

Estabilidade da vancomicina durante infusão prolongada: buscando evidências para apoiar as práticas de enfermeiros

Stability of vancomycin during prolonged infusion: seeking evidence to support nurses' practices

Estabilidad de la vancomicina durante infusión prolongada: en busca de

evidencias para respaldar las prácticas de enfermeros

Priscilla Sete de Carvalho Onofre¹  <https://orcid.org/0000-0002-8830-0993>

Daniele Porto Barros¹  <https://orcid.org/0000-0002-4388-3793>

Gabriela Trindade Souza e Silva²  <https://orcid.org/0000-0002-1170-9678>

Fernando Luiz Affonso Fonseca³  <https://orcid.org/0000-0003-1223-1589>

Paulo Cesar Pires Rosa²  <https://orcid.org/0000-0002-5896-0093>

Mavilde da Luz Gonçalves Pedreira¹  <https://orcid.org/0000-0002-9246-2354>

Maria Angélica Sorgini Peterlini¹  <https://orcid.org/0000-0003-1769-4662>

Como citar:

Onofre PS, Barros DP, Souza e Silva GT, Fonseca FL, Rosa PC, Pedreira ML, et al. Estabilidade da vancomicina durante infusão prolongada: buscando evidências para apoiar as práticas de enfermeiros. Acta Paul Enferm. 2025;38:eAPE02394.

DOI

<http://dx.doi.org/10.37689/acta-ape/2025A0002394>



Descritores

Vancomicina; Estabilidade de medicamentos; Cromatografia líquida; Cromatografia líquida de alta pressão; Temperatura; Infusões intravenosas

Keywords

Vancomycin; Drug stability; Liquid chromatography; Chromatography, high pressure liquid; Temperature; Intravenous infusions

Descriptores

Vancomicina; Estabilidad de medicamentos; Cromatografía líquida; Cromatografía líquida de alta presión; Temperatura; Infusiones intravenosas

Submetido

29 de Outubro de 2024

Aceito

17 de Março de 2025

Autor correspondente

Priscilla Sete de Carvalho Onofre
E-mail: priscillasetefonofre@gmail.com

Editor Associado

Juliana de Lima Lopes
(<https://orcid.org/0000-0001-6915-6781>)
Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Resumo

Objetivo: Avaliar o comportamento de soluções de vancomicina em diferentes concentrações (5 mg/mL e 10 mg/mL) e sob diversas condições de temperatura (22°C e 37°C) nos tempos de infusão de zero (T0), duas (T2) e quatro (T4) horas.

Métodos: O experimento simulou a prática clínica de infusão de vancomicina. Os antimicrobianos foram diluídos em 5 e 10mg/mL, estudados conforme variações de temperatura (22°C e 37°C) e submetidos a análises imediatamente após o preparo (T0), T2 e T4 horas de exposição ambiental. O método de cromatografia líquida de alta eficiência determinou a concentração e a estabilidade. Um total de 108 concentrações e 36 medições de pH foram analisadas para a média, desvio padrão, ANOVA e $p \leq 0,05$.

Resultados: Os valores de pH não apresentaram variações estatisticamente significativas durante as quatro horas, mantendo a característica ácida. Não houve variações significativas da vancomicina 5mg/mL a 22°C em T0 e T2, mas houve redução estatisticamente significativa da concentração em T4 ($<0,001$). Para a vancomicina a 10mg/mL e 22°C, o composto ativo teve aumento da concentração entre T0 e T2, com nova diminuição em T4 ($p=0,006$); a 37°C houve redução significativa da concentração em T2 e T4 ($p<0,001$).

Conclusão: Houve redução significativa da concentração da vancomicina a 5mg/mL na quarta hora de infusão. A concentração da vancomicina a 10mg/mL aumentou nas duas primeiras horas de análise. Houve variações estatisticamente significativas nas concentrações de vancomicina ao longo do tempo e nas situações experimentais estudadas. Apesar dessas variações, todas as alterações permaneceram dentro do limite de 7% aceito pela Farmacopeia Europeia, indicando que a estabilidade da vancomicina é adequada para uso clínico nas condições testadas.

Abstract

Objective: To evaluate the behavior of vancomycin solutions in different concentrations (5 mg/mL and 10 mg/mL) and under various temperature conditions (22°C and 37°C) at infusion times of zero (T0), two (T2) and four (T4) hours.

Methods: The experiment simulated clinical practice of vancomycin infusion. Antimicrobials were diluted at 5 and 10mg/mL, studied according to temperature variations (22°C and 37°C), and submitted to analyses immediately after preparation (T0), T2 and T4 hours of environmental exposure. The high-performance liquid chromatography method determined concentration and stability. A total of 108 concentrations and 36 pH measurements were analyzed for mean, standard deviation, ANOVA, and $p \leq 0.05$.

Results: The pH values did not show statistically significant variations during the four hours maintaining the acidic characteristic. There were no significant variations of vancomycin 5mg/mL at 22°C at T0 and T2, but

¹Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

³Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, SP, Brasil.

Conflitos de interesse: nada a declarar.

there was a statistically significant concentration reduction at T4($p<0.001$). For vancomycin at 10mg/mL and 22°C, the active compound had an increase in concentration from T0 to T2, with a further decrease at T4($p=0.006$); in 37°C there was a significant in concentration in T2 and T4($p<0.001$).

Conclusion: Vancomycin at 5mg/mL showed significant concentration reduction in the fourth infusion hour. For vancomycin at 10mg/mL, there was an increase in concentration in the first two hours of analysis. There were statistically significant variations in vancomycin concentrations over time and in the experimental situations studied. Despite these variations, all changes remained within the 7% threshold accepted by the European Pharmacopeia, indicating that vancomycin stability is adequate for clinical use under the tested conditions.

Resumen

Objetivo: Evaluar el comportamiento de soluciones de vancomicina en diferentes concentraciones (5 mg/mL y 10 mg/mL) y bajo diversas condiciones de temperatura (22 °C y 37 °C) en los tiempos de infusión de cero (T0), dos (T2) y cuatro (T4) horas.

Métodos: El experimento simuló la práctica clínica de infusión de vancomicina. Los antimicrobianos fueron diluidos en 5 y 10 mg/mL, estudiados de acuerdo con variaciones de temperatura (22 °C y 37 °C) y sometidos a análisis inmediatamente después de la preparación (T0), T2 y T4 horas de exposición ambiental. El método de cromatografía líquida de alta eficacia determinó la concentración y la estabilidad. Se analizó el promedio, desviación típica, ANOVA y $p\leq 0,05$ de un total de 108 concentraciones y 36 mediciones de pH.

Resultados: Los valores de pH no presentaron variaciones estadísticamente significativas durante las cuatro horas y se mantuvo la característica ácida. No hubo variaciones significativas de la vancomicina 5 mg/mL a 22 °C en T0 y T2, pero hubo una reducción estadísticamente significativa de la concentración en T4 ($p<0,001$). En la vancomicina a 10 mg/mL y 22 °C, el compuesto activo tuvo un aumento de la concentración entre T0 y T2, con una nueva reducción en T4 ($p=0,006$); a 37 °C hubo una reducción significativa de la concentración en T2 y T4 ($p<0,001$)).

Conclusión: Se observó una reducción significativa de la concentración de vancomicina a 5 mg/mL en la cuarta hora de infusión. La concentración de vancomicina a 10 mg/mL aumentó en las dos primeras horas de análisis. Hubo variaciones estadísticamente significativas en las concentraciones de vancomicina a lo largo del tiempo y en las situaciones experimentales estudiadas. A pesar de estas variaciones, todas las modificaciones se mantuvieron dentro del límite del 7 % aceptado por la Farmacopea Europea, lo que indica que la estabilidad de la vancomicina es adecuada para el uso clínico en las condiciones estudiadas.

Introdução

Nas últimas décadas, dado o aumento do número de patógenos multirresistentes, o tratamento de infecções bacterianas se tornou um desafio para equipes multiprofissionais. Entre os medicamentos de escolha, a vancomicina continua sendo amplamente utilizada em pacientes gravemente enfermos, incluindo adultos, crianças e recém-nascidos.⁽¹⁻³⁾

A vancomicina é de baixo custo e simples manipulação, além de fácil para monitoramento do nível plasmático. A fim de manter a estabilidade do medicamento e garantir a terapêutica desejada, os protocolos baseados em evidências recomendam a sua diluição com cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5% em solução aquosa na proporção de 5 miligramas por mililitro (mg/mL) e administração em até uma hora.^(4,5)

No entanto, particularmente para os pacientes com distúrbios cardíacos ou renais críticos e recém-nascidos prematuros, tem aumentado o uso da vancomicina por períodos mais prolongados que uma hora de infusão.^(2,6-8)

Diferentes infusões estão presentes na prática clínica, com variações na concentração do medicamento e tempo de exposição prolongado. No melhor conhecimento dos autores, não há estudos

robustos que apoiem a estabilidade deste antimicrobiano em diferentes situações de infusão.

Além disso, em alguns países as unidades não são climatizadas, logo, estão sujeitas a variações ambientais extremas de temperatura. É possível supor que tal situação compromete a estabilidade do medicamento, e são necessárias pesquisas translacionais para descrever e apoiar as práticas.^(2,7,9)

A indústria farmacêutica desenvolve estudos de estabilidade de medicamentos para atender aos requisitos de licenciamento. Depois que os medicamentos são licenciados, diminui a atenção com as variações de seu uso na prática ao longo do tempo, sem o reconhecimento do início de uma nova perspectiva de uso dos medicamentos, pois a sua infusão é feita conforme as necessidades do paciente e diferentemente dos protocolos iniciais de ensaios clínicos que apoiam o seu uso.

Processos de degradação podem afetar a estabilidade dos medicamentos, formando produtos com diferentes composições químicas. Concentrações inadequadas do fármaco durante a infusão, exposição a períodos de infusão mais prolongados, diluições inadequadas e uso sob variações ambientais de luz ou temperatura podem causar reações.^(10,11)

Uma prática clínica de enfermagem segura exige a infusão de fármacos com respaldo científico, para

que os profissionais envolvidos encontrem respostas aos desafios, visando o desenvolvimento da melhor terapia para os pacientes, com disponibilidade de soluções em frações e diluições adequadas e seguras. Para alcançar este objetivo, a premissa da pesquisa translacional deve abarcar estudos transdisciplinares que permitam elucidar problemas de pesquisa clínica, aumentando a colaboração entre equipes de pesquisa clínica e básica e com a possibilidade de investigar além das questões de pesquisa de bancada.⁽¹²⁾

O objetivo deste estudo foi avaliar o comportamento de soluções de vancomicina em diferentes concentrações (5 mg/mL e 10 mg/mL) e sob diversas condições de temperatura (22°C e 37°C) nos tempos de infusão de zero (T0), duas (T2) e quatro (T4) horas.

Métodos

Pesquisa experimental conduzida no Laboratório de Experimentos em Enfermagem (LEEnf) da Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo, Brasil, com estrutura para simulação da prática clínica de infusão de antimicrobianos em ambiente com temperatura e luminosidade controladas.

A amostra do estudo foi composta por 12 soluções de vancomicina, seis a 5 mg/mL e seis a 10 mg/mL, analisadas nos tempos de infusão T0, T2 e T4 horas. As análises foram realizadas em duas variações de temperatura; 22°C e 37°C.

As condições dos experimentos foram planejadas para permitir a verificação da precisão intraensaio, garantindo maior confiabilidade aos resultados. O preparo das soluções e as medições foram realizados pelo mesmo operador em dias alternados, com delineamento em quadrado latino, seguindo uma randomização por sorteio. Três soluções foram preparadas para cada uma das quatro situações experimentais, a fim de promover a reprodutibilidade do método proposto por meio da análise em triplicata. Três alíquotas de cada solução foram coletadas em três tempos de exposição a fim de analisar a concentração de vancomicina. Frascos distintos foram preparados para garantir a homogeneidade da

amostra e a eficiência do equipamento, totalizando 108 análises. Para verificar o pH, uma alíquota de cada solução foi coletada em cada ponto de tempo, resultando em 36 medições.

Após a reconstituição, a vancomicina em pó liofilizado de 500 mg (Vancocin®, ABL-Antibióticos do Brasil, Cosmópolis, Brasil) foi diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9% em bolsa flexível na concentração de 5 mg/mL ou 10 mg/mL. As medições foram realizadas em T0, T2 e T4 horas para verificar se a administração do fármaco por um período maior do que uma hora resulta em soluções estáveis.

Para os experimentos feitos sob temperatura 37°C, as soluções foram mantidas em incubadora neonatal (Fanem® - Vision 2186, Guarulhos, Brasil). Este equipamento foi escolhido pois o ar é mantido constantemente aquecido dentro da cúpula de acrílico, possibilitando verificar se a temperatura é um agente causador da instabilidade do fármaco.

Para verificação do pH, foi coletada uma alíquota de cada solução de vancomicina, 5 mg/mL e 10 mg/mL, em T0, T2 e T4 horas. Os valores de pH foram verificados usando um medidor de pH digital de bancada (Kasvi® K39-2014B, Curitiba, Brasil).

Para verificar a concentração do fármaco, foi considerada a diferença entre a análise inicial (T0) e a dos tempos seguintes (T2 e T4), expressa em porcentagem. A estabilidade farmacológica foi definida como retenção de pelo menos 93% (ou seja, degradação de até 7% da concentração rotulada), seguindo as disposições da Farmacopeia Europeia⁽¹³⁾ sobre o limite de teor aceitável da preparação de vancomicina.

Para determinar a concentração de vancomicina, foi empregado o método de análise Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detecção ultravioleta (CLAE-UV)', conduzido com o equipamento Modular Agilent Technologies® (1260 Infinity, Waldbronn, Alemanha) em modo isocrático, usando uma coluna analítica de fase reversa do tipo C18 (Waters® Spherisorb ODS-Hypersil, Dublin, Irlanda), sob temperatura de 30°C e detecção por arranjo de diodos a 220 nanômetros (nm).

Antes de verificar a concentração das soluções de vancomicina, o método analítico foi validado quanto à seletividade, linearidade, efeito de matriz, robustez, precisão e exatidão.⁽¹⁴⁾

Após o método de validação, foram preparadas amostras para análise cromatográfica; a vancomicina diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9%, 2 mL (5 mg/mL) e 1 mL (10 mg/mL), foi aspirada e transferida para um balão volumétrico de 10 mL.

A fase móvel foi preparada em balão volumétrico e composta por 92% de solução tampão fosfato de amônio monobásico (Sigma-Aldrich, Vetec®, Duque de Caxias, Brasil) e 8% de solvente orgânico acetonitrila (Carlo Erba®, Val-de-Reuil, França) com pH=4.

Após misturar a solução de vancomicina com a solução tampão, 1 mL desta nova solução foi aspirado e transferido para o segundo balão volumétrico de 10 mL. Este foi completado com 9 mL de fase móvel, resultando em soluções contendo 0,1 mg/mL, uma faixa linear adequada para análise cromatográfica. Uma alíquota de 1,5 mL desta solução foi filtrada nos frascos de análise cromatográfica. As condições cromatográficas foram uma vazão de 1 mililitro por minuto (mL/min), um volume de injeção de 20 microlitros (µL) e um tempo de execução analítica de 15 minutos.⁽¹⁴⁾ Este procedimento foi repetido em todos os pontos de tempo estabelecidos para análise.

O padrão de referência de vancomicina da Farmacopeia dos Estados Unidos, considerado padrão de referência primário (USP, Estados Unidos da América, teor de vancomicina 98,8% USP Catalog No.1709007), foi usado durante todo o experimento. Os dados cromatográficos foram registrados e integrados com o software OpenLab (Agilent Technologies®).

Os dados foram depositados em um banco de dados eletrônico e analisados usando software padrão (SPSS 20.0 e Stata 12). Uma análise de variância ANOVA foi aplicada para valores de pH e um modo linear misto foi usado para comparar médias com ANOVA para a concentração de vancomicina de acordo com variações na diluição, temperatura e tempo. Um nível de significância de 5% foi considerado.

Resultados

Foram coletadas 36 alíquotas das soluções para análise de pH. Os valores não apresentaram variações estatisticamente significativas durante as quatro ho-

ras de infusão da solução em todas as variações de concentração e temperatura propostas, e a característica ácida foi mantida (Tabela 1).

Tabela 1. Influência do tempo de infusão (T0, T2 e T4) na estabilidade do pH da vancomicina, segundo variações de concentração (5 mg/mL e 10 mg/mL) e temperatura (22°C e 37°C)

Tempo de análise de pH	Solução de vancomicina			
	5 mg/mL Temperatura		10 mg/mL Temperatura	
	22°C	37°C	22°C	37°C
	Média (±DP) Min. - Máx.	Média (±DP) Min. - Máx.	Média (±DP) Min. - Máx.	Média (±DP) Min. - Máx.
T0	4,06± 0,23 3,86 - 4,31	3,95± 0,14 3,83 - 4,10	3,69± 0,01 3,68 - 3,70	3,95± 0,14 3,81 - 4,10
T2	3,97± 0,13 3,82 - 4,06	3,96± 0,14 3,81 - 4,08	3,67± 0,02 3,65 - 3,69	3,96± 0,14 3,83 - 4,09
T4	3,99± 0,15 3,82 - 4,10	3,92± 0,15 3,80 - 4,08	3,68± 0,02 3,66 - 3,70	3,92± 0,15 3,80 - 4,08
p (ANOVA)	0,581	0,346	0,408	0,346

T0 - imediatamente após o preparo da solução; T2 - duas horas após exposição da solução; T4 - quatro horas após exposição da solução

A tabela 2 apresenta as médias de concentração da vancomicina infundida a 5 mg/mL (22°C) em T0 e T2 e mostra que apesar da semelhança, houve redução da concentração em T4 (p<0,001). O experimento observou a mesma tendência a 37°C (p<0,001). Em relação à condição experimental do fármaco a 10 mg/mL exposto à temperatura de 22°C, a concentração do composto ativo aumentou de T0 a T2, com nova diminuição em T4 (p=0,006). Para a vancomicina na mesma diluição e exposta a 37°C, a média em T0 foi menor que nos demais momentos, considerando-se, portanto, um aumento da concentração (p<0,001) ao longo do período avaliado. Considerando as soluções em T0, houve variação nas concentrações propostas e reais de vancomicina (Tabela 2).

Na tabela 2, pode-se observar que as concentrações a 5 mg/mL (22°C) em T0 e T2 foram semelhantes, mas houve redução em T4 (p<0,001). O mesmo ocorreu a 37°C (p<0,001). Em relação às soluções a 10 mg/mL expostas à temperatura de 22°C, a concentração do composto ativo aumentou de T0 a T2, com diminuição em T4 (p=0,006). Para a vancomicina na mesma diluição e exposta a 37°C, a média em T0 foi menor que nos demais momentos, indicando aumento de concentração (p<0,001) ao longo do período avaliado. Considerando as solu-

ções em T0, houve variação entre as concentrações propostas e reais de vancomicina (Tabela 2).

Tabela 2. Concentração (%) de vancomicina em função do tempo (T0, T2 e T4), diluição (5 mg/mL e 10 mg/mL) e temperatura (22 °C e 37 °C)

Tempo	Vancomicina			
	5 mg/mL		10 mg/mL	
	Temperatura		Temperatura	
	22°C	37°C	22°C	37°C
	Média (±DP) Mín. - Máx.	Média (±DP) Mín. - Máx.	Média (±DP) Mín. - Máx.	Média (±DP) Mín. - Máx.
T0	101,93 ± 1,66 ^A 100,75 - 104,33	106,12 ± 2,60 ^A 101,93 - 108,95	92,96 ± 1,38 91,11 - 94,58	96,17 ± 2,25 ^B 92,58 - 98,95
T2	101,45 ± 1,46 ^A 99,54 - 103,58	106,02 ± 1,43 ^A 104,08 - 107,47	94,39 ± 3,69 ^A 89,58 - 98,37	97,70 ± 1,50 ^A 95,65 - 99,71
T4	100,31 ± 0,87 ^B 99,38 - 101,39	104,83 ± 1,66 ^B 102,63 - 106,47	91,86 ± 1,12 ^B 90,02 - 93,35	97,47 ± 0,68 ^A 96,50 - 98,58
p*	<0,001	<0,001	0,006	<0,001

T0 - imediatamente após o preparo da solução; T2 - duas horas após exposição da solução; T4 - quatro horas após exposição da solução. (A) e (B) têm significados diferentes de acordo com comparações múltiplas de tempo com correção de Bonferroni; p* - modo linear misto para comparação de médias com ANOVA

Discussão

Em todas as situações analisadas neste estudo, o pH da vancomicina se manteve dentro do valor esperado, conforme descrito na literatura (2,5 e 4,5).⁽⁵⁾

Em pesquisa para análise de estabilidade, os valores de pH para vancomicina diluída em solução de cloreto de sódio 0,9% a 5 mg/mL foram de 4,09±0,3.⁽¹⁵⁾ Um segundo estudo identificou valores de pH de 3,76 para vancomicina diluída a 10 mg/mL utilizando o mesmo solvente, e valores de pH de 3,8 para 5 mg/mL.⁽¹⁶⁾

O pH é um fator relevante que interfere na estabilidade química das substâncias e, em escala logarítmica, a diminuição de uma unidade de escala significa um aumento de 10 vezes na concentração de prótons. Dessa forma, uma modificação de uma ou duas unidades de pH não deve ser considerada como uma “pequena modificação nos valores de pH” e sim, explicada.⁽¹⁷⁾ No entanto, não há uma definição precisa do seu parâmetro de variação, pois, até onde sabemos, na literatura foi encontrado apenas um estudo⁽¹⁸⁾ relatando uma alteração de 0,2 unidades de pH como um parâmetro estatisticamente significativo devido à potencial perda de estabilidade do fármaco. Ressalta-se que as variações encontradas no estudo atual foram inferiores a esse valor.

Embora as soluções de vancomicina estudadas tenham apresentado valores de pH compatíveis com os descritos na literatura para manutenção da estabilidade, é importante ressaltar os cuidados com a administração desse antimicrobiano, diluição e administração adequadas, e destacar o monitoramento constante do sítio de inserção do cateter, principalmente em infusões por cateteres intravenosos periféricos, devido ao alto risco de extravasamento e flebite. Valores de pH abaixo de 5,0 podem estar associados à ocorrência dessas complicações, e o extravasamento é um evento adverso grave frequentemente associado à vancomicina.^(9,19,20)

No entanto, na maioria das situações, a análise isolada do pH da solução não é indicativa de degradação do fármaco. Partindo dessa premissa, recomenda-se um método analítico mais robusto para verificar a concentração da solução, empregando a técnica analítica de CLAE-UV, considerada a melhor escolha para analisar a estabilidade da vancomicina.^(12,21,22)

A concentração de vancomicina diluída para 5 mg/mL teve um valor inicial de aproximadamente 101-106% da concentração desejada. Quando a vancomicina foi diluída para 10 mg/mL, o valor inicial foi de aproximadamente 92-96%. Os dados do estudo atual corroboram a publicação sobre o preparo de soluções de vancomicina por enfermeiros para infusão em crianças. Estas foram analisadas pelo método CLAE-UV, em que as concentrações iniciais medidas foram em média 7% inferiores às concentrações prescritas.⁽²³⁾

Ao analisar a concentração de vancomicina diluída a 5 mg/mL ao longo das quatro horas de simulação de infusão, esta investigação constatou perda do fármaco ao longo do tempo em ambas as temperaturas (22°C e 37°C), embora não superior a 7%, e também sem o aparecimento de substâncias de degradação, mantendo assim a estabilidade farmacológica. Esses resultados são semelhantes aos de estudos na literatura nos quais se utilizou o mesmo método de análise e condições semelhantes ao presente experimento.^(24,25)

Em um estudo que avaliou a estabilidade da vancomicina diluída a 5 mg/mL e exposta à temperatura extrema (70°C) por cinco horas, o fármaco permaneceu estável. Os autores destacam a precisão do método CLAE para esse tipo de análise.⁽²⁴⁾

Em um experimento que também utilizou o método CLAE para avaliar a estabilidade química da vancomicina e cefepima associadas por quatro horas em infusão intravenosa simulada, os pesquisadores prepararam soluções de 5 mg/mL de vancomicina em solução de cloreto de sódio 0,9% e soro glicosado 5% mantidos em temperatura ambiente (22,5°C). Eles analisaram amostras por mais de quatro horas e observaram a permanência da estabilidade farmacológica da vancomicina, que apresentou 95% da concentração inicial.⁽²⁵⁾

Na condição da vancomicina diluída a 10 mg/mL e exposta a 37°C, o comportamento químico foi diferente, houve aumento estatisticamente significativo da concentração ao longo do tempo, embora com estabilidade farmacológica inferior a 7%. Os resultados do presente estudo corroboram a literatura, onde foi observada a estabilidade do antimicrobiano na mesma concentração após 48 horas de exposição à temperatura de 37°C.⁽²⁶⁾

Acredita-se que esse aumento de concentração ao longo do tempo resulte da evaporação do diluente exposto a altas temperaturas, além da possibilidade de não ter ocorrido diluição completa devido ao volume restrito de diluente. No entanto, novos estudos devem ser realizados para melhor avaliar essa suposta condição.

Há cerca de 50 anos a vancomicina tem sido um dos antimicrobianos mais utilizados para o tratamento da sepse em pacientes críticos. No entanto, sua prescrição e infusão continuam sendo um desafio para os profissionais em unidades de terapia intensiva por vários motivos, incluindo a alta variabilidade da farmacocinética e farmacodinâmica, a falta de consenso sobre a diluição e tempo de infusão do fármaco e o controle constante dos níveis séricos nos pacientes.^(27,28)

Apesar do evidente uso de antibióticos em infusão contínua nos últimos anos, não há um protocolo preciso e seguro para tal terapia. Os estudos são variados e, às vezes, conflitantes. Em geral, relatam os benefícios da infusão contínua de vancomicina para adultos, pacientes pediátricos e neonatais, especialmente em pacientes críticos, mas falham na definição precisa da dose e diluição para garantir a segurança e eficácia da terapia estabelecida.^(6,8,29-31)

Até onde sabemos, não foi encontrada nenhuma evidência científica demonstrando segurança na estabilidade do medicamento durante exposição a períodos prolongados. Em outros estudos, a estabilidade foi analisada indiretamente, de acordo com o nível sérico, e de maneira imprecisa devido a outras possíveis interferências clínicas intrínsecas. Quando resulta em valores abaixo do nível apropriado, a dose é aumentada empiricamente, aumentando também o potencial de nefrotoxicidade e ototoxicidade.^(6,8,27)

Estudos de estabilidade realizados pela indústria farmacêutica são projetados apenas para atender aos requisitos de licenciamento. Assim, os dados de estabilidade pós-diluição são frequentemente limitados somente por razões bacteriológicas, independentemente da verdadeira estabilidade química que pode, em muitos casos, ser maior. Na literatura, encontramos estudos da estabilidade química do medicamento sob refrigeração antes de sua diluição para administração ao paciente e não durante a exposição à beira do leito.

Considerando o índice terapêutico de cada medicamento antimicrobiano, sua variabilidade farmacocinética/farmacodinâmica, seu uso clínico específico e os riscos relacionados aos produtos de degradação, o limite de 7% de degradação pode ser inapropriado dependendo da evolução clínica do paciente. Portanto, os limites de aceitação devem ser clinicamente relevantes e definidos para cada fármaco individualmente.⁽¹³⁾

Para promover práticas baseadas em evidências, são necessários estudos sobre a estabilidade farmacológica da vancomicina em diferentes concentrações, com outros diluentes e, principalmente, em infusão contínua, realizados em conexão com a prática clínica e utilizando a CLAE-UV como método analítico. No uso de um fármaco em sua prática clínica, é importante que os profissionais realizem análises críticas de pesquisas e obtenham conhecimento sobre a sua farmacocinética e farmacodinâmica, para que essas linhas de base possam apoiar a prática clínica segura durante a administração de antimicrobianos. Isso promoveria a cura do paciente, considerando a oferta da dose correta e estável, o avanço da ciência e das intervenções fornecidas às crianças.

Outro aspecto relevante para a prática clínica é a possibilidade de o uso da infusão prolongada de doses de vancomicina beneficiar pacientes críticos, especialmente aqueles em restrição de fluidos, com função renal comprometida ou em pacientes pediátricos de baixo peso. Considerando essas circunstâncias, os enfermeiros devem estar cientes desse tipo de administração e aprender sobre as condições apropriadas, e possíveis efeitos e medidas de segurança do paciente ao considerar infusão prolongada.

Este estudo foi limitado pelo número de análises estudadas e por conter apenas amostras de um único fabricante. Além disso, os autores entendem a necessidade de análises por períodos maiores do que quatro horas, dada a aplicabilidade da vancomicina na prática clínica.

Conclusão

Na vancomicina diluída a 5 ou 10 mg/mL, o antimicrobiano manteve pH ácido durante as quatro horas de exposição ambiental e temperatura de 37°C. Ao analisar soluções a 5 mg/mL houve redução significativa na concentração do fármaco durante as quatro horas. Entretanto, nas soluções de 10 mg/mL, houve aumento da concentração nas duas primeiras horas de análise. Embora a análise das concentrações durante os períodos do estudo tenha resultado em diferenças estatisticamente significativas, as variações permanecem dentro dos parâmetros de qualidade da Farmacopeia Europeia, indicando adequação farmacológica para uso. Em caso de necessidade de infusão prolongada, seu uso sugerido é preferencialmente na concentração de 5 mg/mL. Mais estudos são necessários para elucidar estratégias a fim de evitar variações mínimas nos antimicrobianos, pois não sabemos o impacto dessa condição na prática clínica.

Agradecimentos

Este estudo foi apoiado por bolsas fornecidas pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [nº 311296/2013-0 e

462183/2014-9]. Os pesquisadores agradecem aos membros do SEGTEC - Segurança, Tecnologia e Cuidado - Grupo de pesquisas de enfermagem em segurança do paciente, cuidados intensivos pediátricos e terapia intravenosa e medicamentosa, à equipe do LEEnf pelo apoio durante a coleta de dados e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de doutorado.

Colaborações

Onofre PSC, Barros DP, Souza e Silva GT, Fonseca FLA, Rosa PCP, Pedreira MLG e Peterlini MAS contribuíram com a concepção do estudo, análise e interpretação dos dados, redação do artigo e aprovação da versão final a ser publicada.

References

1. Costenaro P, Minotti C, Cuppini E, Barbieri E, Giaquinto C, Donà D. Optimizing antibiotic treatment strategies for neonates and children: does implementing extended or prolonged infusion provide any advantage? *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(6):329.
2. Mulubwa M, Griesel HA, Mugabo P, Dippenaar R, van Wyk L. Assessment of Vancomycin Pharmacokinetics and Dose Regimen Optimisation in Preterm Neonates. *Drugs R D*. 2020;20(2):105–13.
3. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Executive Summary: Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2020;40(4):363–7.
4. Whitticase L, Holder G, Cawsey M, Bedford-Russell A. An audit of vancomycin plasma concentrations when vancomycin is administered by continuous intravenous infusion in neonates. *Arch Dis Child*. 2016;101(9):e2.
5. Trissel L. Drug stability and compatibility issues in drug delivery. In: Trissel LA, editor. *Handbook of injectable drugs*. 17th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2012.
6. Girard HL. Continuous infusion vancomycin in pediatric patients: a critical review of the evidence. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(3):198–214.
7. Gwee A, Cranswick N, McMullan B, Perkins E, Bolisetty S, Gardiner K, et al. Continuous versus intermittent vancomycin infusions in infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2019;143(2):e20182179.
8. Sosnin N, Curtis N, Cranswick N, Chiletto R, Gwee A. Vancomycin is commonly under-dosed in critically ill children and neonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(11):2591–8.

9. Tork-Torabi M, Namnabati M, Allameh Z, Talakoub S. Vancomycin infusion methods on phlebitis prevention in children. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2019;24(6):432–6.
10. Irshad K, Akash MS, Rehman K, Imran I. Principles of pharmaceutical analysis in drug stability and chemical kinetics. In: Akash MS, Rehman K, editors. *Drug stability and chemical kinetics.* Singapore: Springer; 2020.
11. Barros DP, Fonseca FL, Pedreira ML, Peterlini MA. Hydrogen profiles of dobutamine hydrochloride and fentanyl citrate solutions according to intravenous administration systems, temperature, and luminosity conditions. *J Infus Nurs.* 2014;37(5):362–8.
12. Pedreira ML. Translational research and the strengthening of nursing and health care. *Rev Eletr Enferm.* 2023;25:74726.
13. European Pharmacopoeia Online (European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care, Council of Europe, Strasbourg, France). Vancomycin hydrochloride. 11th ed. Strasbourg, France; 2024 [cited 2024 May 6]. Available from: <https://pheur.edqm.eu/app/11-6/search/>
14. Onofre PS, Barros DP, Silva GT, Fonseca FL, Rosa PC, Pedreira ML, et al. Development and validation of a high-performance liquid chromatography ultraviolet detection method for the quantitative determination of vancomycin hydrochloride. *Braz J Anal Chem.* 2023;10(40):170–81.
15. Monteiro C, Crepaldi RM, Avelar AF, Peterlini MA, Pedreira ML. Potencial hidrogeniônico de soluções de antibióticos submetidas a condições ambientais: ensaio preliminar. *Rev Esc Enferm USP.* 2012;46(2):311–9.
16. Barros DP, Onofre PS C, Fonseca FL, Rosa PC, Pedreira M LG, Peterlini MA. Estabilidade do cloridrato de vancomicina empregado em soluções de selo antimicrobiano de cateteres intravenosos centrais. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2022;30:e3620.
17. Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al.; French Society of Oncology Pharmacy. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. *Ann Pharm Fr.* 2011;69(4):221–31.
18. Nemec K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(17):1648–54.
19. Mase M, Genay S, Martin Mena A, Carta N, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Evaluation of the stability of vancomycin solutions at concentrations used in clinical services. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27 e1:e87–92.
20. Larsen EN, Marsh N, Mihala G, King M, Zunk M, Ullman AJ, et al. Intravenous antimicrobial administration through peripheral venous catheters - establishing risk profiles from an analysis of 5252 devices. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;59(4):106552.
21. Milla P, Ferrari F, Muntoni E, Sartori M, Ronco C, Arpicco S. Validation of a simple and economic HPLC-UV method for the simultaneous determination of vancomycin, meropenem, piperacillin and tazobactam in plasma samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2020;1148:122151.
22. Lima TM, Seba KS, Gonçalves JC, Cardoso FL, Estrela RC. A rapid and simple HPLC method for therapeutic monitoring of vancomycin. *J Chromatogr Sci.* 2018;56(2):115–21.
23. Popescu M, Violet R, Loundou A, Peyron F, Buès-Charbit M. [Imprecision of vancomycin prepared for intravenous administration at the bedside in a neonatal intensive care unit]. *Ann Fr Anesth Réanim.* 2011;30(10):726–9. French.
24. Serri A, Moghimp HR, Mahboubi A, Zarghi A. Stability-indicating HPLC method for determination of vancomycin hydrochloride in the pharmaceutical dosage forms. *Acta Pol Pharm.* 2017;74(1):73–9.
25. Berti AD, Hutson PR, Schulz LT, Webb AP, Rose WE. Compatibility of cefepime and vancomycin during simulated Y-site administration of prolonged infusion. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(5):390–5.
26. Raverdy V, Ampe E, Hecq JD, Tulkens PM. Stability and compatibility of vancomycin for administration by continuous infusion. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(5):1179–82.
27. Van Der Heggen T, Buyle FM, Claus B, Somers A, Schelstraete P, De Paepe P, et al. Vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring practices: guidelines versus real-life. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(5):1394–403.
28. Drennan PG, Begg EJ, Gardiner SJ, Kirkpatrick CM, Chambers ST. The dosing and monitoring of vancomycin: what is the best way forward? *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(4):401–7.
29. Maluangnon C, Tongyoo S, Permpikul C. Continuous Vancomycin Infusion versus Intermittent Infusion in Critically Ill Patients. *Infect Drug Resist.* 2022;15:7751–60.
30. Yamada CH, Telles JP, Oliveira DD, Cieslinski J, Ribeiro VS, Gasparetto J, et al. Comparison of intermittent versus continuous-infusion vancomycin for treating severe patients in intensive care units. *Braz J Infect Dis.* 2020;24(4):356–9.
31. Flannery AH, Bissell BD, Bastin MT, Morris PE, Neyra JA. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin and the risk of acute kidney injury in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2020;48(6):912–8.