento for manipulado, informe a fórmula completa, e, se genérico, é indispensável informar o fabricante.

C. Descrição da reação adversa. Se o paciente ainda não se recuperou, assinale o campo "Data do fim" com um traço.

Reação	Data de início da reação	Data do fim da reação	Seqüelas (se houver)

Breve relato das reações, com dados laboratoriais relevantes.

D. Doenças concomitantes Hipertensão Diabetes Cardiopatia Nefropatia Hepatopatia Etilismo Tabagismo

Desconhecidas Outras. Cite

Alergia ou outras reações prévias ao medicamento? Não Sim

E. Informações adicionais

1. Óbito? Não Sim Causa mortis

2. Necessitou de internação? Não Sim Não se aplica ou é desconhecido

3. Prolongou a internação? Não Sim Não se aplica ou é desconhecido

4. Ameaçou a vida? Não Sim Não se aplica ou é desconhecido

5. A reação desapareceu ou melhorou após a retirada ou diminuição da dose do medicamento?
 Não Sim Não se aplica ou é desconhecido

6. O evento reapareceu após reintrodução do medicamento? Não Sim Não se aplica ou é desconhecido

7. Você notificou anteriormente este caso? Não Sim

A Anvisa. Quando ____/____/____
 A outro Centro de Vigilância Sanitária. Quando ____/____/____
 À indústria. Quando ____/____/____

Dados do notificador

1. Nome

2. Categoria profissional Médico Dentista Farmacêutico Enfermeiro Outra. Cite

3. N.º de inscrição no Conselho UF

4. Telefone* DDD () 5. E-mail

II Suspeita de desvio da qualidade

Nome do medicamento (comercial ou genérico)*

Nome do fabricante*

Endereço completo (vide embalagem)

N.º do lote* Data limite de validade do produto Forma farmacêutica

Descrição detalhada do desvio*

CNMM / Unidade de Farmacovigilância. Endereço: SEPN 515, bloco B, 2º andar, sala 2. Edifício Ômega. CEP: 70770-502. Brasília, DF. Tel / fax: (61) 448-1275
 ► Incluir páginas adicionais, se necessário.

ANEXO 6

- Relação de Estudos Prévios sobre Reações Adversas à Vancomicina.

AUTOR	ANO	TIPO	Participantes	Resultados
Farber	1983	retrospectivo	98	Rash 3%; Flebite 13%, Ototoxicidade 1%; Neutropenia 2% ; Nefrotoxicidade 5 –35% (S/AG e C/ Ag)
Healey	1990	prospectivo	10	SHV 80% (infusão em 60 min.) e 30 % (infusão em 120min.)
Rybak	1990	prospectivo	224	Nefrotoxicidade 5% (S/ AG) e 22% (C/AG)
Wallace	1991	prospectivo	33	SHV 47% (primeria exposição)
Rybak	1992	prospectivo	25	SHV 90% em voluntários sadios; 0% em pacientes.
Goetz	1993	prospectivo	136	Nefrotoxicidade 19% (S/AG) e 24% (C/AG).
Vance-Bryan	1994	retrospectivo	289	Nefrotoxicidade 7.8% (< 60 anos) e 18.9% (≥60 anos).
Hing	2004	retrospectivo	96	RAV 19.8%, desses 10.5% SHV; Flebite 57.9%; Trombocitopenia 26.3% e Neutropenia 5.3%
Vaugnat	2004	prospectivo	44	Infusão intermitente RAV 42.9%; Infusão contínua RAV 8.7%

8. Bibliografia

ARONSON, J.; FERNER, R. E. Joining the DOTS: new approach to classifying adverse drug reactions. **BMJ**, v. 327, p. 1222-1225, Nov. 2003.

ARONSON, J.; FERNER, R. E. National differences in publishing papers on adverse drug reactions. **Br J Clin Pharmacol**, v.59 , n.01, p. 108 – 111, 2005.

BACALLAO, J. Contenido y aplicaciones del meta-analisis en el campo de la salud publica. **Revista Cubana Salud Publica**, v. 17, n. 02, p. 112 – 117, 1991.

BARRET, J. P. Vancomycin acute anaphylactoid reaction in a paediatric burn. **Burns**, v. 30, p. 388-390, 2004.

BRUMMETT, R. E.; FOX, K. E. Vancomycin- and Erythromycin-induced hearing loss in humans. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 133, n. 06, p. 791-796, 1989.

CAROSELLA, L.; et al. Pharmacosurveillance in hospitalized patients in Italy. Study design of the “Gruppo Italiano di Farmacovigilanza Nell’Anziano” (GIFA). **Pharmacological Research**, v. 40, n. 3, p. 287-295, 1999.

CHYKA, P. A . How many deaths occur annually from adverse drug reactions in the united States ?. **The American Journal of Medicine**, v.109, p. 122 – 130, 2000.

COCKCROFT, D. W.; GAULT, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, v. 16, p.31-41, 1976.

FARBER, B. F., MOELLERING, R. C. Retrospective Study of the Toxicity of Preparations of Vancomycin from 1974 to 1981. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 23, n. 1, p. 138-141, Jan. 1983.

FERNER, R. E.; ARONSON, J. K. National differences in publishing papers on adverse drug reactions. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, p.108-111, 2005.

GOETZ, M. B.; SAYERS, J. Nephrotoxicity of Vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 32, p. 325-334, 1993.

HEALY, D. P. et al. Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of Vancomycin in normal volunteers. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 31, n. 03, p.393-397, Mar. 1987.

HEALY, D. P.; et al. Vancomycin-Induced Histamine Release and "Red Man Syndrome": comparison of 1- and 2- Hour Infusions. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 34, n. 4, p. 550-554, Apr. 1990.

LAI, K. K.; KLEINJAN, J.; BELLIVEAU, P. Vancomycin—induced neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor during home intravenous infusion therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 23, p. 844-845, 1996.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **The Journal of American Medical Association**, v. 279, n. 15, p. 1200-1205, Apr. 1998.

LEADER, W. G.; CHANDLER, M. H. H.; CASTIGLIA, M. Pharmacokinetics optimization of vancomycin therapy. **Clin Pharmacokinetics**, v. 28, n. 4, p. 327-342, 1995.

LEE, E. C.; et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients. **Arch Intern Med**, v.160, p. 2819-2822, Oct. 2000.

LÉON, D. M.; OLIVARES, A . C.; ..RODARTE, N. H. W. ¿ Cómo evaluar la consistencia de mis datos?. **Revista Médica**, v. 32, n. 05, p.473 – 478, 1994.

MATZKE, G. R.; et al. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 25, n. 4, p. 433-437, 1984.

MAZZEO, F. et al. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. **Pharmacological Research**, v. 51, p. 269-274, 2005.

NEUGHEBAUER, B. I.; et al. Bullous skin disease: na unusual allergic reaction to vancomycin. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 323, n. 5, p. 273-278, 2002.

REICHERT, S.; SIMON, T.; HALM, E. A. Physicians'attitudes about prescribing and knowledge of the costs of commom medications. **Arch Intern Med**, v. 160, p. 2799-2803, Out. 2000.

ROCHA, J. L. R.; et al. Uncommon vancomycin-induced side effects. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 6, n. 4, p. 196-200, Ago. 2002.

ROTSCHAFER, J. C. et al. Pharmacokinetics of Vancomycin: Observations in 28 patients and dosage recommendations. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 22, n. 03, p. 391-394, Set. 1982.

ROUVEIX, B. Antibiotic safety asesement. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 21, p. 215-221, 2003.

RYBAK, M. J.; BAILEY, E. M.; WARBASSE, L. H. Absence of “Red Man Syndrome” in patients being treated with vancomycin or high-dose teicoplanin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 36, n. 06, p. 1204-1207, Jun. 1992.

RYBAK, M. J.; et al. Nephrotoxicity of Vancomycin, alone and with an aminoglycoside. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 25, p. 679-687, 1990.

SANCHE, S. E.; DUST, W. N.; SHEVCHUCK, Y. M. Vancomycin-induced neutropenia resolves after substitution with teicoplanin. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, p. 824-825, 2000.

SCHAEDELI, F.; UEHLINGER, D. E. Urea kinetics and dialysis treatment time predict vancomycin elimination during high-flux hemodialysis. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 63, n. 01, p. 26-38, 1998.

SCHLEMMER, B. et al. Teicoplanin for patients allergic to vancomycin. **The New England Journal of Medicine**, v. 318, n. 17, p. 1127-1128, Apr. 1988.

SHAPIRO, S. et al. Agranulocytosis in Bangkok, Thailand: a predominantly drug-induced disease with an unusually low incidence. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 60, n. 04, p. 573-577, 1999.

SMITH, S. R. Vancomycin and histamine release. **The Lancet**, v. 335, p. 1341, 1990.

SPITZER, W. O.; BRUPPACHER, R.. Pharmacoepidemiology: a basic science for drug administration and drug safety. **Pharmaceutica Acta Helveticae**, v. 71, p. 363-365, 1996.

TOBIN, C. M. et al. Vancomycin therapeutic drug monitoring: is there a consensus view ? The results of a UK National External Quality Assessment Scheme (UK NEQAS) for Antibiotic Assays questionnaire. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 50, p. 713-718, 2002.

VAN BOXTEL, C. J.; WRANG, G. Some observations on pharmacoepidemiology in Europe. **Netherlands Journal of Medicine**, v. 51, p. 205-212, 1997.

VANCE-BRYAN, K. et al. A comparative assessment of vancomycin-associated nephrotoxicity in the young versus the elderly hospitalized patient. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 33, p. 811-821, 1994.

VIDAL, C.; QUINTELA, A. G.; FUENTE, R. Toxic epidermal necrolysis due to vancomycin. **Annals of Allergy**, v. 68, p. 345 – 347, 1992.

VUAGNAT, A.; et al. High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 29, p. 351-357, 2004.

WALLACE, M. R.; MASCOLA, J.R.; OLDFIELD, E. C. Red Man Syndrome: incidence, etiology and prophylaxis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 164, p. 1180-1185, 1991.

YUKAWA, E. Population-based investigations of drug relative clearance using nonlinear mixed-effect modelling from information generated during the routine clinical care of patients. **Journal of clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 24, p. 103-113, 1999.

ZENON, G. J.; CADLE, R. M., HAMILL, R. J. Vancomycin-induced thrombocytopenia. **Arch Intern Med**, v. 151, p.995-996, 1991.