



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ FACULDADE DE FARMÁCIA,
ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

THAÍS BARBOSA DE OLIVEIRA

**PARÂMETROS CLÍNICO-LABORATORIAIS ASSOCIADOS AO ÓBITO EM
PACIENTES NEONATOS EM USO DE VANCOMICINA**

FORTALEZA

2024

THAÍS BARBOSA DE OLIVEIRA

PARÂMETROS CLÍNICO-LABORATORIAIS ASSOCIADOS AO ÓBITO EM
PACIENTES NEONATOS EM USO DE VANCOMICINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Orientador: Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes.

Coorientadora: Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles.

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pela autora.

O52p Oliveira, Thaís.
Parâmetros clínico-laboratoriais associados ao óbito em pacientes neonatos em uso de vancomicina /
Thaís Oliveira. – 2024.
73 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e
Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza, 2024.

Orientação: Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes.

Coorientação: Prof. Dra. Marta Maria de França Fonteles.

1. Prematuridade. 2. Baixo Peso ao Nascer. 3. Sepses Neonatal. 4. Vancomicina. 5. Monitorização.
I. Título.

CDD 615

THAÍS BARBOSA DE OLIVEIRA

PARÂMETROS CLÍNICO-LABORATORIAIS ASSOCIADOS AO ÓBITO EM PACIENTES
NEONATOS EM USO DE VANCOMICINA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Farmácia Clínica e Vigilância Sanitária.

Aprovada em: 24/07/2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dr. Alisson Menezes Araújo Lima
Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC)

Prof. Dra. Andréa Bessa Teixeira
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB)

A Deus.

Aos meus pais, Magela e Elenilda.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes, pela excelente orientação.

Aos professores participantes da Banca examinadora, Alisson Menezes Araújo Lima e Andréa Bessa Teixeira , pelo tempo pelas valiosas colaborações e sugestões.

A Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), por ser o local onde foi conduzido o desenvolvimento da pesquisa e por proporcionar todo suporte necessário para concretização.

Aos colegas da turma de mestrado, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

RESUMO

A sepse neonatal é caracterizada como a manifestação de sinais de infecção em pacientes no primeiro mês de vida e é um grande desafio no manejo clínico, com altas taxas de mortalidade. Seu tratamento farmacológico é complexo e deve levar em consideração a sensibilidade do micro-organismo e o estado geral do paciente. A vancomicina é um fármaco importante nesse contexto, indicado como primeira escolha para o tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. Por possuir janela terapêutica estreita, demanda monitorização terapêutica durante o tratamento, visando otimização de efeitos terapêuticos e minimização de toxicidade. Os exames laboratoriais são fundamentais para acompanhar a evolução clínica dos neonatos em antibioticoterapia com vancomicina. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar as alterações clínico-laboratoriais associadas ao óbito em pacientes neonatos em uso de vancomicina. Trata-se de uma pesquisa de coorte, retrospectiva, envolvendo análise do monitoramento sérico de vancomicina em 57 pacientes neonatos internados em uma maternidade de referência no estado do Ceará, no período de janeiro a julho de 2021. Foram colhidos dados relativos a parâmetros clínicos, resultados de exames laboratoriais e desfecho de óbito dos pacientes por meio de prontuários físicos e digitais. Dentre o total de 57 recém-nascidos (RNs) 32 (56%) eram do sexo feminino e 25 (44%) do sexo masculino. Quanto à classificação do peso ao nascer, 28 RN se enquadraram como extremo baixo peso (49%) (<1.000 g) e 12 como muito baixo peso (21%) (≥ 1.000 g <1.500 g). A maioria dos neonatos apresentaram prematuridade, sendo 23 classificados como pré-termo moderado (≥ 28 e < 34 semanas) (40%) e 18 como pré-termo extremo (32%) (< 28 semanas). Em relação ao desfecho clínico, observou-se que 33% nos neonatos evoluíram para óbito. Observou-se que pacientes com níveis de vancocinemia abaixo da janela terapêutica apresentaram aumento da contagem de neutrófilos ($p = 0,0122$) e níveis de vancocinemia acima da janela terapêutica apresentaram aumento dos níveis séricos de creatinina ($p = 0,0152$). Foi observada correlação significativa de força moderada entre as concentrações séricas de creatinina e vancomicina ($r = 0,5822$; $p = 0,0007$). Ainda nesse sentido, a curva ROC mostrou que a análise da creatinina sérica auxilia na predição de níveis alterados de vancocinemia ($AUC = 0,7813$; $p < 0,05$). Neste contexto, diversos fatores clínico-laboratoriais podem ser preditores de gravidade ou desfecho em RN em uso de vancomicina; no presente trabalho, o óbito foi associado a baixo peso ao nascer ($p = 0,008$), perímetro cefálico reduzido ($p = 0,038$), trombocitopenia ($p = 0,038$), hipocalcemia ($p = 0,004$) e vancocinemia acima de 15 $\mu\text{g/mL}$ ($p = 0,0147$).

Considerando os parâmetros laboratoriais, a análise de regressão logística binária revelou que alteração nos níveis de creatinina, associada ou não à vancocinemia alta, foram preditoras de óbito nos pacientes estudados. Esses dados poderão auxiliar no manejo clínico de neonatos em uso de vancomicina e direcionar pesquisas científicas voltadas ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas efetivas e seguras.

Palavras-chave: Prematuridade; Baixo Peso ao Nascer; Sepsis Neonatal; Vancomicina; Monitorização.

ABSTRACT

Neonatal sepsis is characterized as the manifestation of signs of infection in patients in the first month of life and is a major challenge in clinical management, with high mortality rates. Its pharmacological treatment is complex and must take into account the sensitivity of the microorganism and the general condition of the patient. Vancomycin is an important drug in this context, indicated as the first choice for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Due to its narrow therapeutic window, it requires therapeutic monitoring during treatment, aiming to optimize therapeutic effects and minimize toxicity. Laboratory tests are essential to monitor the clinical evolution of newborns undergoing antibiotic therapy with vancomycin. Therefore, the present study aimed to evaluate the clinical and laboratory changes associated with death in neonatal patients using vancomycin. This is a retrospective cohort research, involving analysis of serum vancomycin monitoring in 57 neonatal patients admitted to a reference maternity hospital in the state of Ceará, from January to July 2021. Data were collected relating to clinical parameters, results of laboratory tests and patient death outcomes through physical and digital records. Among the total of 57 newborns (NBs), 32 (56%) were female and 25 (44%) were male. Regarding birth weight classification, 28 newborns were classified as extremely low birth weight (49%) (<1.000 g) and 12 as very low weight (21%) (≥ 1.000 g <1.500 g). The majority of newborns were prematurity, with 23 classified as moderately preterm (≥ 28 and < 34 weeks) (40%) and 18 as extremely preterm (32%) (< 28 weeks). Regarding the clinical outcome, it was observed that 33% of newborns died. It was observed that patients with vancokinemia levels below the therapeutic window showed an increase in neutrophil counts ($p=0.0122$) and vancokinemia levels above the therapeutic window showed an increase in serum creatinine levels ($p=0.0152$). A significant correlation of moderate strength was observed between serum creatinine and vancomycin concentrations ($r = 0.5822$; $p = 0.0007$). Still in this sense, the ROC curve showed that the analysis of serum creatinine helps in predicting altered levels of vankokinemia (AUC= 0.7813; $p<0.05$). In this context, several clinical and laboratory factors can be predictors of severity or outcome in newborns using vancomycin; in the present study, death was associated with low birth weight ($p = 0.008$), reduced head circumference ($p = 0.038$), thrombocytopenia ($p = 0.038$), hypocalcemia ($p = 0.004$) and vankokinemia above 15 $\mu\text{g/mL}$ ($p = 0.0147$).

Considering laboratory parameters, binary logistic regression analysis revealed that changes in creatinine levels, whether or not associated with high vancokinemia, were predictors of death in the patients studied. These data may assist in the clinical management of newborns using vancomycin and direct scientific research aimed at developing effective and safe therapeutic strategies.

Keywords: Prematurity; Low weight at birth; Neonatal Sepsis; Vancomycin; Monitoring.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Representação estrutural do antibiótico glicopeptídico vancomicina

Figura 2 - Mecanismo de ação da vancomicina

Figura 3 - Mecanismo de resistência bacteriana à vancomicina

Figura 4 – Fluxograma 1: Casuística

Figura 5- Fluxograma 2: Vancocinemias analisadas

Figura 6– Comparação entre os níveis vancocinemia categorizados quanto à janela terapêutica e os parâmetros laboratoriais de primeira coleta em neonatos em tratamento com vancomicina

Figura 7 – Comparação entre os níveis vancocinemia categorizados quanto à janela terapêutica e os parâmetros laboratoriais de segunda coleta em neonatos em tratamento com vancomicina

Figura 8 – Comparação dos níveis de creatinina em pacientes com vancocinemia alta ($>15 \mu\text{g/mL}$) ou baixa ($<15 \mu\text{g/mL}$) em segunda coleta de sangue

Figura 9 – Correlação entre vancocinemia e dosagem de creatinina na segunda coleta de sangue em neonatos em tratamento com vancomicina

Figura 10 – Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) de creatinina como preditor dos níveis de vancocinemia

Figura 11– Associação da vancocinemia sobre a ocorrência de óbito em ambas as coletas de sangue

Figura 12- Regressão logística binária- Modelo 1

Figura 13- Regressão logística binária- Modelo 2

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1-Dose da vancomicina de acordo com a idade gestacional (IG)

Quadro 2-Programação da coleta de vancocinemia conforme intervalo posológico

Quadro 3 - Ajuste posológico de vancomicina conforme resultado de vancocinemia

Tabela 1- Perfil clínico dos recém-nascidos tratados com vancomicina (n=57)

Tabela 2 – Associação da primeira vancocinemia sobre os parâmetros laboratoriais em neonatos

Tabela 3 – Associação da segunda vancocinemia sobre os parâmetros laboratoriais em neonatos

Tabela 4- Associação do perfil clínico com a ocorrência de óbito em neonatos em tratamento com vancomicina (n=45)

Tabela 5 – Comparação entre primeiros exames laboratoriais e ocorrência de óbito em neonatos em tratamento com vancomicina

Tabela 6 – Comparação entre segundos exames laboratoriais e ocorrência de óbito em neonatos em tratamento com vancomicina

Tabela 7 – Predição da ocorrência de óbito em neonatos a partir dos níveis plasmáticos de creatinina

Tabela 8 – Predição da ocorrência de óbito em neonatos a partir dos níveis plasmáticos de creatinina e segunda vancocinemia

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG: Adequado para Idade Gestacional
CIM- Concentração Inibitória Mínima
CMIA: Imunoensaio Quimioluminescente por Micropartículas
EBSERH- Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
GIG: Grande para Idade Gestacional
IG- Idade Gestacional
INN- Infecção Neonatal
IRA - Injúria Renal Aguda
IRAS- Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde
LRA- Lesão Renal Aguda
MEAC: Maternidade Escola Assis Chateaubriand
MRSA: *Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina
MTM: Monitoramento Terapêutico de Medicamento
NLR-Relação neutrófilo-linfócito
NTG- Neoplasia Trofoblástica Gestacional
PCR – Proteína C Reativa
PGA- Programa de Gerenciamento de Antimicrobiano
PIG: Pequeno para Idade Gestacional
PLR- Relação plaqueta-linfócito
RN: Recém-nascido
RNPT: Recém-Nascido Pré-termo
SCN- *Staphylococcus* Coagulase Negativo
SUS: Sistema Único de Saúde
TFG- Taxa de Filtração Glomerular
TSA- Teste de Sensibilidade a Antimicrobiano
UCINCA-Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Canguru
UCINCO - Unidade de Cuidado intermediário Neonatal Convencional
UFC: Universidade Federal do Ceará
UTI- Unidade de Terapia Intensiva
UTIN: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VRE- Enterococo Resistente à Vancomicina
VSSA- *Staphylococcus aureus* Sensível à Vancomicina

LISTA DE SÍMBOLOS

>	Maior que
%	Porcentagem ou por cento
<	Menor que
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual a
≥	Maior ou igual a
μg/mL	Micrograma por mililitro
mg/dL	Miligramma por decilitro
mm ³	Milímetro cúbico
mmol/L	Milimol por litro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1	Infecções Neonatais.....	17
1.2	Vancomicina.....	19
1.3	Estrutura Química.....	19
1.4	Uso clínico da Vancomicina.....	20
1.5	Perfil Farmacocinético da Vancomicina.....	21
1.6	Perfil Farmacodinâmico da Vancomicina	21
1.7	Reações Adversas.....	22
1.8	Resistência Bacteriana.....	24
1.9	Farmacoterapia em Neonatos.....	25
2.0	Monitorização Terapêutica da Vancomicina.....	26
2.1	Vancocinemia.....	28
2.2	Protocolo Institucional.....	29
2	JUSTIFICATIVA.....	32
3	OBJETIVOS.....	33
3.1	Objetivo geral.....	33
3.2	Objetivos específicos.....	33
4	METODOLOGIA	34
4.1	Delineamento do Estudo.....	34
4.2	Local do Estudo.....	34
4.3	População e Amostra.....	34
4.3.1	<i>Crítérios de inclusão</i>.....	35
4.3.2	<i>Crítérios de exclusão</i>.....	35
4.4	Casuística.....	35
4.5	Coleta de Dados.....	37
4.6	Análise Estatística.....	39
4.7	Aspectos Éticos.....	39
5	RESULTADOS.....	40
5.1	Caracterização clínica da amostra.....	40
5.2	Avaliação da associação da vancocinemia sobre os exames laboratoriais de neonatos em tratamento com vancomicina.....	42

5.3	Avaliação dos fatores associados a ocorrência de óbito em neonatos durante tratamento com vancomicina.....	47
6	DISCUSSÃO.....	53
7	CONCLUSÃO.....	60
	REFERÊNCIAS.....	61
	APÊNIDE A- INSTRUMENTO DE COLERA DE DADOS.....	70
	ANEXO A- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	73

1 INTRODUÇÃO

1.1 Infecções Neonatais

Em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), os pacientes que são acometidos por infecções hospitalares estão sujeitos a uma maior morbidade e mortalidade. Além disso, as infecções podem ocasionar maiores custos, aumento do tempo de internação e o surgimento de bactérias resistentes, mostrando-se como um grave problema de saúde pública, que afeta diretamente a segurança e a qualidade da assistência à saúde prestados aos pacientes (SANTOS; MARTINS, 2019).

Segundo Machado, Antunes e Souza (2017), a população neonatal é considerada a mais afetada diante das infecções em UTI, pois estima-se que a mortalidade neonatal, com óbito nos primeiros 28 dias de vida, esteja relacionada com infecções associadas à prestação de cuidados de saúde. Percebe-se, assim, que considerando neonatos, essa condição mostra-se particularmente grave, sendo o diagnóstico e a terapêutica precoce fundamental para reduzir complicações decorrente das infecções hospitalares.

As principais condições responsáveis pela maioria das mortes na população neonatal no Brasil, são complicações associadas ao parto prematuro e baixo peso ao nascer, anomalias congênitas, asfixia perinatal e infecção. A infecção neonatal (INN) é conhecida como uma das principais causas de hospitalização e morte em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), assim como a sepse (FREITAS; VIEGAS; ROMERO, 2021).

As infecções neonatais são consideradas um grande desafio quanto ao manejo clínico. No que se refere ao ambiente hospitalar, os recém-nascidos estão propensos a uma maior variedade de micro-organismos patogênicos, uma vez que este ambiente é considerado extremamente contaminado. Em relação a UTI, este setor está sujeito a uma maior capacidade de transmissibilidade de infecções, logo, o uso de antibióticos de amplo espectro se faz necessário, com intuito de combater os agentes causadores de doenças e com isso, contribuir para redução das taxas de infecções hospitalares (CARVALHO et al., 2015).

A sepse neonatal é vista como uma condição que repercute com alterações hemodinâmicas e outras manifestações clínicas em decorrência da presença do agente patogênico, podendo ser de origem bacteriana, viral ou fúngica. A sepse na população neonatal é um importante causador de sequelas neurocognitivas bem como de mortalidade neonatal (PROCIANOY; SILVEIRA, 2020).

O diagnóstico clínico de sepse neonatal pode ser classificado como de início precoce ou de início tardio, dependendo do momento do aparecimento. De modo geral, a sepse neonatal

precoce se dá através de manifestações clínicas que surgem nas primeiras 72 horas de vida. As infecções que se enquadram como precoce, geralmente são adquiridas antes ou durante o parto, representando então, transmissão vertical de mãe para filho. Enquanto que as infecções tardias, ocorrem após 72 horas de vida, e comumente estão associadas a micro-organismos presentes no ambiente hospitalar (PROCIANOY; SILVEIRA, 2020).

Os recém-nascidos que apresentam tempo de internação hospitalar por longos períodos, tais como neonatos prematuros, tendem a ter uma maior necessidade de intervenções, incluindo à realização de procedimentos invasivos em decorrência da condição clínica apresentada. Diante disso, os recém-nascidos estão mais propensos a ter interação com os micro-organismos presentes no ambiente hospitalar. De acordo com a Rede Americana de Neonatologia, em 79% dos casos de micro-organismos encontrados são Gram-positivo, sendo o estafilococo coagulase negativo, correspondendo 57% do total, enquanto o *Staphylococcus aureus* em 12%. Os patógenos Gram- negativo, representam 19% do total, sendo a *Escherichia coli* considerada a bactéria mais frequente entre os Gram-negativo, com 7% do total. Os fungos, por sua vez, são encontrados em 6% dos casos de sepse neonatal tardia (GREENBERG et al., 2017).

Segundo Medeiros e colaboradores (2016) explanam que os recém-nascidos, principalmente, aqueles que apresentam muito baixo peso ao nascer, que em sua maioria são prematuros, necessitam passar pelas UTIs Neonatais, estando, em maior vulnerabilidade à ocorrência de infecção hospitalar. Esta maior suscetibilidade, pode ser vista em decorrência da população apresentar-se mais frágil diante dos fatores de risco intrínsecos, no que se refere à imaturidade fisiológica e a disfunção imunológica e extrínsecos, relacionados à exposição no âmbito hospitalar, manipulação da equipe, uso de antibióticos, nutrição parenteral e procedimentos invasivos.

Para o diagnóstico de sepse neonatal, deve-se levar em consideração tanto as manifestações clínicas como também a realização de exame laboratorial. Neonatos com suspeita de sepse, podem apresentar instabilidade térmica, complicações respiratórias e até mesmo alterações gastrointestinais. Quanto a confirmação de sepse, há necessidade de se fazer o exame de hemocultura, exame este, considerado padrão ouro para investigação. Este exame pode ser feito também a partir de outras amostras biológicas, podendo ser líquido, urocultura e cultura de aspirado traqueal (PROCIANOY; SILVEIRA, 2020).

O tratamento farmacológico para infecções neonatais pode ser dividido em terapia antimicrobiana para patógenos suspeitos, a qual é denominado como terapia empírica, ou para patógenos conhecidos, atribuindo assim, tratamento definitivo. Os esquemas terapêuticos variam conforme o surgimento da infecção neonatal, se é precoce ou tardia. Para cada tipo de

infecção, há um tratamento farmacológico de escolha. Em situação de tratamento empírico para infecção neonatal precoce, é feita a escolha da ampicilina e um aminoglicosídeo, geralmente a gentamicina. No caso de suspeita para meningite causada por bactéria Gram-negativo, deve-se escolher cefalosporinas de terceira ou quarta geração. Para infecções causadas por bacilos Gram-negativo produtores de β -lactamase de espectro estendido requerem tratamento com carbapenêmicos, como o meropenem (PROCIANOY; SILVEIRA, 2020). Já o tratamento para infecção neonatal tardia, é feito a escolha da oxacilina e amicacina até o resultado de culturas e antibiograma, optando pela manutenção, ou não, do esquema inicial. Em algumas situações alguns fármacos são preconizadas, como é o caso do uso de oxacilina ou vancomicina nos metilino-resistentes para *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* (BRASIL, 2021).

1.2 Vancomicina

A vancomicina é um fármaco glicopeptídeo muito efetivo em infecções graves causadas por bactérias Gram-positivo multirresistente. Este antibiótico foi introduzido na prática clínica desde 1958 (OLIVEIRA et al., 2022). Com resposta clínica bem estabelecida, a vancomicina é considerada o fármaco de primeira escolha para o tratamento de infecções bacterianas causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA). Entretanto, possui também ação bactericida sobre outros agentes patogênicos, entre eles, estafilococos coagulase-negativo e enterococcus resistentes à ampicilina (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006).

Infecções bacterianas por micro-organismos multirresistentes estão cada vez mais associadas ao aumento do risco de resultados indesejáveis, morte e até mesmo aumento dos custos ao sistema de saúde. Portanto, a vancomicina é vista como um antibiótico de grande importância clínica, pois está indicada para o tratamento de diversas doenças, incluindo, pneumonias, osteomielites, septicemias, infecções de pele e partes moles e endocardites, causadas por bactérias Gram-positivo susceptíveis a este medicamento (HECKLER; HAHN, 2020).

1.3 Estrutura Química

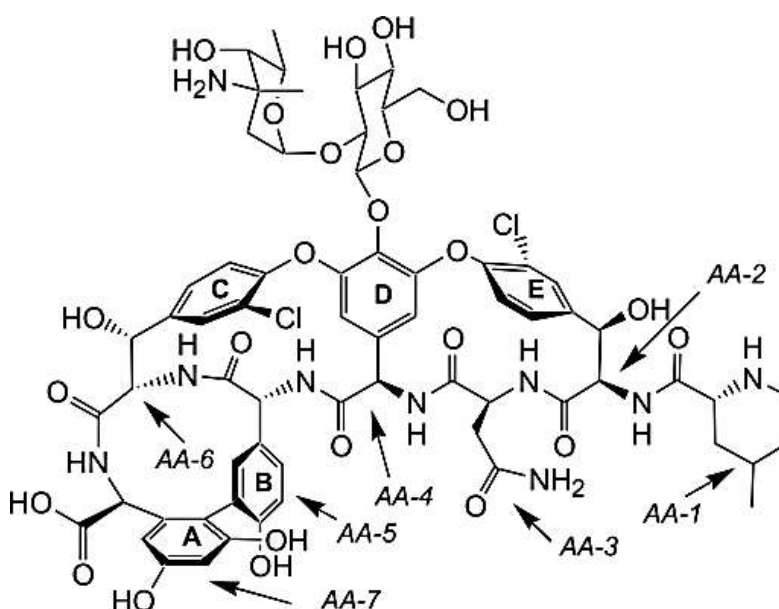
A vancomicina é um fármaco polipeptídico com massa molecular de aproximadamente 1.500 daltons. Sua fórmula estrutural foi determinada por análise de raio-X e a fórmula molecular do cloridrato de vancomicina é $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$ (CUNHA; BAIENSE, 2023).

Estruturalmente, este glicopeptídeo tricíclico apresenta duas unidades de p-hidroxiclono-tirosina, três anéis de fenilglicina substituídos e amida de ácido aspártico (N-metil-

leucina); três anéis aromáticos e um dissacarídeo formado por uma molécula de glicose e um amino açúcar, a vancosamina (figura 1) (MACEDO, 2017).

A ação farmacológica da vancomicina está diretamente ligada à presença de grupos funcionais ionizáveis com capacidade de ligação a íons metálicos com sequência de aminoácidos terminais de peptídeos presentes na parede celular da bactéria. A vancomicina é comercializada no Brasil somente para infusão intravenosa, como um pó branco estéril. A recomendação é que o pó liofilizado seja reconstituído, e posteriormente, diluído e infundido durante uma a duas horas, para evitar reação adversa (SILVEIRA, 2006; BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006).

Figura 1- Representação estrutural do antibiótico glicopeptídico vancomicina



Legenda: Representação estrutural do antibiótico glicopeptídico vancomicina, destacando os sete aminoácidos AA-1, AA-7 e os cinco anéis aromáticos A, B, C, D, E presentes.

Fonte: Adaptado de SILVEIRA,2006.

1.4 Uso clínico da Vancomicina

A vancomicina tem indicação clínica à pacientes que apresentam hipersensibilidade a beta-lactâmicos ou em situações de infecções causadas por micro-organismos resistentes a outros antimicrobianos. Atualmente, este fármaco é a principal escolha terapêutica no que se refere ao tratamento de infecções causadas por MRSA e para o tratamento de pacientes que apresentam alergia a penicilinas ou cefalosporinas. Além disso, à vancomicina também é uma importante fármaco na abordagem empírica para meningites bacterianas e endocardites bacterianas, que normalmente, está associada a outros antibióticos para ampliar o espectro de atuação (OLIVEIRA et al., 2022). No que diz respeito as unidades neonatais, este fármaco é

utilizado como terapia farmacológica para o tratamento de sepse tardia, que acontece após 72 horas de vida e que geralmente são infecções relacionadas à exposição dos neonatos com os micro-organismos presente no ambiente hospitalar (SOUSA et al.; 2019).

1.5 Perfil Farmacocinético da Vancomicina

A vancomicina é considerada um fármaco com janela terapêutica estreita, com pouca absorção por via oral, sendo indicada administração por via intravenosa, normalmente em intervalos de 12 horas para manter a concentração terapêutica adequada, uma vez que a meia vida do fármaco no plasma varia em torno de 4 a 6 horas (OLIVEIRA et al.,2022).

A distribuição da vancomicina ocorre em vários fluídos corporais, incluindo o fluído cerebrospinal, bile, líquido pleural, pericardial, sinovial e fluídos ascéticos. Em relação a eliminação, é predominantemente realizada por via renal, principalmente por filtração glomerular, entretanto, a secreção tubular também ocorre em menor extensão através de transportadores (MACEDO, 2017).

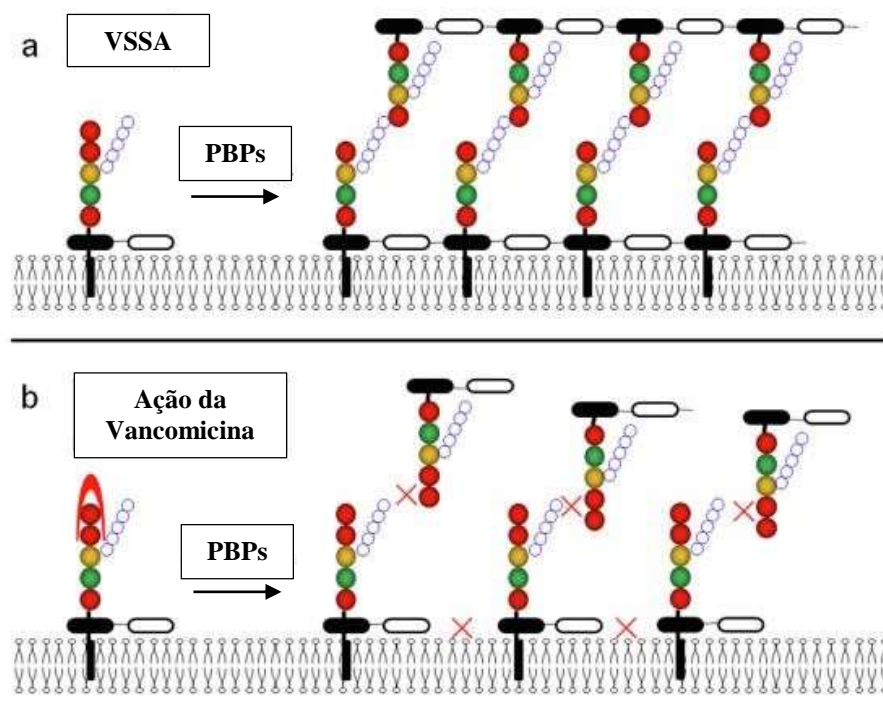
O comportamento farmacocinético da vancomicina pode ser modificado por fatores fisiológicos ou clínicos. A idade é o fator fisiológico mais relevante quando se considera o processo de eliminação desse fármaco, uma vez que na população neonatal ocorrem alterações farmacocinéticas significativas com base na faixa etária. Essas alterações decorrem da maturação biológica dos rins tanto na filtração glomerular como na expressão de transportadores de excreção (MACEDO, 2017).

1.6 Perfil Farmacodinâmico da Vancomicina

O mecanismo de ação da vancomicina, é baseado na inibição da síntese da parede celular da bactéria durante sua multiplicação, atuando como fármaco bactericida. A maioria das membranas bacterianas é revestida por uma estrutura de parede celular que protege as células do inchaço e do rompimento devido à alta osmolaridade intracelular. Durante a multiplicação, a estrutura da parede celular, incluindo o peptidoglicano, precisa ser ampliada. Para fazer isso, o precursor lipídico II é adicionado ao peptidoglicano nascente via transglicosilação e transpeptidação pelas proteínas de ligação à penicilina (PBPs) (Figura 2a). Dessa maneira, a molécula de vancomicina pode formar interações de ligações de hidrogênio com o terminal D-alanil-D-alanina (D-Ala-D-Ala) do precursor lipídico II. A ligação da vancomicina leva a uma alteração conformacional que impede a incorporação do precursor à crescente cadeia peptidoglicana e a subsequente transpeptidação, levando assim à decomposição da parede celular e à lise bacteriana (Figura 2b) (CONG; YANG; RAO, 2020).

Desta forma, o fármaco age inibindo a incorporação de aminoácidos aos glicopeptídeos integrantes da parede celular das bactérias Gram-positivo. Além do mais, a vancomicina pode alterar não só a permeabilidade da membrana citoplasmática como também a síntese de ácido ribonucleico (RNA) da bactéria. Todos esses mecanismos de ação, podem contribuir para baixa frequência de desenvolvimento de resistência à vancomicina (KARAM, 2018).

Figura 2 - Mecanismo de ação da vancomicina



Legenda: (a) Diagrama esquemático da síntese normal de peptidoglicano. (b) Diagrama esquemático da ação da vancomicina. VSSA = *Staphylococcus aureus* sensível à vancomicina; PBP = proteína de ligação à penicilina.
Fonte: Adaptado de CONG; YANG; RAO, 2020.

1.7 Reações Adversas

A ocorrência de efeitos adversos decorrentes do uso de medicamentos é um problema de saúde pública que tem recebido grande importância com o passar dos anos (BRUNIERA et al., 2015).

Um efeito adverso comum com o uso de vancomicina, especialmente quando se faz infusão rápida ou em situações de tratamentos prolongados, é a reação de hipersensibilidade mediada por histamina, conhecida como síndrome do homem vermelho ou síndrome de Stevens-Johnson. Essa reação adversa tende a apresentar prurido e ruborização em face, pescoço e ombros. Quando acontece, é prudente que seja feito a suspensão do fármaco, assim como deve ser feita adição de tratamento à base de anti-histamínicos para reduzir os sintomas

mais leves, e em caso de anafilaxia, é sugerido o uso de fármacos vasoativos (BRUNIERA et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2022).

Outro tipo de reação adversa que pode surgir com uso de vancomicina e que pode ser semelhante à síndrome de Stevens-Johnson, é o *rash*, uma condição de hipersensibilidade com sintomas sistêmicos, podendo apresentar febre, *rash* cutâneo e prurido. Quanto a investigação laboratorial, o hemograma pode evidenciar eosinofilia, trombocitopenia e contagem anormal de leucócitos. Uma vez identificado esse tipo de reação, é recomendado adotar um tratamento e suporte, com suspensão do fármaco e correção das reações adversas (BRUNIERA et al., 2015).

A nefrotoxicidade, configura-se também como um importante efeito adverso da vancomicina, que normalmente está relacionada a doses maiores e tempo de tratamento prolongado (LODISE et al., 2009; VAN HAL; PATERSON; LODISE, 2013). Em um estudo observacional, a nefrotoxicidade ocorreu em 33% dos pacientes com concentrações séricas de vale de vancomicina $>20\text{mg/mL}$, comparado a 5% entre os pacientes com concentrações séricas de vale $<10\text{mg/mL}$ (LODISE et al., 2009). Outro estudo envolvendo modelagem farmacocinética, reportou que vale $\geq 15\text{ mg/mL}$ e $\text{ASC} \geq 800\text{ mg.h/L}$ em pacientes pediátricos estão associados de forma independente a um risco de 2,5 vezes maior para nefrotoxicidade (LE et al., 2014).

Há dados na literatura, os quais apontam que a injúria renal decorrente do uso de vancomicina seja reversível (BILLUPS et al., 2018). Esse aspecto de lesão renal também pode ser influenciado por alguns fatores, como a associação com outros antibióticos com propriedades nefrotóxicas, como por exemplo, piperacilina/tazobactam e amicacina. Os danos renais podem ser intensificados a medida que a terapia farmacológica é prolongada, assim como, na utilização de concentrações mais elevadas de vancomicina, no uso de fármacos vasoativos e outras substâncias que podem induzir maiores lesões renais (VAN HAL; PATERSON; LODISE, 2013; BILLUPS et al., 2018).

Fármacos considerados nefrotóxicos podem promover aumento do nível sérico de marcadores renais. A vancomicina, é considerada um importante antibiótico glicopeptídico responsável por causar nefrotoxicidade diante de uma alta exposição sérica no organismo, e consequentemente, causar alterações dos biomarcadores, dentre eles, a creatinina (ÁLVAREZ et al., 2016).

Outra reação adversa relacionada a altas concentrações de vancomicina no plasma, é a deficiência auditiva. A ototoxicidade ocorre devido ao dano direto e irreversível do nervo auditivo (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006).

1.8 Resistência Bacteriana

Nos últimos tempos, houve um grande aumento no que se refere a resistência bacteriana entre os micro-organismos causadores de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). O surgimento da multirresistência, ganhou destaque por estabelecer obstáculos ao tratamento antimicrobiano adequado e devido a isso, estão relacionadas a um maior crescimento da mortalidade quando comparadas às infecções causadas por bactérias sensíveis. As principais consequências da multirresistência estão associadas ao aumento do tempo de permanência e ao agravamento das condições de saúde dos pacientes. Em decorrência dos impactos advindos, se faz necessário adotar medidas que visem a implementação de programas de gerenciamento de antimicrobianos (PGA) na assistência hospitalar, visando o controle do uso racional de antimicrobianos e conseqüentemente, o controle da resistência bacteriana (LARA et al., 2017).

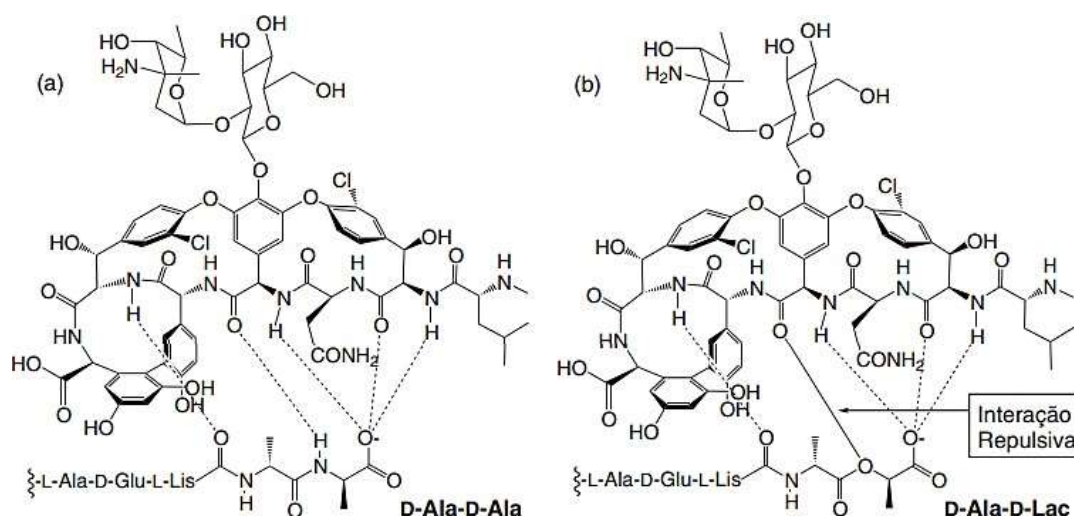
O surgimento de micro-organismos multirresistentes, tem contribuído para um aumento da letalidade por infecções hospitalares. Diante disso, a descoberta dos antimicrobianos foi considerado um grande avanço na medicina, sendo importante na redução da mortalidade (KARAM, 2018).

Um dos principais fatores que contribui para o surgimento de resistência bacteriana, é a exposição imprópria ao antimicrobiano durante o tratamento (PAPICH, 2014). Desta forma, uma estratégia para evitar o aparecimento de resistência é a otimização do esquema posológico dos antimicrobianos. Esquemas posológicos inadequados consistem em seleção de doses subterapêuticas, administrações infrequentes, duração curta do tratamento e seleção de um fármaco pouco responsivo contra a cepa bacteriana causadora da infecção. Por outro lado, altas exposições à antimicrobianos estão relacionadas à alta incidência de efeitos colaterais, o que leva a não adesão ao tratamento, ocasionando falha terapêutica e a ocorrência de resistência por não se respeitar o tempo adequado de tratamento (ASÍN-PRÍETO; RODRÍGUEZ-GASCON; ISLA, 2015).

A resistência bacteriana pode ser decorrente de mutações genéticas, que modificam o local onde o fármaco irá agir. No âmbito hospitalar é mais comum a presença de bactérias resistentes devido a uma maior exposição à antimicrobianos. Inicialmente, o uso da vancomicina se deu mediante ao aparecimento de isolados de MRSA. Com passar dos anos, foi identificado outro micro-organismo, o enterococo resistente à vancomicina (VRE). Os mecanismos de resistência que interferem diretamente na atuação dos antibióticos são plasmídeos, integrinas, genes mutados, entre outros. Levando em consideração à vancomicina,

a resistência bacteriana acontece através da modificação genética em micro-organismos, que como resultado passam a sintetizar o depsipeptídeo D-Ala-D-Lac ao invés do dipeptídeo D-Ala-D-Ala. A modificação do aminoácido terminal D-alanina por D-lactato introduz uma interação eletrostática repulsiva no lugar da ligação de hidrogênio. Em consequência, a afinidade da vancomicina com a camada de peptidoglicano diminui consideravelmente (figura 3) (SILVEIRA, 2006).

Figura 3 - Mecanismo de resistência bacteriana à vancomicina



Legenda: (a) Ligações entre a vancomicina e a porção D-Ala-D-Ala terminal no precursor de peptidoglicano. (b) Interação eletrostática repulsiva entre a vancomicina e a porção modificada D-Ala-D-Lac do peptidoglicano. Fonte: Adaptado de SILVEIRA, 2006.

1.9 Farmacoterapia em Neonatos

A população neonatal é considerada um grupo desafiador para qualquer estratégia farmacoterapêutica. São várias as razões que contribuem para este fato, podendo ser fisiológicas; farmacológicas e patológicas. Todos estes fatores acabam por interferir na variabilidade inter e intraindividual, transformando cada caso numa exceção (CARVALHO et al., 2015).

A prematuridade extrema é um importante preditor para complicações e desfechos desfavoráveis quando comparado a recém-nascidos à termo. A condição de prematuridade está atrelada a altas taxas de mortalidade precoce, bem como de internação, cirurgias e uso de medicamentos (FERREIRA et al., 2023).

Além da prematuridade, as diversas morbidades existentes, tornam-se mais um agravante para complicações. O tratamento farmacológico, por exemplo, tende a ser bastante

desafiador, uma vez que os fármacos sofrem influências farmacocinéticas devido às condições apresentadas pelos recém-nascidos. Sabendo disso, na grande maioria das vezes, os tratamentos farmacológicos instituídos para essa população são feitos de forma empírica, pois grande parte dos medicamentos utilizados na rotina do serviço tem sua prescrição baseada nos resultados de pesquisas clínicas em adultos, que diferem dos neonatos em diversos aspectos, inclusive na resposta farmacológica (ALLEGAERT, 2018).

A monitorização terapêutica de medicamentos (MTM), principalmente daqueles que apresentam janela terapêutica estreita ou que apresentam alta variabilidade farmacocinética, tem por objetivo manter as concentrações séricas do fármaco dentro de uma faixa ideal, visando otimizar o efeito terapêutico e minimizar possíveis subdoses ou toxicidades. Dentre os desafios encontrados da MTM, estão os pacientes neonatos, uma vez que as alterações fisiológicas que ocorrem nessa população afetam significativamente as propriedades farmacocinéticas dos fármacos, como no caso da vancomicina, levando a uma ampla variação no tempo de meia-vida e em consequência, concentrações inadequadas do medicamento (SOUZA et al., 2021).

Em decorrência dos fatores que interferem na farmacocinética da vancomicina, a monitorização dos níveis séricos se faz necessária para garantir a efetividade terapêutica (DOMBROSKI; SILVA; SILVEIRA, 2015). Nos neonatos, o fármaco pode sofrer variabilidade farmacocinética, e com isso, será capaz de influenciar diretamente na biodisponibilidade. Quando se tem um aumento do fármaco livre no organismo, tende a levar a uma maior distribuição pelos tecidos corporais e conseqüentemente, poderá induzir a ocorrência de efeitos adversos, que levando em consideração a vancomicina, é comum a ocorrência de reações de hipersensibilidade, de nefrotoxicidade e ototoxicidade (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006).

2.0 Monitorização Terapêutica da Vancomicina

A monitorização terapêutica de fármacos é considerada uma prática clínica indispensável nos serviços de saúde. A monitorização utiliza as concentrações dos fármacos, as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas para garantir a individualização da dose a ser administrada, e com isso, promover a otimização terapêutica de cada paciente, mantendo assim as concentrações do fármaco dentro da janela terapêutica (WONG et al., 2014).

Levando em consideração a grande heterogeneidade presente entre pacientes, diferentes graus de disfunção orgânica e alterações fisiopatológicas em pacientes críticos, a monitorização terapêutica de fármacos deve ser aplicada para atingir metas farmacocinéticas

em UTIs, onde os pacientes são considerados mais graves clinicamente (ZAMONER, 2018).

Desta forma, a monitorização terapêutica dos antimicrobianos é necessária para otimizar a farmacoterapia e a seleção de bactérias resistentes, e minimizar a ocorrência de concentrações subterapêuticas ou tóxicas. Desta maneira, tanto a segurança quanto a eficácia dos antimicrobianos relacionadas às doses administradas em neonatos são questionáveis, já que há carência de estudos realizados com essa população sobre estes aspectos terapêuticos (ALVES et al., 2012).

Na prática da MTM, a vancomicina é um dos medicamentos mais estudados, devido às suas características de nefrotoxicidade, janela terapêutica estreita e por apresentar variação da concentração sérica devido às alterações hemodinâmicas do paciente (SOUZA et al., 2021).

A monitorização sérica de vancomicina na população neonatal está relacionada com o fato de que, para haver uma resposta terapêutica efetiva, é necessário que a concentração sérica esteja dentro da faixa ideal e não a dose a qual foi administrada. O uso do medicamento em doses padronizadas bem como intervalos periódicos não garante níveis plasmáticos constantes em todos os pacientes. Isso se deve às diferenças existentes quanto aos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos apresentadas por cada neonato (OKASAKI; CARVALHO; CECCÓN, 2018).

Estudos apontam que a monitorização do nível sérico de vancomicina é recomendada principalmente em pacientes com alto risco de disfunção renal, criticamente doentes e naqueles que estejam recebendo doses elevadas do fármaco ou que permaneçam em tratamento por mais de 3 a 5 dias. Além disso, a monitorização terapêutica deve ser realizada em pacientes que façam uso de vancomicina concomitante com outras substâncias nefrotóxicas, em obesos ou com baixo peso corporal, em pacientes com grande variação do volume de distribuição dos fármacos, como por exemplo gestantes e crianças, em pacientes com doença renal crônica prévia ou com lesão renal aguda ou naqueles que estejam em terapias dialíticas (EID, 2018).

O manejo da vancomicina muitas vezes torna-se difícil devido às condições clínicas dos pacientes e os aspectos farmacocinéticos inerentes ao fármaco. Uma dose inadequada poderá levar a uma falha no tratamento farmacológico. Quando o resultado da vancocinemia expressa um valor abaixo do valor de referência, tende a causar preocupação, pois permite concluir que o antibiótico não está sendo responsivo para o tratamento da infecção e que possivelmente poderá levar a resistência bacteriana. Já em situações onde o nível plasmático está elevado, também é considerado um fator preocupante, pois a chance de ocorrer nefrotoxicidade e/ou neurotoxicidade passa a ser elevada, o que implicará em um agravamento

da condição clínica, gerando um prolongamento no tempo de permanência na unidade neonatal (KHOEI et al., 2019).

Um ponto de suma relevância na terapia farmacológica com a vancomicina está relacionada com a dosagem apropriada do fármaco, visto que concentrações terapêuticas ideais podem ser facilmente influenciadas devido à grande variabilidade presente entre os pacientes, como o local da infecção, o peso do paciente, a função renal e a suscetibilidade ao patógeno devem ser levadas em consideração, fatores estes, que tendem a dificultar o alcance das concentrações terapêuticas ideais do antimicrobiano (AL-SULAITI et al., 2019).

Ínumeras são as razões que justificam o uso do monitoramento terapêutico da vancomicina na população neonatal, entre as quais estão: suspeita de toxicidade relacionada ao fármaco, dose subterapêutica, avaliação da terapia após alteração do regime posológico e alteração do quadro clínico do paciente (BRASIL, 2022).

2.1 Vancocinemia

Antibióticos são amplamente utilizados em UTI, onde a ocorrência de sepse é bastante comum. Tratamentos individualizados asseguram que fármacos sejam efetivos para tratar infecções. Para garantir a efetividade terapêutica, é preciso adotar ajustes de doses de vancomicina, levando em consideração os seus princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos para atingir o alvo terapêutico ideal (ALMEIDA, 2011).

Dentre os antibióticos mais utilizados na prática clínica encontra-se a vancomicina. Esse fármaco glicopeptídeo possui ação contra bactérias Gram-positivo e é amplamente empregada no manejo clínico de infecções sistêmicas, como as causadas por MRSA, pneumonia adquirida na comunidade e no hospital, endocardite infecciosa e sepse (KOVACEVIC et al., 2020).

Devido à vancomicina apresentar uma janela terapêutica estreita, uma dosagem inadequada poderá repercutir em falha do tratamento, contribuindo assim, para um aumento de casos de resistência bacteriana e até mesmo de nefrotoxicidade. Em vista disso, o monitoramento terapêutico da vancomicina ou vancocinemia, é um parâmetro farmacológico de suma relevância para o gerenciamento da terapia medicamentosa, utilizado para acompanhar sua eficácia clínica, principalmente em pacientes com infecções graves (WILCOX et al., 2019).

A vancocinemia consiste em uma estratégia de monitoramento importante para avaliar a concentração sérica de vancomicina no sangue. Este exame fundamenta-se em um

método de monitorização utilizado para avaliar e manejar os pacientes, evitando assim, a ocorrência de doses subterapêuticas e doses tóxicas (BRASIL, 2022).

O exame de vancocinemia deve ser realizada quando o fármaco atinge o estado de equilíbrio, ou seja, após algumas doses infundidas por via endovenosa, podendo ser coletada antes da administração da quarta ou quinta dose, a depender do intervalo posológico. Para garantir a realização do exame no momento do vale, deve-se coletar a amostra antes, podendo ser 30 a 60 minutos antes da administração do antibiótico (BRASIL, 2022).

A mensuração dos níveis séricos de vancomicina através da vancocinemia, permite auxiliar na prevenção da toxicidade e na manutenção adequada da concentração sérica terapêutica, evitando assim, a baixa penetração nos tecidos e o insucesso na eliminação do agente infeccioso (DOMBROSKI; SILVA; SILVEIRA, 2015).

Para além, a vancocinemia permite planejar e adequar as doses, levando em consideração a particularidade de cada paciente. Dessa forma, este exame tende a garantir a segurança na terapia farmacológica, a diminuição da incidência de reações adversas e o aumento da eficiência clínica do tratamento. Diante disso, pode-se dizer que a vancocinemia é um método de monitoramento terapêutico que irá implicar diretamente na redução dos custos hospitalares, uma vez que sem a monitorização, o ajuste dos fármacos é feito de forma inadequada na maioria dos casos (ALVES et al., 2012).

2.2 Protocolo Institucional

O protocolo elaborado pelo Sistema de Gestão da Qualidade da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), busca garantir o correto uso e manejo da vancomicina em neonatos, tendo em vista que, os prematuros tendem a apresentar uma menor concentração sérica de proteínas, alta concentração de albumina fetal, pH plasmático baixo e concentração sérica de moléculas competidoras à ligação dos fármacos às proteínas. Essas características inerentes aos recém-nascidos, possibilitam uma maior suscetibilidade à concentração de fármaco livre e biodisponível, o que poderá contribuir para uma dose tóxica (BRASIL, 2022).

Com base no protocolo institucional, existem duas dosagens preconizadas, que vai de acordo com a finalidade terapêutica. A dosagem de 10 mg/kg/dose EV em 60 minutos destinada para o tratamento de bacteremia e a dosagem de 15 mg/kg/dose EV em 60 minutos para meningite. O protocolo menciona que o intervalo posológico da vancomicina está relacionado com a idade gestacional (IG) e com a idade pós-natal. Dependendo desses dois critérios mencionados, o intervalo de administração do fármaco poderá ser de 18/18h, 12/12h, 8/8h ou de 6/6h, conforme apresentada no Quadro 1.

Quadro 1-Dose da vancomicina de acordo com a idade gestacional (IG)

Idade gestacional corrigida (semanas)	Idade pós-natal (dias)	Intervalo posológico (horas)
≤ 29	0 a 14	18
	> 14	12
30 a 36	0 a 14	12
	> 14	8
37 a 44	0 a 7	12
	> 7	8
≥ 45	Todos	6

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2022.

Quanto a mensuração sérica de vancomicina, a qual é denominado como exame de vancocinemia, dependerá do intervalo posológico. A primeira vancocinemia é coletada antes da quarta ou quinta dose de vancomicina e no vale do nível sérico, ou seja, 30 a 60 minutos antes da próxima dose do antibiótico, e repetir quando clinicamente necessário (Quadro 2).

Quadro 2-Programação da coleta de vancocinemia conforme intervalo posológico

Prescrição da Vancomicina	Coleta
24/24h	30 minutos antes da 4ª dose
18/18h	30 minutos antes da 4ª dose
12/12h	30 minutos antes da 4ª dose
8/8h	30 minutos antes da 5ª dose
6/6h	30 minutos antes da 5ª dose

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2022.

Os recém-nascidos submetidos ao tratamento com a vancomicina seja de forma empírica ou confirmada para infecções, necessitam que sejam monitorados, para isso, o protocolo traz um tópico sobre como deverá ser realizado o monitoramento com base nas dosagens séricas do medicamento. Como pode ser observado através do quadro 3, as vancocinemas são categorizadas em $\leq 5 \mu\text{g/mL}$; > 5 a $10 \mu\text{g/mL}$, > 10 a $15 \mu\text{g/mL}$ e $>15 \mu\text{g/mL}$. Dependendo do valor sérico de vancomicina, existe uma conduta a ser tomada. Segundo o protocolo, o alvo ideal da vancocinemia é de 10 a $15 \mu\text{g/mL}$, contudo, se o valor sérico for de > 5 a $10 \mu\text{g/mL}$ e se o paciente estiver apresentando melhora clínica, o intervalo posológico deverá ser mantido. Entretanto, nos casos em que o valor de vancocinemia for $\leq 5 \mu\text{g/mL}$, necessitará que o intervalo entre as doses seja reduzido. No caso de doses séricas $>15 \mu\text{g/mL}$, a conduta será em aumentar o intervalo entre a tomada do fármaco, a fim de garantir que o RN não tenha uma superdosagem e possivelmente, uma toxicidade.

Quadro 3 - Ajuste posológico de vancomicina conforme resultado de vancocinemia

Vancocinemia ($\mu\text{g/ml}$)	Conduta	Observação
≤ 5	Reduzir intervalodas doses	Repetir vancocinemia após 24h e, diariamente, até atingir nível terapêutico.
> 5 a 10	Avaliar resposta clínica	Tratamento efetivo – manter dose de vancomicina, repetir com 72h e reavaliar se será necessária nova coleta. Tratamento não efetivo – reduzir intervalo das doses e repetir a vancocinemia após 48h.
> 10 a 15	Manter a prescrição	Repetir vancocinemia após 48h. Se resultado mantido, repetir uma vez por semana e acritério. Monitorar a creatinina a cada 4 dias e, se alteração, dosá-la a cada 48h.
> 15	Aumentar o intervalo entre as doses	Repetir vancocinemia após 24h e, diariamente, até alcançar a faixa terapêutica de 10 a 15 . Monitorar creatinina a cada 48h.

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2022.

2 JUSTIFICATIVA

A prematuridade e o baixo peso ao nascer são considerados importantes fatores de risco para o desenvolvimento da sepse neonatal (MEDEIROS et al., 2016). A sepse é considerada uma síndrome clínica que repercute com sinais e sintomas inespecíficos, apresentando alta taxa de morbimortalidade. Diante disso, estratégias devem ser implementadas com a finalidade de melhorar a qualidade da assistência neonatal, adotar medidas para prevenir e reconhecer precocemente, bem como tratar farmacologicamente a sepse neonatal.

A antibioticoterapia direcionada para o tratamento da sepse neonatal é extremamente relevante. Contudo, alguns antibióticos podem levar a possíveis reações adversas, em especial a nefrotoxicidade causada por vancomicina. Diante disso, o acompanhamento de parâmetros laboratoriais se mostra relevante, em que a creatinina sérica é um marcador comumente utilizado para avaliação de dano renal em pacientes submetidos a tratamentos potencialmente nefrotóxicos.

Avaliar e prevenir o quadro séptico neonatal é fundamental, para isso, a implementação da monitorização clínica e laboratorial são necessárias para conduta diagnóstica e para garantir uma evolução de um bom prognóstico. As manifestações clínicas dos recém-nascidos, isoladamente, não são suficientes para fechar o diagnóstico clínico; porém, reconhecer essas manifestações de forma precoce, bem como identificar o microrganismo causador da infecção, são medidas que levam a um tratamento farmacológico direcionado capaz de reverter rapidamente o quadro clínico da doença.

Assim, o presente trabalho busca identificar alterações clínico-laboratoriais capazes de auxiliar na identificação precoce de óbito e/ou da toxicidade induzida por vancomicina. Com isso, espera-se contribuir para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos e estratégias clínicas voltadas ao manejo desses pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar as alterações clínico-laboratoriais associadas ao óbito em pacientes neonatos em uso de vancomicina em uma maternidade de referência no estado do Ceará.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil clínico dos recém-nascidos tratados com vancomicina em uma maternidade de referência no estado do Ceará;
- Avaliar a associação da vancocinemia sobre os exames laboratoriais dos recém-nascidos tratados com vancomicina;
- Associar o perfil clínico e exames laboratoriais com a ocorrência de óbito em recém-nascidos tratados com vancomicina.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte, retrospectivo, envolvendo análise do monitoramento sérico da vancomicina em pacientes neonatos internados em uma maternidade de referência no estado do Ceará no período de janeiro a julho de 2021.

4.2 Local de Estudo

O estudo foi realizado com recém-nascidos da MEAC, contemplando pacientes das Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e Unidade de Cuidado intermediário Neonatal Convencional (UCINCO). Esta maternidade é vinculada à Universidade Federal do Ceará (UFC) e administrada pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). A MEAC faz parte do Complexo de Hospitais Universitários da UFC. É uma instituição de atenção terciária, que desempenha importante papel na assistência à saúde da mulher e dos recém-nascidos.

É integrada ao Sistema Único de Saúde (SUS) e funciona como centro de referência para formação de recursos humanos, ensino, extensão e desenvolvimento de pesquisas na área da saúde. Dentre os serviços oferecidos, estão às especialidades médicas relacionadas à Obstetrícia, Ginecologia, Pré-Natal de Alto Risco, Banco de Leite, Planejamento Familiar, tratamento de Neoplasia Trofoblástica Gestacional (NTG) e no atendimento dos recém-nascidos.

A assistência ao recém-nascido na MEAC é contemplada pelas seguintes unidades de cuidado: Alojamentos Conjuntos (1º e 2º andares), Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Canguru (UCINCA), Unidade de Cuidado Intermediário Neonatal Convencional (UCINCO) e Unidade de Terapia Intensiva Neonatal IIIA e IIIB (UTIN).

4.3 População e Amostra

Para o cálculo do tamanho amostral, utilizaram-se como referência para o tamanho da população a ser estudada, os dados de internação de todos os recém-nascidos (RNs) que fizeram tratamento farmacológico com vancomicina nos meses de janeiro a julho de 2021 na instituição de realização do estudo, configurando-se assim, uma amostragem por conveniência.

Os neonatos do presente estudo foram classificados quanto a idade gestacional e o peso ao nascer. Os RNs foram classificados em: a termo (IG ≥ 37 e < 42 semanas); pré-termo moderado (IG ≥ 28 < 34 semanas); pré-termo tardio (IG ≥ 34 < 37 semanas) e pré-termo extremo (IG < 28 semanas). Em relação ao peso ao nascer, foram classificados em: macrosomia (≥ 4.000 g); peso adequado (≥ 3.000 g < 3.999 g); peso insuficiente (≥ 2.500 g < 2.999 g); baixo peso (≥ 1.500 g < 2.500 g) e muito baixo peso (≥ 1.000 g < 1.500 g) (BRASIL, 2018).

Para classificação do peso segundo idade gestacional, os neonatos foram classificados em: adequado para idade gestacional (AIG); grande para idade gestacional (GIG) e pequeno para idade gestacional (PIG) (BRASIL, 2018).

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram inclusos na pesquisa pacientes neonatos que receberam infusão intravenosa de vancomicina para uso empírico ou confirmado de infecções neonatais como monoterapia ou em combinação com outros antimicrobianos, internados em UTIN e UCINCO que fizeram pelo menos duas dosagens séricas de vancomicina durante o tratamento.

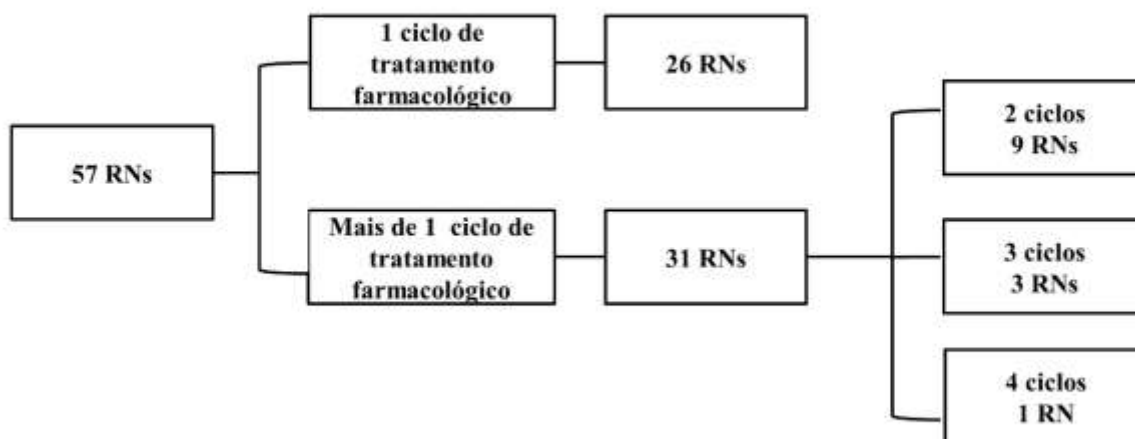
4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo RNs que vieram a óbito durante o tratamento e pacientes neonatos que suspenderam o esquema terapêutico antes da data prevista por motivo de resultado de cultura, substituição por outro antibiótico ou transferência para outra unidade hospitalar.

4.4 Casuística

Do total de 57 neonatos selecionados para o estudo, 26 tiveram apenas um ciclo de tratamento farmacológico com vancomicina, enquanto 31 bebês fizeram mais de um ciclo durante o seu período de internação. Um mesmo RN foi analisado mais de uma vez, conforme ciclos de tratamento iniciados e finalizados durante o período de internamento, configurando assim, uma amostra com reposição. Do total de 31 neonatos, 9 tiveram dois ciclos, (18 RNs) 3 tiveram 3 ciclos (9 RNs) e 1 teve a realização de 4 ciclos de tratamento (4 RNs). Para cada ciclo de tratamento, houve no mínimo 2 coletas de vancocinemas e no máximo 6 coletas realizadas (figura 4).

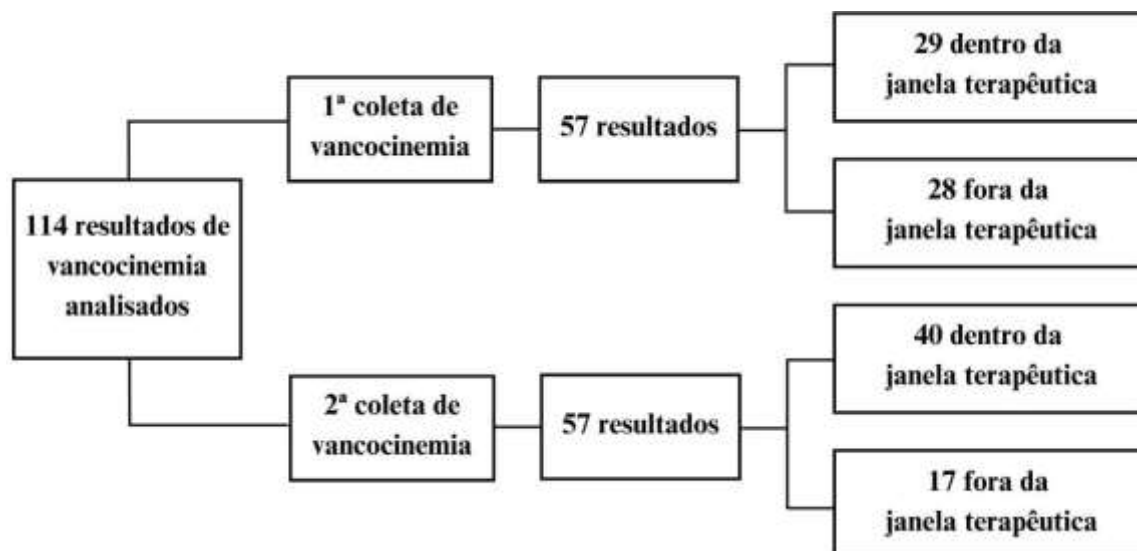
Figura 4 – Fluxograma 1: Casuística



Fonte: O autor.

Para todos os RNs, foi utilizado como critério de seleção a análise da 1º e 2º vancocinemia realizada durante o tratamento. Desta forma, foram avaliadas 114 dosagens séricas de vancomicina ao longo dos meses de janeiro a julho de 2021. Diante dos 114 exames, utilizou-se como seleção para análise de correlação entre as variáveis do presente estudo, os dados referentes a dosagem da segunda vancocinemia, por ser considerada a mais homogênea entre a amostra e por apresentar em maior proporção os valores séricos de vancomicina dentro da faixa terapêutica, que vai de 5 a 10 µg/mL, em situações de avaliação clínica, e de 10 a 15 µg/mL, como alvo terapêutico ideal. Os valores de vancocinemia ≤ 5 µg/mL e > 15 µg/mL foram considerados fora da faixa terapêutica (figura 5). Todas essas informações vão de acordo com o que se preconiza no protocolo institucional (BRASIL, 2022).

Figura 5- Fluxograma 2: Vancocinemias analisadas



Fonte: O autor.

4.5 Coleta de Dados

A monitorização farmacoterapêutica foi realizada com o auxílio da “Ficha de Monitorização Farmacoterapêutica” (Apêndice A). A ficha foi composta pelos seguintes blocos que permitiram a análise das informações necessárias para a monitorização dos pacientes em questão: 1) Identificação do paciente; 2) Monitorização terapêutica de vancomicina; 3) Exames laboratoriais; 4) Desfecho clínico.

A vancocinemia é o método de monitorização terapêutica presente na rotina do serviço. Na maternidade, cumpre-se um protocolo para pacientes em uso de vancomicina, na qual é realizado o método de quimioluminescência para a dosagem do nível sérico do fármaco, a fim de manejar a terapêutica deste paciente, visando diminuir os efeitos adversos do antibiótico. Tal teste é realizado pelo próprio complexo hospitalar da UFC, em um laboratório anexo à maternidade em questão, onde dispõe-se de dois equipamentos de quimioluminescência das marcas Immulite 200xpi ® e Architect i2000sr plus abbott ® utilizados na rotina de monitoramento de vancomicina, cujo método empregado é o Imunoensaio Quimioluminescente por Micropartículas (CMIA).

Os níveis séricos de vancomicina foram coletadas através do Serviço de Farmácia Clínica da MEAC, onde foi feito o acompanhamento farmacoterapêutico de todos os neonatos submetidos ao uso do fármaco para o tratamento de infecções. Vale salientar, que os dados obtidos foram baseados através do protocolo institucional, onde orienta os profissionais quanto ao monitoramento do uso de vancomicina nesta população.

Além da obtenção de dados referente a vancocinemia, também foram coletados informações de interesse a partir da folha da sala de parto presente nos prontuários dos recém-nascidos (quadro 4), bem como exames laboratoriais, através do Sistema institucional Master (quadro 5). Em relação a variável Apgar, consiste em um parâmetro utilizado para avaliar no momento do parto os aspectos do recém-nascido referente a cor, frequência cardíaca, respiração, irritabilidade reflexa e tônus, sendo analisado no primeiro e no quinto minuto de vida do RN (SCHARDOSIM; RODRIGUES; RATTNER, 2018).

Quadro 4- Variáveis neonatais selecionadas para o estudo:

Sexo	Perímetro cefálico
Data de nascimento	Perímetro torácico
Etnia	Malformação
Idade Gestacional (IG)	Tocotrauma
Classificação da IG ao nascer	Tipo de parto
Peso ao nascer	Encaminhamento
Classificação do peso ao nascer	Suporte ventilatório
Classificação do peso segundo IG	Tempo de internação
Apgar no 1min e 5min	Desfecho clínico
Estatuta	

Fonte: O autor.

Quadro 5- Variáveis laboratoriais selecionadas para o estudo:

Resultado de hemocultura	Exames hematológicos, bioquímicos e eletrólitos: neutrófilo; linfócito; plaquetas; NLR;
CIM para vancomicina ($\mu\text{g/mL}$)	PLR; ureia; creatinina; PCR; cálcio; sódio;
Mensuração sérica da 1ª e 2ª vancocinemia	potássio e magnésio.

Fonte: O autor.

4.6 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares IBM-SPSS® v.22 e GraphPad Prism® v.6. A normalidade das variáveis contínuas foram verificadas pelo teste de Shapiro-Wilk. A distribuição das variáveis categóricas foi feita por meio do teste de qui-quadrado (X^2) e teste exato de Fisher. As variáveis contínuas de até dois grupos foram analisadas por teste t de Student, sendo os resultados expressos como média \pm desvio padrão. As variáveis contínuas de três ou mais grupos foram analisadas por one-way ANOVA com pós-teste de Tukey. A correlação entre duas variáveis contínuas independentes foi avaliada por correlação de Pearson, cuja força de correlação foi estimada usando os critérios definidos por Pearson (1914). As análises de predição foram realizadas por testes de regressão logística binária e curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*). Foi adotado $p < 0,05$ como critério de significância estatística.

4.7 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da MEAC, Versão 2, sob CAAE: 45749621.3.0000.5050 e número do parecer: 6.151.439.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização clínica da amostra

Um total de 57 RNs que fizeram tratamento farmacológico com vancomicina no período de janeiro a julho de 2021, 32 (56%) eram do sexo feminino, enquanto 25 (44%) correspondia ao sexo masculino. Os dados clínicos desses pacientes estão sumarizados na tabela 1. Em relação a idade gestacional (IG), teve como média 30,10 semanas ($\pm 5,16$) e o peso ao nascer, expressando uma média de 1.417g (± 995), com menor peso de 480g e o maior de 4.720g. No que se refere a faixa de peso ao nascer, a maioria dos RNs tiveram peso < 1.000 g com 28 (49%), seguido do peso ≥ 1.000 g < 1.500 g com 12 (21%). Outra informação relevante, foi que os RNs tiveram sua classificação com base na IG, em que a maior parte se enquadrou na IG ≥ 28 < 34 semanas 23 (40%), recém-nascido pré-termo (RNPT) moderado, acompanhado da IG < 28 semanas com 18 (32%), RNPT extremo. Conforme a classificação do RN ao nascer, 28 (49%) eram adequados para idade gestacional (AIG), 26 (46%) pequenos para idade gestacional (PIG) e 3 (5,3%) grandes para idade gestacional (GIG)

O Apgar no 1 minuto teve como média 5,46 ($\pm 2,54$) e o Apgar no 5 minuto com 7,77 ($\pm 1,43$). Outras variáveis de interesse foram coletadas, dentre elas, estatura do neonato com média de 37,1 cm ($\pm 6,4$), perímetro cefálico com 27, 2 cm ($\pm 4,4$) e perímetro torácico com 28,0 cm ($\pm 5,3$). A malformação congênita também consistiu em uma informação de relevância, dentre os 57 RNs analisados, 16 (31%) tiveram diagnóstico para malformação. O tocotraumatismo consiste em lesões causadas em decorrência do trabalho de parto. Diversos fatores podem predispor um RN ao trauma durante o nascimento. Sendo assim, 8 (17%) RNs tiveram tocotrauma fetal. Em relação a via de parto mais comum, foi o parto por via cesárea, totalizando 46 (81%).

Dentre os RNs estudados, 53 tiveram encaminhamento para alguma das unidades de internação, sendo a UTIN a de maior prevalência entre os neonatos, com 48 (91%). O suporte ventilatório foi uma variável importante para avaliar a condição respiratória do bebê após o nascimento. Desta forma, foi possível inferir que 19 (68%) precisaram fazer o uso da ventilação mecânica para desconforto respiratório. Baseado no tempo de internação hospitalar, houve uma média de 113 ± 61 dias. Em relação ao desfecho clínico dos neonatos, observou-se que a maioria dos RNs tiveram alta hospitalar, com um total de 26 (46%).

A solicitação de hemocultura consiste em uma prática clínica indispensável no serviço. Diante disso, todos os RNs submetidos ao tratamento farmacológico com vancomicina tiveram a realização do exame. Dos 57 RNs, 12 (21%) apresentaram resultado positivo, sendo o *Saphylococcus epidermidis* 8 (67%) o microrganismo mais prevalente. Uma vez identificado o agente etiológico causador da sepse neonatal, é realizado o teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA) com intuito de avaliar quais os antibióticos são sensíveis e quais são resistentes para o tipo de bactéria isolado. Para os antibióticos sensíveis à bactéria, é expresso a concentração inibitória mínima (CIM), ou seja, a quantidade mínima necessária do fármaco para que ele seja responsivo ao tratamento. Desta forma, a CIM mais comum para vancomicina, correspondendo a 5 (42%) dos casos, foi de ≤ 0.5 ($\mu\text{g/mL}$).

A média da dose diária da vancomicina foi de $14,04 \pm 1,99$. O tempo de tratamento estimado para o paciente vai depender diretamente da condição clínica apresentada. Para os RNs do referido estudo, a maioria tiveram tempo de tratamento de 10 dias, correspondendo a 31 (54%), seguido de 14 dias com 21 (37%).

Tabela 1- Perfil clínico dos recém-nascidos tratados com vancomicina (n=57)

Características	N = 57
Sexo	
Feminino	32 (56%)
Masculino	25 (44%)
Etnia	
Branca	7 (13%)
Parda	47 (87%)
Idade gestacional (IG) semanas	30,10 \pm 5,16
Classificação da IG	
A termo (IG ≥ 37 e < 42 semanas)	13 (23%)
Pré-termo moderado (IG ≥ 28 < 34 semanas)	23 (40%)
Pré-termo tardio (IG ≥ 34 < 37 semanas)	3 (5.3%)
Pré-termo extremo (IG < 28 semanas)	18 (32%)
Peso (g)	1,417 \pm 995
Classificação do peso	
Macrossomia ($\geq 4.000\text{g}$)	2 (3.5%)
Peso adequado ($\geq 3.000\text{g}$ $< 3.999\text{g}$)	2 (3.5%)
Peso insuficiente ($\geq 2.500\text{g}$ $< 2.999\text{g}$)	7 (12%)
Baixo peso ($\geq 1.500\text{g}$ $< 2.500\text{g}$)	6 (11%)
Muito baixo peso ($\geq 1.000\text{g}$ $< 1.500\text{g}$)	12 (21%)
Extremo baixo peso (< 1.000 g)	28 (49%)
Classificação do peso segundo IG	
Adequado para idade gestacional (AIG)	28 (49%)
Grande para idade gestacional (GIG)	3 (5.3%)
Pequeno para idade gestacional (PIG)	26 (46%)
Apgar 1'	5.46 \pm 2.54
Apgar 5'	7.77 \pm 1.43
Contato pele a pele	2 (3.7%)
Amamentação 1ª hora	0 (0%)
Estatura (cm)	37.1 \pm 6.4
Perímetro cefálico (cm)	27.2 \pm 4.4
Perímetro torácico (cm)	28.0 \pm 5.3
Malformação	16 (31%)
Tocotraumatismo	8 (17%)

Tipo de parto	
Cesáreo	46 (81%)
Vaginal	11 (19%)
Encaminhamento	
Ucinco	5 (9.4%)
Utin	48 (91%)
Suporte ventilatório	
Ar ambiente	3 (11%)
Cpap	6 (21%)
Vm	19 (68%)
Tempo de internação	113 ± 61
Desfecho clínico	
Alta	26 (46%)
Óbito	19 (33%)
Transferência hospitalar	12 (21%)
Solicitação de hemocultura	57 (100%)
Resultado	
Negativo	45 (79%)
Positivo	12 (21%)
Microrganismo isolado	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (8.3%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8 (67%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3 (25%)
CIM vancomicina (µg/mL)	
<=0.5	5 (42%)
1	2 (17%)
2	5 (42%)
Dose diária da vancomicina (mg/kg/dose)	14.04 ± 1.99
Tempo de tratamento (dias)	
7	2 (3.5%)
10	31 (54%)
14	21 (37%)
21	2 (3.5%)
28	1 (1.8%)

Legenda: Os dados categóricos são apresentados através de frequência absoluta (n) e frequência relativa (%). Já as variáveis numéricas estão expressas como média ± desvio padrão. ID: idade gestacional; UCINCO: unidade de cuidado intermediário neonatal convencional; UTIN: unidade de tratamento intensivo neonatal; CPAP: pressão positiva contínua em vias aéreas; VM: ventilação mecânica; CIM: concentração inibitória mínima.

Fonte: O autor.

5.2 Avaliação da associação da vancocinemia sobre os exames laboratoriais de neonatos em tratamento com vancomicina

Foi realizada a análise de comparação entre os níveis de vancocinemia com os resultados dos exames laboratoriais utilizados no acompanhamento clínico dos RNs. Para isso, os neonatos foram inicialmente categorizados quanto à vancocinemia utilizando os níveis de decisão clínica do protocolo institucional do Hospital, a saber: ≤ 5 µg/mL, 5 a 10 µg/mL, 10 a 15 µg/mL e >15 µg/mL. O protocolo traz um embasamento sobre o uso e manejo da vancomicina, com objetivo de garantir a prevenção da toxicidade e a manutenção adequada da concentração sérica dentro da janela terapêutica.

As tabelas 2 e 3 apresentam a análise da comparação dos níveis da primeira e segunda vancocinemia, respectivamente, com os demais exames laboratoriais avaliados no mesmo período. Não houve diferença entre os exames laboratoriais e os níveis de vancocinemia.

Tabela 2 – Associação da primeira vancocinemia sobre os parâmetros laboratoriais em neonatos

	N	Total	≤ 5, N = 3	> 5 A 10, N = 11	> 10 A 15, N = 18	>15, N = 25	Valor p
Vancocinemia (ug/mL)	57	16 ± 11	1 ± 2	8 ± 1	12 ± 1	24 ± 13	-
Neutrófilo (/mm³)	44	6.975 ± 5.247	ND	9.576 ± 4.443	5.240 ± 3.168	6.888 ± 6.731	-
Linfócito (/mm³)	44	3.963 ± 1.897	ND	4.645 ± 2.142	3.425 ± 1.844	3.836 ± 1.659	0,174
Plaquetas (×10³/mm³)	44	206.545 ± 172.481	ND	191.242 ± 155.107	160.897 ± 123.118	259.561 ± 215.421	0,540
NLR	44	2,04 ± 1,74	ND	2,60 ± 2,21	1,67 ± 0,97	2,07 ± 1,95	0,702
PLR	44	56 ± 37	ND	46 ± 33	49 ± 32	69 ± 41	0,412
Ureia (mg/dL)	36	42 ± 44	179 ± 114	37 ± 31	38 ± 16	29 ± 15	0,083
Creatinina (mg/dL)	36	0,48 ± 0,50	1,95 ± 1,34	0,41 ± 0,38	0,32 ± 0,17	0,43 ± 0,24	0,082
Proteína C Reativa (mg/dL)	40	3,3 ± 4,1	ND	1,5 ± 1,4	5,0 ± 5,1	2,8 ± 3,9	0,464
Cálcio (mg/dL)	47	9,44 ± 0,81	9,07 ± 0,49	9,71 ± 0,72	9,26 ± 0,68	9,53 ± 0,97	0,258
Sódio (mmol/L)	50	137,8 ± 4,2	133,7 ± 5,5	136,8 ± 5,9	138,8 ± 3,0	138,0 ± 3,8	0,326
Potássio (mmol/L)	49	3,90 ± 0,83	4,77 ± 0,40	4,10 ± 0,72	3,94 ± 0,64	3,66 ± 0,96	0,127
Magnésio (mg/dL)	49	2,09 ± 0,31	1,90 ± 0,17	2,17 ± 0,44	2,08 ± 0,31	2,10 ± 0,27	0,701

Legenda: NLR: Relação neutrófilo-linfócito; PLR: Relação plaqueta-linfócito. ND: não determinado. Os dados estão expressos como média ± desvio padrão e foram comparados utilizando One-way ANOVA com pós-teste de Tukey, considerando p<0,05 como critério de significância.

Fonte: O autor.

Tabela 3 – Associação da segunda vancocinemia sobre os parâmetros laboratoriais em neonatos

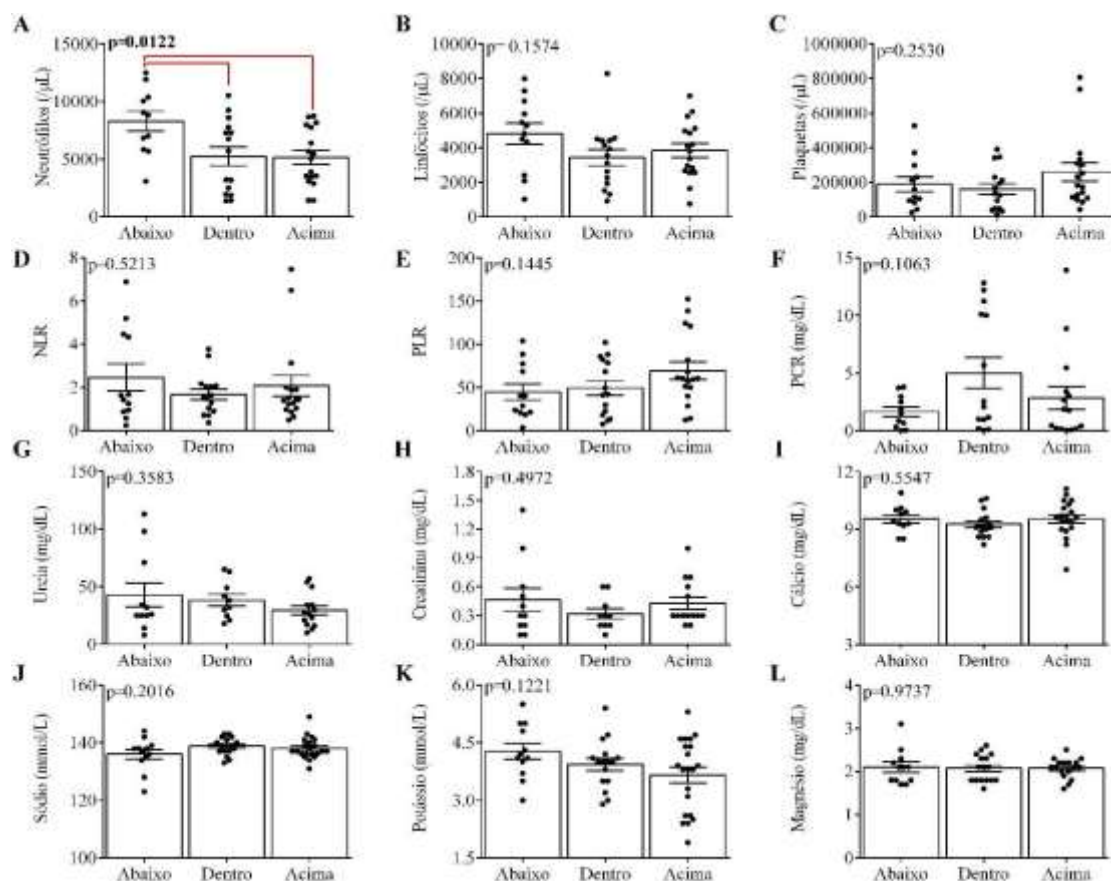
	N	Total	≤ 5, N = 3	> 5 A 10, N = 16	> 10 A 15, N = 24	>15, N = 14	Valor p
Vancocinemia (ug/mL)	57	16 ± 15	4 ± 1	8 ± 1	12 ± 1	33 ± 22	
Neutrófilo (/mm³)	48	8.584 ± 5.208	11.261 ± 3.719	8.927 ± 6.379	7.906 ± 4.852	8.458 ± 4.738	0,660
Linfócito (/mm³)	48	3.622 ± 1.453	2.732 ± 756	4.215 ± 1.618	3.133 ± 986	3.781 ± 1.679	0,169
Plaquetas (×10³/mm³)	48	226.166 ± 140.794	177.380 ± 214.705	273.266 ± 168.991	206.810 ± 135.511	208.392 ± 88.957	0,458
NLR	48	2,77 ± 2,41	4,52 ± 2,56	2,11 ± 1,36	2,73 ± 1,75	3,17 ± 3,74	0,280
PLR	48	64 ± 39	63 ± 71	69 ± 40	63 ± 33	61 ± 44	0,858
Ureia (mg/dL)	31	35 ± 22	33 ± 5	22 ± 13	45 ± 26	35 ± 21	0,119
Creatinina (mg/dL)	30	0,41 ± 0,25	0,40 ± 0,00	0,26 ± 0,12	0,37 ± 0,16	0,60 ± 0,34	0,108
Proteína C Reativa (mg/dL)	49	2,09 ± 3,28	1,75 ± 2,13	0,73 ± 0,71	2,66 ± 3,62	2,95 ± 4,42	0,433
Cálcio (mg/dL)	46	9,45 ± 0,91	9,70 ± 0,53	9,58 ± 0,86	9,36 ± 0,79	9,39 ± 1,21	0,773
Sódio (mmol/L)	49	139,1 ± 3,6	139,0 ± 2,6	139,4 ± 4,3	139,1 ± 3,4	138,9 ± 3,5	0,985
Potássio (mmol/L)	48	4,00 ± 0,80	3,90 ± 0,46	4,31 ± 0,84	3,95 ± 0,92	3,81 ± 0,63	0,517
Magnésio (mg/dL)	46	2,11 ± 0,29	2,47 ± 0,23	2,14 ± 0,22	2,11 ± 0,31	2,02 ± 0,27	0,106

Legenda: NLR: Relação neutrófilo-linfócito; PLR: Relação plaqueta-linfócito. Os dados estão expressos como média ± desvio padrão e foram comparados utilizando One-way ANOVA com pós-teste de Tukey, considerando p<0,05 como critério de significância.

Fonte: O autor.

Em seguida, os pacientes foram recategorizados considerando a janela terapêutica descrita na literatura de vancomicina para neonatos, entre 10 e 15 $\mu\text{g/mL}$. Dessa forma, os RNs foram reclassificados como: abaixo da janela terapêutica (abaixo de 10 $\mu\text{g/mL}$); dentro da janela terapêutica (entre 10 e 15 $\mu\text{g/mL}$) e acima da janela terapêutica (acima de 15 $\mu\text{g/mL}$). Com essa nova recategorização, foi observado que os pacientes com baixa vancocinemia apresentaram contagem de neutrófilos mais alta que os demais grupos ($p = 0,0122$). Para os resultados da primeira vancocinemia, nenhum dos demais parâmetros laboratoriais foi influenciado pelos níveis de vancocinemia (Figura 6).

Figura 6– Comparação entre os níveis vancocinemia categorizados quanto à janela terapêutica e os parâmetros laboratoriais de primeira coleta em neonatos em tratamento com vancomicina

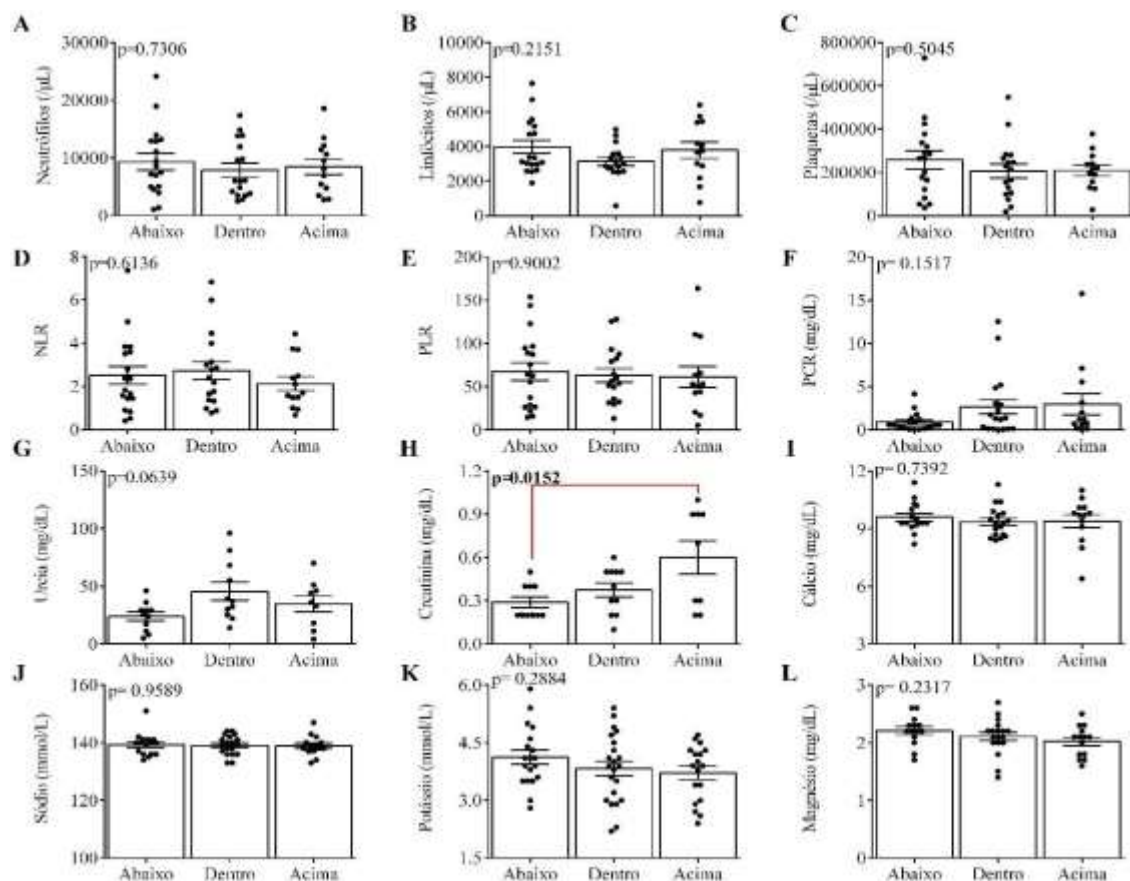


Legenda: A: Neutrófilo; B: Linfócito; C: Plaquetas; D: NLR: Relação neutrófilo-linfócito; E: PLR: Relação plaqueta-linfócito; F: PCR: Proteína c reativa; G: Ureia; H: Creatinina; I: Cálcio; J: Sódio; K: Potássio; L: Magnésio. Abaixo: <10 $\mu\text{g/mL}$; Dentro: entre 10 e 15 $\mu\text{g/mL}$; Acima: >15 $\mu\text{g/mL}$. Foi utilizado o teste estatístico one-way ANOVA com pós-teste de Tukey, considerando $p < 0,05$ como critério de significância.

Fonte: O autor.

Em relação à segunda vancocinemia, foi possível observar que os neonatos com vancocinemia $> 15 \mu\text{g/mL}$ apresentaram valores mais altos de creatinina do que os RNs com vancocinemia $< 10 \mu\text{g/mL}$ ($p=0,0152$), (figura 7).

Figura 7 – Comparação entre os níveis vancocinemia categorizados quanto à janela terapêutica e os parâmetros laboratoriais de segunda coleta em neonatos em tratamento com vancomicina

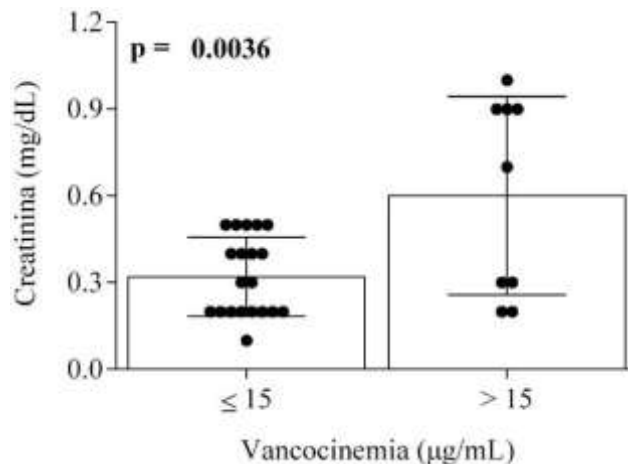


Legenda: A: Neutrófilo; B: Linfócito; C: Plaquetas; D: NLR: Relação neutrófilo-linfócito; E: PLR: Relação plaqueta-linfócito; F: PCR: Proteína c reativa; G: Ureia; H: Creatinina; I: Cálcio; J: Sódio; K: Potássio; L: Magnésio. Abaixo: $< 10 \mu\text{g/mL}$; Dentro: entre 10 e $15 \mu\text{g/mL}$; Acima: $> 15 \mu\text{g/mL}$. Foi utilizado o teste estatístico one-way ANOVA com pós-teste de Tukey, considerando $p < 0,05$ como critério de significância.

Fonte: O autor.

Considerando que apenas os neonatos com níveis acima da janela terapêutica apresentaram níveis aumentados de creatinina, os pacientes foram mais uma vez recategorizados, dessa vez considerando o ponto de corte de $15 \mu\text{g/mL}$, e os níveis de creatinina foram comparados entre si. Conforme apresentado na figura 8, observou-se que os pacientes com vancocinemia $> 15 \mu\text{g/mL}$ de fato apresentaram níveis mais altos de creatinina que os demais ($p = 0,0036$).

Figura 8 – Comparação dos níveis de creatinina em pacientes com vancocinemia alta ($>15 \mu\text{g/mL}$) ou baixa ($<15 \mu\text{g/mL}$) em segunda coleta de sangue

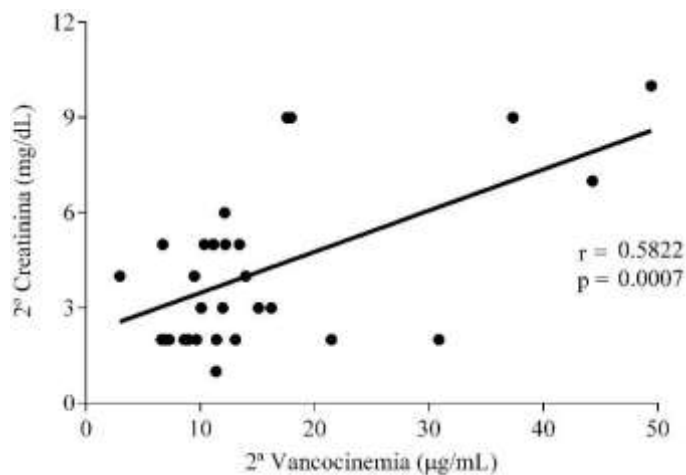


Legenda: Foi utilizado o teste estatístico teste-t de Student não pareado, considerando $p < 0,05$ como critério de significância.

Fonte: O autor.

Ainda no sentido de avaliar a associação da vancomicina sobre os níveis de creatinina nesses pacientes, foi realizada uma análise de correlação de Pearson entre os níveis de vancomicina e os de creatinina (figura 9). Como resultado, foi observada correlação positiva entre esses dois resultados de força moderada ($p = 0,0007$ e $r = 0,5822$).

Figura 9 – Correlação entre vancocinemia e dosagem de creatinina na segunda coleta de sangue em neonatos em tratamento com vancomicina

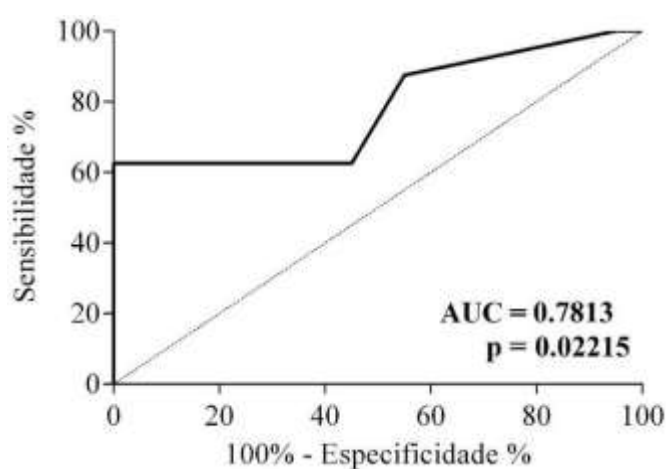


Legenda: Foi utilizado o teste estatístico correlação de Pearson, considerando $p < 0,05$ como critério de significância.

Fonte: O autor.

Contudo, para prever o quanto a creatinina pode ser um marcador preditor dos níveis séricos de vancomicina, foi realizada a análise da curva ROC, onde os neonatos estavam recategorizados em $<15 \mu\text{g/mL}$ e $>15 \mu\text{g/mL}$ quanto à vancocinemia. O intuito da análise estatística foi avaliar a sensibilidade e a especificidade da dosagem de creatinina em prever se os neonatos apresentaram vancocinemia abaixo ou acima de $15 \mu\text{g/mL}$. Foi observado, para o resultado da segunda coleta de vancocinemia, que a dosagem de creatinina apresentou 78% de acurácia de predição sobre a vancocinemia dos neonatos (AUC = 0,7813; $p = 0,0215$; IC 0,5626-0,9999) (figura 10).

Figura 10 – Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) de creatinina como preditor dos níveis de vancocinemia



Legenda: AUC: área sob a curva. Foi utilizado a curva ROC para segunda coleta de vancocinemia, considerando $p < 0,05$ como critério de significância.

Fonte: O autor.

5.3 Avaliação dos fatores associados a ocorrência de óbito em neonatos durante tratamento com vancomicina

Para avaliação da associação de parâmetros clínico-laboratoriais na ocorrência de óbito nos neonatos incluídos no estudo, inicialmente os pacientes foram agrupados quanto ao desfecho clínico (óbito ou alta). Pacientes transferidos para outros hospitais foram excluídos dessa análise, uma vez que a informação de desfecho final não estava disponível.

Conforme apresentado na tabela 4, a classificação do peso e a medida do perímetro cefálico estiveram associados à óbito. Pacientes com extremo baixo peso ao nascer (74%) tiveram maior frequência de óbito do que os demais grupos ($p = 0,008$). Além disso, neonatos que evoluíram para óbito apresentaram medidas de perímetro cefálico significativamente menores que os que receberam alta hospitalar ($p = 0,038$).

Tabela 4- Associação do perfil clínico com a ocorrência de óbito em neonatos em tratamento com vancomicina (n=45)

Variáveis	N	Total	ALTA, N = 26	ÓBITO, N = 19	Valor p
Sexo	45				0,463
Feminino		28 (62%)	15 (58%)	13 (68%)	
Masculino		17 (38%)	11 (42%)	6 (32%)	
Etnia	42				0,280
Branca		4 (9,5%)	4 (15%)	0 (0%)	
Parda		38 (90%)	22 (85%)	16 (100%)	
Idade gestacional (IG) semanas	45	30,10 ± 5,16	30,25 ± 5,19	29,98 ± 5,13	0,863
Classificação da IG	45				0,260
A termo		9 (20%)	6 (23%)	3 (16%)	
Pré-termo moderado		21 (47%)	14 (54%)	7 (37%)	
Pré-termo extremo		15 (33%)	6 (23%)	9 (47%)	
Peso (g)	45	1.291 ± 992	1.414 ± 1,030	1.121 ± 937	0,058
Classificação do peso	45				0,008
Macrossomia		2 (4,4%)	2 (7,7%)	0 (0%)	
Peso adequado		2 (4,4%)	0 (0%)	2 (11%)	
Peso insuficiente		1 (2,2%)	0 (0%)	1 (5,3%)	
Baixo peso		5 (11%)	5 (19%)	0 (0%)	
Muito baixo peso		10 (22%)	8 (31%)	2 (11%)	
Extremo baixo peso		25 (56%)	11 (42%)	14 (74%)	
Classificação do peso segundo IG	45				0,195
Adequado para idade gestacional		20 (44%)	9 (35%)	11 (58%)	
Grande para idade gestacional		3 (6,7%)	3 (12%)	0 (0%)	
Pequeno para idade gestacional		22 (49%)	14 (54%)	8 (42%)	
Apgar 1'	45	5,38 ± 2,65	5,35 ± 2,88	5,42 ± 2,36	0,898
Apgar 5'	45	7,73 ± 1,51	7,46 ± 1,77	8,11 ± 0,99	0,345
Contato pele a pele	45	2 (4,4%)	1 (3,8%)	1 (5,3%)	>0,999
Amamentação 1ª hora	44	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Estatura (cm)	45	36,3 ± 6,5	37,5 ± 6,4	34,6 ± 6,2	0,065
Perímetro cefálico (cm)	45	26,4 ± 4,0	27,2 ± 3,9	25,3 ± 4,0	0,038
Perímetro torácico (cm)	12	27,5 ± 6,1	27,5 ± 5,7	27,6 ± 7,7	>0,999
Malformação	39	12 (31%)	6 (25%)	6 (40%)	0,478
Tocotraumatismo	36	7 (19%)	3 (13%)	4 (31%)	0,225
Tipo de parto	45				0,211
Cesáreo		38 (84%)	20 (77%)	18 (95%)	
Vaginal		7 (16%)	6 (23%)	1 (5,3%)	
Encaminhamento	41				>0,999
Ucinco		3 (7,3%)	2 (8,7%)	1 (5,6%)	
Utin		38 (93%)	21 (91%)	17 (94%)	
Suporte ventilatório	20				0,481
Ar ambiente		3 (15%)	3 (25%)	0 (0%)	
Cpap		6 (30%)	3 (25%)	3 (38%)	
Vm		11 (55%)	6 (50%)	5 (63%)	
Tempo de internação (dias)	45	114 ± 67	112 ± 66	116 ± 69	0,972
Solicitação de hemocultura	45	45 (100%)	26 (100%)	19 (100%)	
Resultado	45				0,720
Negativo		35 (78%)	21 (81%)	14 (74%)	
Positivo		10 (22%)	5 (19%)	5 (26%)	
Microrganismo isolado	10				>0,999
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		8 (80%)	4 (80%)	4 (80%)	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		2 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	
CIM vancomicina (µg/mL)	10				>0,999
<=0,5		3 (30%)	2 (40%)	1 (20%)	
1		2 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	
2		5 (50%)	2 (40%)	3 (60%)	
Dose diária da vancomicina (mg/kg/dose)	45	14,00 ± 2,02	13,85 ± 2,15	14,21 ± 1,87	0,562
Tempo de tratamento (dias)	45				0,716
7		2 (4,4%)	1 (3,8%)	1 (5,3%)	
10		25 (56%)	15 (58%)	10 (53%)	
14		16 (36%)	8 (31%)	8 (42%)	
21		2 (4,4%)	2 (7,7%)	0 (0%)	

Legenda: ID: idade gestacional; UCINCO: unidade de cuidado intermediário neonatal convencional; UTIN: unidade de tratamento intensivo neonatal; CPAP: pressão positiva contínua em vias aéreas; VM: ventilação mecânica; CIM: concentração inibitória mínima. Os dados foram analisados por teste-t de Student, sendo utilizado $p < 0,05$ como critério de significância. Fonte: O autor.

Adicionalmente, as tabelas 5 e 6 demonstram a comparação entre os resultados dos exames laboratoriais e a ocorrência de óbito nesses neonatos. A análise demonstrou que, para a primeira coleta de sangue realizada, pacientes que evoluíram para óbito apresentaram valores mais baixos para contagem de plaquetas ($p=0,038$) e cálcio ($p=0,004$). Em relação à segunda coleta, pacientes que foram a óbito tinham cálcio mais baixos (0,046).

Tabela 5 – Comparação entre primeiros exames laboratoriais e ocorrência de óbito em neonatos em tratamento com vancomicina

Variáveis	N	Total	ALTA (n = 26)	ÓBITO (n = 19)	p
Vancocinemia ($\mu\text{g/mL}$)	45	18 \pm 12	18 \pm 12	17 \pm 13	0,459
Neutrófilos ($/\text{mm}^3$)	35	7028 \pm 5758	6778 \pm 6283	7451 \pm 4953	0,468
Linfócitos ($/\text{mm}^3$)	35	3631 \pm 1.757	3697 \pm 1.369	3520 \pm 2335	0,649
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	35	172,49 \pm 145,83	207,03 \pm 163,01	114,05 \pm 88,70	0,038
NLR	35	2,23 \pm 1,90	1,96 \pm 1,57	2,68 \pm 2,36	0,453
PLR	35	53 \pm 38	58 \pm 41	44 \pm 30	0,357
Ureia (mg/dL)	28	43 \pm 47	33 \pm 21	56 \pm 66	0,170
Creatinina (mg/dL)	28	0,51 \pm 0,56	0,44 \pm 0,27	0,61 \pm 0,81	0,686
Proteína C Reativa (mg/dL)	31	3,9 \pm 4,4	3,3 \pm 4,2	5,1 \pm 4,7	0,245
Cálcio (mg/dL)	37	9,40 \pm 0,84	9,74 \pm 0,69	9,00 \pm 0,84	0,004
Sódio (mmol/L)	39	138,15 \pm 3,66	137,71 \pm 2,59	138,67 \pm 4,64	0,533
Potássio (mmol/L)	38	3,84 \pm 0,90	3,98 \pm 0,84	3,68 \pm 0,96	0,285
Magnésio (mg/dL)	38	2,06 \pm 0,28	2,08 \pm 0,24	2,03 \pm 0,33	0,647

Legenda: NLR: relação neutrófilo-linfócito; PLR: relação plaqueta-linfócito. Os dados foram analisados por teste-t de Student, sendo utilizado $p < 0,05$ como critério de significância.

Fonte: O autor.

Tabela 6 – Comparação entre segundos exames laboratoriais e ocorrência de óbito em neonatos em tratamento com vancomicina

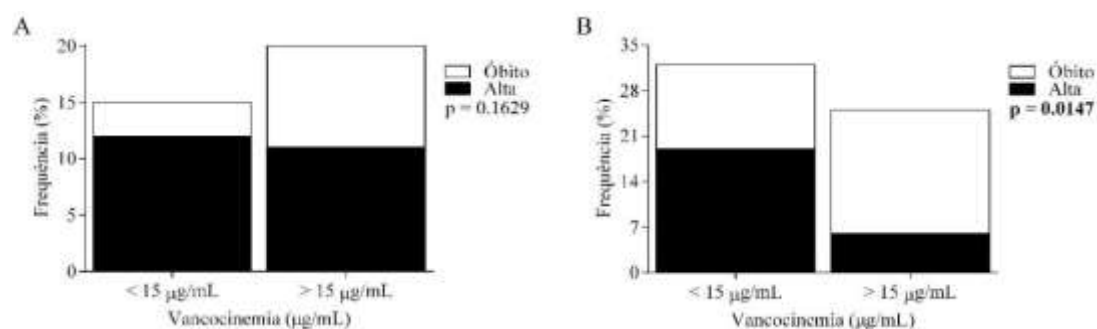
Variáveis	N	Total	ALTA (n = 26)	ÓBITO (n = 19)	p
Vancocinemia ($\mu\text{g/mL}$)	45	17 \pm 17	14 \pm 10	16 \pm 11	0,257
Neutrófilos ($/\text{mm}^3$)	37	9087 \pm 5304	8601 \pm 5.633	9801 \pm 4881	0,491
Linfócitos ($/\text{mm}^3$)	37	3486 \pm 1399	3651 \pm 1.271	3244 \pm 1.582	0,383
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	37	205,43 \pm 139,77	230,12 \pm 156,43	169,50 \pm 105,79	0,202
NLR	37	3,08 \pm 2,63	2,41 \pm 1,56	4,06 \pm 3,53	0,104
PLR	37	60 \pm 40	60 \pm 40	60 \pm 42	0,939
Ureia (mg/dL)	23	38 \pm 23	35 \pm 24	48 \pm 18	0,093
Creatinina (mg/dL)	22	0,46 \pm 0,27	0,44 \pm 0,27	0,54 \pm 0,27	0,451
Proteína C Reativa (mg/dL)	38	2,3 \pm 3,6	2,3 \pm 3,5	2,3 \pm 3,8	0,324
Cálcio (mg/dL)	37	9,54 \pm 0,97	9,84 \pm 0,79	9,09 \pm 1,07	0,046
Sódio (mmol/L)	39	139,49 \pm 2,95	139,67 \pm 2,87	139,20 \pm 3,17	0,862
Potássio (mmol/L)	38	3,92 \pm 0,80	4,07 \pm 0,79	3,70 \pm 0,78	0,309
Magnésio (mg/dL)	37	2,09 \pm 0,30	2,13 \pm 0,29	2,05 \pm 0,32	0,391

Legenda: NLR: relação neutrófilo-linfócito; PLR: relação plaqueta-linfócito. Os dados foram analisados porteste-t de Student, sendo utilizado $p < 0,05$ como critério de significância.

Fonte: O autor.

Em seguida, foi realizado o teste exato de Fisher para verificar a distribuição de óbito em pacientes categorizados quanto ao nível sérico de vancomicina. Observou-se que pacientes com vancocinemia alta (acima de 15 $\mu\text{g/mL}$) tinham maior frequência de óbito que aqueles com valores baixos de vancocinemia ($p = 0,0147$). Para a primeira coleta, não foi observado efeito (figura 11).

Figura 11– Associação da vancocinemia sobre a ocorrência de óbito em ambas as coletas de sangue



Legenda: (A) Primeira coleta de sangue; (B) segunda coleta de sangue. Foi utilizado o teste exato de Fisher para à primeira e segunda vancocinemia, considerando $p < 0,05$ como critério de significância.

Fonte: O autor.

Além disso, foi realizada uma análise de regressão logística binária, para verificação da capacidade preditiva dos níveis de creatinina e de vancocinemia, separados ou em conjunto, na predição de óbito nos pacientes do estudo. O ensaio realizado foi do tipo *stepwise*, em que uma covariável é analisada isoladamente e, em seguida, a segunda é adicionada para verificar o efeito das covariáveis associadas.

No primeiro modelo testado, a creatinina foi selecionada como primeira covariável. Ela se mostrou boa preditora de óbito nos recém-nascidos ($p=0,0002$; IC 95%= 5,52590-2628,092). A razão de chances foi de 120,5096, indicando que neonatos com creatinina alta tiveram 120 vezes mais chances de óbito quando comparados aos que apresentaram valores de creatinina baixa. Os resultados estão apresentados na tabela 7 e na figura 12.

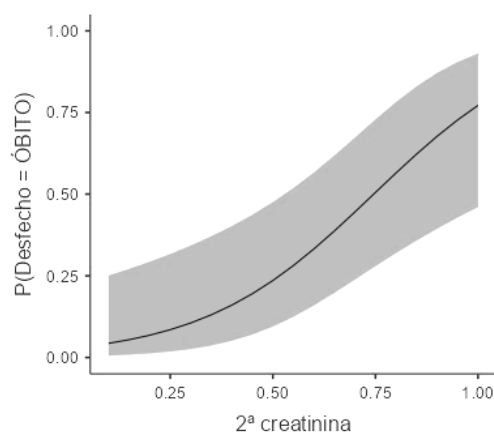
Tabela 7 – Predição da ocorrência de óbito em neonatos a partir dos níveis plasmáticos de creatinina

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	p	Razão de chances	Intervalo de confiança 95%	
					Limite inferior	Limite superior
Intercepto	-3,57	1,16	0,002	0,0281	0,00288	0,274
Creatinina	4,79	1,57	0,002	120,5096	5,52590	2628,092

Legenda: Foi realizada uma regressão logística binária, utilizando a creatinina como primeira covariável relacionada a ocorrência de óbito em neonatos, considerando $p<0,05$ como critério de significância.

Fonte: O autor.

Figura 12- Regressão logística binária- Modelo 1



Legenda: Foi realizada uma regressão logística binária, utilizando a creatinina como primeira covariável relacionada a ocorrência de óbito em neonatos, considerando $p<0,05$ como critério de significância.

Fonte: O autor.

No segundo modelo de regressão, foi adicionado o resultado da segunda vancocinemia como covariável. A análise considera a creatinina como preditor principal e a vancocinemia como preditor secundário, mostrando assim, que ainda há capacidade preditora ($p=0,003$; IC 95%= 5,73480-4494,176). A razão de chances (160,5403) indica que a associação desses fatores aumentou o poder preditivo da creatinina sobre a ocorrência de óbito. Ou seja, recém-nascidos que apresentaram creatinina e segunda vancocinemia alta tiveram 160 vezes mais chance de óbito em relação aos neonatos que expressaram valores dentro da normalidade. Os resultados estão apresentados na tabela 8 e na figura 13.

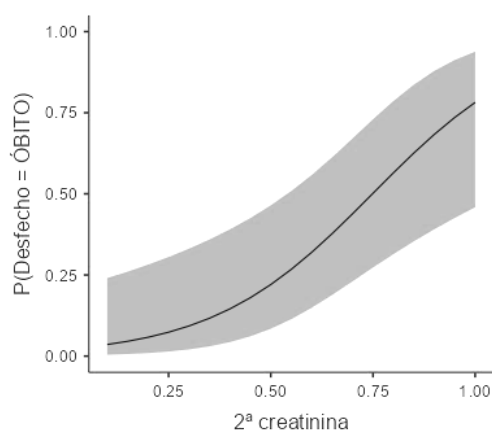
Tabela 8 – Predição da ocorrência de óbito em neonatos a partir dos níveis plasmáticos de creatinina e segunda vancocinemia

Preditor	Estimativas	Erro-padrão	p	Razão de chances	Intervalo de confiança 95%	
					Limite inferior	Limite superior
Intercepto	-3.2443	1,2201	0.008	0,0390	0,00357	0,426
Creatinina	5.0785	1,7000	0,003	160,5403	5,73480	4494,176
Vancocinemia	-0.0317	0,0387	0,411	0,9688	0,89808	1,045

Legenda: Foi realizada uma regressão logística binária, utilizando a creatinina como primeira covariável e a vancocinemia como segunda covariável relacionada a ocorrência de óbito em neonatos, considerando $p<0,05$ como critério de significância.

Fonte: O autor.

Figura 13- Regressão logística binária- Modelo 2



Legenda: Foi realizada uma regressão logística binária, utilizando a creatinina como primeira covariável e a vancocinemia como segunda covariável relacionada a ocorrência de óbito em neonatos, considerando $p<0,05$ como critério de significância.

Fonte: O autor.

6 DISCUSSÃO

A prematuridade é decorrente de circunstâncias diversas e imprevisíveis, podendo acometer todas as classes sociais. O nascimento prematuro é considerado um importante causador de mortalidade infantil, pois a imaturidade pode levar à disfunção ou até mesmo comprometimento em algum órgão ou sistema corporal e com isso, repercutir em um prognóstico desfavorável para esta população (QUEIROZ; GOMES; MOREIRA, 2018).

Diante dos quadros infecciosos presentes no período neonatal, a sepsé é considerada a mais frequente. É vista como uma importante causa de morbimortalidade nessa fase da vida, pois é uma síndrome clínica grave que acomete, principalmente, os RNs prematuros e com baixo peso ao nascer. É caracterizada por apresentar sinais sistêmicos de infecção acompanhados pela presença de bacteremia no primeiro mês de vida (SILVEIRA; PROCIANOY 2012).

Dentre a amostra estudada, a maioria dos RNs foram do sexo feminino. Os neonatos submetidos ao tratamento farmacológico com a vancomicina se enquadraram predominantemente como prematuros e com baixo peso ao nascer. Devido à prematuridade, grande parte dos neonatos tiveram encaminhamento para UTI, fazendo necessário o uso de suporte ventilatório para melhorar a condição respiratória após o nascimento.

No presente estudo, o exame de hemocultura foi solicitado para todos os neonatos. Contudo, dos 57 RNs que fizeram este exame, apenas 12 (21%) tiveram resultado positivo. Levando em consideração esse achado, foi possível comparar com um estudo descritivo sobre a avaliação do diagnóstico da sepsé neonatal, que dentre a amostra de 168 RNs, a positividade da hemocultura foi de 33,3%. Pode-se concluir que, nessas duas pesquisas, houve semelhança em relação a baixa taxa de positividade quando comparada ao número total de hemocultura realizadas (MEIRELES; VIEIRA; COSTA, 2011).

Vale salientar que o resultado negativo de hemocultura não implica necessariamente na inexistência da infecção neonatal, já que a hemocultura é considerada um exame de baixa sensibilidade, pois muitos fatores podem interferir quanto ao resultado, como por exemplo, o sítio de coleta, a quantidade da amostra de sangue coletada e o uso de antimicrobianos antes da coleta (MEIRELES; VIEIRA; COSTA, 2011).

Em meio aos resultados positivos para hemocultura, foi identificado que o micro-organismo de maior prevalência entre os RNs foi *Staphylococcus epidermidis*, com um total de 8 (67%). Esse resultado torna-se semelhante quando comparado a um estudo conduzido na mesma maternidade de referência terciária no estado do Ceará, no ano de 2020, onde o patógeno de maior prevalência também foi o *Staphylococcus epidermidis* (CUSTÓDIO; CIARLINI; PAES, 2022).

Em contraponto, o agente isolado de maior prevalência nesta análise difere quando comparado a uma outra pesquisa, onde o micro-organismo mais comumente isolado foi a *Klebsiella pneumoniae* (MEIRELES; VIEIRA; COSTA, 2011).

O nascimento precoce e o baixo peso nascer são considerados importantes fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal e mortalidade entre os neonatos. Devido a estes fatores, observa-se, com base na literatura, que em alguns hospitais brasileiros, dentre os *Staphylococcus* coagulase negativo (SCN), o *Staphylococcus epidermidis*, é um dos principais agentes envolvidos na sepse tardia, representando importante desafio dentro das UTI neonatais (ROMANELLI et al., 2016; MOURA et al., 2023).

A sepse neonatal é considerada uma doença que repercute com alterações tanto hemodinâmicas quanto clínicas. É considerada uma das principais causas de morte neonatal, sendo os RNs prematuros e com baixo peso ao nascer, os mais suscetíveis a desenvolvê-la. Uma vez diagnosticada, pode ser classificada quanto ao momento de aparecimento, em precoce, quando surge no período de até 72 horas, e tardia, quando o quadro clínico aparece após 72 horas de vida. No entanto, para cada tipo de sepse, existem micro-organismos que se mantém mais prevalentes. De acordo com Procianoy e Silveira (2020), os patógenos que mais frequentemente se associam com a sepse neonatal tardia são os Gram-positivo, correspondendo a um total de 79%. Essa informação condiz quando comparado ao resultado encontrado na referida pesquisa, onde os micro-organismos isolados também foram pertencentes ao grupo de bactérias Gram-positivo, com um total de 100%.

A literatura traz uma abordagem sobre os esquemas terapêuticos mais utilizados na clínica para o tratamento da sepse neonatal. Sobre a amostra inserida no estudo, a maioria dos RNs tiveram tratamento empírico com uso de vancomicina. Segundo Oliveira, Santos e Dalarmi, (2019) diz que o tratamento empírico com antibióticos é uma prática muito comum para o manejo da sepse neonatal em UTI. A utilização de antimicrobianos consiste na individualização e o seu uso vai depender diretamente do tempo de aparecimento dos sintomas clínicos da doença. Além disso, a antibioticoterapia empírica deve levar em consideração os agentes etiológicos mais prováveis e as suas respostas ao tratamento.

Levando em consideração o surgimento dos sintomas clínicos da sepse neonatal, para cada tipo, seja ela precoce ou tardia, há um esquema farmacológico a ser seguido. Conforme Silveira e Procianoy (2012), o esquema empírico inicial para o tratamento da sepse neonatal precoce consiste na escolha de antimicrobianos ativos contra cocos Gram-positivo e bacilos Gram-negativo, podendo ser a associação de uma penicilina com um aminoglicosídeo. A

ampicilina e gentamicina são considerados os agentes farmacológicos mais utilizados na prática clínica para sepse precoce. Por outro lado, para o tratamento da sepse tardia, tem como fármacos de primeira escolha o uso de uma penicilina resistente às penicilinases associada com um aminoglicosídeo, podendo ser a oxacilina juntamente com amicacina. Já a segunda escolha terapêutica para sepse neonatal, pode ser o uso de vancomicina, um fármaco glicopeptídeo, com cefepime, uma cefalosporina de quarta geração.

O tratamento farmacológico requer que o medicamento seja responsivo para infecção, mas para isso deve ser realizado a monitorização sérica com intuito de garantir que a dose administrada está sendo a dose efetiva. A importância de se instituir protocolos de monitorização dos serviços hospitalares, consiste em uma importante ferramenta para assegurar o uso seguro e eficaz do fármaco na população neonatal, especialmente, sobre o uso de medicamentos que apresentam janela terapêutica estreita, como é o caso da vancomicina, onde a toxicidade ou a ineficácia do tratamento são avaliadas pelo conhecimento da concentração sérica (GOELZER; NORONHA; ARAÚJO, 2016).

Na prática clínica, o uso de vancomicina requer a monitorização terapêutica de seus níveis séricos e o ajuste posológico das doses administradas nos neonatos, tendo em vista que este fármaco possui uma alta variabilidade farmacocinética, ou seja, tende a sofrer alterações na absorção, distribuição, biotransformação e excreção de acordo com a idade, peso e função renal, e que dependendo do caso, pode levar ao alto risco de toxicidade e falha terapêutica (TERRA; SILVA, 2017).

Entre as reações adversas relacionadas ao uso de vancomicina, a nefrotoxicidade é considerada uma das principais. Na maioria das vezes, a nefrotoxicidade é leve à moderada, sendo normalmente reversível com ajuste posológico ou até mesmo com a retirada da terapia farmacológica. Apesar de não haver um mecanismo totalmente elucidado, alguns estudos observaram que este antibiótico provoca estresse oxidativo, podendo levar a uma isquemia no túbulo proximal renal e até mesmo alteração da função mitocondrial, pois este fármaco acumula-se a nível renal. Portanto, a concentração- dependente da vancomicina está fortemente relacionada a maiores chances de induzir à nefrotoxicidade (ZAMONER et al., 2019).

Para Peres; Wandeur; Matsuo (2015), a Injúria Renal Aguda (IRA) consiste em uma síndrome capaz de promover alteração abrupta da função renal, podendo repercutir em um rápido declínio na taxa de filtração glomerular, resultando em acúmulo de metabólitos e até mesmo distúrbios hidroeletrólíticos. A IRA é de etiologia multifatorial. Dentre os fatores de

risco apresentados na literatura, a sepse é considerada o fator que mais comumente contribui para o desenvolvimento desta condição.

Sob o ponto de vista de Lima e Nunes (2018), a injúria renal é considerada o efeito adverso mais comum associado à antibioticoterapia, podendo a incidência de nefrotoxicidade chegar a 36%. Dentre as classes de antibióticos que poderá repercutir com toxicidade renal, às terapias com glicopeptídeos, como a vancomicina, pode induzir a lesão renal aguda (LRA), variando entre taxas de incidência de 1% a 40%, dependendo diretamente da população que está sendo estudada (GUPTA; BIYANI; KHAIRA, 2011).

A nefrotoxicidade associada ao uso de medicamentos está entre as principais causas de LRA. Os mecanismos que levam ao surgimento da lesão renal são diversos, e os mais prevalentes são os que estão associados a redução da taxa de filtração glomerular, necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda e obstrução tubular renal (LIMA; NUNES, 2018).

Em um estudo de coorte retrospectivo, foi avaliado o impacto do uso de substâncias nefrotóxicas. Foi avaliado que dentre a amostra de 226 crianças, 37,1% fizeram uso de fármacos nefrotóxicos, 42,4% desenvolveram LRA e 7,5% evoluíram para óbito. Os medicamentos que tiveram associação com o desenvolvimento da LRA, foram aciclovir, vancomicina, furosemida e ganciclovir (ALMEIDA; JOÃO; SYLVESTRE, 2021). Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos, nos quais 30,6% e 42,9% dos pacientes que desenvolveram LRA fizeram uso de fármacos nefrotóxicos, respectivamente, com resultados significantes (FREIRE et al., 2010; GUPTA et al., 2016).

A pesquisa trouxe condições clínicas, dentre elas, a prematuridade e o baixo peso ao nascer como importantes fatores de risco associados à sepse neonatal. Os RNs do referido estudo, que fizeram uso de vancomicina em UTI, apresentaram diferentes respostas ao tratamento farmacológico. Na amostra, houve neonatos que atingiram a dose terapêutica e outros que não conseguiram atingir o alvo ideal devido à diversas circunstâncias. Para Freire e colaboradores (2010), RNs internados em UTI estão diariamente sendo expostos a situações que podem resultar em comprometimento a nível renal, aumentando significativamente a taxa de morbimortalidade. Dentre as inúmeras condições associadas a lesão renal, estão os processos inflamatórios decorrentes da sepse e uso de fármacos nefrotóxicos como aminoglicosídeo e glicopeptídeos. Dessa maneira, diz-se que a sepse, especialmente, o choque séptico é uma das principais causas de LRA em prematuros, apresentando uma prevalência em torno de 9 a 40% e quando diagnosticada leva a um prognóstico reservado, pois está associado a 70% de mortalidade.

Assim sendo, a pesquisa evidenciou que os RNs que apresentaram dosagem sérica de vancomicina acima de 15 µg/mL expressaram valores mais alto de creatinina. Esse resultado torna-se relevante, tendo em vista que já se é esperado farmacologicamente que dosagens alta do fármaco poderá levar à nefrotoxicidade. Esse achado está em conformidade com Álvarez e colaboradores (2016), em que fala que a nefrotoxicidade é definida pelo aumento dos níveis séricos da creatinina > 0,5mg/dL (ou aumento de 50%), em diferentes amostras coletadas em dias alternados sem que haja outra explicação aparente.

No caso da sepse neonatal, por ser considerada uma infecção grave e necessitar de uma atenção especial, Ávila e Alvim (2021) relatam que um dos vários motivos de mortalidade por sepse está no atraso de reconhecimentos dos sintomas clínicos e laboratoriais bem como a demora para início da terapia medicamentosa.

Com base nas variáveis clínicas relacionadas a ocorrência de óbito, o baixo peso ao nascer foi considerado um dos desfechos desfavoráveis que teve associação com óbito na população neonatal. Segundo Soares e Menezes (2010), fala que a mortalidade está diretamente relacionada com o peso ao nascer, ou seja, a probabilidade de morte aumenta à medida que diminui o peso, sendo que o risco de óbito entre os recém-nascidos de muito baixo peso, < 1.500g, é 30 vezes maior em relação aos nascidos com 2.500g ou mais. Essa informação corrobora com o achado do estudo, pois observou-se que os neonatos que tiveram extremo baixo peso, < 1.000g, apresentaram uma maior taxa de óbito. De acordo com Gaiva, Fujimori e Sato (2014), explica que dentre as causas que levam aos neonatos a terem baixo peso ao nascer, destacam-se a prematuridade e a restrição do crescimento intrauterino.

Além do baixo peso ao nascer, a variável clínica relacionada ao perímetro cefálico também mostrou ter uma associação desfavorável. Neonatos que apresentaram perímetro cefálico reduzido evoluíram para óbito. Esse resultado pode ser explicado devido a maioria dos RNs se enquadrarem como prematuros. A condição da prematuridade pode repercutir com alterações anatômicas e estruturais do cérebro devido à interrupção das etapas de desenvolvimento pré-natal (ZOMIGNAN; ZAMBELLI; ANTONIO, 2009). Diante disso, RNs pré-termo tornam-se mais susceptíveis ao aumento do risco de mortalidade em consequência do incompleto desenvolvimento fetal (PEDRAZA; BERNARDINO; LINS, 2022).

Segundo Conceição e colaboradores (2024), as manifestações clínicas da sepse neonatal são inespecíficas e constantemente são confundidas com condições relacionadas à prematuridade. Os exames laboratoriais consistem em importantes parâmetros para avaliar precocemente o surgimento da sepse. Diante disso, a monitorização clínica e laboratorial dos

RNs torna-se fundamental para a conduta diagnóstica e para evolução de um bom prognóstico.

O estudo demonstrou que todos os RNs tiveram acompanhamento dos parâmetros laboratoriais desde a realização da primeira coleta de vancocinemia. Dentre os exames avaliados nesta amostra, incluíram exames bioquímicos, hematológicos e eletrólitos com intuito de avaliar a clínica e conseqüentemente o desfecho final dos neonatos.

Neonatos com sinais sugestivos para sepse, podem apresentar alterações tanto clínicas quanto laboratoriais. Dentre os marcadores laboratoriais, o hemograma consiste em um importante exame capaz de acompanhar a progressão da doença. Uma vez havendo o diagnóstico de sepse neonatal, muitos RNs podem cursar com leucocitose neutrofílica (ZAVARIZ et al., 2006). Diante dessa informação, foi observado que os neonatos submetidos ao tratamento com vancomicina, apresentaram níveis elevados de neutrófilos quando associados à níveis de vancocinemia abaixo da janela terapêutica. Pode-se dizer que, uma vez não atingindo a concentração sérica ideal do fármaco, não haverá capacidade de controle da sepse, logo, o número de neutrófilos tende aumentar como mecanismo de defesa do organismo para combater o agente patológico causador da doença.

Baseado nos exames monitorados na população neonatal, foi observado também que dentre os parâmetros laboratoriais, plaquetas e cálcio tiveram relação desfavoráveis para a ocorrência de óbito. A contagem de plaquetas mostrou ser um parâmetro avaliado com alterações nos neonatos com sepse. Observou-se no estudo que os pacientes que tiveram trombocitopenia evoluíram para óbito quando comparado aos neonatos que apresentaram níveis dentro da normalidade. Esse resultado pode ser corroborado com a literatura, onde fala que plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ é encontrada em até 50% dos recém-nascidos com sinais de sepse neonatal e que está fortemente relacionada com a progressão da doença, podendo, então, afetar a sobrevivência em bebês prematuros e de baixo peso ao nascer (SILVEIRA; PROCIANOY 2012).

O cálcio consistiu em um outro parâmetro que cursou com alterações entre os neonatos, onde foi observado uma associação entre a redução dos níveis séricos de cálcio com desfecho para óbito. De acordo com o Ministério da Saúde (2012), a hipocalcemia pode estar associada a condição da prematuridade. A literatura diz que quanto menor a idade gestacional, maior a possibilidade de os neonatos apresentarem cálcio reduzido. Isso acontece porque há uma interrupção precoce da gestação, tendo em vista que a maior parte da transferência de cálcio da mãe para o feto acontece no último trimestre gestacional. Existem estudos que relatam incidência de hipocalcemia de 30% até 89% em RN prematuros com peso ao nascer menor que 1.500g.

Por fim, a regressão logística binária realizada no estudo, evidenciou que a creatinina é um importante marcador laboratorial capaz de prever níveis de toxicidade de vancomicina em neonatos. Foi analisado que RNs com níveis aumentados de creatinina e vancocinemia, por sua vez, estavam relacionados a uma maior taxa de óbito quando comparado aos neonatos que apresentaram níveis inferiores. Este parâmetro quando expresso em valores acima da normalidade, poderá refletir em um comprometimento dos rins em manter homeostase adequada.

O comprometimento renal pode estar relacionado tanto a condição da prematuridade associada à sepse como também diante do uso de substâncias nefrotóxicas, como é o caso da vancomicina. Essas circunstâncias, por sua vez, podem ocasionar redução na taxa de filtração glomerular (TFG), vasoconstrição renal e diminuição do fluxo sanguíneo local, e com isso, contribuir para o surgimento da LRA, o que conseqüentemente, poderá levar a um desfecho desfavorável. Assim sendo, a creatinina pode ser considerada um importante marcador precoce para avaliar a ocorrência de óbito nos pacientes, pois como demonstram em alguns estudos, a LRA apresenta alta taxa de mortalidade, e sua detecção precoce permite o tratamento adequado e melhora o desfecho, assim como reduz o tempo de internação hospitalar e a morbimortalidade na população neonatal (BARBOSA et al., 2021).

Entre as limitações desse estudo, destaca-se o fato da amostra ser considerada pequena, o que pode interferir no poder estatístico dos testes realizados. Contudo, por se tratar de neonatos prematuros e com sepse neonatal, cujo desenvolvimento da pesquisa ter sido realizada em um único hospital, essa população torna-se muito limitada, logo, já se é esperado que o tamanho amostral seja realmente pequeno.

Outro aspecto a ser considerado como limitação do estudo diz respeito à monitorização clínica e laboratorial dos neonatos em tratamento com vancomicina. A falta de informações em prontuários físicos e eletrônicos, muitas vezes dificulta a coleta, e com isso, impossibilita na aferição de resultados que poderiam ser relevantes para análise e interpretação dos dados.

Diante disso, o presente estudo abre perspectiva para que novas pesquisas busquem sanar as limitações da pesquisa atual com intuito de aprimorar o uso e o manejo da antibioticoterapia com vancomicina na sepse, principalmente na população neonatal, devido a suas particularidades.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se com o presente estudo, que os pacientes neonatos em tratamento com vancomicina apresentaram alterações clínico-laboratoriais relevantes, principalmente relacionadas aos níveis de vancocinemia e de creatinina. Esses marcadores estiveram associados a ocorrência de óbito, em que pacientes com maiores níveis de creatinina relacionados ou não à alteração de vancomicina mostraram-se com maior risco para óbito.

Espera-se que a partir dos resultados alcançados, novas estratégias terapêuticas sejam delineadas em busca de resolver problemas relacionados à farmacoterapia nesta população, com intuito de garantir segurança e efetividade durante o tratamento farmacológico.

REFERÊNCIAS

ALLEGAERT, K. Rational Use of Medicines in Neonates: Current Observations, Areas for Research and Perspectives. **Healthcare**. 2018. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2227-9032/6/3/115> >. Acesso em: 16 out.2023.

ALMEIDA, J. P.; JOÃO, P.R.D.; SYLVESTRE, L.C. Impacto do uso de drogas nefrotóxicas em pacientes pediátricos graves. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, p.557-563, 2021. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/rbti/a/V4V9ztHbTkJxwTRsDWs6BYp/?format=pdf&lang=pt> >. Acesso em: 24 mai.2024.

ALMEIDA, R. Vancomicina: Avaliação do uso em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva. 2011. p. 49. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011. Disponível em: < <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/30995> >. Acesso em: 16 out.2023.

AL-SULAITI, F. K.; NADER, A.M; SAAD, M.O.; SHAUKAT, A.; PARAKADAVATHU, R.; ELZUBAIR, A.; AL-BADRIYEH, D.; AWAISU, A. Clinical and Pharmacokinetic Outcomes of Peak-Trough-Based Versus Trough-Based Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Approaches: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**. Paris, v. 44, n. 5, p. 639-652, 2019. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s13318-019-00551-1> >. Acesso em: 16 out.2023.

ÁLVAREZ, R.; CORTÉS, L.EL.; MOLINA, J.; CISNEROS, L.M.; PACHÓN, J. Otimizando o uso clínico da vancomicina. **Agentes antimicrobianos e quimioterapia**, v. 60, n. 5, pág. 2601-2609, 2016. Disponível em:< <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/aac.03147-14> >. Acesso em: 23 mai.2024.

ALVES, M.L.P.; MELO, G.A.N.; YAMADA, S.S.; NISHIYAMA, P. Therapeutic monitoring of vancomycin. **Health Sciencis**. 2012; 34 (2): 199-204. Disponível em: < <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/view/10617/pdf> >. Acesso em: 16 out.2023.

ASÍN-PRieto, E.; RODRÍGUEZ-GASCON, A.; ISLA, A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 21, n. 5, p. 319-329, 2015. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X15000379> >. Acesso em: 16 out. 2023.

ÁVILA, T. M.; ALVIM, H.G.O. Sepsis em unidade de tratamento intensivo (uti): atuação do farmacêutico clínico. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 4, n. 9, p. 197-207, 2021. Disponível em: < <https://www.revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/292/379> >. Acesso em: 08 mai.2024.

BARBOSA, J.S.; JÚNOR, G.B.S.; MENESES, G.C.; MARTINS, A.M.C.; DAHER, E.F.; MACHADO, R.P.G.; LEMES, R.P.G. Biomarcadores não tradicionais de lesão renal aguda em recém-nascidos prematuros com sepsis: diagnóstico precoce. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 44, p. 97-108, 2021. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/jbn/a/wr3yGmwJ6ynq9jjWC7nFh5h/?format=pdf&lang=pt> >. Acesso em: 25 mai.2024.

BILLUPS, K.B.; REED, E.E.; PHILLIPS, G.S.; STEVENSON, K.B.; STEINBERG, S.M.; MURPHY, C.V. Risk of acute kidney injury in critically ill surgical patients with presumed pneumonia is not impacted by choice of methicillin-resistant staphylococcus aureus therapy. **International Journal of Critical Illness and Injury Science**, v. 8, n. 1, p. 22, 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5869796/> >. Acesso em: 15 out.2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. 2. ed. – Brasília-DF, 2012 Disponível em: < https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_profissionais_v3.pdf >. Acesso em: 16 mai.2024.

_____. Protocolos Clínicos. Sistema de Gestão da Qualidade. Assistência Nutricional em Neonatologia. Fortaleza: **PROD.NTR.005**, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/acao-informacao/protocolos-e-pops/protocolos-meac/maternidade-escola-assis-chateaubriand/nutricao/pro-ntr-005-assistencia-nutricional-em-neonatologia-03-09-2018.pdf>. Acesso em: 15 out.2023.

_____. Protocolos Clínicos. Sistema de Gestão da Qualidade. Infecção Neonatal Tardia. Fortaleza: **PROD.MED-NEO.033**, 2021. Disponível em: < <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/acao-informacao/protocolos-e-pops/protocolos-meac/maternidade-escola-assis-chateaubriand/neonatologia/pro-med-neo-033-r1-infeccao-neonatal-tardia.pdf/view> >. Acesso em: 14 out.2023.

_____. Protocolos Clínicos. Sistema de Gestão da Qualidade. Uso e Manejo da Vancomicina em Neonatos. Fortaleza: **PROD.MED-SCIH.011**, v3, 2022. Disponível em: < <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/acao-informacao/protocolos-e-pops/protocolos-meac/maternidade-escola-assis-chateaubriand/servico-de-controle-de-infeccao-hospitalar/uso-e-manejo-da-vancomicina-em-neonatos-pro-med-scih-011.pdf/view> >. Acesso em: 15 out.2023.

BRUNIERA, F.R.; FERREIRA, F.M.; SAVIOLLI, L.R.M.; BACCI, M.R.; FEDER, D.; PEDREIRA, M.L.G.; PETERLINI, M.A.S.; AZZALIS, L.A.; JUNQUEIRA, V.B.C.; FONSECA, F.L.A. O uso da vancomicina com seus efeitos terapêuticos e adversos: uma revisão. **Revista Europeia de Ciências Médicas e Farmacológicas**, v. 4, 2015. Disponível em: < <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/694-7001.pdf> >. Acesso em: 16 out.2023.

BRUNTON, L.L., LAZO, J.S.; PARKER, K. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 11.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.

CARVALHO, M.L.C.; ARAÚJO, T.R.N.; SANTOS, C.F.B.; SOUSA, A.F.L.; MOURA, M.E.B. Infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Interdisciplinar**, v. 7, n. 4, p. 189-198, 2015. Disponível em: < https://www.academia.edu/11548110/Hospital_infections_in_intensive_care_unit_neonatal >. Acesso em: 13 out.2023.

CONCEIÇÃO, H.N.; DIOGO, M.P.S.; SILVA, P.J.; ARAÚJO, L.E.R.; DORNELES, I.A.B.; NETO, J.S.D.; HIRT.L.; MACHADO, F.C.; MISUKAMI, D.R.; RAMOS, G.M.F.; FEITOZA, B.G.; HUFF, C.R. Sepsis Neonatal: Desafios no Diagnóstico e Tratamento. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 2, p. 1243-1251, 2024. Disponível em: <<https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1460/1652>>. Acesso em: 09 mai.2024.

CONG, Y; YANG, S.; RAO, X. Infecções por Staphylococcus aureus resistentes à vancomicina: uma revisão da atualização de casos e características clínicas. **Revista de Pesquisa Avançada**, v. 21, p. 169-176, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123219301638>>. Acesso em: 16 out.2023.

CUNHA, H.P.; BAIENSE, A.S.R. Uso e Vancomicina no Tratamento de Infecções causadas por Staphylococcus Aureus Resistente à Meticilina (MRSA). **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 4, p. 9242-9258, 2023. Disponível em: <<https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/9642/3742>>. Acesso em: 15 out.2023.

CUSTÓDIO, L. S. M.G; CIARLINI, N.S.C; PAES, L.S.N. Monitoramento da vancocinemia em recém-nascidos: experiência em uma maternidade de referência terciária. **Revista de Medicina UFC**, v. 62, n. 1, p. 1-5, 2022. Disponível em: <<http://periodicos.ufc.br/revistademedicinadaufc/article/view/61430/225582>>. Acesso em: 17 mai.2024.

DOMBROSKI, V.; SILVA, M.M.G.; SILVEIRA, M. E. Monitoramento Terapêutico de Vancomicina em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Médica da UFPR**, v. 2, n.2, p. 67-73, 2015. <https://core.ac.uk/download/pdf/328078723.pdf> Acesso em: 16 out.2023.

EID, K.Z.C. Impacto do nível sérico da vancomicina no prognóstico de pacientes sépticos admitidos em unidade de terapia intensiva. 2018.p.59. Dissertação (Mestrado). Programade Pós-Graduação em Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de MesquitaFilho”, Botucatu, 2018. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/bdf3fbd9-7afd-4080-b11e-eeacb3ddd55/content>>. Acesso em: 15 out.2023.

FERREIRA, T.S.; MACHADO, J.S.; QUEIROZ, D.B.; COSTA, R.S.; VIEIRA, V.C.; LIMA, R.C.G.; MEDEIROS, D.S. Morte precoce, morbidade e farmacoterapia em prematuros extremos e muito prematuros em unidades de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 23, p. e20210288, 2023. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/8ZQsBQGRhcThyRLcfBy5zgs/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 16 out.2023.

FONTELLES, M. J.; SIMÕES, M.G; ALMEIDA, J.C; FONTELLES, R.G.S. Metodologia da pesquisa: diretrizes para o cálculo do tamanho da amostra. **Revista Paraense de Medicina**, v.24 (2), p. 57-64, 2010. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-593646>>. Acesso em: 30 out.2023.

FREIRE, K.M.S.; BRESOLIN, N.L.; FARAH, A.C.F.; CARVALHO, F.L.C.; GÓES, J.E.C. Lesão renal aguda em crianças: incidência e fatores prognósticos em pacientes gravemente enfermos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, p. 166-174, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbti/a/gPf4NmsYvnLFGgp6VB7Qm4L/?format=pdf&lang=p>>. Acesso em: 24 mai.2024.

FREITAS, F.T.M.; VIEGAS, A.P.B.; ROMERO, G.A.S. Neonatal healthcare-associated infections in Brazil: systematic review and meta-analysis. **Archives of public health**, v.79, n. 1, p. 89, 2021. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8167304/>>. Acesso em: 14 out.2023.

GOELZER, G.K.; NORONHA, T.B.; ARAÚJO, B.V. Monitorização terapêutica de fármacos: alternativa para implementação hospitalar na monitorização de vancomicina. 2016. Disponível em: <
<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/158027/001020642.pdf?sequence=1>.
 Acesso em: 08 mai.2024.

GREENBERG R.G; KANDEFER S; SMITH P.B. DO B.T; STOLL B.J; BELL E.F; Late-onset sepsis in extremely premature infants:2000--2011. **Pediatr Infect Dis J**. v.35, n.8, p774-779, 2017. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28709162/>>. Acesso em: 14 out. 2023.

GUPTA, A.; BIYANI, M.; KHAIRA, A. Nefrotoxicidade da vancomicina: mitos e fatos. **Neth J Med**, v. 9, pág. 379-83, 2011. Disponível em: <
<https://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=i&id=141#page=29>>. Acesso em: 23 mai.2024.

GUPTA, S. SENGAR, G.S.; METI, P.K.; LAHOTI, A.; BENIWAL, M., KUMAWAT, M. Acute kidney injury in pediatric intensive care unit: incidence, risk factors, and outcome. **Indian J Crit Care Med**, v.9, pág. 526, 2016. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027745/pdf/IJCCM-20-526.pdf>>. Acesso em: 24 mai.2024.

HECKLER, A.M.; HAHN, S.R. Implementação de um protocolo de monitorização terapêutica de vancomicina em adultos. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 10, n. 3, p. 263-269, 2020. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/journal/5704/570468605002/570468605002.pdf>>. Acesso em: 15 out.2023.

KARAM, B.R.S. Produção de biofilme na presença de agentes antimicrobianos e potencial de virulência para *Caenorhabditis elegans* de diferentes biótipos de *Staphylococcus haemolyticus* isolados de sangue. 2018. p.92. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <
<https://www.bdtd.uerj.br:8443/bitstream/1/8519/1/Bruna%20Ribeiro%20Sued%20Karam%20Tese%20completa.pdf>>. Acesso em: 15 out.2023.

KHOEI, A.; SOLTANI, R.; EMAMI, J.; BADRI, S.; TAHERI, S. Therapeutic drug monitoring of vancomycin by AUC_τ-MIC ratio in patients with chronic kidney disease. **Research in pharmaceutical sciences**, v. 14, n. 1, p. 84, 2019. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6407338/pdf/RPS-14-84.pdf>>. Acesso em: 14 out. 2023.

KOVACEVIC, T.; MILJKOVIC, B.; KOVACEVIC, P.; DRAGIC, S.; MOMCICEVIC, D.; AVRAM, S.; JOVANOVIC, M.; VUCICEVIC, K. Population pharmacokinetic model of Vancomycin based on therapeutic drug monitoring data in critically ill septic patients. **Journal of Critical Care**. [S.l.], v. 55, p. 116-121, feb. 2020. Disponível em: <
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31715528/>>. Acesso em: 16 out.2023.

LARA, F.L.O.; ANTUNES, A.V.; RODRIGUES, C.M.; FELICE, I.O. Custos da antibioticoterapia em pacientes adultos com infecção hospitalar em uma unidade de terapia intensiva. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 3, n.º. 4, p.8-14, 2017. Disponível em: < <https://revistas.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/6621/4054> >. Acesso em: 16 out.2023.

LE, J.; VAIDA, F.; NGUYEN.E.; ADLER-SHOHET, F.C.; ROMANOWSKI, G.; KIM,J.; VO, T.; CAPPARELLI, E.V. Population-based pharmacokinetic modeling of vancomycin in children with renal insufficiency. **Journal of pharmacology & clinical toxicology**, v. 2, n. 1, p. 1017, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191860/pdf/nihms578155.pdf>>. Acesso em: 15 out.2023.

LIMA, R.Q.; NUNES, C.P. Lesão renal aguda pós uso de antibióticos. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 2, n. 1, p. 172-185, 2018. Disponível em: < <https://revista.unifeso.edu.br/index.php/faculdademedicinadeteresopolis/article/download/597/421>>. Acesso em: 23 mai.2024.

LODISE, T.P.; PATEL, N.; LOMAESTRO, B.M.; RODVOLD, K.A.; DRUSANO, G. Relationship between nitial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 4, p. 507-514, 2009. Disponível em: < <https://academic.oup.com/cid/article/49/4/507/379286?login=false> >. Acesso em: 15 out.2023.

MACEDO, V.A.B.S. Abordagem farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) da vancomicina no controle da sepse por patógenos gram-positivos em pacientes queimadoscríticos pediátricos. 2017. p.92. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-06122017-111756/en.php>>. Acesso em: 15 out.2023.

MACHADO, C.D.; ANTUNES, F.S.; SOUZA, P.A. Incidência de infecções primárias nacorrente sanguínea em uma uti neonatal. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 46, n.2, p. 88-96, 2017. Disponível em: < <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/272/158>>. Acesso em: 14 out.2023.

MEDEIROS, F.V.A.; ALVES, V.H.; VALETE, C.O.S.; RODRIGUES, D.P. A correlação entre procedimentos assistenciais invasivos e a ocorrência de sepse neonatal. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 29, p. 573-578, 2016. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/ape/a/TKC8hD3bCdVTvxQRmPJHg9R/?format=pdf&lang=pt> >. Acesso em: 14 out.2023.

MEIRELES, L.A; VIEIRA, A.A.; COSTA, C.R. Avaliação do diagnóstico da sepse neonatal: uso de parâmetros laboratoriais e clínicos como fatores diagnósticos. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, p. 33-39, 2011. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/CXHLWWBGqMxKfFhJqxmCYcF/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 07 mai.2024.

MOURA, M.M.; CUNHA, M.B.; SOARES, F.A.; DUARTE, J.M.B.; FRAZÃO, R.G.C.; NADLER, R.N.B.; GAMA, M.E.A.; PAULA, R.M. Perfil microbiológico e sensibilidade antimicrobiana em recém-nascidos com sepse tardia por staphylococcus coagulase negativo. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 97, n. 4, 2023. Disponível em: < <https://revistaenfermagematual.com/index.php/revista/article/view/1969/2056>>. Acesso em: 09 mai.2024.

OKASAKI, R.; CARVALHO, W. B.; CECCÓN, M. EJ.R. Recém-nascidos com sepse por *Estafilococos aureus* e coagulasa-negativo tratados com Vancomicina, após aumentado nível sérico no vale. **J Hum Growth Dev**, v 28, n. 1, p. 9-17, 2018. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010412822018000100002>. Acesso em: 14 out. 2023.

OLIVEIRA, A.B.B.; SANTOS, J. S.; DALARMI, L. Sepse neonatal: Tratamento, prevenção e a importância do profissional farmacêutico dentro da UTI pediátrica. **Visão Acadêmica**, v. 23, n. 4, 2022. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/download/87546/48292>>. Acesso em: 07 mai.2024.

OLIVEIRA, M.F.; LIMA, C.S.A.; SANCHES, R.D.; SILVA, J.C.; OLIVEIRA, T.M.F.C.; ARAÚJO, I.V.G.; PAULINO, R.A.; RAHIM, M.K.A.; CORRÊA, G.N.; ITACARAMBI, A.G.M.; RIBEIRO, G.H.S.; BATISTA, A.P.; GRILLO, M.P.P. Revendo o tratamento para pneumonia causada por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e8411124338- e8411124338, 2022. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24338/21653>>. Acesso em: 15 out.2023.

PAI, M.P.; NEELY, M.; RODVOLD, K.A.; LODISE, T.P. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 77, p. 50-57, 2014. Disponível em:< <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X14001288> >. Acesso em: 16 out. 2023.

PAPICH, M.G. Pharmacokinetic–pharmacodynamic (PK–PD) modeling and the rationale selection of dosage regimes for the prudent use of antimicrobial drugs. **Veterinary Microbiology**, v. 171, n. 3-4, p. 480-486, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24513278/>>. Acesso em: 16 out. 2023.

PEARSON, K. On the probability that two independent distributions of frequency are really samples of the same population, with special reference to recent work on the identity of Trypanosome strains. **Biometrika**, v. 10, n. 1, p. 85-143, 1914. Disponível em:<<https://academic.oup.com/biomet/article-abstract/24/3-4/457/378909?redirectedFrom=PDF>>. Acesso em: 15 mai.2024.

PEDRAZA, D.F; BERNARDINO, I.; LINS, A.C.L. Avaliação do crescimento fetal de crianças por meio da razão peso/perímetro cefálico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p.1629-1640, 2022. Disponível em:<<https://www.scielo.br/j/csc/a/csPrQMWyp3SM9CLvzGQ3XVM/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 15 mai.2024.

PERES, L.A.B. WANDEUR, V. MATSUO, T. Preditores de injúria renal aguda e de mortalidade em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 37, p. 38-46, 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbn/a/8X55FWkGzxNH4s3nchLgYbh/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em: 24 mai.2024.

PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R.C. Os desafios no manejo da sepse neonatal. **Jornal de Pediatria**, v. 96, p. 80-86, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jped/a/5jFj7VRvCDqnwYyC4dfxYPw/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 13 out.2023.

QUEIROZ, M.N.; GOMES, T.G.A.C.B.; MOREIRA, A.C.G. Idade gestacional, índice de Apgar e peso ao nascer no desfecho de recém-nascidos prematuros. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 29, n. 04, 2018. Disponível em: <<https://revistaccs.escs.edu.br/index.php/comunicacaoemcienciasdasaude/article/view/294/242>>. Acesso em: 07 mai.2024.

ROMANELLI, R. M. C.; ANCHIETA, L.M.; SILVA, A.C.B.; JESUS, L.A.; ROSADO, V.; CLEMENTE, W.T. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative Staphylococcus. **Jornal De Pediatria**, v. 92, n. 5, p. 472-478, 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jped/a/JCyqkP3ZypSxhHLw6xYsgnv/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 09 mai.2024

SANTOS, P.C.D.; MARTINS, M.J.L. Infecções relacionadas à assistência à saúde na UTI neonatal: uma revisão integrativa. **Revista H-TEC Humanidades & Tecnologia**, v.3, n. 2, p. 164-191, 2019. Disponível em: <<https://www.fateccruzeiro.edu.br/revista/index.php/htec/article/view/121/82>>. Acesso em: 14 out.2023.

SCHARDOSIM, J.M.; RODRIGUES, N.L.A.; RATTNER, Daphne. Parâmetros utilizados na avaliação do bem-estar do bebê no nascimento. **Avances en Enfermería**, v. 36, n. 2, p. 197-208, 2018. Disponível em: <<http://www.scielo.org.co/pdf/aven/v36n2/0121-4500-aven-36-02-197.pdf>>. Acesso em: 09 mai.2024.

SILVEIRA, G.P.; NOME, S.F.; GESSER, J.C.; SÁ, M.M. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 29, p. 844-855, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/8357FZYbtRVJB3R5pKFGP6v/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 16 out.2023.

SILVEIRA, R.C.S.; PROCIANOY, R.S. Uma revisão atual sobre sepse neonatal. **Boletim Científico de Pediatria**, v. 1, n. 1, 2012. Disponível em: <https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/131210152124bcped_12_01_06.pdf>. Acesso em: 08 mai.2024.

SOARES, E.S.; MENEZES, G.M.S. Fatores associados à mortalidade neonatal precoce: análise de situação no nível local. 2010. Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/14884/1/Fatores%20associados%20c3%a0%20mortalidade%20neonata...%202010.pdf>>. Acesso em: 09 mai.2024.

GAIVA, M.A.M.; FUJIMORI, E; SATO, A.P.S. Mortalidade neonatal em crianças com baixo peso ao nascer. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, p. 778-786, 2014. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/reeusp/a/6FdL3Rk7BK9SpNbGFQkk4TF/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 09 mai.2024.

SOUSA, N.A.; COELHO, C.G.V.; MESQUITA, C.H.S.; PIRES, F.G.B.; ROSA, P.B.; BRITO, I.L.P. Sepse neonatal–perfil microbiológico e sensibilidade antimicrobiana em um hospital no Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 51, n. 1, p. 46-51, 2019. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1008203/rbac-vol-51-no-1-2019-ref-775.pdf>>. Acesso em: 15 out.2023.

SOUZA, L.G.; SOARES, A.L.P.; FARIA, J.K.; HOELTGEBAUM, D.; GUIDELLI, A.M.; FELIPES, W.D. Farmácia clínica e vancocinemia: da monitorização terapêutica à mudança de conduta nas unidades de internação. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 4, p. 697-697, 2021. Disponível em: <<https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/697/612>>. Acesso em: 15 out.2023.

TERRA, M.R.; SILVA, R.S. Vancomicina-Um Antimicrobiano de Importância Nosocomial. **Revista Brasileira de Cirurgia & Pesquisa Clínica**, v. 19, n. 3, 2017. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20170806_175919.pdf>. Acesso em: 06 mai.2024.

VAN HAL, S.J.; PATERSON, D.L.; LODISE, T.P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.57, n.2, p.734-744, 2013. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/aac.01568-12>>. Acesso em: 15 out.2023.

WILCOX, M.; AL-OBEID, S.; GALES, A.; KOZLOV, R.; MARTÍNEZ-OROZCO, J.A.; ROSSI, F.; SIDORENKO, S.; BLONDEAU, J. Reporting elevated vancomycin minimum inhibitory concentration in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: consensus by an International Working Group. **Future microbiology**. London, v.14, n.4, p.345–352, mar. 2019. Disponível em: <<https://www.futuremedicine.com/doi/epub/10.2217/fmb-2018-0346>>. Acesso em: 16 out.2023.

WONG, G.; SIME, F.B.; LIPMAN, J.; ROBERTS, J. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? **BMC infectious diseases**, v. 14, n. 1, p. 1-11, 2014. Disponível em: <<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-288>>. Acesso em: 14 out. 2023.

ZAMONER, W. O papel da vancocinemia como preditora diagnóstica e prognóstica de lesão renal aguda associada ao uso da vancomicina. 2018.p.132. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2018. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/3add75e6-9643-4c1b-8209-0659ab372a70/content>>. Acesso em: 15 out.2023.

ZAMONER, W.; PRADO, I.R.S.; BALBI, A.L.; PONCE, D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 46, n. 4, p. 292-301, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1440-1681.13066>>. Acesso em: 08 mai.2024.

ZAVARIZ, S.M.R.; LEITE, C.E.; PIRES, M.G.S.; OLIVEIRA, J.R. et al. Marcadores laboratoriais do choque séptico. **Scientia Médica**, 2006. Disponível em: <
<https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/1611/1191>
>. Acesso em: 25 mai.2024.

ZOMIGNANI, A.P; ZAMBELLI, H.J.L.; ANTONIO, M.A.R.G.M. Desenvolvimento cerebral em recém-nascidos prematuros. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 27, p. 198- 203, 2009. Disponível em:<
<https://www.scielo.br/j/rpp/a/gbFpgn6pbGV5gJ5vsZ3qqsZ/?format=pdf&lang=pt>>.
Acesso em: 15 mai.2024.

APÊNDICE A- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

FICHA DE MONITORIZAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

PRONTUÁRIO RN	
IDENTIFICAÇÃO	
SEXO	() FEMININO () MASCULINO
DATA DE NASCIMENTO	___/___/___
ETNIA	() PARDA () BRANCA () NÃO PREENCHIDO
IDADE GESTACIONAL (SEMANAS E DIAS)	
CLASSIFICAÇÃO DA IG AO NASCER	() IG <28 SEMANAS: RNPT (RECÉM-NASCIDO PRÉ-TERMO) EXTREMO () IG ≥28<34 SEMANAS: RNPT MODERADO () IG ≥34<37 SEMANAS: RNPT TARDIO () IG <37 SEMANAS: RN PRÉ-TERMO (RNPT) () IG ≥ 37 E < 42 SEMANAS: RN DE TERMO (RNT)() IG ≥ 42 SEMANAS: RN PÓS-TERMO
PESO AO NASCER (GRAMAS)	
CLASSIFICAÇÃO DO PESO AO NASCER	() EXTREMO BAIXO PESO (< 1000G) () MUITO BAIXO PESO (≥1000G < 1500G)() BAIXO PESO (≥1500G <2500G) () PESO INSUFICIENTE (≥2500G <2999G)() PESO ADEQUADO (≥3000G <3999G) () MACROSSOMIA (≥4000G)
CLASSIFICAÇÃO DO PESO SEGUNDO IG	() PIG: PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL() GIG: GRANDE PARA IDADE GESTACIONAL () AIG: ADEQUADO PARA IDADE GESTACIONAL
APGAR 1 MIN (1 a 10)	() () NÃO PREENCHIDO
APGAR 5MIN (1 a 10)	() () NÃO PREENCHIDO
CONTATO PELE A PELE	() SIM () NÃO () NÃO PREENCHIDO
AMAMENTAÇÃO NA 1ª HORA	() SIM () NÃO () NÃO PREENCHIDO
ESTATURA CM	() () NÃO PREENCHIDO
PERÍMETRO CEFÁLICO CM	() () NÃO PREENCHIDO
PERÍMETRO TORÁCICO CM	() () NÃO PREENCHIDO
MALFORMAÇÃO	() NÃO PREENCHIDO() NÃO () SIM.
TIPO DE PARTO	() VAGINAL () CESÁREO
ENCAMINHAMENTO	() AC () UTIN () UCINCO () NÃO PREENCHIDO
SUPORTE VENTILATÓRIO	() AR AMBIENTE () CPAP () VM () NÃO PREENCHIDO

TEMPO DE INTERNAÇÃO (DIAS)	
DESFECHE CLÍNICO	() ÓBITO () ALTA () TRANSFERÊNCIA HOSPITALAR

SOLICITAÇÃO DE HEMOCULTURA	() SIM () NÃO
DATA DO RESULTADO	___/___/___
RESULTADO	() NEGATIVO () POSITIVO. QUAL MICRO-ORGANISMO? () <i>STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS</i> () <i>STAPHYLOCOCCUS HAEMOLITYCUS</i> () <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>
CIM PARA VANCOMICINA	() ≤ 0.5 () 1 () 2
INÍCIO DO TTTO	___/___/___
TEMPO DE TTO COM A VANCOMICINA	() RNS QUE COMPLETARAM O TRATAMENTO D7 () RNS QUE COMPLETARAM O TRATAMENTO D10 () RNS QUE COMPLETARAM O TRATAMENTO D14 () RNS QUE COMPLETARAM O TRATAMENTO D21 () RNS QUE COMPLETARAM O TRATAMENTO D28
DOSE DIÁRIA DA VANCOMICINA	() 15 MG/KG/DOSE EV EM 60 MINUTOS (MENINGITE) () 10 MG/KG/DOSE EV EM 60 MINUTOS (BACTEREMIA)
DATA DA 1º VCN	___/___/___
1º VCN: _____	() MENOR OU IGUAL A 5: REDUZIR O INTERVALO DA DOSE E REPETIR APÓS 24H () > 5 A 10: AVALIAR RESPOSTA CLÍNICA () > 10 A 15: MANTER A PRESCRIÇÃO () >15: AUMENTAR INTERVALO ENTRE AS DOSES
DATA DOS DEMAIS EXAMES LAB	___/___/___
1º NEUT 1º LINF 1º PLT 1º NLR 1º PLR 1º UR 1º CRE 1ª PCR 1º CA 1º NA 1º K 1º Mg	
DATA DA 2º VCN	___/___/___
2º VCN: _____	() MENOR OU IGUAL A 5: REDUZIR O INTERVALO DA DOSE E REPETIR APÓS 24H () > 5 A 10: AVALIAR RESPOSTA CLÍNICA

	() > 10 A 15: MANTER A PRESCRIÇÃO () >15: AUMENTAR INTERVALO ENTRE AS DOSES
DATA DOS DEMAIS EXAMES LAB	___/___/___
RESULTADO DOS EXAMES2° NEUT 2° LINF 2° PLT 2° NLR 2° PLR 2° UR 2° CRE 2ª PCR 2ª CA 2° NA 2° K 2° Mg	

ANEXO A- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

MATERNIDADE ESCOLA ASSISCHATEAUBRIAND DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ - MEAC/UFC

**DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA MONITORIZAÇÃO SÉRICA DE VANCOMICINA EM PACIENTES NEONATOS EM UMA MATERNIDADE DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO CEARÁ.

Pesquisador: THAIS BARBOSA DE OLIVEIRA

Versão: 2

CAAE: 45749621.3.0000.5050

Instituição Proponente: Maternidade Escola Assis Chateaubriand/ MEAC/UFC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.151.439