



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

Welder Zamoner

**“O papel da vancocinemia como preditora diagnóstica e
prognóstica de lesão renal aguda associada ao uso da
vancomicina”**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Fisiopatologia em Clínica Médica da
Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

**Botucatu
2018**

Welder Zamoner

“O papel da vancocinemia como preditora diagnóstica e prognóstica de lesão renal aguda associada ao uso da vancomicina”

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

Botucatu

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Zamoner, Welder.

O papel da vancocinemia como preditora diagnóstica e prognóstica de lesão renal aguda associada ao uso da vancomicina / Welder Zamoner. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Daniela Ponce

Capes: 40101134

1. Lesão renal aguda. 2. Septicemia. 3. Vancomicina. 4. Nefrotoxicologia.

Palavras-chave: Lesão renal aguda; Nefrotoxicidade; Sepsis; Vancomicina.

"Que as coisas são inatingíveis? Ora! Isso não é motivo para não querê-las. Que tristes seriam os caminhos sem a presença distante das estrelas"

Mario Quintana



Dedicatória

À mulher da minha vida, Soraya

Minha esposa, companheira e amiga, pelo apoio incondicional e sonhos compartilhados. Por ser meu guia, me compreender, acompanhar e estimular em todas as escolhas e decisões. Sem a qual nenhuma conquista valeria a pena.

Aos meus pais, Valdir e Ermelinda, e ao meu irmão, Wendell

Que dignamente apresentaram-me ao caminho da honestidade, persistência e união, ensinaram-me a buscar forças e a superar obstáculos, a doar sempre o meu melhor e a sempre buscar ser uma pessoa melhor. Incentivadores constantes e responsáveis pelo que hoje sou.



Agradecimientos especiales

A **Deus**, primeiramente, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino e meu guia, abençoando-me sempre. Por tudo que me proporcionou, pelas pessoas maravilhosas e grandes oportunidades que colocou em meu caminho, e por me dar forças para seguir sempre em frente.

À minha orientadora e amiga, **Profa. Dra Daniela Ponce**, o meu agradecimento pelo exemplo profissional e pela oportunidade de realizar este e tantos outros projetos ao seu lado. Alguém que inspira sabedoria, sempre disposta a ouvir dúvidas e problemas, com muita paciência e constante incentivo científico, mostrando o melhor caminho a ser seguido e fornecendo todas as ferramentas para trilhá-lo. Alguém de quem muito me orgulho, por sua trajetória, conquistas e dedicação em tudo que realiza. Meu respeito, gratidão e eterna admiração. E que eu possa sempre contar com o privilégio de sua amizade.

A **Karina Zanchetta C. Eid**, pela parceria e amizade durante toda a realização deste trabalho. A **Isabella Pierri, Lais Maria Bellaver e Adriano dos Santos**, pela participação na equipe de pesquisa e auxílio na coleta de dados.

Aos membros da banca do Exame Geral de Qualificação, **Prof. Dr Carlos Magno C. B. Fortaleza** e **Prof. Dr Luis Gustavo M. de Andrade**, que dedicaram seu tempo e conhecimento para enriquecer este trabalho.

Aos **meus queridos familiares** (avó Lucinda, tios, primos, sobrinhos, sogros e cunhados) e **amigos**, pelo apoio, torcida, confiança e compreensão pelos momentos em que não estivemos juntos. Aos meus avós e tios que cumpriram sua missão cedo demais e com certeza torcem por mim e me protegem de outro plano.

Aos grandes mestres que me ensinaram Nefrologia e sempre estimularam o saber científico de maneira agradável e acolhedora, **Prof. Dr Pasqual Barreti, Prof. Dr André Luis Balbi, Prof. Dr Luis Cuadrado Martin, Profa. Dra Jacqueline Caramori, Profa. Dra Vanessa dos Santos Silva, Prof. Dr Luis Gustavo, Dr João Henrique Castro, Dra Mariana Contti, Dra Hong Si Nga, Dr Rogerio Carvalho, Dra Vanessa Banin, Dra Dayana Bittencourt e Dr Henrique Takase**, toda minha gratidão, respeito e admiração. Obrigado pela amizade e acolhida na família Nefro.

Aos amigos de residência em Nefrologia, com quem dividi anos inesquecíveis: **Mariana Valiatti, Alexandre Brabo, Pâmela Falbo, Durval Garms e Guilherme Palhares**, com quem hoje tenho o prazer de trabalhar em equipe; e **Priscila Kusano, Luiz Melo, Leandro Souza, Carolina Lorejam, Maryanne Machado, Fernanda Moreira de Freitas e Bruno Alves** que trilharam seus caminhos em outros serviços e deixaram grande amizade e saudade.

A todos os **membros da equipe multiprofissional (família Nefro)**: secretárias, nutricionistas, enfermeiras, técnicas em Enfermagem, psicólogas, assistentes sociais, aprimorandos e auxiliares, pelo profissionalismo e carinho com que desempenham suas funções diariamente, sempre visando manter a qualidade de atendimento e o respeito aos pacientes, o que torna esse time forte e especial. À **equipe IRA**, em especial, pela receptividade e carinho.

Aos **professores da Clínica Médica Geral** e aos meus colegas de residência médica, pela parceria e ensinamentos diários. Em especial, a **Bernardo Martins de Oliveira e Edson Luiz Favero Junior**, parceiros de trabalho e grandes amigos.

Ao **Hospital das Clínicas de Botucatu**, por fornecer atendimento digno e humano a quem precisa, sempre acolhendo os profissionais das mais diversas áreas em um time cada vez mais coeso.

À **Universidade Federal de São Carlos**, seus professores e preceptores, por possibilitarem um constante aprendizado centrado em pessoas, e por fornecerem as ferramentas para lapidar a metéria bruta. Aos **colegas da segunda turma**, pelo companheirismo na luta por um curso de qualidade

Aos **pacientes**, principais motivadores da busca por novos saberes e razão de toda a dedicação deste trabalho.



Sumário

SUMÁRIO

Capítulo I: Revisão da Literatura

Vancomicina: sabemos usá-la com segurança?

Resumo.....	13
1. Vancomicina.....	14
1.1. Farmacocinética.....	14
1.2. Situações especiais.....	18
1.2.1. Déficit de função renal.....	18
1.2.2. Obesos.....	18
1.3. Administração intermitente vs. Contínua.....	19
1.4. Monitorização sérica.....	20
1.5. Toxicidade.....	23
2. Conclusão.....	29
3. Referências.....	29

Capítulo II: Artigo expandido

O papel da vancocinemia como preditora diagnóstica e prognóstica de lesão renal aguda associada ao uso da vancomicina

Resumo.....	39
Abstract.....	41

1. Introdução.....	43
2. Objetivo.....	44
3. Metodologia.....	44
3.1. Pacientes.....	44
3.2. Métodos e protocolo do estudo.....	45
3.3. Análise estatística.....	47
4. Resultados.....	48
4.1. Pacientes críticos.....	49
4.2. Pacientes não críticos.....	63
5. Discussão.....	75
6. Conclusão.....	80
7. Referências.....	81
8. Anexos.....	85

Capítulo III: Anexos

1. Artigos publicados.....	92
1.1. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients.....	92
1.2. The use of antimicrobials in septic patients with acute kidney injury.....	99
2. Artigo submetido à publicação (under review).....	105
2.1. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: critical review of the clinical practice.....	105

Capítulo I: Revisão da Literatura

Vancomicina: sabemos usá-la com segurança?

Resumo

A vancomicina é um antibiótico com posição estratégica no tratamento parenteral de infecções por bactérias Gram-positivas multidroga-resistentes, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) [1].

Nas últimas décadas, a vancomicina teve seu uso amplamente difundido em ambiente hospitalar, devido a incidência crescente da sepse, que já ultrapassa 750mil casos/ano nos EUA, correspondendo a 2% das internações hospitalares e 10% das internações em unidade de terapia intensiva (UTI) e aumento da frequência de casos de choque séptico atribuídos a bactérias Gram-positivas, especialmente MRSA [2].

A sepse, implicada em falência de vários órgãos, é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA), sendo a principal etiologia de LRA em pacientes críticos (mais de 50% dos casos) [3,4,6], com mortalidade geral em torno de 45%, podendo atingir assustadoras taxas de 70% quando ocorre a combinação entre LRA e sepse [3,4,5,26].

Considerando sua elevada mortalidade e custos relacionados à internação e ao tratamento, faz-se necessária a adoção de medidas específicas, como estratégias protocoladas “*early-goal*” (administração precoce de antimicrobianos, fluidos, drogas vasoativas e suporte transfusional), objetivando parâmetros fisiológicos específicos [2,4]. Entre essas medidas, uma de grande impacto é a administração adequada e precoce de antimicrobianos, cuja escolha deve considerar vários aspectos, como a história do paciente, o uso recente de antibióticos, a origem dos patógenos (comunitários ou hospitalares) e o foco da infecção, visto que se inadequada pode levar a aumento significativo da taxa de mortalidade desses pacientes [2,3,4].

Além da escolha correta do antimicrobiano, outra preocupação no paciente crítico é a dose adequada do mesmo, tendo em vista que, diferente dos indivíduos saudáveis, há alterações farmacocinéticas relacionadas à absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos [7,54].

Como em pacientes hospitalizados com choque séptico, os patógenos Gram positivos envolvidos são muito comuns [1], justifica-se a vancomicina ser o antimicrobiano de escolha há mais de 60 anos. Entretanto, controvérsias referentes a sua posologia, administração e monitorização se revestem de importância tendo em vista o risco de nefrotoxicidade e o surgimento de cepas de *Staphylococcus aureus* com resistência total e intermediária à vancomicina.

Esta revisão narrativa tem como objetivo discutir os pontos polêmicos relacionados à eficácia e à segurança da vancomicina, correlacionando-os com os dados disponíveis na literatura e identificando as lacunas de conhecimento a fim de direcionar futuras linhas de pesquisa.

1. Vancomicina

Trata-se de um antimicrobiano da classe dos glicopeptídeos, com ação bactericida, agindo por inibição da síntese da parede celular. A vancomicina foi introduzida na prática clínica em meados de 1950 para o tratamento de infecções bacterianas por germes Gram-positivos, sendo considerado pela *Infectious Disease Society of America* (IDSA) como primeira linha de tratamento para infecções por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) [8,9]. No entanto, também apresenta ação contra *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus*, espécies de *Clostridium*, *Difteróides*, *Listeria monocitogenes*, *Actinomicéos* e espécies de *Lactobacillus*. A atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, *S. bovis*, *Enterococcus* e *Streptococcus viridans*, pode ser melhorada com a combinação de vancomicina a um aminoglicosídeo [10].

1.1. Farmacocinética

A farmacocinética é descrita pelo modelo de dois compartimentos com tempo de meia vida de eliminação bifásica (figura 1). A distribuição da droga

ocorre rapidamente em indivíduos saudáveis, com volume de distribuição (Vd) de 0,4 a 1 L/kg. Pacientes críticos apresentam Vd alterado, podendo chegar a duas ou três vezes o valor habitual. Sua ligação com proteínas varia de 10 a 50% e é dependente da concentração total de proteínas séricas. A droga não é metabolizada e sua excreção é 80-90% renal, com tempo de meia vida de eliminação altamente dependente da função renal [30,37,48,57,63]. Em indivíduos com depuração de creatinina normal, a vancomicina tem uma fase de distribuição de 30 minutos a 1 hora e uma eliminação com meia vida de 6 a 12 horas [16,57,67].

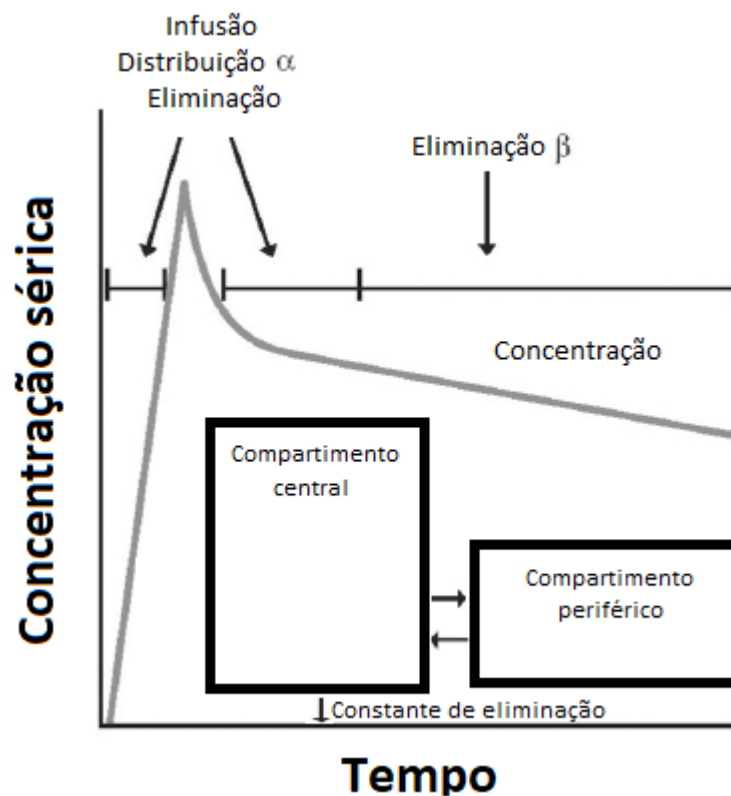


Figura 1. Representação esquemática do modelo farmacocinético de 2 compartimentos. Adaptado de Rybak MJ [57]

A vancomicina penetra na grande maioria dos tecidos embora sua concentração obtida seja variável e, por vezes, dependente do grau de inflamação presente. Sua penetração em pulmão e sistema nervoso central é

pobre, com maior risco de concentração subterapêutica tecidual em caso de doses menores [57]. A penetração na pele é significativamente menor em pacientes diabéticos comparado com não diabéticos [67].

Sua atividade bactericida é considerada tempo-dependente mas concentração independente [30,63]. Pela farmacodinâmica da vancomicina recomenda-se uma razão de área sob a curva pela concentração inibitória mínima (ASC/CIM) de 400 ou mais para MRSA com CIM ≤ 2 mg/L. Em estudo prospectivo, Moise-Broder *et al* [31] identificaram em pacientes sépticos de foco pulmonar que o tempo acima da CIM foi de 100% em todos os pacientes, mas o sucesso clínico foi cerca de 6 vezes superior naqueles com ASC/CIM maior que 400. Esse achado foi reforçado por estudos posteriores, sendo hoje a razão ASC/CIM considerada melhor preditor de desfechos clínicos [30,33,38].

Em 2006, o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) reduziu os limites de susceptibilidade e resistência para a CIM da vancomicina de ≤ 4 para ≤ 2 mg/L como "suscetível", de 8-16 para 4-8 mg/L como "intermediário", e de ≥ 32 para ≥ 16 mg/L como "resistente". Estudos têm sugerido que níveis séricos de vancomicina <10 mg/L podem prever a falha terapêutica e a seleção de *Staphylococcus aureus* resistente (VRSA) ou intermediário (VISA) à vancomicina [11,12,13,56]. Outra população de *S. aureus* que tem emergido é de intermediário heterorresistente à vancomicina (hVISA), considerada precursora da população VISA. Apesar de incomum, essa subpopulação parece ser preditora de falência de tratamento com vancomicina [16,56].

Algumas situações clínicas podem exigir o uso combinado de vancomicina para tratamento de infecções complicadas, como por exemplo: associar rifampicina em infecções protéticas; gentamicina se bacteremia por MRSA; clindamicina para diminuir produção de toxina pelo *S. aureus* [16].

As duas maneiras mais comuns de determinar a CIM do *Staphylococcus sp.* são por microdiluição (resultados por diluição duas vezes) ou Etest (gradiente contínuo, discriminando diluições fracionadas) [63]. Determinar a ASC e posteriormente a razão ASC/CIM é impraticável sob circunstâncias normais devido ao grande número de amostras séricas que deveriam ser colhidas após

uma única dose. Assim, os consensos recomendam o uso da dosagem sérica em vale em condição de estado estável como marcador [63].

Metanálise conduzida por van Hal *et al* [35] incluiu 22 estudos e encontrou que em infecções por *S. aureus* uma CIM $\geq 2,0$ mg/L foi preditora de falência de tratamento (OR 2,69, $p < 0,01$). Lodise *et al* [36], em um estudo de coorte retrospectivo que incluiu 92 pacientes, identificou que uma CIM $\geq 1,5$ mg/L teve risco de falência de tratamento 2,4 vezes maior quando comparado com CIM $\leq 1,0$ mg/L (36,4% e 15,4%, respectivamente; $p = 0,049$), identificando que uma CIM $\geq 1,5$ mg/L foi independentemente associada a falência de tratamento (RR 2,6, $p = 0,01$), sugerindo que outro antimicrobiano devesse ser considerado nesse contexto.

Estudo prospectivo de Song *et al* [53] avaliou uma coorte de 1027 casos de infecção invasiva por *Staphylococcus aureus* e identificou que as taxas de mortalidade por todas as causas em 30 dias e por infecção de corrente sanguínea no grupo com elevada CIM ($\geq 1,5$ mg/L) não diferiram das taxas do grupo com baixa CIM ($< 1,5$ mg/L)

Considerando a ASC/CIM como alvo, poderia ser realizado esquema de administração de doses maiores com intervalos de manutenção maiores, ou doses menores com intervalos mais curtos, o que embasou o regime de infusão contínua de vancomicina.

Segundo o *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy* [46], a dose de ataque deve ser de 25 a 30mg/kg, seguido de manutenção de 15 a 20mg/kg a cada 8 a 12 horas para a administração intermitente ou ataque de 15 a 20mg/kg e 30mg/kg em 24 horas para regimes de infusão contínua.

Realizar a dose de ataque tem sido proposta como uma estratégia para evitar níveis subterapêuticos nos estágios iniciais do tratamento, logo alcançando uma ASC/CIM superior a 400, e sem evidências de que isso possa impactar em nefrotoxicidade [14,34,52,59,62].

1.2 Situações especiais

1.2.1 Déficit de função renal

Para os pacientes com função renal alterada, recomenda-se ajuste posológico baseado na estimativa de filtração glomerular [46]. Para depurações entre 10-50mL/min/1,73m² recomenda-se a dose de 15mg/kg a cada 24-96 horas e, para depurações menores que 10mL/min/1,73m², 7,5mg/kg a cada 48-72 horas. Alguns autores sugerem nomogramas para auxiliar nesses ajustes posológicos, sem evidências até o momento que mostrem superioridade de um método a outro [30,49,63]. Entretanto, os estudos que guiaram esses ajustes posológicos baseiam-se em situações de creatinina em estado estável, contexto que não ocorre nos pacientes com lesão renal aguda.

Existem alguns *websites* para auxiliar nos ajustes posológicos, sendo o *Vancomycin-Calculator.com*, desenvolvido por método farmacocinético de Bauer, o único que ajusta doses para pacientes obesos e abaixo do peso normal [45].

1.2.2 Obesos

Em indivíduos com obesidade moderada a severa (IMC superior a 35kg/m²), os consensos sugerem que seja utilizado o peso atual para o cálculo da dose. No entanto, estudos farmacocinéticos não suportam essa prática [14,30,46]. As concentrações de vancomicina são impactadas pelo aumento na depuração e volume de distribuição, além de menor tempo de meia vida, relacionado a maior depuração da vancomicina por aumento do débito cardíaco nesses pacientes [59].

Coorte retrospectiva seguida por Davies *et al* [12] incluiu 530 pacientes, dos quais 207 eram obesos, com grupos semelhantes à exceção de maior prevalência do sexo feminino (p=0,042), diabetes melito (p=0,018) e hipertensão (p=0,0009) no grupo dos obesos. A obesidade não se mostrou

associada com maior risco de nefrotoxicidade (RR 0,98; IC 0,93-1,04, $p=0,59$), ao contrário do escore de gravidade APACHE II >21 , que correlacionou-se com nefrotoxicidade ($p=0,039$).

As recomendações mais utilizadas para pacientes obesos são de uma dose inicial baseada no peso atual, não excedendo 2000mg e ajustes das doses subsequentes baseadas no nível sérico terapêutico [32,63,67].

1.3 Administração intermitente vs. Contínua

A administração de vancomicina através de infusão contínua parece uma opção atrativa na população crítica por conta da variabilidade no volume de distribuição, e *clearance* da droga. Há diversos esquemas posológicos apresentados na literatura com o objetivo de manter níveis séricos entre 15 e 25mg/L, bem como nomogramas para guiar o uso clínico desse antimicrobiano [30].

Revisão realizada por DiMondi *et al* [30] englobou 14 estudos: 2 prospectivos, 11 retrospectivos e 1 metanálise, comparando infusão contínua e intermitente de vancomicina. Não houve diferença de eficácia nos tratamentos. Os estudos prospectivos não identificaram taxas diferentes quanto à nefrotoxicidade, e os estudos retrospectivos foram heterogêneos em seus resultados, sem que houvesse determinação de quais subgrupos poderiam se beneficiar da infusão contínua. Somam-se ainda questionamentos sobre compatibilidade, segurança e eficácia com esta forma de administração, sendo necessários mais estudos.

A infusão contínua de vancomicina pode atingir mais rapidamente e de modo mais consistente os níveis terapêuticos. Os consensos da *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP), a *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) e a *Society of Infectious Diseases Pharmacists* (SIDP) não recomendam o uso de regime contínuo tendo em vista que não há dados robustos que mostrem melhores desfechos. Alguns centros, no entanto, têm

administrado vancomicina através de infusão contínua, com resultados inconclusivos [29].

Apesar de seu amplo uso na prática, duas preocupações ainda permeiam sua utilização, relacionadas à sua eficácia e segurança. Quanto à eficácia, sabe-se que, principalmente em pacientes críticos, há alteração em sua farmacocinética, relacionada a distribuição, metabolismo e eliminação da droga [6,7,8], o que poderia acarretar em concentração sérica subterapêutica e surgimento de resistência bacteriana, com possível aumento de mortalidade [17]. Em relação à segurança, destaque tem sido dado ao seu principal efeito colateral, a nefrotoxicidade, com risco de LRA e complicações a curto e longo prazo [5].

1.4 Monitorização sérica

Considerando a grande heterogeneidade dos pacientes, diferentes graus de disfunção orgânica e alterações fisiopatológicas em pacientes críticos, a monitorização terapêutica de drogas deve ser considerada para atingir metas farmacocinéticas nas UTIs, entretanto nenhum estudo considera os custos da implementação dessa monitorização nas rotinas hospitalares [51].

Um ensaio clínico randomizado e cinco estudos de coorte foram incluídos em metanálise desenvolvida por Ye *et al* [44] que mostrou estar a monitorização terapêutica de droga associada a maiores taxas de eficácia clínica (OR 2,62, $p=0,005$) e menores taxas de nefrotoxicidade (OR 0,25, $p<0,0001$). Não houve diferença na duração do tratamento com vancomicina ou tempo de internação hospitalar.

Com base em estudos de experimentação animal e clínicos, desde 2009 há determinação de que a atividade ótima se dá com um valor de área sob a curva dividido pela concentração inibitória mínima (AUC/MIC) igual ou maior a 400. Devido a dificuldade logística em determinar essa área na prática clínica, identificou-se que esse valor é atingido quando níveis séricos de vancomicina

no “vale” estão entre 10 e 20mg/L [14,67]. Foram estudadas concentrações maiores, porém sem evidência de melhores desfechos terapêuticos [54].

Estudo clínico desenvolvido por Shahrami *et al* [27] demonstrou em 20 pacientes críticos que, após uma dose de ataque de 25mg/kg de vancomicina, a estratégia que melhor garante ASC/CIM ≥ 400 e nível sérico ≥ 15 mg/L é a de realização de doses individualizadas baseadas na concentração sérica do antimicrobiano.

Um nível sérico de vale inferior a 10mg/L não garante uma razão ASC/CIM maior que 400 e pode resultar em desenvolvimento de resistência [67]. Portanto, um nível acima de 10 mg/L é recomendado. Para infecções mais graves [41,43] (bacteremia, endocardite, osteomielite, meningite e pneumonia nosocomial) recomenda-se um nível entre 15 e 20mg/L. Entretanto, alguns estudos apontam que até 50% dos pacientes com razão maior que 400 apresentavam nível sérico inferior a 15mg/L. Em caso de vancocinemia inferior aos valores desejados, orientou-se aumentar a dose infundida. Já quando a dosagem se revela elevada, principalmente acima de 30 mg/L, o ajuste se dá em sentido contrário [14]. É recomendado que pacientes com nível acima de 20mg/L sejam monitorados quanto à função renal [18,25,41,43].

Recomenda-se que a monitorização [23,24,41,43,51,67] do nível sérico da vancomicina deva ser realizada em pacientes com alto risco de disfunção renal, criticamente doentes, naqueles que estejam recebendo doses elevadas da medicação ou em tratamento por mais de 3 [51] a 5 dias [23,24,51], uso concomitante com outras drogas nefrotóxicas, obesos ou com baixo peso corporal, pacientes com grande flutuação do volume de distribuição das drogas como gestantes e crianças), com doença renal crônica prévia ou com lesão renal aguda [51] ou naqueles que estejam em terapias dialíticas [60].

Deve ser realizada quando a vancocinemia atinge o estado de equilíbrio, ou seja, após um mínimo de três doses infundidas por via endovenosa de 12 em 12 horas e, para garantir o estado de “vale”, deve-se coletar a amostra antes (30-60min) da administração de qualquer dose a partir da terceira a

quinta, se função renal normal [23,24,32,41,43,51,67] ou em 48 horas após o início da administração se depuração de creatinina menor que $10\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ [32].

A frequência de monitorização, após obtenção do alvo terapêutico, pode ser semanalmente para pacientes hemodinamicamente estáveis. Nos pacientes instáveis, avaliações mais frequentes (em algumas situações diariamente) devem ser realizadas, mas não há uma frequência exata, devendo o monitoramento ser baseado em julgamento clínico [51,67].

Revisão sistemática e metanálise conduzidas por Steinmetz *et al* [64] avaliaram o impacto de baixo ($<15\text{mg}/\text{L}$) versus elevado ($\geq 15\text{mg}/\text{L}$) nível de vale na eficácia de tratamento contra MRSA. Foram avaliados 12 estudos retrospectivos e 4 prospectivos, incluindo 2003 participantes. Não houve diferença significativa entre os níveis para desfecho de todas as causas de mortalidade (OR 1,07, IC 0,78-1,46, $I^2=28\%$). Nos estudos avaliando pneumonia por MRSA houve maior mortalidade no grupo com baixo nível de vancomicina (OR 1,78, IC 1,11-2,84). Não houve diferença em taxas de falha de tratamento, porém após exclusão de estudo discrepante da análise, houve maior falência no grupo com baixo nível de vancomicina (OR 1,56, IC 1,08-2,26, $I^2=16\%$).

Metanálise de 14 coortes desenvolvida por Prybylski [55] mostrou que níveis séricos de vale superiores a $15\text{mg}/\text{L}$ não foram associados com redução de falência de tratamento, de bacteremia persistente ou de mortalidade. Por outro lado, maiores valores de ASC/CIM foram associados com redução de falência de tratamento (OR 0.41, IC 0.31–0.53), de bacteremia persistente (OR 0.53, IC 0.33–0.86), e de mortalidade (OR 0.47, IC 0.33–0.65).

Diferentes nomogramas têm sido desenvolvidos para individualizar a monitorização farmacocinética da vancomicina, possivelmente com maior custo-efetividade em relação à monitorização de nível sérico. Entretanto, muitos são baseados em regressão linear e não-linear, mostrando-se como complexos modelos que necessitam de informação especializada em farmacocinética bem como programas de computador [49].

1.5 Toxicidade

Desde 1958 há relatos de toxicidade relacionada à administração da vancomicina. As preparações iniciais eram chamadas de “*Mississippi mud*” e tinham significativa quantidade de impurezas (70% pura), consideradas a principal razão para a toxicidade. Com técnicas de purificação, preparações atuais apresentam de 90 a 95% de vancomicina B (porção ativa) [16,63].

A vancomicina tem praticamente eliminação renal exclusiva, entretanto o mecanismo pelo qual a nefrotoxicidade ocorre ainda não está bem esclarecido. Estudos em animais de experimentação sugerem que o estresse oxidativo induzido pela droga nas células do túbulo renal proximal pode levar a isquemia tubular e dano tubulointersticial agudo [15,19]. Tanto o acúmulo de vancomicina nas células renais quanto a alteração da função mitocondrial nas células do túbulo proximal têm sido propostos como fatores principais da nefrotoxicidade [18,19,20,21]. A vancomicina atravessa a membrana basolateral do epitélio tubular proximal via sistema de transporte de ácidos orgânicos e também via transporte mediado pelo receptor megalina na superfície apical. Na sequência, sua agressão ao túbulo é mediada por estresse oxidativo, ativação de vias inflamatórias e complemento [60,61]. Superóxidos produzidos pela vancomicina causam despolarização do potencial de membrana mitocondrial com liberação de citocromo C e subsequente ativação de caspases 3 e 9, relacionadas com apoptose celular [60]. Outro potencial mecanismo de lesão é obstrução tubular com cilindros contendo precipitados de vancomicina [61].

A incidência de nefrotoxicidade por vancomicina varia muito entre os diferentes estudos, com taxas tão baixas quanto zero na ausência de outras nefrotoxinas concomitantes, até 40% [21,22,28,60,63,67] quando em associação a outras drogas potencialmente nefrotóxicas, com prevalência mais frequentemente descrita de 5 a 7% [60] e existem diferentes fatores que podem acelerar ou potencializar a ocorrência da nefrotoxicidade, os quais podem estar relacionados ao paciente e/ou à droga [21]. Dentre os fatores associados ao paciente [15,21,22,50], destacam-se principalmente [15,21] a idade avançada, a função renal diminuída, a desidratação, a redução da massa renal, sexo (mulheres apresentam menor massa muscular e quantidade de água corporal),

obesidade, hipoalbuminemia [50] e a vigência de sepse, enquanto dentre os fatores de risco relacionados à droga encontram-se a administração concomitante com outros fármacos nefrotóxicos como aminoglicosídeos, diuréticos da alça, anfotericina B, piperacilina-tazobactam, aciclovir, vasopressores e meios de contraste intravenosos [43,60]; a longa duração do tratamento e a dosagem sérica elevada do antimicrobiano [15,21].

Principalmente em pacientes sépticos internados em UTI, a concomitância de outros fatores ao uso da vancomicina, dificulta a avaliação da nefrotoxicidade como etiologia da LRA, pois atuam como fatores confundidores por tornar estes pacientes mais susceptíveis ao dano renal devido à gravidade da doença de base e não ao seu tratamento. Desta forma, alguns autores questionam se os altos níveis séricos de vancomicina são causa (devido à elevada concentração sérica) ou consequência da LRA (acúmulo da droga devido à função renal prejudicada em consequência de outro insulto) [28,47,59].

São conflitantes e marcados por fatores confundidores os dados que sugerem relação causal entre doses e alvos terapêuticos de vancomicina com a nefrotoxicidade [67]. Embora haja mínima evidência suportando eficácia em manter níveis terapêuticos entre 15 e 20mg/L, numerosos estudos têm avaliado a segurança desta recomendação, comparando taxas de nefrotoxicidade acima e abaixo de níveis de 15mg/L [63].

Revisão sistemática e metanálise conduzida por van Hal *et al* [39] incluiu 15 estudos em que níveis séricos em vale de vancomicina $\geq 15\text{mg/L}$ foram associados com maior risco de nefrotoxicidade quando comparados com níveis $< 15\text{mg/L}$ (OR 2,67, $p < 0,01$).

Estudo prospectivo multicêntrico realizado por Bosso *et al* [24] ao avaliar 288 pacientes em uso de vancomicina, constatou associação entre incidência de nefrotoxicidade e concentrações de vancomicina, ocorrendo LRA em 29,6% dos pacientes com níveis séricos de vancomicina superiores a 15mg/L e em 8,9% do grupo de pacientes com níveis de vancomicina inferiores a 15mg/L.

Dez outros estudos revisados por Gupta *et al* [15] identificaram níveis de vancomicina >15mg/l como preditor de nefrotoxicidade, com incidência de LRA de 27%.

Outro estudo realizado por Iwamoto *et al* [23] também constatou que pacientes que não foram submetidos ao monitoramento dos níveis terapêuticos de vancomicina apresentaram significativa diminuição dos valores de depuração de creatinina e, portanto, maior risco de nefrotoxicidade em relação àqueles que foram monitorados (OR = 0,25 e $p < 0,05$).

Em publicação recente [40], pesquisadores do Reino Unido avaliaram uma coorte retrospectiva de 1430 pacientes graves que utilizaram vancomicina entre 2004 e 2009. A análise multivariada do estudo identificou três fatores de risco independentes associados à nefrotoxicidade por vancomicina: o uso prolongado do antibiótico (OR 1.04 para cada dia); o uso concomitante de vasopressores (OR, 1.63); e a necessidade de níveis séricos elevados da droga (entre 15 e 20mg/L) (OR, 1.11).

Lodise *et al* [41] observaram que pacientes internados em UTI têm um risco aumentado de 20% para o desenvolvimento de nefrotoxicidade quando comparados a pacientes não internados em UTI, ambos os grupos com concentração sérica abaixo do nível tóxico, o que sugere a presença de outros fatores de risco para a LRA na população crítica.

Estudo unicêntrico retrospectivo conduzido por Koppula *et al* [58] avaliou 54 níveis elevados de vancocinemia e classificou a etiologia dos níveis tóxicos em 4 grupos: (1) coleta em momento inadequado (21%); (2) dose inapropriada (19%); (3) mudança na função renal (23%); (4) farmacocinética/farmacodinâmica alterada (36%), sugerindo que as três primeiras situações poderiam ser prevenidas e/ou corrigidas através de programas educacionais e a última, por monitorização terapêutica da droga ou uso de outro antimicrobiano.

Doses elevadas de vancomicina, associadas a condição de inflamação sistêmica e insultos isquêmicos no paciente séptico, aumentam o risco de nefrotoxicidade, que ocorre 4 a 8 dias após o início do uso [21]. A

nefrotoxicidade está associada com maiores tempo de hospitalização, gastos e mortalidade [66]. A recuperação da função renal ocorre em 44 a 75% dos pacientes com nefrotoxicidade após 1 semana da descontinuação da droga [65]. A tabela 1 sintetiza as principais recomendações da literatura para prevenção da nefrotoxicidade.

Definir nefrotoxicidade associada à vancomicina pode ser um desafio. A definição mais usada pelos consensos é de aumento de 0,5mg/dL na creatinina sérica ou aumento de 50% acima do basal em duas mensurações consecutivas após vários dias de vancomicina e sem outras causas aparentes [67]. A piora da função renal pode ser definida de acordo com os critérios mais atuais para lesão renal aguda (LRA) pelo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) [5] como aumento maior que 0,3mg/dL na creatinina basal em 48horas; aumento 1,5vezes a creatinina basal em até 7 dias; e/ou redução do débito urinário para <0,5mL/kg/h em 6horas. Entretanto, a creatinina sérica pode permanecer inalterada a despeito de significativa injúria tubular, elevando-se apenas após 48-72horas. Biomarcadores que identifiquem disfunção de túbulo proximal, como NGAL, KIM-1 e IL-18, podem ser usados para diagnóstico precoce da lesão renal, bem como para estabelecer o prognóstico [60].

As duas formas mais comuns de acometimento renal pela vancomicina é a necrose tubular aguda (NTA) e a nefrite intersticial aguda (NIA) [50,60]. A NIA é uma reação imunomediada que apresenta sintomas e sinais de hipersensibilidade: aumento de temperatura, eritema maculopapular, eosinofilia, sedimentos urinários [42].

Os efeitos adversos mais comuns relacionados com a administração de vancomicina e sem relação com a concentração sérica relacionam-se com a síndrome do homem vermelho, associada a liberação histamínica, manifestando-se com parestesias e rubor na face, pescoço e tórax, quando a administração de grandes doses ocorre muito rapidamente (mais que 500mg em tempo menor que 30 minutos) [67]. Sugere-se a infusão em período de 1 a 2 horas.

Outras formas de toxicidade incluem reações de hipersensibilidade, como a síndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), que inclui febre, eritema, eosinofilia, linfócitos atípicos, linfadenopatia e acometimento visceral (renal em 10%, com nefrite intersticial aguda) [60].

Ototoxicidade, a despeito de relatos de casos relacionando-a com a concentração sérica da vancomicina, com incidência variável de 1 a 9%, não há modelos animais que tenham demonstrado essa relação [57]. Entretanto, parece haver sinergismo quando ocorre o uso concomitante com outras drogas potencialmente ototóxicas, como os aminoglicosídeos [67]. Ocorreria dano no nervo auditivo que inicialmente afetaria sons de alta frequência na cóclea. Há relatos de zumbido relacionado ao uso da vancomicina.

Como perspectivas futuras, há descrições de modificação lipossomal da vancomicina, com estudos experimentais identificando em ratos maior área sob a curva com redução da distribuição em tecido renal, além do uso de substâncias antioxidantes para diminuir a toxicidade da vancomicina, porém com resultados conflitantes até o momento [60].

Tabela 1. Medidas para reduzir nefrotoxicidade

Recomendações
Usar dose de 15 a 20mg/kg de peso atual (mesmo em obesos, sendo a dose máxima de 4000mg/dia), a cada 12/12 a 8/8 horas, com diluição mínima de 5 a 10 mg/mL e infusão de 500mg em 30 minutos, no mínimo.
Considerar dose de ataque de 25 a 30mg/kg para infecções graves (bacteremia, endocardite, pneumonia, osteomielite, meningite)
Usar dose intermitente de vancomicina. A infusão continua apresenta resultados ainda inconclusivos, mas favorece manutenção do nível e diminui

<p>gastos. Considerar em pacientes com duas monitorizações séricas consecutivas abaixo do nível</p>
<p>Para <i>clearances</i> menores que 50mL/min/1,73m² (pelo CKD-EPI), recomenda-se dose de 15mg/kg a cada 24-96horas</p>
<p>Monitorização terapêutica da droga deve ser usada nos pacientes com alto risco para toxicidade (presença de outros fatores de risco para injúria renal aguda), terapia prolongada, com função renal alterada ou com uso concomitante com outras drogas nefrotóxicas ou que apresentem sinergismo de toxicidade (piperacilina-tazobactam, aminoglicosídeo, anfotericina B). A coleta da amostra deve ser realizada antes (30 a 60minutos) da administração da terceira a quinta dose, se função renal normal, ou após 24horas o início da administração se paciente com função renal alterada</p>
<p>Não obter concentrações de pico</p>
<p>Manter nível terapêutico entre 10 e 15mg/L para infecções não-graves e entre 15 e 20mg/L para infecções graves (bacteremia, endocardite, osteomielite, meningite e pneumonia nosocomial). Sugere-se que para pacientes críticos com infecções graves e com risco de IRA o nível seja mantido entre 15 e 17,5mg/L</p>
<p>A frequência de monitorização, após obtenção do alvo terapêutico, pode ser semanalmente para pacientes hemodinamicamente estáveis. Em caso de piora hemodinâmica, antecipar coleta. Nos instáveis, avaliações mais frequentes devem ser realizadas (a cada 48 a 72horas, ou diariamente se presença de IRA). Enquanto o alvo terapêutico não for atingido, a monitorização deve ser diária.</p>
<p>Considerar cessar uso da vancomicina e transicionar para outro esquema de cobertura antimicrobiana se não for atingido nível terapêutico a despeito do uso de 4000mg/dia ou, se após 72 horas de ajustes posológicos, paciente</p>

permanecer com níveis tóxicos

Ajuste posológico em caso de nível tóxico: se função renal alterada, preferencialmente espaçar administração sem alterar a dose; se função renal normal, suspender a dose e monitorizar diariamente e retornar somente após atingir nível abaixo de 20mg/L, revendo se dose estava adequada e diminuindo posologia em 25%

Nos pacientes em modalidades dialíticas: manter dose de 15mg/kg a cada 24-96 horas, devendo a monitorização sérica ser realizada diariamente e antes do início da diálise. A dose deve ser administrada sempre após a diálise para as terapias intermitentes.

2. Conclusão

A vancomicina permanece como um dos antimicrobianos mais utilizados no cenário hospitalar e na população crítica, porém os estudos envolvendo a segurança e eficácia de seu uso em pacientes sépticos ainda não são conclusivos, principalmente naqueles pacientes com lesão renal aguda e/ou em terapias dialíticas concomitantes. Assim, novos estudos são necessários para preencher essas lacunas de conhecimento.

3. Referências

- 1- Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(4):226-35. doi:10.1038/nrneph.2011.12
- 2 - Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis3) *JAMA* 2016; 315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.028

- 3- Schier RW, Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351(2):159-69. doi:10.1056/NEJMra032401
- 4- Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(6):999-1006. doi:10.1681/ASN.2010050484
- 5- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1
- 6 - Lentini P, De Cal M, Clementi A, D'Angelo A, Ronco C. Sepsis and AKI in ICU patients: The Role of plasma biomarkers. *Crit Care Res Pract.* 2012; Article ID 856401, doi:10.1155/2012/856401
- 7- Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: "Enough But Not Too Much". *J Intensive Care Med* 2016;31(3):164-76. doi: 10.1177/0885066614555490
- 8- Zamoner W, Freitas FM, Garms DSS, Oliveira MG, Balbi AL, Ponce D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients. *Pharmacol Res Perspect* 2016; 4(6): e00280. doi:10.1002/prp2.280
- 9- Jeffres MN. The whole price of vancomycin: toxicities, troughs, and time. *Drugs* 2017; 77:1143-54. doi:10.1007/s40265-017-0764-7
- 10- Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2006;42 (Suppl 1):S51-7. doi:10.1086/491714
- 11- Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(9):1208–15. doi:10.1086/513203
- 12- Davies SW, Efird JT, Guidry CA, Dietch ZC, Willis RN, Shah PM, Hennessy AS, Sawyer RG. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity: The Obesity Factor. *Surg Infect (Larchmt).* 2015;16(6):684-93. doi: 10.1089/sur.2014.198.

13- Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2014;124(7):2836-40. doi:10.1172/JCI68834

14- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2009;29(11):1275-79. PMID:19873687

15- Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity; myths and facts. *Neth J Med* 2011;69(9):379-83. PMID:21978980

16 – Schilling A, Neuner E, Rehm SJ. Vancomycin: A 50-something-yearold antibiotic we still don't understand. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(7):465-71. doi:10.3949/ccjm.78a.10168.7- Hiramatsu K. Vancomycin resistance in *Staphylococci*. *Drug Resistance Updates*, 1998; 1(2):135-50. PMID:16904400

18- Toyoguchi T, Takahashi S, Hosoya J, Nakagawa Y, Watanabe H. Nephrotoxicity of vancomycin and drug interaction study with cilastatin in rabbits. *Antimicrobial Agents Chemother*. 1997;41(9):1985-90. PMC164049

19- Oktem F, Arslan MK, Ozguner F, et al. *In vivo* evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin induced nephrotoxicity: protection by erdosteine. *Toxicology* 2005;215(3):227-33. doi:10.1016/j.tox.2005.07.009

20- King DW, Smith MA. Proliferative responses observed following vancomycin treatment in renal proximal tubule epithelial cells. *Toxicol In Vitro*. 2004;18(6):797-803. doi:10.1016/j.tiv.2004.03.013

21- Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammaopour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special population. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(9):1243-55. doi:10.1007/s00228-012-1259-9

22- Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrobial Agents* 2011;37(2):95-101. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.10.013

23- Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull* 2003;26(6):876-79. PMID:12808304

24- Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(12):5475-9. doi: 10.1128/AAC.00168-11

25 – Okamoto TY, Dias JCY, Taguti P, Sacon MF, Kauss IAM, Carrilho CMDM, Cardoso LTQ, Grion CMC, Matsuo T. Acute renal injury in patients with severe sepsis: prognostic factors. *Sci Med* 2012;22(3):138-41

26 - Ponce D, Zorzenon C de PF, Santos NY, Teixeira UA, Balbi AL. Acute kidney injury in intensive care unit patients: A prospective study on incidence, risk factors and mortality. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011;23(3):321-6. PMID:23949404

27 – Shahrami B, Najmeddin F, Mousavi S, Ahmad A, Rouini MR, Sadeghi K, Mojtahedzadeh M. Achievement of Vancomycin Therapeutic Goals in Critically Ill Patients: Early Individualization May Be Beneficial. *Crit Care Res Pract*. 2016. Article ID 1245815, doi: 10.1155/2016/1245815

28 – Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin Nephrotoxicity: A Review. *J Pharm Practice* 2014; 27(6):545-53. Doi:10.1177/0897190014546114

29 – Santos AM, Souza GRB, Oliveira AML. Sepsis em adultos na unidade de terapia intensiva: características clínicas. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2016;61:3-7

30 – DiMondi VP, Rafferty K. Review of Continuous-Infusion Vancomycin. *Ann Pharmacother* 2013;47:219-27. doi: 10.1345/aph.1R420

31 - Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13):925- 42. PMID:15509186

32 – Martin JH, Norris R, Barras M, Roberts J, Morris R, Doogue M, Jones GRD. Therapeutic Monitoring of Vancomycin in Adult Patients: A Consensus Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Biochem Rev.* 2010;31(1):21-4. PMID:PMC2826264

33 – Men P, Li HB, Zhai SD, Zhao RS. Association between the AUC₀₋₂₄/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016.11(1):e1-11. doi:10.1371/journal.pone.0146224

34 – Brown DL, Lalla CD, Masselink AJ. AUC Versus Peak–Trough Dosing of Vancomycin: Applying New Pharmacokinetic Paradigms to an Old Drug. *Ther Drug Monit.* 2013;35(4):443-9. doi: 10.1097/FTD.0b013e31828b2a50.

35 - van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.*2012;54(6):755-71. doi: 10.1093/cid/cir935

36 - Lodise TP, Graves J, Evans A, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(9):3315-20. doi: 10.1128/AAC.00113-08

37 – Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37(3):840-51. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff.

38 – Song KH, Kim HB, Kim HS, Lee MJ, Jung Y, Kim G, Hwang JH, Kim NH, Kim M, Kim CJ, Choe PG, Chung JY, Park WB, Kim ES, Park KU, Kim NJ, Kim EC, Oh MD. Impact of area under the concentration–time curve to minimum

inhibitory concentration ratio on vancomycin treatment outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46(6): 689–95. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.010

39 – van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(2):734-44. doi: 10.1128/AAC.01568-12

40 – Beringer A., Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37(2):95-101. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.

41. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, et al. Relationship between initial vancomycin concentration–time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009;49(4):507-14. doi: 10.1086/600884

42 - Wai AO, Lo AM, Abdo A, Marra F. Vancomycin-induced acute interstitial nephritis. *Ann Pharmacother* 1998;32(11):1160-4. doi:10.1345/aph.17448

43 - Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med.* 2010;123:182.e1-7.

44 – Ye Z-K, Tang H-L, Zhai S-D. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013;8(10):e77169. doi:10.1371/journal.pone.0077169

45 – Fewel NP. Comparison of open-access vancomycin dosing websites. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(2):128-31. doi: 10.1111/jcpt.12466

46 – Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT, Black D, Freedman DO, Kim K, Schwartz B. *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy* 2017, pocket edition, 47th edition, ISBN: 978-1-944272-00-5

47 – Gilbert B, Robbins P, Livornese Jr LL. Use of Antibacterial Agents in Renal Failure. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23(4):899-924. doi: 10.1016/j.idc.2009.06.009.

48 – Roberts DM. The Relevance of Drug Clearance to Antibiotic Dosing in Critically Ill Patients. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12(12):2002-14. PMID:21554217

49 – Elyasi S, Khalili H. Vancomycin dosing nomograms targeting high serum trough levels in different populations: pros and cons. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:777–88. doi: 10.1007/s00228-016-2063-8

50 – Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:457-68. doi: 10.2147/IJNRD.S39747.

51 – Ye Z-K, Li C, Zhai S-D. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2014;9(6): e99044. doi:10.1371/journal.pone.0099044

52 – Rosini JM, Davis JJ, Muenzer J, Levine BJ, Papas MA, Comer D, Arnold R. High Single-dose Vancomycin Loading Is Not Associated With Increased Nephrotoxicity in Emergency Department Sepsis Patients. *Acad Emerg Med.* 2016;23(6):744-6. doi: 10.1111/acem.12934.

53 - Song K-H, Kim M, Kim CJ, Cho JE, Choi YJ, Park JS, Ahn S, Jang H-C, Park K-H, Jung S-I, Yoon N, Kim D-M, Hwang J-H, Lee CS, Lee JH, Kwak YG, Kim ES, Park SY, Park Y, Lee KS, Lee Y-S, Kim HB, Korea INfectious Diseases (KIND) Study Group. Impact of vancomycin MIC on treatment outcomes in invasive *Staphylococcus aureus* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01845-16. doi: 10.1128/AAC.01845-16.

54 – Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;14: 498–509. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2

55 – Prybylski JP. Vancomycin Trough Concentration as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis of Observational Studies. *Pharmacotherapy* 2015;35(10):889–98. doi: 10.1002/phar.1638

56 – Tenover FC, Moellering Jr RC. The Rationale for Revising the Clinical and Laboratory Standards Institute Vancomycin Minimal Inhibitory Concentration Interpretive Criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007;44(9):1208-15. doi:10.1086/513203

57 – Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S35-9. doi: 10.1086/491712

58 – Koppula S, Ruben S, Bangash F, Szerlip HM. Pitfalls in Dosing Vancomycin. *Am J Med Sci* 2015;349(2):137–9. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000368.

59 - Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:2601–9. doi:10.1128/AAC.03147-14.

60 – Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7(3) 136–47. doi: 10.1177/2042018816638223

61 – Strokes MB. Vancomycin in the Kidney-A Novel Cast Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1669-70. doi: 10.1681/ASN.2017010091.

62 – Rosini JM, Laughner J, Levine BJ, Papas MA, Reinhardt JF, Jasani NB. A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. *Ann Pharmacother*. 2015;49:6-13.doi:10.1177/1060028014556813.

63 – Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):459-69. doi: 10.1002/cpt.726.

64 – Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, Leibovici L, Yahav D. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA

infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(7):665-73. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.003

65 – Jeffres MN. The whole price of vancomycin: toxicities, troughs, and time. *Drugs* 2017;77:1143–54. doi: 10.1007/s40265-017-0764-7

66 - Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis.* 2011;52(8):975–81. doi:10.1093/cid/cir124.

67 – Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering Jr R, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66:82-98. doi 10.2146/ajhp080434

Capítulo II: Artigo expandido

O papel da vancocinemia como preditora diagnóstica e prognóstica de lesão renal aguda associada ao uso da vancomicina

Resumo

Introdução: A vancomicina é um antimicrobiano estratégico no tratamento de infecções graves por germes Gram positivos, que embora usado há mais de 60 anos ainda gera dúvidas quanto a sua eficácia e segurança. São escassos os estudos que avaliaram a monitorização de seu nível plasmático em pacientes sépticos e sua associação com desfechos clínicos, como desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA) e óbito. Esse estudo tem por objetivo avaliar a prevalência de níveis séricos adequados, subterapêuticos e tóxicos de vancocinemia em pacientes sépticos hospitalizados e associar a adequação da monitorização terapêutica com desfechos clínicos. **Metodologia:** Estudo de coorte unicêntrico que avaliou pacientes maiores de 18 anos em uso de vancomicina admitidos tanto em unidades de terapia intensiva (UTIs) quanto em enfermarias clínicas e cirúrgicas de um centro universitário brasileiro no período de 01 de agosto de 2016 a 31 de julho de 2017 de modo diário e ininterrupto. Foram excluídos pacientes com LRA prévia à introdução de vancomicina ou com desenvolvimento de LRA em menos de 48h após o seu uso, pacientes com LRA de outras etiologias, doentes renais crônicos estadio 5 e gestantes. Foram avaliados dois desfechos clínicos: desenvolvimento de LRA e óbito. **Resultados:** Foram avaliados 198 pacientes, sendo incluídos 63 pacientes críticos e 135 não críticos. Na população admitida em UTI, a dosagem de nível sérico de vancomicina foi realizada em 92% dos pacientes e destas, 58,7% estavam em nível tóxico. A prevalência de LRA foi de 44,4% e ocorreu, em média, no 6º dia de uso da vancomicina. Entre o 2º e o 4º dia, valor de vancocinemia acima de 17,53 mg/L mostrou-se preditor de LRA com área sob a curva de 0,806 (IC 95% 0,624-0,987, $p=0,011$) antecedendo o diagnóstico de LRA em pelo menos 2 dias. Desses pacientes, 46,03% evoluíram a óbito e as variáveis idade, níveis de vancocinemia entre os 2º e 4º dias de tratamento, taxa de filtração glomerular estimada e valor médio de PCR foram identificados como fatores de risco para óbito. Já na população admitida nas enfermarias clínicas e cirúrgicas, a dosagem de nível sérico de vancomicina foi realizada em 94,1% e destas, 59,3% apresentaram nível tóxico. A prevalência de LRA foi de 27,4% e ocorreu, em média, no 9º dia de uso da vancomicina. Entre o 4º e o 6º dia, valor de vancocinemia acima de 21,5

mg/L mostrou-se preditor de LRA com área sob a curva de 0,803 (IC 95% 0,625-0,98, $p=0,005$) antecedendo o diagnóstico de LRA em pelo menos 3 dias. Desses pacientes, 20,7% evoluíram a óbito e a presença de DM2, o uso de DVA e a níveis séricos de vancomicina entre o 4º e 6º dia de uso foram identificados como fatores de risco associados ao desfecho negativo.

Conclusão: A vancocinemia é excelente preditora de LRA tanto em pacientes críticos como em pacientes admitidos em enfermarias, antecedendo o diagnóstico da LRA em pelos menos 48h. Apesar de diretrizes recomendarem níveis terapêuticos entre 15 e 20mg/L, para pacientes em UTIs, os resultados desse estudo sugerem que o alvo da monitorização terapêutica deva ser entre 15 e 17,5mg/L. Ainda, os níveis séricos de vancomicina associaram-se ao óbito nas duas populações, porém após ajuste para as variáveis estatisticamente significantes pelo modelo de Cox, a única variável associada ao óbito foi a idade na população crítica e a vancocinemia acima de 21,5mg/dL na população não crítica.

Palavras-chave: pacientes sépticos, lesão renal aguda, vancomicina, nefrotoxicidade.

Abstract

Introduction: Vancomycin is a strategic antimicrobial for the treatment of severe Gram-positive infections, which raises doubts to its efficacy and safety although it used for more than 60 years. There are few studies evaluating the monitoring of its serum level in septic patients and its association with clinical outcomes, such as the development of acute kidney injury (AKI) and death. This study aims evaluate the prevalence of adequate, subtherapeutic and toxic serum levels of vancomycin in hospitalized septic patients and associate the adequacy of therapeutic monitoring with clinical outcomes. **Methodology:** A unicentric cohort study that evaluated patients older than 18 years with vancomycin use admitted in intensive care units (ICUs) and clinical and surgical wards of a Brazilian university center from August 1, 2016 to July 31, 2017 on a daily and uninterrupted basis. Patients with AKI prior to the introduction of vancomycin or with the development of AKI in less than 48 hours after their use were excluded, patients with AKI of other etiologies, end stage of kidney disease, and pregnant women were excluded. Two clinical outcomes were evaluated: AKI development and death. **Results:** 198 patients were evaluated, including 63 critical and 135 non-critical patients. In the population admitted to the ICU, the serum level of vancomycin was measured in 92% of the patients, of which 58.7% were in the toxic level. The prevalence of AKI was 44.4% and occurred on average at the 6th day of vancomycin use. Between day 2 and day 4, the value of serum level above 17.63 mg/L was a predictor of AKI with an area under the curve of 0.806 (CI 95% 0.624-0.987, $p=0,011$), preceding the diagnosis of AKI in at least 2 days. Of these patients, 46.03% died, and the variables age, number of adjustments, subtherapeutic levels and higher levels of vancocinemia between the 2nd and 4th days of treatment were identified as risk factors for death. In the population admitted to the clinical and surgical wards, the serum level of vancomycin was measured in 94.1% of the patients, and 59.3% were toxic. The prevalence of AKI was 27.4% and occurred on average at the 9th day of vancomycin use. Between the 4th and 6th day, the value of serum level above 21.5 mg/L was a predictor of AKI with an area under the curve of 0.803 (CI 95% 0.625-0.98, $p=0,005$), which preceded the diagnosis of AKI in at least 3 days. Of these patients, 20.7% died and the presence of

diabetes, the use of VAD and higher levels of vancocinemia between the 4th and 6th days of treatment were identified as risk factors for death. **Conclusion:** Serum level of vancomycin is an excellent predictor of AKI in both critically ill patients and patients admitted to the ward, which precedes the diagnosis of AKI in at least 48 hours. Although guidelines recommend therapeutic levels between 15 and 20 mg/L for patients in ICUs, the results of this study suggest that the target of the therapeutic monitoring should be between 15 and 17.5 mg/L. In addition, serum levels of vancomycin were associated with death in both populations, but after Cox model adjustment for statistically significant variables, the only variable associated with death was age in the critically ill patients and serum level of vancomycin above 21,5mg/dL in population admitted to the clinical and surgical wards.

Key words: septic patients, nephrotoxicity, vancomycin, acute kidney injury

1. Introdução

O impacto dos níveis séricos da vancomicina em pacientes hospitalizados tanto em unidades de terapia intensiva (UTIs) como em enfermarias é tema controverso, sendo necessário aprimorar os conhecimentos sobre a sepse, bem como sobre o uso seguro e eficaz da vancomicina.

A sepse, grande problema de saúde pública, é definida como uma disfunção orgânica que ameaça a vida, causada por resposta exacerbada a uma infecção [1,2]. Está implicada em falência de vários órgãos, dentre eles os rins, sendo a principal etiologia de lesão renal aguda (LRA) em ambiente de terapia intensiva, com elevada mortalidade [3,4,5]. Assim, justifica-se a adoção de medidas que cursem com diminuição de mortalidade e diminuição de custos ligados a tratamento e internação, como a administração precoce de antimicrobianos, cuja escolha deve ser baseada na história do paciente, no uso recente de antibióticos e na origem dos patógenos (comunitários ou hospitalares) [6].

Tendo destaque nessa população as infecções por germes Gram positivos, o uso de vancomicina como antimicrobiano de escolha é frequente e estratégico [6,7]. E, apesar de ser um antimicrobiano utilizado há mais de 60 anos, poucos antimicrobianos suscitaram tanta controvérsia ao longo dos anos quanto a vancomicina.

Os principais pontos polêmicos sobre a vancomicina dizem respeito à sua eficácia e segurança [5,6,7,8,9]. Quanto à eficácia, a preocupação no paciente crítico é a alteração da sua farmacocinética, geralmente relacionada à distribuição, metabolismo e eliminação da droga [6,8], o que pode levar a concentrações subterapêuticas, cursando com surgimento da resistência bacteriana pela ineficácia do tratamento, e conseqüentemente, levando à maior mortalidade. Em relação à segurança, ênfase tem sido dada ao principal efeito colateral da medicação: a nefrotoxicidade, a qual pode agravar o quadro clínico e contribuir para o desfecho desfavorável.

Com base em estudos de experimentação animal e clínicos, em 2009, determinou-se que a atividade ótima se dá com o valor de área sob a curva dividido pela concentração inibitória mínima (ASC/CIM) igual ou maior a 400. Identificou-se que esse valor é atingido quando níveis séricos de vancomicina (vancocinemia) no “vale” (ou seja, no momento em que o medicamento se encontra em menor concentração) estão entre 15 e 20mg/L [10,11]. Entretanto, são escassos os estudos que avaliaram a monitorização de seu nível sérico e sua associação com desfechos clínicos.

2. Objetivos

Ao avaliar pacientes sépticos admitidos tanto em UTIs como em enfermarias em uso de vancomicina, este estudo tem como objetivos identificar a prevalência de níveis adequados, subterapêuticos e tóxicos de vancocinemia, bem como analisar o impacto dos níveis séricos sobre o desenvolvimento de LRA e óbito.

3. Metodologia

3.1 Pacientes

Foi realizado um estudo prospectivo observacional do tipo coorte de pacientes adultos com diagnóstico de sepse, admitidos no setor de terapia intensiva e em quatro enfermarias do HC-FMB (neurologia, cirurgia vascular, clínica médica e ortopedia), em uso de vancomicina durante o período de 01 de agosto 2016 a 31 de julho de 2017. A prescrição de antimicrobianos obedeceu a um protocolo instituído pela Comissão de Controle das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (CCIRAS) da instituição, que corresponde a uma dose de ataque de 25mg/kg e manutenção de 15mg/kg com intervalo posológico de 12/12h até 96/96h, a depender do nível sérico do antimicrobiano.

Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, gestantes; portadores de DRC estadio 5 (classificado de acordo com a depuração de creatinina sérica estimada ou medida < 15 ml/min), transplantados renais, pacientes já admitidos com quadro de LRA instalada de qualquer etiologia; em uso de vancomicina por menos de 48 horas e que desenvolvem LRA de outra etiologia (pré-renal, pós renal ou renal de causa glomerular e vascular).

O estudo foi apresentado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local sob o parecer CAAE 65827117.4.0000.5411 e está registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob número RBR-4zrwz. Pacientes ou responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 01).

3.2. Métodos e Protocolo do estudo

A partir do momento da prescrição da vancomicina, o paciente foi incluído no estudo e acompanhado por meio da consulta ao prontuário eletrônico, obtendo-se os dados diários de evolução, sempre pelo mesmo observador, até o término do uso da vancomicina e seu desfecho hospitalar (alta ou óbito).

Foram coletados dados de identificação dos pacientes (idade, peso, comorbidades, creatinina basal, índices prognósticos e causa de admissão hospitalar), assim como dados da evolução diária (sinais vitais, diurese, uso de ventilação mecânica, uso de droga vasoativa, débito urinário, data de início da vancomicina, tempo de uso da vancomicina, vancocinemia, dose de ataque e manutenção da vancomicina, uso de diuréticos, uso de outras drogas nefrotóxicas), dos exames laboratoriais (creatinina sérica, potássio, ureia, hemograma, PCR e gasometria) e dos desfechos (presença de LRA e estadiamento, ATN-ISS^[12], e óbito).

As seguintes definições das variáveis estudadas foram estabelecidas antes do início do estudo e foram uniformemente aplicadas.

- Lesão Renal Aguda (LRA): definida segundo os critérios do KDIGO, ou seja, qualquer elevação da creatinina sérica maior ou igual a 0,3mg/dl em 48 horas ou maior que 50% em 7 dias, ou ainda redução do débito urinário para valores $<0,5\text{mL/kg/h}$ por 6 horas ^[5].

- Classificação da LRA ^[5]:

- Estadio I: Aumento da Cr sérica em até 200% do valor basal ou $\text{DU} < 0,5\text{ml/kg/h}$ por 6 a 12 horas

- Estadio II: Aumento da Cr sérica de 200 a 300% ou $\text{DU} < 0,5\text{ml/kg/h}$ por 12 a 24horas

- Estadio III: Aumento da Cr sérica maior que 300% ou aumento de 0,5mg/dl se Cr basal $>$ que 4,0 ou $\text{DU} < 0,3\text{ml/kg/h}$ por mais de 24h ou anúria por 12h ($<0,3\text{ ml/kg/hora}$)

- LRA renal: queda da função renal após desenvolvimento de patologia intrínseca do parênquima renal, definida como NTA isquêmica, tóxica ou associada à sepse ^[13]

- LRA pós-renal: queda da função renal secundária à obstrução das vias urinárias por cálculos, traumas ou coágulos ^[13]

- Sepse: é definida como uma disfunção de órgãos ameaçadora à vida, causada pela resposta desregulada à infecção. Tal disfunção pode ser identificada como uma pontuação ≥ 2 no SCORE SOFA consequente a infecção ^[2]

- Choque séptico: Hipotensão persistente necessitando de vasopressores para manutenção da PAM (pressão arterial média) $\geq 65\text{mmHg}$ e um lactato sérico $>$ que 2mmol/l apesar de adequada ressuscitação volêmica ^[2]

- Níveis tóxicos: vancocinemia acima de 20 mg/dl no momento do vale. Paciente foi considerado como tendo nível tóxico quando apresentou 02 dosagens consecutivas de vancocinemia acima de 20 mg/l em um intervalo de pelo menos 48 horas.

- Níveis terapêuticos: paciente foi considerado como tendo níveis terapêuticos quando apresentou 02 dosagens consecutivas de vancomicina no vale entre 15-20 mg/l um intervalo de pelo menos 48 horas.

- Níveis subterapêuticos: paciente foi considerado como tendo nível subterapêutico quando apresentou 02 dosagens consecutivas de vancocinemia abaixo de 15 mg/dl em um intervalo de pelo menos 48 horas.

3.3 Análise estatística

Foi realizado o cálculo do tamanho amostral. Para a população admitida em UTI, considerando-se que a prevalência do desfecho LRA seria 30% maior nos pacientes com nível tóxico de vancomicina, erro alfa de 0,05 e poder de estudo de 80%, estimou-se 30 pacientes em cada grupo, ou seja, 60 pacientes. Para a população não crítica, considerando-se que a prevalência do desfecho LRA seria 20% maior nos pacientes com nível sérico tóxico de vancomicina, erro alfa de 0,05 e poder de estudo de 80%, foram estimados 64 pacientes em cada grupo, ou seja, 128 pacientes.

A partir do protocolo de estudo, os dados foram digitados em planilha eletrônica e verificados possíveis erros de digitação, e sua análise foi feita com auxílio de programa IBM SPSS 20 ou *sigma stat* 3.5. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a unidade de internação: UTI e enfermarias, e analisados separadamente. Inicialmente foi feita uma análise descritiva dos pacientes acompanhados no período, de acordo com a unidade de internação. sendo então calculadas medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e de frequência para as variáveis categóricas. Foram então estabelecidas como variáveis dependentes a ocorrência de LRA e óbito.

Para a análise de variáveis categóricas foi utilizado o Teste do Qui-Quadrado, e para a comparação de variáveis contínuas e paramétricas, o Teste t e para as não paramétricas o teste de Mann-Whitney. Foram realizadas análises univariadas e multivariadas, através da construção de modelo de

regressão de Cox, com cálculo de *Hazard Ratio* (HR), sendo incluídas no modelo todas as variáveis que mostraram associação com o desfecho com $p \leq 0,10$ nas análises univariadas, após avaliação e eliminação de colinearidade e utilização de método de Collet. Em todos os testes realizados, foi considerado o nível de significância de 5%.

Foram construídas curvas ROC para avaliação de pontos de *cutoff* de vancocinemia como preditores do diagnóstico e prognóstico de LRA nos momentos T0-2, T2-4 e T4-6 dias, para os pacientes em UTIs e nos momentos T0-2, T2-4, T4-6, T6-T8 dias para os pacientes em enfermarias, determinados pela melhor sensibilidade e especificidade. Áreas sob a curva entre 0,7 e 0,79 foram consideradas com desempenho satisfatório e entre 0,8 e 0,89, com desempenho ótimo.

Por fim, foram construídas as curvas de tempo livre para LRA e óbito de acordo com níveis de vancomicina estabelecidos pelos valores de *cutoff* obtidos através da curva ROC, utilizando-se modelo de Kaplan Meier e comparação utilizando-se *logrank*. A variável vancocinemia foi ajustada para todas as outras que se associaram com os desfechos LRA e óbito por meio do modelo de Cox.

4. Resultados

Foram analisados 407 pacientes no período de um ano, sendo 182 pacientes críticos dos quais 63 foram incluídos no estudo, e 225 pacientes não-críticos dos quais 135 foram incluídos, conforme mostrado na figura 1.



Figura 1. Seleção de pacientes

4.1. Pacientes críticos

Foram avaliados 63 pacientes, com idade de $54,67 \pm 18,7$ anos, predomínio do sexo masculino (66,7%), IMC $26,1 \pm 6,8$ e tempo médio de uso de vancomicina $11,4 \pm 7,33$ dias. A grande maioria dos pacientes (92%) teve realizada a dosagem sérica de vancomicina, sendo que 53,96% estavam em nível considerado tóxico (maior que 20mg/dL), com média de $25,5 \pm 11,90$ mg/L. A prevalência de LRA foi de 44,4%, sendo o estadio KDIGO 3 o mais frequente (46,4%) e 46% evoluíram a óbito.

Os pacientes foram alocados em dois grupos de acordo com a presença ou não de LRA e quanto ao desfecho (não óbito x óbito).

Ao analisar a população quanto à presença ou não de LRA, os pacientes que desenvolveram LRA apresentaram, comparativamente àqueles

sem LRA, menor TFG pelo CKD-EPI [$98,4 \pm 29,3$ x $117,3 \pm 26,1$ $p=0,009$], maior uso de diurético [$15(53,5)$ x $9(25,7)$ $p=0,04$], de droga vasoativa [$20(71,4)$ x $15(42,8)$ $p=0,04$], maior porcentagem de nível sérico tóxico [$22(78,5)$ x $15(42,8)$ $p=0,009$], e maior vancocinemia entre 48 horas e 96 horas [$22,1(9,1-29,6)$ x $9,1(6,03-13,4)$ $p=0,002$].

Os grupos com e sem LRA foram semelhantes quanto à idade, peso, diurese, PCR, pressão arterial média, dias de internação, comorbidades (hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença renal crônica, doenças cardiovasculares), ventilação mecânica, uso de contraste, uso de outras drogas nefrotóxicas, diagnóstico de internação, tempo de uso da vancomicina, dose de ataque, primeira dose de manutenção da vancomicina, e número de ajustes, conforme mostram as tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes em uso de vancomicina internados em UTI quanto à presença ou não de LRA

VARIÁVEIS	GERAL	COM LRA	SEM LRA	valor p
	(N=63)	(N=28)	(N=35)	
Idade (anos)*	54,6±18,7	58,1±17,2	51,9±19,7	0,19
Sexo Masculino	42(66,7)	19 (67,8)	23 (65,7)	0,89
Peso (kg)*	72,6 ±18,6	71,4±17,05	73,5±19,9	0,66
TFG - CKD-EPI (mL/min)*	108,9±28,9	98,4±29,3	117,3±26,1	0,009
Débito urinário (mL/kg/h)*	1,1±0,5	1,08±0,5	1,1±0,5	0,50
PCR (mg/dL)*	16,4±9,8	16,2(11,7-25,8)	12,94(6,4-23,6)	0,13
Pressão arterial média*	105,9±11,9	78,7±8,7	80,8±9,3	0,37
Dias de Internação*	36,1±21,1	33,5±20,5	30±20,2	0,71
Hipertensão arterial (%)	32 (50,8)	14(40)	18 (51,4)	0,88
Diabetes Mellitus (%)	18 (28,6)	8(28,5)	10(28,5)	0,77
Doença renal crônica (%)	3 (4,8)	2(7,1)	1(2,8)	0,58
Doença cardiovascular (%)	7 (11,1)	4(14,2)	3(8,5)	0,69
Ventilação Mecânica (%)	51(81)	25 (89,2)	26(74,2)	0,24
Droga Vasoativa (%)	35 (55,6)	20 (71,4)	15 (42,8)	0,04
Contraste (%)	7(11,1)	3 (10,7)	4 (11,4)	1,00
Diurético (%)	24 (38,1)	15(53,5)	9(25,7)	0,04
Outras drogas nefrotóxicas (%)	5(7,9)	3 (10,7)	2(5,7)	0,65
<u>Diagnóstico de internação (%)</u>				
<i>Infecção</i>	22(34,9)	12 (42,8)	10 (28,5)	0,36
<i>Cardiovascular</i>	4(6,3)	3(10,7)	1(2,8)	0,31
<i>Pós operatório</i>	22(34,9)	7 (25)	15(42,8)	0,22
<i>Outros</i>	15(23,8)	6(21,429)	9 (25,7)	0,92
Óbito (%)	29 (46)	15(53,5)	14(40)	0,34

SETI: Unidades do Serviço de Terapia Intensiva KDIGO: Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury
 LRA: Lesão Renal Aguda PCR: proteína C reativa TFG: taxa de filtração glomerular estimada pelo CKD-EPI *Média e Desvio Padrão

Tabela 2. Características relacionadas à vancomicina quanto à presença ou não de LRA em pacientes admitidos em UTI e em uso de vancomicina

VARIÁVEIS	GERAL	COM LRA	SEM LRA	valor p
	(N=63)	(N=28)	(N=35)	
Tempo de uso da vancomicina (dias)*	11,4±7,3	10(7,5-15)	9(6-13,7)	0,25
Dose de ataque (mg/kg)*	24,8±5	24,42±5,15	25,13±4,93	0,58
Dose de vancomicina (1ª) (mg/kg)*	15,3 ±3,5	15,2(13,3-18,3)	15,7(14,6-19,2)	0,21
Número de ajustes*	1,8±1,8	1(0,5-3)	2(0-3)	0,88
Nível sérico tóxico (%)	34(54)	22 (78,5)	15 (42,8)	0,009
Nível subterapêutico (%)	32(50,7)	12 (42,8)	30(85,7)	<0,001
Vancocinemia T0-T2 (mg/L)*	16,08±8,3	17,4±11,7	14,7±5,5	0,73
Vancocinemia T2-T4 (mg/L)**	19,1(7,1-26,6)	22,1(9,1-29,6)	9,1(6,03-13,4)	0,002
Vancocinemia T4-T6 (mg/L)*	17,1±8,9	20,4±11,04	14,02±5,08	0,051
Vancocinemia T6-T8 (mg/L)**	18,4±10,2	18,4(11,9-29,6)	15,2(9,5-17,1)	0,24
Vancocinemia T8-T10 (mg/L)*	17,8±6,3	17,2(12,6-19)	17,4(12,9-25,5)	0,77

*Média e Desvio Padrão ** mediana e quartis

À análise de regressão de Cox, pode-se observar que o parâmetro vancocinemia entre 48 e 96 horas (T2-4) (HR= 1,09, p = 0,03) foi o único identificado como fator de risco para LRA, conforme indicado na tabela 3. Já as demais variáveis não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos. A figura 2 apresenta o *box plot* de vancocinemias no momento T2-4 dias comparativas entre os pacientes que apresentaram ou não LRA.

Tabela 3. Regressão de Cox das variáveis associada à presença de LRA nos pacientes em uso de vancomicina internados em UTI

VARIÁVEIS	HR	Intervalo de confiança	valor p
TFG estimada (mL/min)	1,001	0,98-1,02	0,88
Droga vasoativa	0,62	0,21-1,82	0,38
Vancocinemia T2-T4 (mg/L)	1,09	1,03-1,16	0,03
Diurético	0,79	0,26-2,39	0,67

TFG: taxa de filtração glomerular (CKD-EPI)

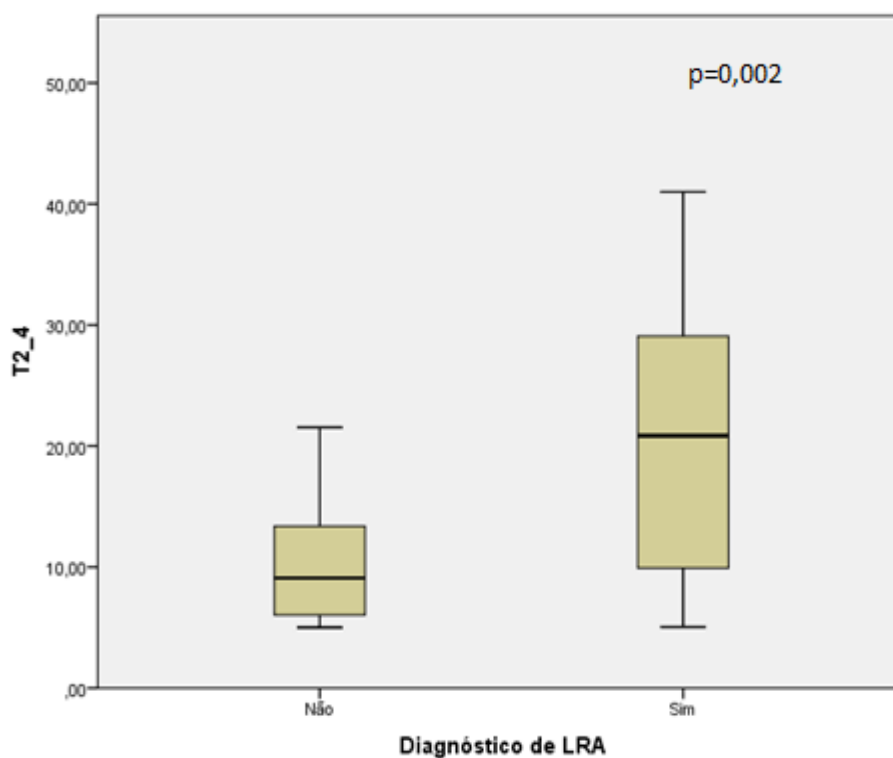


Figura 2. Box plot de vancocinemias no momento T2-4 (de 48 a 96 horas) comparativas entre os grupos, que apresentou e não apresentou LRA, nos pacientes em uso de vancomicina internados em UTI

A análise da curva ROC mostrou que um valor de vancocinemia acima de 26,35 nos primeiros seis dias da terapia é preditor de LRA com sensibilidade de 83,3%, especificidade de 83,3% e área sob a curva de 0,896 (IC 95% 0,769-1,0). Além disso, entre o 2º e o 4º dia, um valor de vancocinemia acima de 17,53 é preditor de LRA com sensibilidade de 79,7%, especificidade de 83,3%, área sob a curva de 0,806 (IC 95% 0,624-0,987, $p=0,011$) e antecede o diagnóstico de LRA em pelo menos 2 dias (LRA ocorreu, em média, no 6º dia de uso da vancomicina). Já uma vancocinemia de 15,83 entre o 4º e 6º dia de uso de vancomicina apresenta sensibilidade de 83,3% e especificidade de 75%, com área sob a curva de 0,812 (IC 95% 0,623-1,00, $p=0,009$) para predizer o aparecimento de LRA, conforme mostrado na figura 3 e tabela 4.

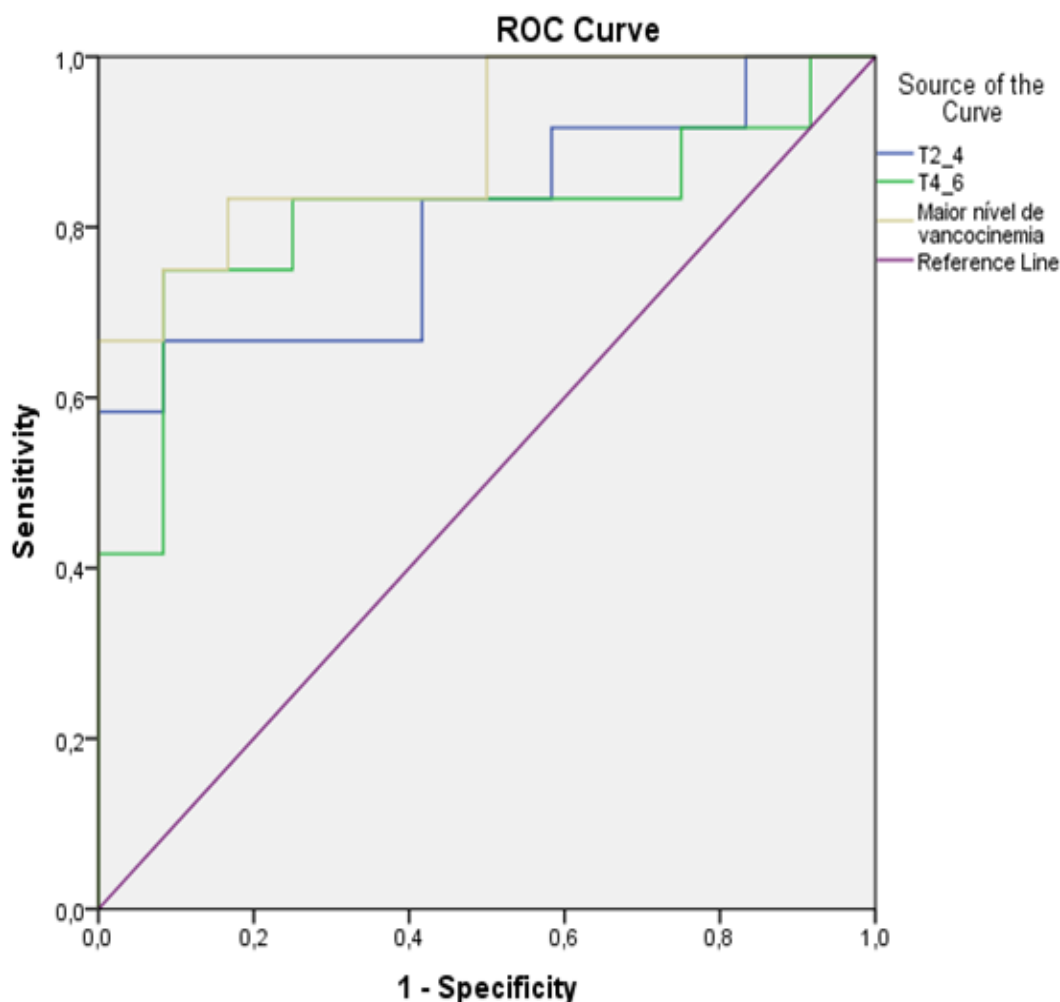


Figura 3. Curva ROC para o desfecho LRA na população de pacientes sépticos em uso de vancomicina internados em UTI

Tabela 4: Sensibilidade, especificidade, área sob a curva e valores de *cutoff* de vancocinemia em diferentes momentos para diagnóstico de LRA em pacientes sépticos em UTI.

Vancocinemia (mg/L)	ASC	Valor p	Cutoff	S	E	IC
<i>0-2dias</i>	0,556	0,827	22,58	0,651	0,671	0,032-1,00
2-4dias	0,806	0,011	17,53	0,797	0,833	0,624-0,987
4-6dias	0,812	0,009	15,83	0,833	0,750	0,623-0,991
Maior valor	0,896	0,006	26,35	0,833	0,833	0,769-0,977

ASC: área sob a curva; S; sensibilidade; E: especificidade; IC: intervalo de confiança

Ao se construir a curva de tempo livre para LRA, baseada nos valores de *cutoff* obtidos pela curva ROC no momento 2 a 4 dias, observou-se que no grupo com vancocinemia > 20 mg/L o tempo livre para o desenvolvimento de LRA foi menor quando comparado com o grupo que teve vancocinemia entre 17,5 e 20mg/L, que também apresentou tempo livre menor em relação ao grupo com nível sérico < 17,5 mg/L, *log rank* <0,001, como mostrado na figura 4.

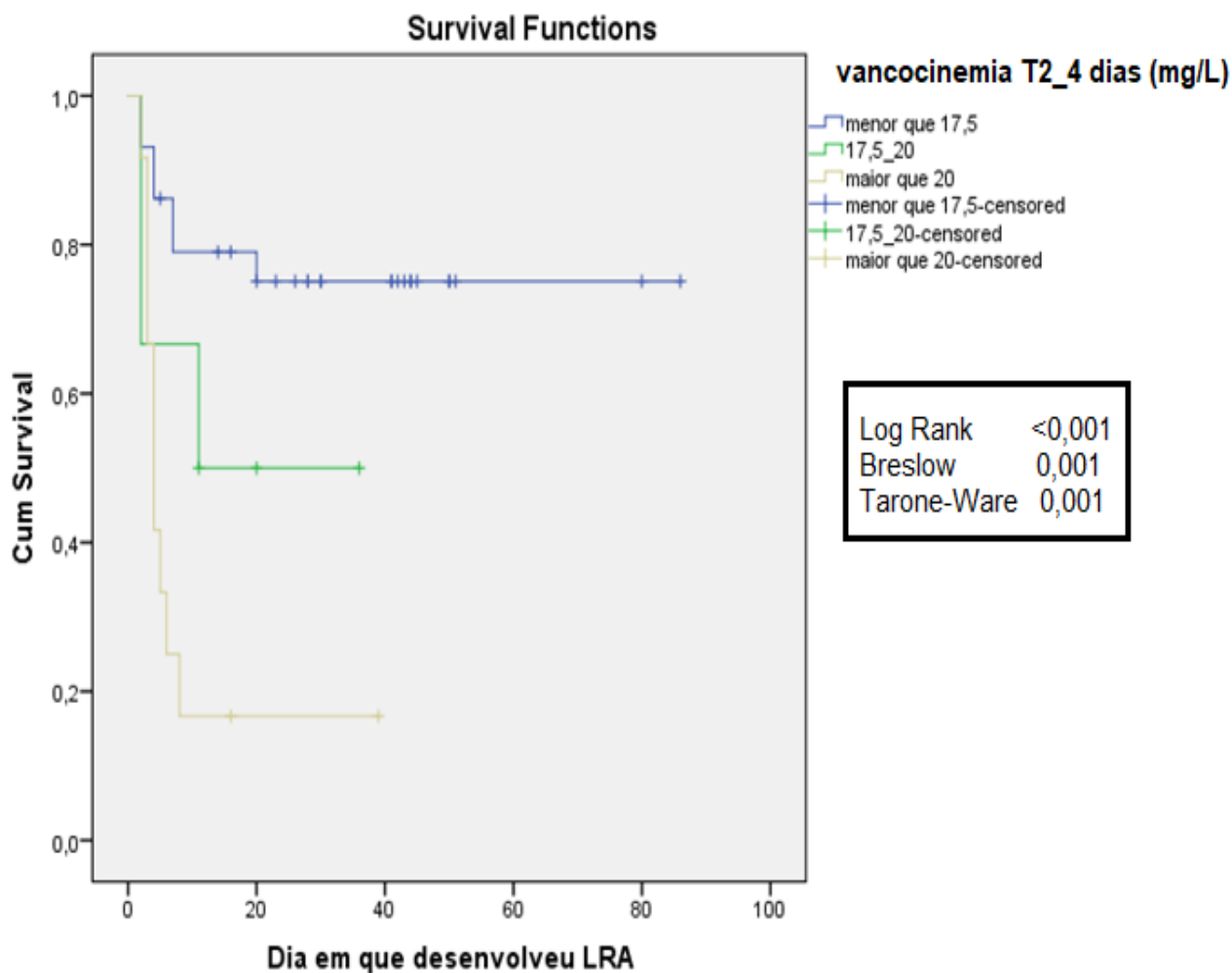


Figura 4. Tempo livre para lesão renal aguda de acordo com valores de vancocinemia entre T2-4 dias de uso de vancomicina em pacientes sépticos em UTI.

Dos 63 pacientes incluídos, 46,03% apresentaram o desfecho óbito. Comparativamente, os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram idade mais elevada [$64,5 \pm 17,04$ x $46,2 \pm 15,9$, $p=0,02$], maior valor de creatinina basal [$0,79 \pm 0,51$ x $0,5 \pm 0,18$, $p=0,02$], maior PCR [$20,6 \pm 10,8$ x $12,8 \pm 7,3$, $p=0,002$], uso de diurético [$16(55,2)$ x $8(23,5)$, $p=0,02$] e maior frequência de foco infeccioso urinário associado à infecção de corrente sanguínea ($13,79$ x 0% $p=0,04$), conforme mostram as tabelas 5 e 6. O grupo de pacientes sobreviventes apresentou maior CKD-EPI ($119,9 \pm 21,3$ x $96,08 \pm 31,7$ $p=0,001$), maior tempo de internação ($41,09 \pm 17,6$ x $30,2 \pm 23,6$ $p=0,04$), e maior número de ajustes posológicos ($2,50$ x $1,07$, $p=0,002$).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade, sexo, peso, diurese, pressão arterial média, comorbidades (hipertensão arterial, diabetes Mellitus, doença renal crônica, doença cardiovascular), ventilação mecânica, uso de droga vasoativa, contraste, uso de outras drogas nefrotóxicas, diagnóstico de internação, presença de lesão renal aguda, dose de ataque, dose da primeira dose de manutenção da vancomicina, nível sérico tóxico, nível subterapêutico e níveis vancocinemia, conforme mostram as tabelas 5 e 6.

Tabela 5. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes em uso de vancomicina internados em UTI quanto ao seu desfecho

VARIÁVEIS	GERAL (N=63)	ÓBITO (N=29)	NÃO ÓBITO (N=34)	valor P
Idade (anos)*	54,6±18,7	64,5 ± 17,04	46,2 ± 15,9	0,0001
Sexo Masculino (%)	42(66,7)	19(65,5)	23(67,6)	1
Peso (kg)*	72,6 ±18,6	69,1 ± 15,5	75,5 ± 20,6	0,17
TFG - CKD-EPI (mL/min)*	108,9± 28,9	96,08±31,7	119,9± 21,3	0,001
Diurese ml/kg/h*	1,1 ±0,5	1,04 ± 0,5	1,2 ± 0,5	0,17
PCR (mg/dL)*	16,4 ±9,8	20,6 ±10,8	12,8± 7,3	0,002
Pressão arterial media (mmHg)*	105,9±11,9	103,6 ±12,3	107,8± 11,4	0,16
Dias de Internação*	36,1 ±21,1	30,28 ±23,6	41,09 ± 17,6	0,04
Hipertensão arterial (%)	32 (50,8)	17(58,6)	15 (44,1)	0,37
Diabetes Mellitus (%)	18 (28,6)	9(31)	9(26,5)	0,90
Doença renal crônica (%)	3 (4,8)	3(10,3)	0(0)	0,18
Doença cardiovascular (%)	7 (11,1)	4(13,8)	3(8,8)	0,82
Ventilação Mecânica (%)	51(81)	24(82,8)	27(79,4)	0,98
Droga Vaso Ativa (%)	35(55,6)	17(58,6)	18(52,9)	0,84
Contraste (%)	7(11,1)	4(13,8)	3(8,8)	0,82
Diurético (%)	24(38,1)	16(55,2)	8(23,5)	0,02
Outras drogas nefrotóxicas (%)	5(7,9)	1(3,4)	4(11,8)	0,45
<u>Diagnóstico de internação:</u>				
Infecção (%)	22(34,9)	13 (44,8)	9(26,4)	0,21
Cardiovascular (%)	4(6,3)	3(10,3)	1(2,9)	0,32
Outros (%)	15(23,8)	5(17,2)	10(29,4)	0,40
<u>Foco da Infecção (%)</u>				
Urinário+corrente sanguínea	4 (13,793)	4(13,793)	0(0)	0,04
Pulmonar	32 (50,8)	12(41,379)	21(61,765)	0,17
LRA (%)	28 (44,4)	15(51,7)	13(38,12)	0,34
<u>KDIGO (%)</u>				
1	5(17,8)	3(20)	2(15)	0,99
2	10 (35,7)	6(40)	4(30)	0,76
3	13 (46,4)	6(40)	7(53)	0,72

SETI: Unidades do Serviço de Terapia Intensiva KDIGO: Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury
 LRA: Lesão Renal Aguda PCR: proteína C reativa TFG: taxa de filtração glomerular estimada pelo CKD-EPI *Média e Desvio Padrão

Tabela 6. Características relacionadas à vancomicina nos pacientes internados em UTI quanto ao seu desfecho

VARIÁVEIS	GERAL (N=63)	ÓBITO (N=29)	NÃO ÓBITO (N=34)	Valor p
Tempo de uso da vancomicina (dias)*	11,4 ±7,3	9,4 ± 5,9	13,1± 8,05	0,04
Dose de ataque mg/kg*	24,8±5	24,9± 4,4	24,7 ± 5,5	0,33
Dose de vancomicina (1ª) mg/kg*	15,3 ±3,5	14,8 ± 2,6	18,1 ± 4,1	0,90
Número de ajustes*	1,84 ±1,8	1,07 (1,2)	2,50(2,07)	0,002
Nível sérico tóxico (%)	34(54)	16(55,2)	18(52,9)	1,00
Nível subterapeutico(%)	39(61,9)	14 (48,3)	25(73,5)	0,07
Vancocinemia T0-T2 (mg/l)*	16,08±8,3	17,91 ± 11,02	14,2 ± 6,5	0,65
Vancocinemia T2-T4 (mg/l)*	17,6±9,5	20,0±9,76	11,3 ± 7,81	0,02
Vancocinemia T4-T6 (mg/l)*	17,1 ±8,9	20 ± 9,07	14,08 ± 8,05	0,07
Vancocinemia T6-T8(mg/l)*	18,4±10,2	23,1± 9,1	16,2± 10,1	0,09
Vancocinemia T8-T10 (mg/l)*	17,8 ±6,3	21,4 ± 5,8	16,9 ± 6,2	0,16

*Média e Desvio Padrão

Ao serem analisados os dois grupos por meio da regressão de Cox, observou-se que as variáveis idade (HR= 1,13, p= 0,018), taxa de filtração glomerular estimada pelo CKD-EPI (HR 1,23, p=0,015), níveis de vancocinemia entre T2 e T4 dias (HR=1,60, p=0,021) e valor médio de PCR (HR 1,26, p=0,011) foram identificadas como fatores de risco para óbito, como mostra a tabela 7. A figura 5 apresenta o *box plot* de vancocinemias no momento T2-4 comparativas entre os sobreviventes e não-sobreviventes.

Tabela 7. Regressão de Cox das variáveis associada ao óbito nos pacientes em uso de vancomicina internados em UTI

VARIÁVEIS	HR	Intervalo de confiança	valor P
Idade (anos)	1,13	1,02-1,26	0,018
TFG estimada (mL/min)	1,23	1,04-1,45	0,015
Número de ajustes	3,21	0,94-10,9	0,06
Droga vasoativa	30,68	0,37-2502,8	0,127
Vancocinemia T2-T4 (mg/L)	1,60	1,07-2,4	0,021
Diurético	0,153	0,005-4,25	0,26
PCR media (mg/dL)	1,26	1,05-1,51	0,011

PCR: proteína C reativa; TFG: taxa de filtração glomerular (CKD-EPI)

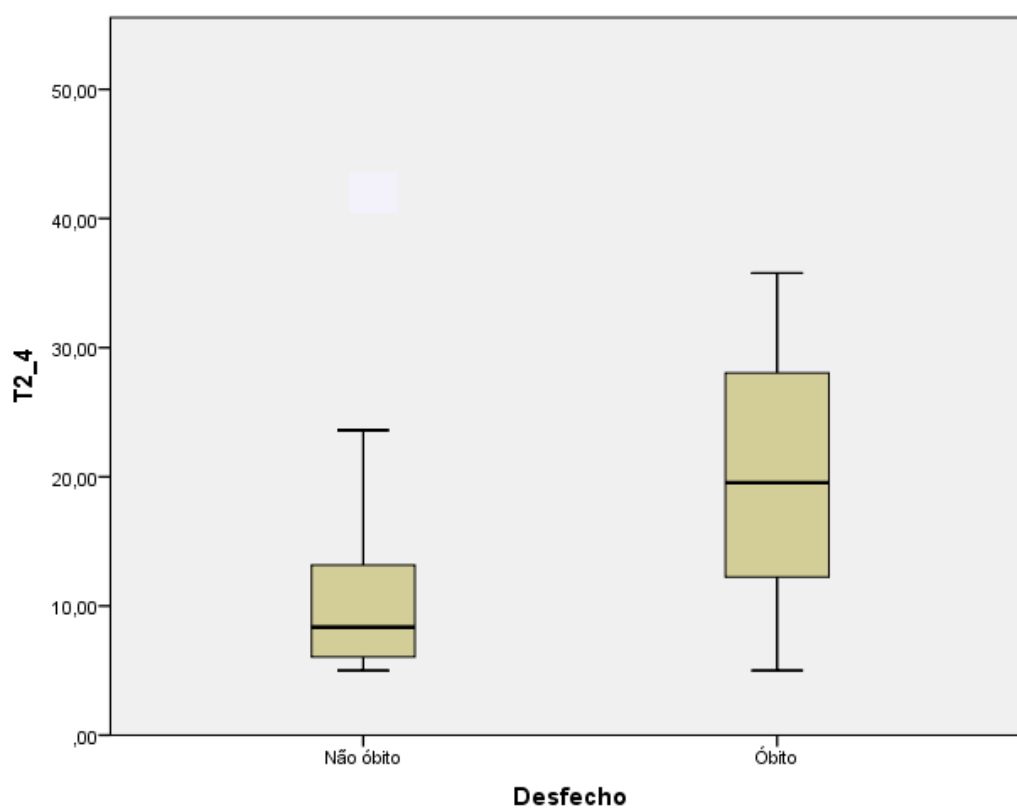


Figura 5. Box plot de vancocinemias no T2-4 (de 48 a 96 horas) comparativas entre pacientes internados em UTI sobreviventes e não sobreviventes ($p = 0,002$)

Ao se construir a curva de tempo livre para óbito, baseada nos valores de *cutoff* obtidos pela curva ROC no momento 2 a 4 dias, observou-se que no grupo com vancocinemia > 20 mg/L o tempo livre para o desenvolvimento de LRA foi menor quando comparado com o grupo que teve vancocinemia entre 17,5 e 20mg/L, que também apresentou tempo livre menor em relação ao grupo com nível sérico < 17,5 mg/L, *log rank* 0,018, como mostrado na figura 6.

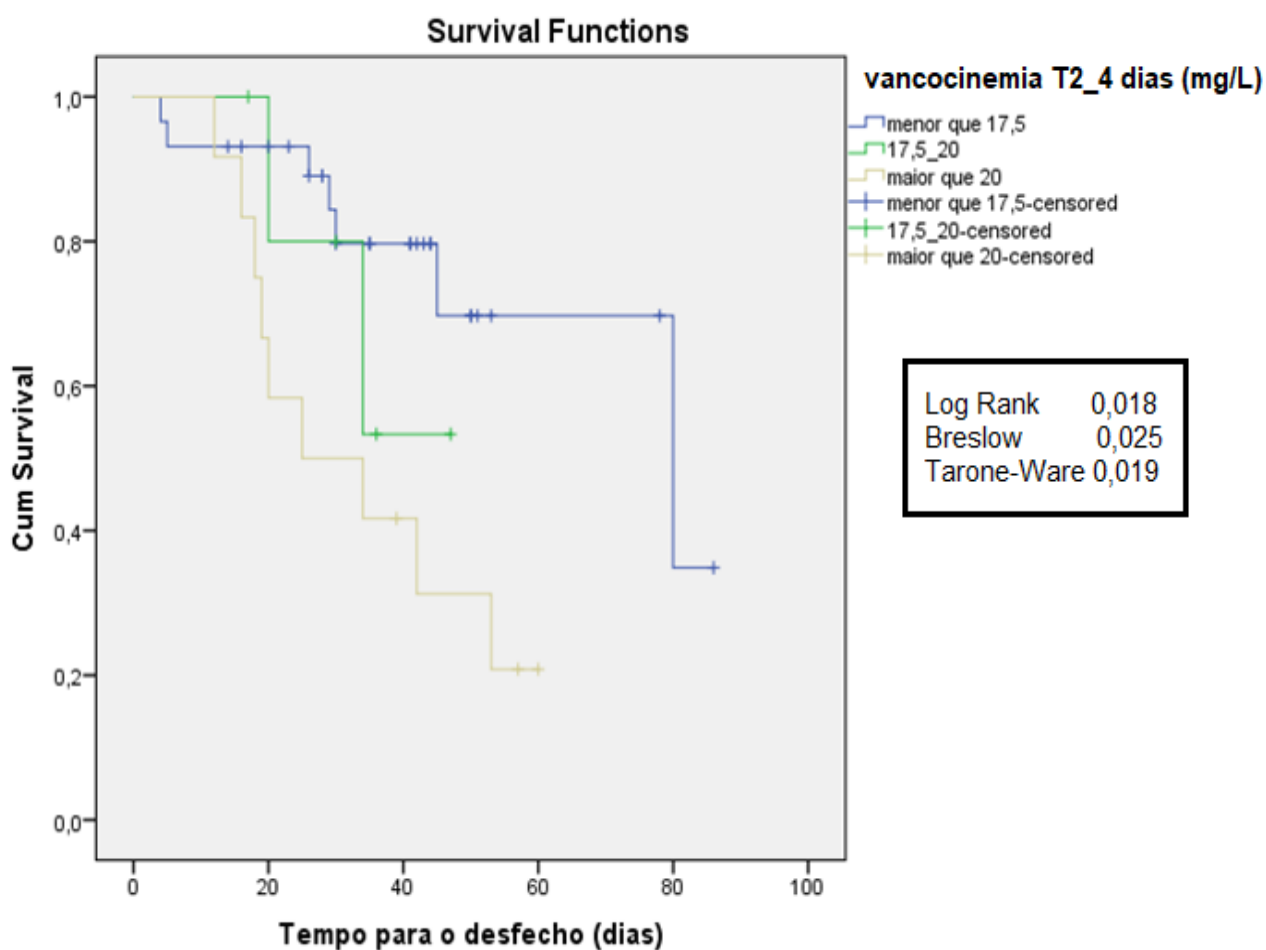


Figura 6. Tempo livre para o desfecho óbito de acordo com valores de vancocinemia entre T2-4 dias de uso de vancomicina em pacientes sépticos em UTI.

Após identificação das variáveis relacionadas ao óbito, foi realizada categorização dos níveis séricos da vancocinemia no período do 2º ao 4º dia de uso avaliando, através do modelo de regressão de Cox, o tempo livre para o desfecho com ajuste da variável vancocinemia para as variáveis que também mostraram significância

estatística (idade, PCR e TFG), sendo encontrado como único preditor para o óbito a idade (HR 1,06, $p=0,012$), conforme a tabela 8 e figura 7.

Tabela 8. Regressão de Cox categorizando a variável de avaliação T2-4dias e ajustando para as variáveis idade, TFG e PCR nos pacientes em uso de vancomicina internados em UTI

VARIÁVEIS	HR	Intervalo de confiança	valor P
Vancocinemia T2-4dias < 17,5mg/L	*	*	0,45
Vancocinemia T2-4dias entre 17,5 - 20mg/L	0,43	0,11-1,69	0,22
Vancocinemia T2-4dias >20mg/L	0,47	0,87-2,58	0,39
TFG (mL/min)	1,02	0,99-1,04	0,11
Idade (anos)	1,068	1,01-1,12	0,012
PCR media (mg/dL)	1,05	0,99-1,11	0,97

PCR: proteína C reativa; TFG: taxa de filtração glomerular *valores indisponíveis

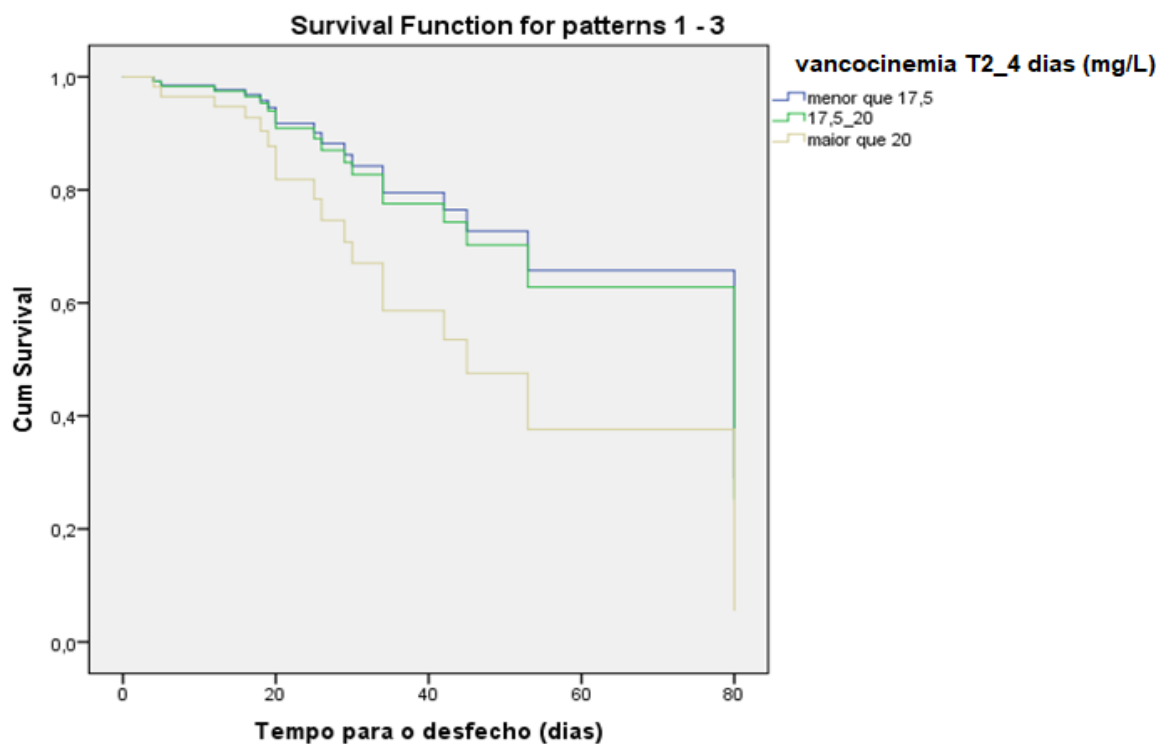


Figura 7. Tempo livre para o desfecho óbito de acordo com valores de vancocinemia entre T2-4 dias de uso de vancomicina em pacientes sépticos em UTI, ajustado pelas variáveis idade, PCR média e TFG através de modelo de Cox

4.2. Pacientes não críticos

Dos 135 pacientes não críticos incluídos, 94,1% tiveram pelo menos uma dosagem de vancocinemia realizada durante o uso do antimicrobiano. Destes, 75,6% receberam ajustes de dose e 59,3% apresentaram nível sérico tóxico de vancomicina. A média dos maiores valores de vancocinemia foi de $22,07 \pm 14,77$ mg/L. Dos 135 pacientes, 27,4% apresentaram LRA, sendo o estadió KDIGO 1 o mais frequente (54,05%) e 20,7% evoluíram a óbito.

Ao analisar a população quanto à presença ou não de LRA, os pacientes que desenvolveram LRA apresentaram, comparativamente àqueles sem LRA, maior mortalidade (37,84% x 14,28%, $p=0,006$), maior necessidade de VM ($27,03$ x 2,04%, $p<0,001$) e de DVA (18,9 x 4,0%, $p=0,014$), maior uso de diurético (45,9 x 16,3%, $p=0,001$), maior tempo de internação ($29,9 \pm 17,8$ x $24,2 \pm 15,3$ dias, $p=0,05$), maior média de número de ajustes de dose realizados ($2,3 \pm 1,7$ x $1,6 \pm 1,5$, $p=0,021$), maior ocorrência de nível sérico tóxico (86,4 x 48,9%, $p<0,001$), maior dose de ataque absoluta ($1651,3 \pm 320,4$ x $1513,01 \pm 414,1$ mg, $p=0,031$), maior média dos valores de vancocinemia ($32,6 \pm 17,3$ x $20,8 \pm 12,3$ mg/L, $p<0,001$), maiores valores de vancocinemia após 96 a 144 h de uso ($21,5 \pm 7,3$ x $16,5 \pm 7,7$ mg/L, $p=0,014$), e maior peso ($72,3 \pm 16,8$ kg x $65,6 \pm 15,8$ kg, $p=0,036$), conforme exposto nas tabelas 9 e 10.

Os grupos com e sem LRA foram semelhantes quanto a idade, IMC, prevalência de sexo masculino, creatinina basal, prevalência de comorbidades (HAS, DM, DRC, DCV, DAOP), uso de contraste, uso de outras drogas nefrotóxicas, prevalência de foco de infecção cutâneo, tempo de uso de vancomicina, dose de ataque (mg/kg), ajuste de dose, nível subterapêutico e número de vancocinemias colhidas, conforme mostrado nas tabelas 9 e 10.

Tabela 9. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes em uso de vancomicina internados em enfermarias clínica e cirúrgica quanto à presença ou não de LRA

VARIÁVEIS	Geral (N=135)	COM LRA (N=37)	SEM LRA (N=98)	valor p
Idade (anos)*	60±17,3	56,03±17,5	56,1±17,3	0,836
Peso (kg)*	65±16,4	72,3±16,8	65,6±15,8	0,036
IMC*	24,21±5,02	26,1±5,4	24,1±4,7	0,15
Sexo masculino (%)	93 (68,9)	28 (75,6)	65 (66,3)	0,402
Creatinina Basal (mg/dL)*	0,6±0,22	0,6±0,29	0,6±0,19	0,827
TFG (CKD-EPI) mL/min*	106±25,7	106,6±28,4	108,5±24,7	0,811
Hipertensão arterial (%)	62 (45,9)	15 (40,5)	47 (47,9)	0,563
Diabetes Mellitus (%)	44 (32,6)	13 (35,13)	31 (31,63)	0,856
DRC (%)	4 (3)	1 (2,7)	3 (3,06)	1
DCV (%)	14 (10,4)	4 (10,81)	10 (10,2)	1
DAOP (%)	8 (5,9)	2 (5,4)	6 (6,12)	1
Ventilação Mecânica (%)	12 (8,9)	10 (27,03)	2 (2,04)	<0,001
Droga vaso ativa (%)	11 (8,1)	7 (18,9)	4 (4,08)	0,014
Contraste (%)	21 (15,6)	6 (16,2)	15 (15,3)	1
Diurético (%)	33 (24,4)	17 (45,9)	16 (16,3)	0,001
Outras drogas nefrotóxicas (%)	18 (13,3)	8 (21,62)	10 (10,2)	0,145
<u>Categoria de internação:</u>				0,36
<i>Cirúrgica (%)</i>	70 (51,9)	19 (51,3)	51 (52,04)	
<i>Clínica (%)</i>	65 (48,1)	32 (49,5)	33 (50,8)	
<u>Diagnóstico de internação:</u>				
<i>Infecção (%)</i>	76 (53,6)	15 (40,5)	61 (62,2)	0,038
<i>Cardiovascular (%)</i>	5 (3,7)	3 (8,1)	2 (2,04)	0,248
<i>Pós operatório (%)</i>	28 (20,7)	8 (21,62)	20 (20,4)	1
<i>Outros (%)</i>	26 (19,3)	11 (29,73)	15 (15,3)	-
<u>Foco da infecção:</u>				
<i>Cutâneo (%)</i>	53 (39,3)	14 (37,8)	39 (39,7)	0,992
<i>Urina (%)</i>	5 (3,7)	-	5 (5,1)	0,374
<i>ICS (%)</i>	4 (3)	-	4 (4,08)	0,497
<i>Pulmão (%)</i>	27 (20)	9 (24,3)	18 (18,3)	0,596
<i>SNC (%)</i>	21 (15,6)	6 (16,2)	15 (15,3)	1
<i>Indeterminado (%)</i>	25 (18,4)	6 (16,2)	19 (19,3)	0,92
Tempo de internação (dias)*	22±16,2	29,9±17,8	24,27±15,3	0,053
Óbito (%)	28 (20,7)	14 (37,8)	14 (14,2)	0,006

*Média e Desvio Padrão TFG: taxa de filtração glomerular estimada pelo CKD-EPI DRC: doença renal crônica DCV: doença cardiovascular IMC: índice de massa corpórea DAOP: doença arterial obstrutiva periférica ICS: infecção de corrente sanguínea SNC: Sistema nervoso central

Tabela 10. Características relacionadas ao uso de vancomicina em pacientes internados em enfermarias clínica e cirúrgica quanto à presença ou não de LRA

VARIÁVEIS	Geral	COM LRA	SEM LRA	valor p
	(N=135)	(N=37)	(N=98)	
Tempo de uso da vancomicina (dias)*	11±7,4	13,14±7,7	12,3±7,3	0,478
Dose de ataque absoluta (mg)*	1500±394,4	1651,3±320,4	1513,01±414,1	0,031
Dose de ataque (mg/kg)*	24,3±6,2	23,9±5,5	23,3±6,6	0,27
Média dose de manutenção (mg/kg)*	16,9±5,6	18,6±5,5	16,2±5,6	0,047
Ajuste de dose (%)	102 (75,6)	32 (86,4)	70 (71,4)	0,112
Número de ajustes de dose*	2±1,6	2,38±1,7	1,6±1,58	0,021
Nível sérico tóxico (%)	80 (59,3)	32 (86,4)	48 (48,9)	<0,001
Nível subterapêutico (%)	75 (55,6)	17 (45,9)	58 (59,1)	0,235
Maior valor de Vancocinemia (mg/L)*	22,07±14,7	32,6±17,3	20,8±12,3	<0,001
T0-T2*	13,14±6,9	18,60±8,1	10,85±5,2	0,09
T2-T4*	11,6±11,9	16,1±15,2	11,3±10,18	0,138
T4-T6*	17,93±7,94	21,52±7,38	16,50±7,77	0,014
T6-T8*	21,33±10,97	28,83±11,18	17,95±7,14	0,008
T8-T10*	18,65±9,93	23,095±12,87	17,52±8,22	0,192
Número de vancocinemias colhidas*	4±3,034	4,46±3,07	3,77±3,015	0,171

*Média e Desvio Padrão

À análise de regressão de Cox, pode-se observar que o parâmetro vancocinemia entre 96 e 144 horas (T4-6) (HR= 1,06, p = 0,038) foi identificado como único fator de risco para LRA, conforme indicado na tabela 11. Já as demais variáveis não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos.

Tabela 11. Regressão de Cox das variáveis associada à presença de LRA nos pacientes em uso de vancomicina internados em enfermarias clínica e cirúrgica

VARIÁVEIS	HR	Intervalo de confiança	valor p
Número de ajustes	1,17	0,91-1,5	0,21
Droga vasoativa	4803,4	0,0-6,1E+126	0,95
Ventilação mecânica	0,00	0,0-8,3E+118	0,95
Dose de ataque (mg)	1,001	1,000-1,002	0,87
Vancocinemia T4-T6 (mg/L)	1,06	1,003-1,128	0,038

A análise da curva ROC, apresentada na figura 8, mostrou que um valor de vancocinemia acima de 25,21 a qualquer momento da terapia (primeiros 10 dias) é preditor de LRA com sensibilidade de 75%, especificidade de 69% e área sob a curva de 0,724 (IC 95% 0,53-0,91), conforme mostrado na tabela 12. O valor de vancocinemia acima de 21,5 mg/L entre o 4º e 6º dia mostrou-se bom preditor de LRA, com ASC de 0,8, sensibilidade de 81,1%, especificidade de 73,7% e área sob a curva de 0,85 (IC 95% 0,755-0,94) e antecedeu o diagnóstico de LRA em pelo menos 3 dias (LRA ocorreu, em média, no 9º dia de uso da vancomicina).

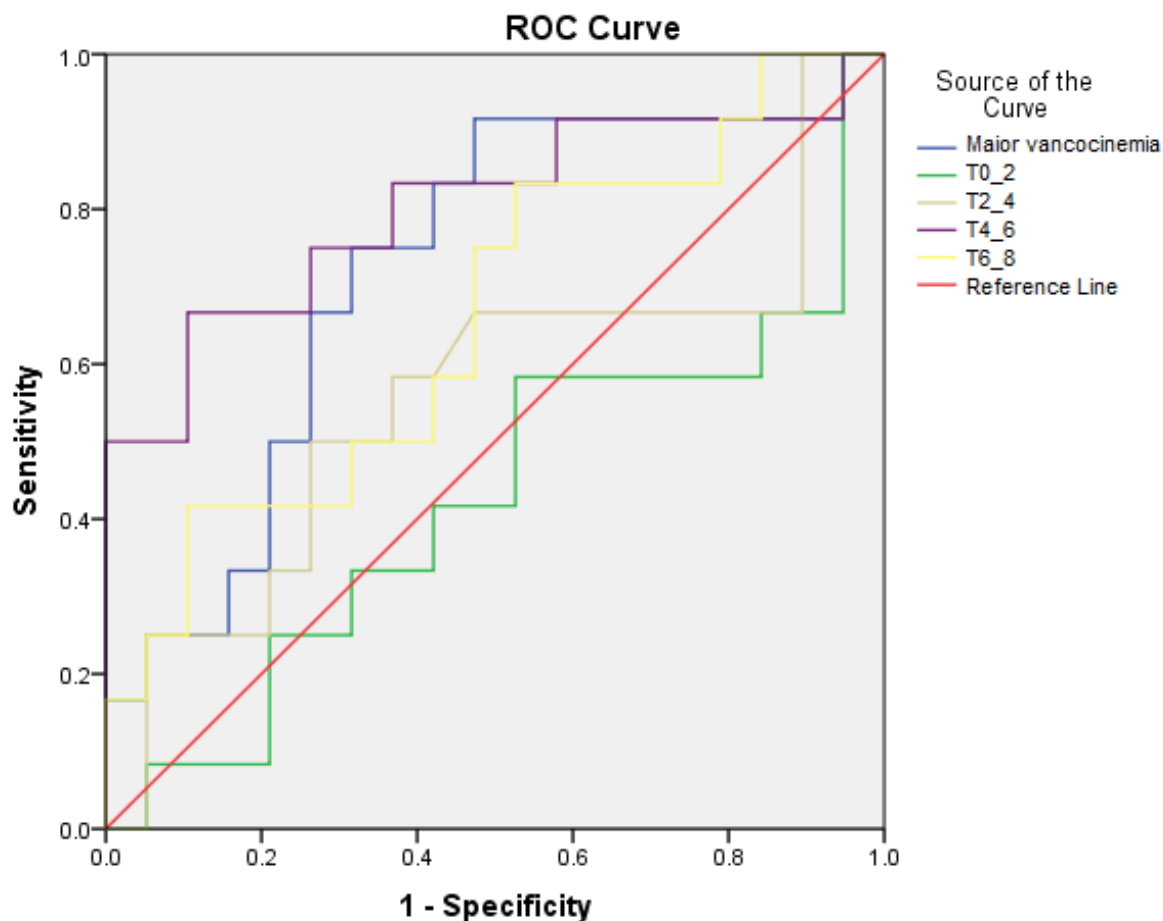


Figura 8. Curva ROC para o desfecho LRA na população de pacientes em uso de vancomicina internados em enfermarias clínica e cirúrgica

Tabela 12: Sensibilidade, especificidade, área sob a curva e valores de *cutoff* de vancocinemia em diferentes momentos para diagnóstico de LRA em pacientes sépticos internados em enfermarias clínica e cirúrgica

Vancocinemia (mg/L)	ASC	Valor p	Cutoff	S	E	IC
<i>0-2dias</i>	0,425	0,491	13,55	0,583	0,474	0,207-0,644
2-4dias	0,559	0,584	18,85	0,667	0,526	0,334-0,784
4-6dias	0,803	0,005	21,53	0,81	0,737	0,625-0,98
Maior valor	0,724	0,039	25,21	0,75	0,684	0,535-0,912

ASC: área sob a curva; S: sensibilidade; E: especificidade; IC: intervalo de confiança

Ao se construir a curva de tempo livre para LRA, baseada nos valores de *cutoff* obtidos pela curva ROC no momento 4 a 6 dias, observou-se que no grupo com vancocinemia > 21,5 mg/L o tempo livre para o desenvolvimento de LRA foi menor quando comparado com o grupo que teve vancocinemia <21,5 mg/L, *log rank* 0,026, como mostrado na figura 9.

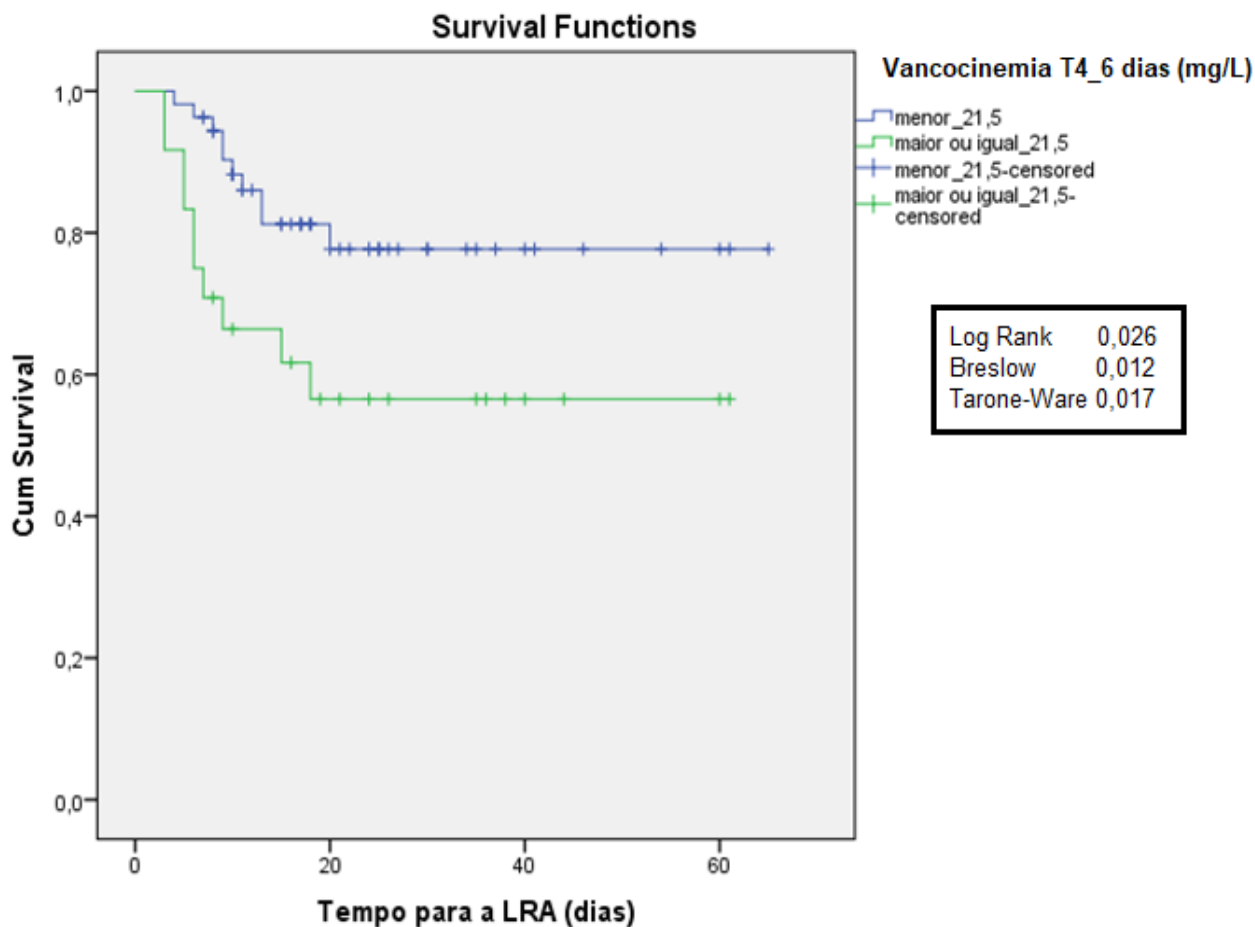


Figura 9. Tempo livre para lesão renal aguda de acordo com os valores de vancocinemia (valor de 21,5mg/L) entre T4-6dias de uso de vancomicina em pacientes sépticos internados em enfermarias clínica e cirúrgica

Os pacientes que evoluíram a óbito, em comparação com aqueles que não faleceram, apresentaram maior necessidade de droga vasoativa (21,4 x 4,6%, $p=0,013$), maior prevalência de foco de infecção pulmonar (39,2 x 14,9%, $p=0,009$), maior necessidade de seguimento nefrológico (21,4 x 6,5%,

p=0,044), maior internação clínica (75% x 41,1%, p=0,003), maior prevalência de LRA (50 x 21,4%, p=0,006) e de LRA KDIGO 3 (42,8 x 13, p=0,05), maior vancocinemia em T4-T6 ($22,72 \pm 9,12$ x $16,5 \pm 7,1$, p=0,005) e tendência a maior vancocinemia em T8-T10 ($25,48 \pm 12,66$ x $17,6 \pm 8,7$, p=0,065) e menor tempo do uso de vancomicina ($13,3 \pm 7,5$ x $9,5 \pm 6,07$, p=0,016), conforme mostrado nas tabelas 12 e 13.

Não houve diferença significativa entre os grupos não óbito e óbito quanto a idade, peso, IMC, prevalência do sexo masculino, creatinina basal, CKD-EPI, prevalência de comorbidades (HAS, DM, DRC, DCV, DAOP), necessidade de ventilação mecânica, uso de contraste, uso de diurético, uso de outras drogas nefrotóxicas, foco de infecção cutâneo, tempo de internação, dose de ataque, valor da 1^a dose de manutenção, média das doses de manutenção, ajuste e número de ajustes de dose, prevalência de nível sérico tóxico, nível subterapêutico, maior valor de vancocinemia e número de vancocinemias colhidas, conforme mostram as tabelas 12 e 13.

Tabela 12. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes não críticos quanto ao seu desfecho

VARIÁVEIS	Geral	NÃO ÓBITO	ÓBITO	valor p
	(N=135)	(N=107)	(N=28)	
Idade (anos)*	60±17,3	54,8±17,2	61,1±17,1	0,061
Peso (kg)*	65±16,4	67,3±16,2	68,4±17,4	0,783
IMC*	24,2±5,02	24,7±4,7	24,6±6,4	0,683
Sexo masculino (%)	93 (68,9)	71 (66,3)	22 (78,5)	0,311
Creatinina Basal (mg/dL)*	0,6±0,2	0,6±0,2	0,6±0,25	0,681
TFG (CKD-EPI)*	106±25,7	108,8±23,7	104,6±25,7	0,296
Hipertensão arterial (%)	62 (45,9)	47 (43,9)	15 (53,5)	0,485
Diabetes Mellitus (%)	44 (32,6)	39 (36,4)	5 (17,8)	0,101
DRC (%)	4 (3)	3 (2,8)	1 (3,5)	1
DCV (%)	14 (10,4)	8 (7,5)	6 (21,4)	0,071
DAOP (%)	8 (5,9)	7 (6,5)	1 (3,5)	0,886
Ventilação Mecânica (%)	12 (8,9)	7 (6,5)	5 (17,8)	0,134
Droga vasoativa (%)	11 (8,1)	5 (4,6)	6 (21,4)	0,013
Contraste (%)	21 (15,6)	19 (17,7)	2 (7,1)	0,277
Diurético (%)	33 (24,4)	24 (22,4)	9 (32,1)	0,414
Outras drogas nefrotóxicas (%)	18 (13,3)	14 (13,08)	4 (14,2)	1
<u>Unidade de internação:</u>				0,003
<i>Clínica (%)</i>	65 (48,1)	44 (41,1)	21 (75)	-
<i>Cirúrgica (%)</i>	70 (51,9)	63 (58,8)	7 (25)	-
<u>Diagnóstico de internação:</u>				
<i>Infecção (%)</i>	76 (53,6)	60 (56,07)	16 (57,1)	1,00
<i>Cardiovascular (%)</i>	5 (3,7)	2 (1,8)	3 (10,7)	0,100
<i>Pós operatório (%)</i>	28 (20,7)	25 (23,36)	3 (10,7)	0,227
<i>Outros (%)</i>	26 (19,3)			
<u>Foco da infecção:</u>				
<i>Urina (%)</i>	5 (3,7)	4 (3,7)	1 (3,5)	1,00
<i>ICS (%)</i>	4 (3)	4 (3,7)	0 (0)	0,680
<i>Pulmão (%)</i>	27 (20)	16 (14,9)	11 (39,2)	0,009
<i>Abdome (%)</i>	6 (4,4)	4 (3,7)	2 (7,1)	0,616
<i>Indeterminado (%)</i>	15 (11,1)	11 (10,2)	4 (14,2)	0,510
Seguimento Nefrológico (%)	13 (9,6)	7 (6,5)	6 (21,4)	0,044
Tempo de internação (dias)*	22±16,2	26,09±16,3	24,8±15,9	0,658
LRA (%)	37 (27,4)	23 (21,5)	14 (50)	0,006
<u>KDIGO (%)</u>				
1	21 (56,7)	16 (69,6)	5 (35,7)	0,09
2	7 (19)	4 (17,4)	3 (21,4)	0,316
3	9 (24,3)	3 (13)	6 (42,8)	0,05

*Média e Desvio Padrão TFG: taxa de filtração glomerular estimada pelo CKD-EPI DRC: doença renal crônica
 DCV: doença cardiovascular IMC: índice de massa corpórea DAOP: doença arterial obstrutiva periférica ICS:
 infecção de corrente sanguínea LRA: lesão renal aguda

Tabela 13. Características clínicas e laboratoriais relacionadas ao uso de vancomicina dos pacientes internados em enfermarias quanto ao seu desfecho

VARIÁVEIS	Geral	NÃO ÓBITO	ÓBITO	valor p
	(N=135)	(N=107)	(N=28)	
Tempo de uso da vancomicina (dias)*	11±7,4	13,3±7,5	9,5±6,07	0,016
Dose de ataque absoluta (mg)*	1500±394,4	1554,6±407,1	1536,6±347,9	0,962
Dose de ataque (mg/kg)*	24,311±6,3	23,52±6,4	23,59±6,02	0,847
Valor da 1ª dose de manutenção (mg/kg)*	15,4±4,4	16,5±4,4	16,4±4,3	0,827
Média das doses de manutenção (mg/kg)*	16,9±5,7	18,02±5,5	17,6±6,5	0,422
Ajuste de dose (%)	102 (75,6)	82 (76,6)	20 (71,4)	0,746
Número de ajustes de dose*	2±1,6	1,8±1,6	1,9±1,7	0,87
Nível sérico tóxico (%)	80 (59,3)	62 (57,9)	18 (64,2)	0,695
Nível subterapêutico (%)	75 (55,6)	61 (57,01)	14 (50)	0,652
Maior valor de Vancocinemia (mg/L)*	22,07±14,7	23,3±13,8	27,06±17,8	0,229
T0-T2*	13,1±6,9	12,3±6,9	18,03±6,9	0,324
T2-T4*	11,6±11,9	11,9±10,2	15,3±16,8	0,677
T4-T6*	17,9±7,9	16,5±7,1	22,7±9,1	0,005
T6-T8*	9,29±11,9	9,96±11,7	6,71±12,5	0,064
T8-T10*	19,07±9,9	17,6±8,7	25,4±12,6	0,065
Número de vancocinemias colhidas*	4±3,03	4,07±3,04	3,54±3,02	0,29

*Média e Desvio Padrão

Ao serem analisados os dois grupos por meio da regressão de Cox, observou-se que as variáveis diabetes melito (DM2) (HR=5,21, p=0,03), DVA (HR=0,13, p=0,007), vancocinemia entre 4º e 6º dias (HR=1,1, p=0,03), foram identificadas como fatores de risco para óbito, como mostra a tabela 14.

Tabela 14. Regressão de Cox das variáveis associada ao óbito nos pacientes em uso de vancomicina internados em enfermarias

VARIÁVEIS	HR	Intervalo de confiança	valor P
Diabetes melito	5,21	1,14-23,75	0,03
Foco da infecção	*	*	NS*
Droga vasoativa	0,13	0,29-0,57	0,007
Vancocinemia em T4_6 dias (mg/L)	1,1	1,006-1,025	0,03
Idade	0,98	0,95-1,025	0,51
Seguimento com Nefrologista (por LRA)	2,38	0,49-11,55	0,28

LRA: lesão renal aguda * NS: não significante para nenhum dos focos de infecção avaliados (pulmonar, cutâneo, urinário, corrente sanguíneo, Sistema nervosa central, abdominal, indeterminado)

Ao se construir a curva de tempo livre para óbito, baseada nos valores de *cutoff* obtidos pela curva ROC no momento 4 a 6 dias, observou-se que no grupo com vancocinemia > 21,5 mg/L o tempo livre para desfecho óbito foi menor quando comparado com o grupo que teve vancocinemia <21,5mg/L, *log rank* 0,006, como mostrado na figura 10.

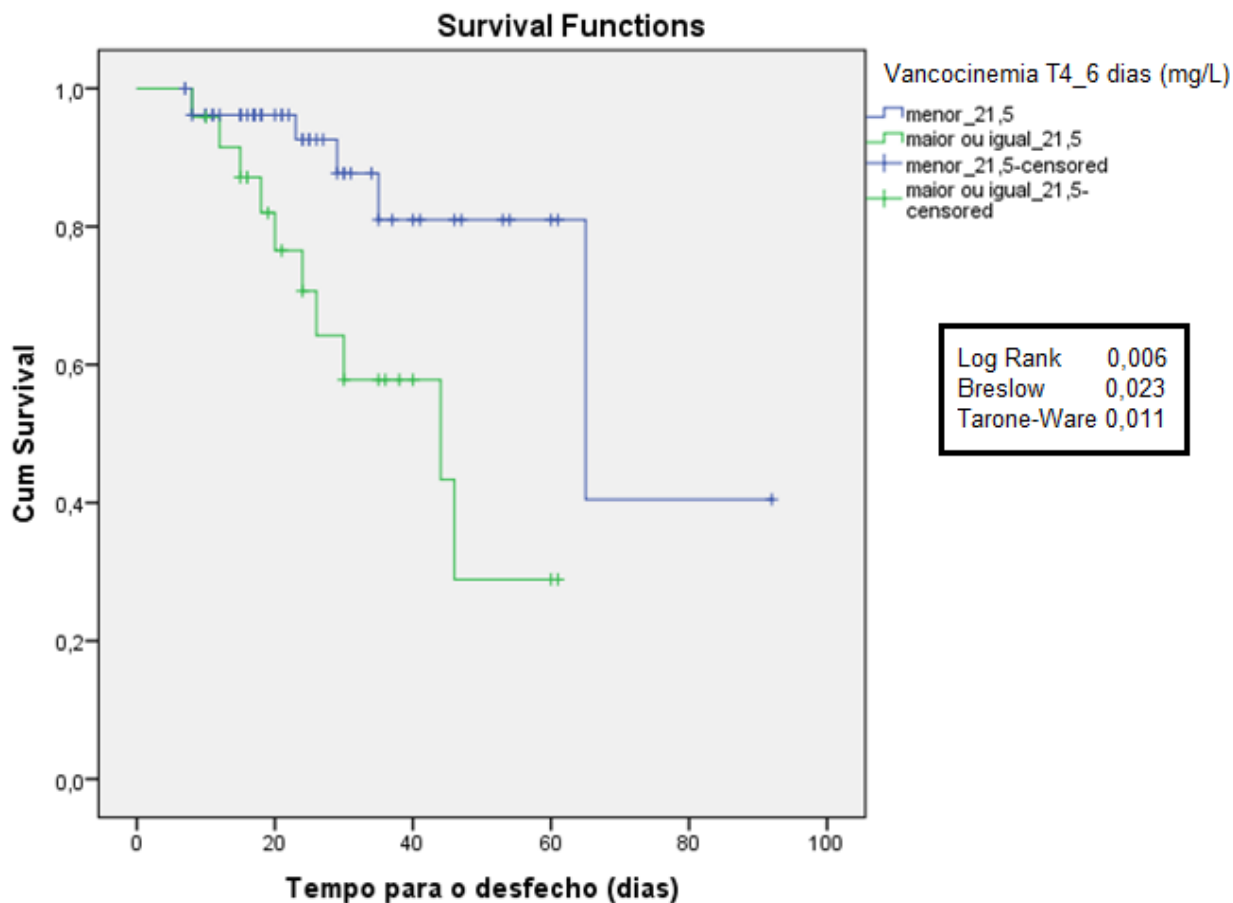


Figura 10. Tempo livre para o desfecho óbito de acordo com valores de vancocinemia (cutoff de 21,5) entre T4-6 dias de uso de vancomicina em pacientes sépticos internados em enfermarias clínica e cirúrgica

Após identificação das variáveis relacionadas ao óbito, foi realizada categorização dos níveis séricos da vancocinemia (cutoff de 21,5mg/L) no período do 4º ao 6º dia de uso avaliando, através do modelo de regressão de Cox, o tempo livre para o desfecho com ajuste para as variáveis que mostraram significância estatística (DM2 e DVA), sendo encontrado como único preditor para o óbito a vancocinemia entre 4º e 6º dias (HR 0,3, $p=0,035$), conforme a tabela 15 e figura 11.

Tabela 15. Regressão de Cox categorizando a variável de avaliação T4_6dias e ajustando para as variáveis DVA e DM2 nos pacientes não críticos em uso de vancomicina

VARIÁVEIS	HR	Intervalo de confiança	valor P
Vancocinemia 4 a 6 dias < 21,5 mg	0,3	0,097-0,92	0,035
Diabetes melito	2,37	0,64-8,78	0,19
Droga vasoativa	0,37	0,12-1,16	0,09

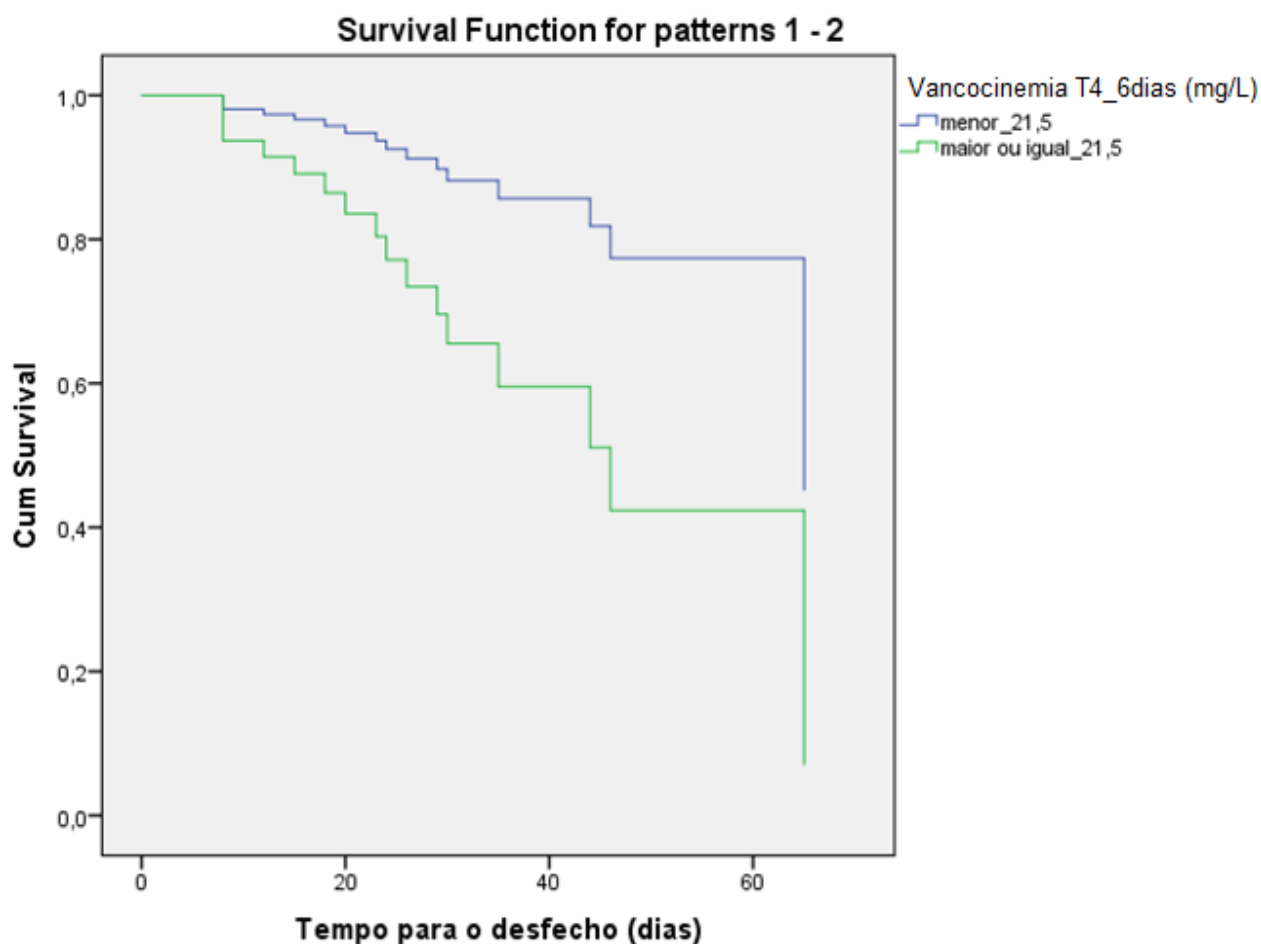


Figura 11. Tempo livre para o desfecho óbito de acordo com valores de nível sérico entre T4_6 dias de uso de vancomicina em pacientes sépticos não críticos, ajustado pelas variáveis DM2 e DVA através de modelo de Cox

5. Discussão

Apesar de seu amplo uso na prática, duas preocupações ainda permeiam o uso da vancomicina, relacionadas à sua eficácia e segurança. Quanto à eficácia, sabe-se que, principalmente em pacientes críticos, há alteração em sua farmacocinética, relacionada a distribuição, metabolismo e eliminação da droga, o que poderia acarretar concentração sérica subterapêutica e surgimento de resistência bacteriana, com possível aumento de mortalidade. Em relação à segurança, destaque tem sido dado ao seu principal efeito colateral, a nefrotoxicidade, com risco de lesão renal aguda com complicações a curto e longo prazo.

Esse estudo de coorte teve como objetivo avaliar a prevalência de monitorização de nível sérico da vancomicina em níveis adequados, subterapêuticos e tóxicos, além de analisar o impacto da inadequação desses níveis séricos em desfechos clínicos, como desenvolvimento de LRA e mortalidade. Embora a literatura sobre a vancomicina seja vasta, são escassos os estudos que correlacionam os níveis séricos com desfechos clínicos.

Foram avaliados 182 pacientes críticos e 225 não críticos, porém foram incluídos nas análises somente 63 e 135 pacientes, respectivamente. Isso reflete a dificuldade em se estudar o papel da nefrotoxicidade da vancomicina, principalmente na população crítica, pois se questiona se os altos níveis séricos de vancomicina são causa (devido à elevada concentração sérica) ou consequência da LRA (acúmulo da droga devido à função renal prejudicada em consequência de outro insulto), conforme abordado por Álvarez *et al* ^[14] e no consenso da *American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists* ^[11]. Por isso, um dos critérios de exclusão deste estudo foi a presença de LRA prévia ao uso de vancomicina ou antes de 48 horas de iniciar seu uso.

Dentre a população estudada, incluíram-se pacientes entre a quinta e sexta décadas de vida, em sua maioria com comorbidades como HAS, DM e DCV, com taxa de óbito de 46% na população crítica e 20,7% na população

não crítica, compatível com dados da literatura. Sales Jr *et al* ^[13], em estudo sobre a epidemiologia da sepse no Brasil, identificou média de idade de 61,7 anos, com mortalidade global de 46,6%, e insuficiência cardíaca e diabetes melito como comorbidades principais. Outro estudo brasileiro, multicêntrico, conduzido por Santos *et al* ^[15], identificou mortalidade de 44,5% em pacientes de UTI, além de elevada prevalência de doenças cardiovasculares e HAS (30,8%).

A grande maioria dos pacientes críticos (92%) teve pelo menos uma monitorização dos níveis séricos da vancomicina e a média de dosagens de vancocinemia e de ajustes da dose foram de 3,87 e 1,84, respectivamente. Considerando que a média do tempo de uso foi de 11,43 dias, há um indicativo de que nem sempre os níveis séricos são solicitados e/ou ajustados pela equipe da UTI, de acordo com protocolo já estabelecido na literatura, o que pode contribuir para os níveis inadequados do antimicrobiano. Com os pacientes não críticos, 75,6% tiveram as doses ajustadas, sendo o número médio de ajustes realizados de $2 \pm 1,65$. Iwamoto *et al* ^[17] constataram que os pacientes que não foram submetidos ao monitoramento dos níveis terapêuticos de vancomicina apresentaram significativa diminuição dos valores de *clearance* de creatinina e, portanto, maior risco de nefrotoxicidade em relação àqueles que foram monitorados (OR = 0,25 e $p < 0,05$).

Estudo conduzido por Davis *et al* ^[16] avaliou a aderência às orientações instituídas pelo consenso de 2009^[11] sobre o uso da vancomicina e mostrou que, apesar das recomendações, somente 19% das instituições questionadas responderam usar uma definição padrão para identificar nefrotoxicidade associada à vancomicina.

Mesmo tendo a disponibilidade de realizar a monitorização terapêutica da droga, o que não é unânime entre todos os centros, observa-se dificuldade em atingir e manter nível sérico adequado, principalmente em ambiente de terapia intensiva, devido a fatores relacionados à coleta, ao paciente e à variação farmacocinética das drogas nos pacientes sépticos ^[8]. Em nosso

estudo essa dificuldade também ocorreu, com elevadas taxas de níveis subterapêuticos, e também níveis tóxicos.

A incidência de LRA encontrada no estudo foi de 44,4% na população crítica, com mortalidade de 46%. Em média, o desenvolvimento de LRA se deu no 6º dia de uso da vancomicina, compatível com dados da literatura em que a LRA nefrotóxica ocorre em geral de 4 a 8 dias após o início do tratamento [18]. Tais dados indicam que realmente foi possível avaliar o papel da nefrotoxicidade da vancomicina como causa da LRA no paciente séptico em UTI, já que se o papel da sepse fosse mais importante que o da nefrotoxicidade, a incidência de LRA seria maior (próxima de 60%), bem como a mortalidade (superior a 70%).

Já na população não crítica, 27,4% desenvolveram LRA, a qual ocorreu em média 9 dias após o início do uso da vancomicina, com mortalidade de 20,7%. Dados de literatura sugerem prevalência de nefrotoxicidade variável, de 5% até 40% na presença de outras nefrotoxinas em uso concomitante [11,19,20,21]. Pode-se notar que a prevalência foi menor e o desenvolvimento da LRA foi mais tardio nos pacientes internados em enfermarias quando comparados àqueles admitidos em UTIs, por estes apresentarem inúmeros outros fatores de risco para a LRA.

Nos pacientes em UTI, à análise univariada, observou-se que a população com LRA diferiu da população que não evoluiu com LRA quanto ao valor de creatinina basal, ao uso de diurético e ao uso de DVA. Entretanto, à análise de regressão de Cox, o maior valor de vancocinemia entre o 2º e 4º dias foi o único fator associado ao desenvolvimento da LRA na população crítica, o que difere de estudos prévios que identificaram outras variáveis como o uso de DVA, a creatinina basal e a idade como preditores de LRA nos pacientes em UTI [22,23]. Em nosso estudo, avaliamos uma população específica, em uso de vancomicina após a admissão em UTI, sendo excluídos os pacientes com LRA antes da introdução do antimicrobiano, o que poderia justificar os diferentes fatores de risco identificados em outros estudos.

Já na população não crítica, à análise univariada, foram identificados como fatores de risco para LRA o uso de DVA, a presença de nível sérico tóxico de vancomicina e a maior dose de ataque absoluta de vancomicina, semelhante aos dados disponíveis na literatura. Entretanto, à análise de regressão de Cox, apenas o maior valor de vancocinemia entre o 4º e 6º dias mostrou associação com o desenvolvimento de LRA na população de não-críticos.

Vancocinemia acima de 17,53 mg/L entre o segundo e o quarto dia de uso foi excelente preditor de LRA na população crítica, com $ASC > 0,8$ e sensibilidade e especificidade próximos a 80%, antecedendo o diagnóstico de LRA em pelo menos 48 horas. Esse valor, no entanto, encontra-se dentro da faixa considerada terapêutica para infecções graves (15-20mg/L), sugerindo que na população crítica, devido à presença de outros fatores de risco para LRA, os níveis terapêuticos devem ser inferiores a 17,5mg/L. Dentre esses fatores de risco, destacam-se, principalmente, a idade avançada, a função renal diminuída previamente, a desidratação, e a vigência de sepse, a administração concomitante com outros fármacos nefrotóxicos como aminoglicosídeos, diuréticos da alça, anfotericina B e meios de contraste intravenosos e a necessidade de vasopressores devido a instabilidade hemodinâmica^[21,24]. Foi construída curva de tempo livre para LRA estratificando os níveis de vancocinemia em menor que 17,5mg/L, entre 17,5mg/L e 20mg/L e maior que 20mg/L, mostrando menor tempo livre quanto maiores os níveis séricos, com diferença significativa entre as curvas. Para a população não crítica, o valor de vancocinemia acima de 21,5 mg/L entre o 4º e 6º dia mostrou-se bom preditor de LRA, com ASC de 0,8, sensibilidade de 81,1%, especificidade de 73,7% e antecedeu o diagnóstico de LRA em 3 dias (LRA ocorreu, em média, no 9º dia de uso da vancomicina). Os valores de *cutoff* são mais baixos na população crítica em comparação com a população de enfermaria, sugerindo a necessidade de uma monitorização e controle mais estritos quando há a associação de maior número de fatores de risco para LRA.

Estudo prospectivo multicêntrico realizado por Bosso *et al* [18] ao avaliar 288 pacientes em uso de vancomicina, constatou associação entre incidência de nefrotoxicidade e concentrações de vancomicina, ocorrendo LRA em 29,6% dos pacientes com níveis séricos de vancomicina superiores a 15mg/L e em 8,9% do grupo de pacientes com níveis de vancomicina inferiores a 15mg/L. Dez outros estudos revisados por Gupta *et al* [24] identificaram níveis de vancomicina >15mg/L como preditor de nefrotoxicidade, com incidência de LRA de 27%. Assim, questionam-se os níveis terapêuticos ideais de vancocinemia visando prevenir a LRA nefrotóxica.

À análise de regressão de Cox, a presença de DM, vancocinemia entre 4º e 6º dias e o uso de droga vasoativa associaram-se à mortalidade dos pacientes admitidos nas enfermarias. Já na população crítica a idade, valor médio de PCR, vancocinemia entre 2º e 4º dias e taxa de filtração glomerular estimada associaram-se à mortalidade. Chertow *et al* [25] demonstraram que pequenos aumentos na creatinina sérica estão associados significativamente com o aumento da mortalidade em pacientes com LRA. Liangos *et al* [26], em estudo com grande número de pacientes internados, encontraram que as doenças crônicas como o diabetes melittus (DM), estiveram associados ao maior risco de desenvolvimento da LRA, com consequente aumento de mortalidade. Níveis de PCR, indicando inflamação sistêmica, já foram apresentados na literatura associados com mortalidade, como apresentado por Villacorta *et al* [27] em pacientes com insuficiência cardíaca, em que PCR >3mg/dL associou-se com maior mortalidade em comparação com indivíduos com valores inferiores a esse ($p=0,018$).

Após categorização dos níveis séricos de vancomicina e ajustes pelas variáveis que mostraram significância estatística, apenas a idade mostrou-se preditora de óbito na população crítica, enquanto o maior nível de vancocinemia entre o 4º e 6º dias foi o único preditor de óbito na população não crítica. Tal diferença pode ser explicada pelo fato de a população crítica apresentar maior idade e quadro de insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas, o que pode ter contribuído para o desfecho óbito. Já na população

não crítica, mais jovem e sem insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas, a LRA pode ter apresentado maior impacto na mortalidade.

Este estudo apresenta algumas limitações, como o pequeno tamanho da amostra obtida, refletindo a dificuldade em se estudar a nefrotoxicidade em pacientes críticos, uma vez que muitas são as variáveis de exclusão; os dados terem sido obtidos em um único centro; o fato de não ter sido estudada a resistência dos agentes à vancomicina; e o papel da vancocinemia como preditora prognóstica da LRA (como gravidade e necessidade de suporte renal agudo). Apesar dessas limitações, foi o primeiro estudo a apresentar valores de *cutoff* com o objetivo de refinar o manejo do uso e monitorização da vancomicina na população de pacientes sépticos tanto em cenário de terapia intensiva, quanto em enfermarias clínicas e cirúrgicas.

6. Conclusão

Nosso estudo mostrou que a prevalência da LRA associada ao uso de vancocinemia foi elevada tanto na população admitida em UTI (44,4%) como em enfermarias (27%). Na população crítica, a vancocinemia acima de 17,5 mg/dl entre o 2º e 4º dias mostrou-se preditora de LRA de modo independente, apresentando sensibilidade e especificidade próximas de 80% e antecedendo o diagnóstico de LRA em pelo menos 2 dias. Mostrou-se ainda preditora de óbito nas análises uni e multivariada, porém quando ajustada pelo modelo de Cox para as outras variáveis que também mostraram significância estatística, a idade foi a única variável associada ao óbito. Já na população não crítica, a vancocinemia acima de 21,5 mg/dl entre o 4º e 6º dias mostrou-se preditora de LRA de modo independente, apresentando sensibilidade e especificidade superiores a 80% e antecedendo o diagnóstico da LRA em pelo menos 3 dias. Mostrou-se ainda associada ao óbito nas análises uni e multivariada, permanecendo, diferentemente da população crítica, como única preditora de óbito mesmo após o ajuste pelo modelo de Cox para as variáveis que também mostraram significância estatística.

Assim, a identificação precoce dos níveis de vancocinemia pode possibilitar intervenções terapêuticas adequadas, como ajuste da dose ou do intervalo da administração, com a finalidade de prevenir a LRA ou modificar sua história natural, implicando em possível redução na mortalidade.

7. Referências

- 1 - Lentini P, De Cal M, Clementi A, D'Angelo A, Ronco C. Sepsis and AKI in ICU patients: The Role of plasma biomarkers. *Crit Care Res Pract.* 2012; Article ID 856401, doi:10.1155/2012/856401
- 2 - Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis3) *JAMA* 2016; 315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.028
- 3- Schier RW, Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351(2):159-69. doi:10.1056/NEJMra032401
- 4- Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(6):999-1006. doi:10.1681/ASN.2010050484
- 5- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1
- 6- Elyer RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(4):226-35. doi:10.1038/nrneph.2011.12
- 7- Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: "Enough But Not Too Much". *J Intensive Care Med* 2016;31(3):164-76. doi: 10.1177/0885066614555490
- 8- Zamoner W, Freitas FM, Garms DSS, Oliveira MG, Balbi AL, Ponce D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute

kidney injury patients. *Pharmacol Res Perspect* 2016; 4(6): e00280. doi:10.1002/prp2.280

9- Hiramatsu K. Vancomycin resistance in Staphylococci. *Drug Resistance Updates*, 1998; 1(2):135-50. PMID:16904400

10- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2009;29(11):1275-79. PMID:19873687

11 – Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering Jr R, Craig W, Billeter M, Dalvisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66:82-98. doi 10.2146/ajhp080434

12 - Liño F, Gallego A, Pascual J, García-Martín F, Teruel JL, Marcén R, et al. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. *Nephron* 1993;63:21-3. doi: 10.1159/000187139

13 – Sales Jr JÁ, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, Friedman G, Silva OB, Dias MA, Koterba E, Dias FS, Piras C, Luiz RR. Sepsis Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepsis em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva* 2006;18(1):9-16. doi: 10.1590/S0103-507X2006000100003

14 - Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:2601–9. doi:10.1128/AAC.03147-14.

15 – Santos AM, Souza GRB, Oliveira AML. Sepsis em adultos na unidade de terapia intensiva: características clínicas. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2016;61:3-7

16 – Davis SL, Scheetz MH, Bosso JÁ, Goff DA, Rybak MJ. Adherence to the 2009 Consensus Guidelines for Vancomycin Dosing and Monitoring Practices: A Cross-Sectional Survey of U.S. Hospitals. *Pharmacotherapy* 2013;33(12):1256-63. doi: 10.1002/phar.1327

17- Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull* 2003;26(6). PMID:12808304 876-9

18- Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(12):5475-9. doi: 10.1128/AAC.00168-11

19 – Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7(3) 136–47. doi: 10.1177/2042018816638223

20 – Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):459-69. doi: 10.1002/cpt.726.

21- Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammaopour A. (2012). Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special population. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(9):1243-55. doi:10.1007/s00228-012-1259-9

22 – Okamoto TY, Dias JCY, Taguti P, Sacon MF, Kauss IAM, Carrilho CMDM, Cardoso LTQ, Grion CMC, Matsuo T. Acute renal injury in patients with severe sepsis: prognostic factors. *Sci Med* 2012;22(3):138-41

23 - Ponce D, Zorzenon C de PF, Santos NY, Teixeira UA, Balbi AL. Acute kidney injury in intensive care unit patients: A prospective study on incidence, risk factors and mortality. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011;23(3):321-6. PMID:23949404

24 - Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity; myths and facts. *Neth J Med* 2011;69(9):379-83. PMID:21978980

25 – Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3365-70. doi:10.1681/ASN.2004090740

26 - Liangos O, Wald R, O' Bell JW, Prince L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: A national survey. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:43-51. doi: 10.2215/CJN.00220605

27 – Villacorta H, Masetto AC, Mesquita ET. C-Reactive Protein: an Inflammatory Marker with Prognostic Value in Patients with Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(5) : 585-589. PMID:17589635

8. Anexos



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Campus de Botucatu



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

RESOLUÇÃO 466/2012

(Participante maior de 18anos)

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado "***Avaliação da segurança e eficácia do uso da vancomicina em pacientes sépticos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP***", que será desenvolvido por mim, Dr Welder Zamoner, médico nefrologista, com orientação da médica Prof Dra Daniela Ponce, da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Estou estudando pacientes internados que apresentam infecções graves causadas por bactérias em uso de vancomicina, que é um potente antibiótico utilizado para tratar essas infecções, bem como seus níveis sanguíneos, dosagens e dias de tratamento. Para agir de modo eficaz e seguro esse medicamento precisa estar em dose adequada no sangue evitando, dessa maneira, o insucesso do tratamento e a toxicidade ao rim.

Dessa forma, solicito o seu consentimento para consultar seu prontuário médico e coletar outras informações lá contidas como idade, peso, presença de outras doenças como hipertensão arterial, diabetes melito entre outras, diagnóstico da internação, sinais vitais, avaliação de função renal, hemograma e outros exames laboratoriais, data do início e tempo de uso da vancomicina, referentes a consultas feitas anteriormente pelo(a) senhor(a).

O conhecimento dessas características permitirá diversos benefícios para a ciência/sociedade, pois possibilitará o conhecimento sobre o impacto do nível de vancomicina no sangue desses pacientes, e dessa forma, terapias adequadas poderão ser adotadas precocemente de modo a garantir a eficácia do tratamento e evitar a toxicidade da droga, possibilitando a redução da mortalidade.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que, mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, uma será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que

funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas sem que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Participante da Pesquisa (ou responsável)

Pesquisador

Nome: **Welder Zamoner**

Endereço: Rua Damião Pinheiro Machado, 751, apto 64, CEP 18603-560, Centro, Botucatu-SP

Telefone: (14) 98217-2334

E-mail: welderzamoner@gmail.com

Nome: **Profª Dra Daniela Ponce**

Endereço: Alameda das Hortências, 823 CEP 8607390, Parque das Cascatas, Botucatu-SP

Telefone: (14) 99762-4351

E-mail: dponce@fmb.unesp.br

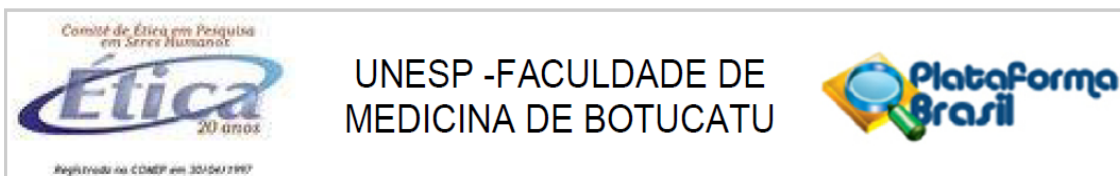
Planilha 1: Dados clínicos

Alocação	Nome do paciente	RG	Sexo	Idade (anos)	Comorbidades (NÃO 0, SIM 1)							Peso (kg)	Altura (m)	IMC	Cr basal	TFGestimada (CKD-EPI)	TFGestimada (MDRD)	Data da internação	Unidade de internação
					HAS	DM2	DRC	DAOP	DCV	IC	Outras								
1																			
2																			
3																			
4																			

Categoria da admissão	Diagnóstico da internação	Data de internação UTI	Motivo de admissão na UTI	Foco da infecção	DVA	VM	Score de gravidade (SOFA)	seguimento nefrológico	Tempo de seguimento nefrológico	Tempo de uso da vancomicina	Nefrotoxicidade	Tempo de internação	Desfecho

Planilha 2: Seguimento diário

Variável/Data	1	2	3	4	5	6
	ΔFC					
ΔPAS						
ΔPAD						
ΔPAM						
ΔTax (picos)						
Diurese (Débito urinário mL/kg/h)						
Diurese (ml)						
Balanço hídrico						
DVA (mcg/kg/min)						
Na						
K						
Ca						
Ur						
Cr						
Hb						
Ht						
GB (bastões)						
PCR						
pH						
Bic						
lactato						
albumina						
Sepse						
Lesão renal aguda						
ATN-ISS						
Ventilação mecânica						
PaO ₂ /FiO ₂						
Exames contratados						
Diurético (dose)						
Outras drogas nefrotóxicas						
Vancomicina						
Dose						
Ajuste posológico						
Vancocinemia						
Outros ATB						



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da segurança e eficácia do uso da vancomicina em pacientes sépticos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Pesquisador: WELDER ZAMONER

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65827117.4.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.018.191

Apresentação do Projeto:

Trata-se os autos de resposta do pesquisador referente aos questionamentos do parecerista constante no Parecer nº 1.992.589 de 03 de abril de 2017 do Projeto intitulado "Avaliação da segurança e eficácia do uso da vancomicina em pacientes sépticos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP".

Os questionamentos foram:

1. Incluir Anuência da Unidade Coparticipante, ou seja Direção da Faculdade de Ciências de Bauru na qual o Laboratório de Síntese Orgânica e Processos (LSOP) está vinculado;
2. Incluir no TCLE a referida Unidade co-participante.

O pesquisador respondeu satisfatoriamente aos quesitos, fazendo as alterações no TCLE e anexando declaração do professor do referido laboratório (Faculdade de Ciências de Bauru - LSOP) enquanto participante da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Já relatado no Parecer nº 1.992.589 de 03 de abril de 2017 pelo CEP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já relatado no Parecer nº 1.992.589 de 03 de abril de 2017 pelo CEP.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

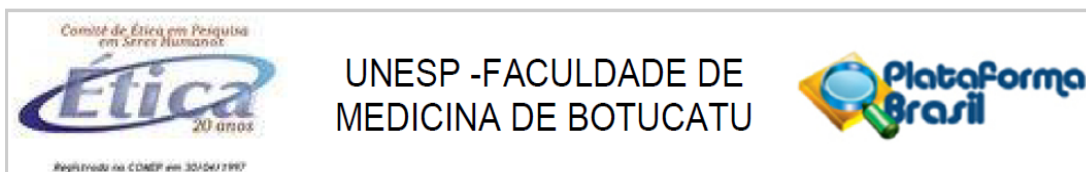
Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.018.191

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Já relatado no Parecer nº 1.992.589 de 03 de abril de 2017 pelo CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Já relatado no Parecer nº 1.992.589 de 03 de abril de 2017 pelo CEP.

Recomendações:

Apresentar Relatório Final de Atividades, ao final da execução da presente pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador respondeu aos quesitos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA EXTRAORDINÁRIA do CEP de 17 de Abril de 2.017, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS EXPEDIÇÃO DE PARECER FAVORÁVEL DA INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_852683.pdf	04/04/2017 18:48:53		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Centro_Coparticipante.pdf	04/04/2017 18:48:18	WELDER ZAMONER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consentimento_Welder_Zamoner.pdf	04/04/2017 18:46:21	WELDER ZAMONER	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	UNIPEX_Welder_Zamoner.pdf	13/03/2017 15:41:01	WELDER ZAMONER	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico /	Biorrepositorio_Welder_Zamoner.pdf	13/03/2017 00:22:15	WELDER ZAMONER	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

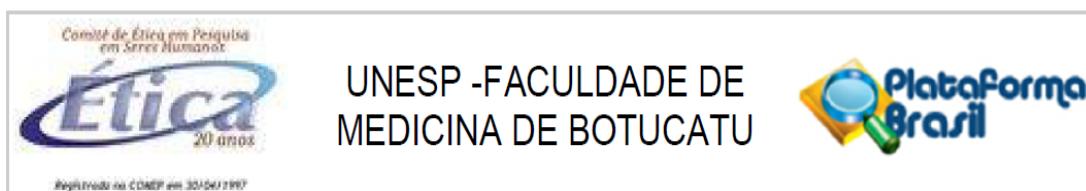
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.018.191

Biorepositório / Biobanco	Biorrepositorio_Welder_Zamoner.pdf	13/03/2017 00:22:15	WELDER ZAMONER	Aceito
Cronograma	Cronograma_do_Projeto.pdf	13/03/2017 00:20:47	WELDER ZAMONER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Welder_Zamoner.pdf	13/03/2017 00:20:32	WELDER ZAMONER	Aceito
Folha de Rosto	Plat_Brasil_172_Welder_Zamoner.pdf	13/03/2017 00:18:03	WELDER ZAMONER	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	172_Welder_Zamoner.pdf	07/03/2017 22:56:16	WELDER ZAMONER	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 17 de Abril de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Capítulo III: Anexos

Artigos publicados e submetidos à publicação

REVIEW

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients

Welder Zamoner, Fernanda M. de Freitas, Durval S. S. Garms, Mariele Gobo de Oliveira, André L. Balbi & Daniela Ponce

Nephrology, University São Paulo State-UNESP, Botucatu, SP 18618-970, Brazil

Keywords

Acute kidney injury, antibiotics, critically ill patients, dialysis, drug toxicity, sepsis.

Correspondence

Daniela Ponce, University São Paulo State-UNESP, Botucatu, SP 18618-970, Brazil.
Tel: 55 14 97625806; Fax: 55 14 38801667;
E-mail: dponce@fmb.unesp.br

Funding Information

No funding information provided.

Received: 18 October 2016; Accepted: 18 October 2016

Pharma Res Per, 4(6), 2016, e00280,
doi: 10.1002/prp2.280

doi: 10.1002/prp2.280

Abstract

Sepsis is the most common cause of death in critically ill patients and is associated with multiorgan failure, including acute kidney injury (AKI). This situation can require acute renal support and increase mortality. Therefore, it is essential to administer antimicrobials in doses that achieve adequate serum levels, avoiding both overdosing and drug toxicity as well as underdosing and the risk of antibiotic resistance and higher mortality. Currently, there are no validated guidelines on antibiotic dose adjustments in septic patients with AKI. The current recommendations were extrapolated from studies conducted in noncritical patients with end-stage chronic kidney disease receiving chronic renal replacement therapy. This study aimed to review and discuss the complexity of this issue, considering several factors related to drug metabolism, the characteristics of critically ill patients, the properties of antimicrobial drugs and dialysis methods.

Abbreviations

AKI, acute kidney injury; CRRT, continuous renal replacement therapy; ED, extended dialysis; HD, hemodialysis; HPLC, high-performance liquid chromatography; IHD, intermittent hemodialysis; MDRD, modified diet in renal diseases; MIC, minimum inhibitory concentration; PD, peritoneal dialysis; PK, pharmacokinetic; RRT, renal replacement therapy.

Introduction

The main cause of death in patients in intensive care units is sepsis, with mortality rates ranging from 18.4 (Kaukonen et al. 2014) to 60%, depending on the severity of the condition (Alberti et al. 2002; Zarjou and Agarwal 2011). In recent years the sepsis, severe sepsis and septic shock concepts have been reviewed and updated targeting more accurate diagnosis and best suitable treatment of this condition. In the last update sepsis was defined as an organic life-threatening dysfunction caused by exacerbated response to infection (Singer et al. 2016). Sepsis is a well-known risk factor for the development of acute kidney injury (AKI), taking to 70% mortality rate, greater than other causes of AKI (around 45%; Schier and Wang 2004).

Sepsis is the main cause of AKI in critically ill patients, and half of these patients require acute renal support (Bellomo et al. 2004; Davenport 2011; Zarjou and

Agarwal 2011). Thus, the adoption of measures that lead to decreased mortality and costs associated with treatment and hospitalization has become important. Actions with the greatest impact include early administration of antimicrobials, the choice of which is based on the patient's history, the recent use of antibiotics and the source of community or hospital pathogens (Roberts and Lipman 2009).

In a septic patient, variations in the volume of distribution and clearance can affect the antimicrobial concentration. Patients undergoing acute renal support via dialysis also have an increased risk of receiving a subtherapeutic dose of the antimicrobial (Roberts and Lipman 2009; Lewis and Mueller 2014). Maintaining an adequate antimicrobial dose is key to preventing bacterial resistance, infection by opportunistic bacteria and mortality. This is dependent on microbiological activity, antimicrobial sensitivity, and pharmacokinetics (Roberts and Lipman 2009).

To date, there are no validated guidelines on antibiotic dose adjustments in septic patients with AKI; current recommendations have been extrapolated from studies conducted in noncritical patients with end-stage chronic kidney disease receiving chronic renal replacement therapy (Bellomo et al. 2004; Mueller and Smoyer 2009). This study aimed to review and discuss the complexity of this issue, considering several factors related to drugs metabolism, the characteristics of critically ill patients, the properties of antimicrobial drugs and dialysis methods.

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibiotics in Critically ill Patients

The antimicrobial exert its effect by different mechanisms, primarily by inhibiting the synthesis of the bacterial wall (penicillins, glycopeptides, carbapenems, and cephalosporins), inhibiting DNA replication (quinolones) or its transcription (rifampicin), impairing bacterial ribosomes and protein synthesis (macrolides, linezolid, dalfopristin, tetracyclines, and aminoglycosides), interfering with metabolic pathways (sulfonamides and trimethoprim) or disrupting the cytoplasmic membrane (polymyxin and daptomycin) (Finberg and Guharoy 2012).

The parameter used to measure the microbiological activity of an antimicrobial is the minimum inhibitory concentration (MIC). This is an *in vitro* measure of the effectiveness of the antimicrobial against the microorganism (Finberg and Guharoy 2012).

Pharmacokinetics and pharmacodynamics are tools that determine how much and how often the drug should be

dispensed (Finberg and Guharoy 2012). Pharmacokinetics describes the absorption, distribution, metabolism, and elimination of a drug, whereas pharmacodynamics describes the impact of serum levels and the drug response (Roberts and Lipman 2009; Finberg and Guharoy 2012). Thus, the pharmacodynamics of an antimicrobial may be time-dependent, that is, related to the time of exposure to a specific MIC, such as beta-lactams, clarithromycin, erythromycin, carbapenems, linezolid, lincosamides (clindamycin) (Finberg and Guharoy 2012), and fluconazol (Fissell 2013); or it may be concentration-dependent, as for aminoglycosides, metronidazole, daptomycin (Finberg and Guharoy 2012), amphotericin B, and echinocandins (Fissell 2013). The effects of some drugs are both concentration- and time-dependent, as for quinolones, azithromycin, glycopeptides, tetracycline (Roberts and Lipman 2009) (Fig. 1).

To optimize antimicrobial therapy and maximize the effect of the drug on the pathogen, as well as to reduce the risk of antimicrobial resistance and avoid drug toxicity (Blot et al. 2014; Lewis and Mueller 2014), the drug with the correct spectrum of action should be selected, initiated early and given at an appropriate dose based on its pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Various mechanisms influence antimicrobial pharmacokinetics in critically ill patients (Scoville and Mueller 2013; Blot et al. 2014) (Fig. 2). The absorption of a drug by the oral route of administration may be impaired (Lewis and Mueller 2014) by gastric dysmotility, adherence in circuits, interactions with nutritional components or incorrect gastric pH due to the concomitant use of proton pump inhibitors (Fissell 2013). Similarly, via the subcutaneous route of administration, absorption may be

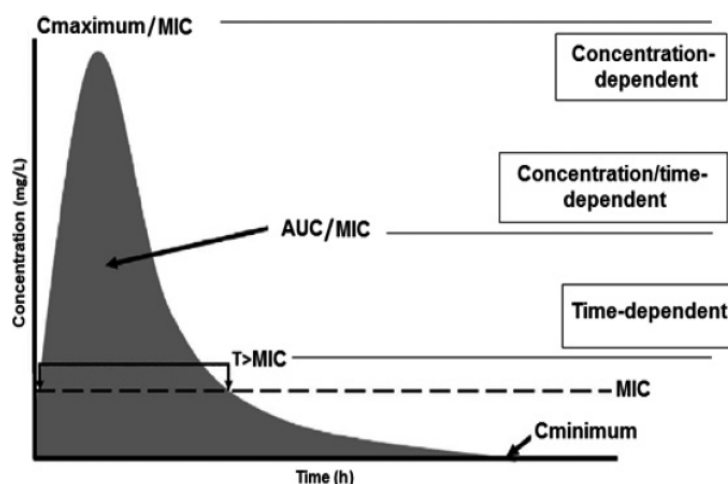


Figure 1. Pharmacodynamics of an antimicrobial drug with respect to its concentration versus time curve. $T > MIC$: time (T) that the drug concentration remains above the minimum inhibitory concentration (MIC); C_{maximum}/MIC : maximum concentration rate (C_{maximum}) by the MIC; AUC/MIC : ratio of the area under the curve (AUC) of the concentration versus time above the MIC. Adapted from Roberts and Lipman (2009).

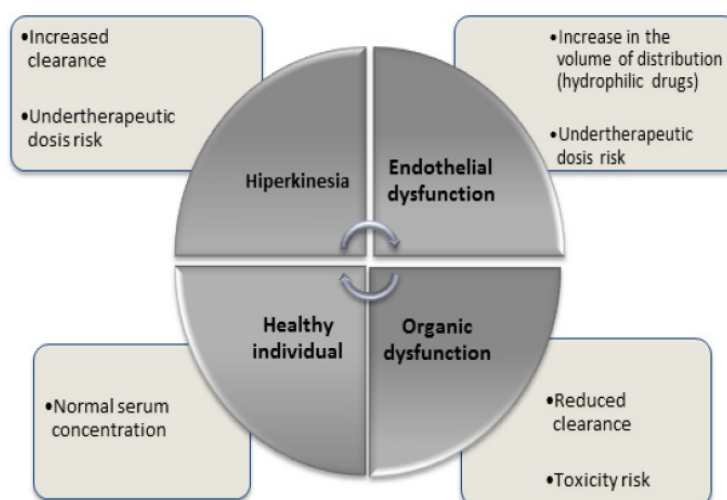


Figure 2. Influence of the patient's clinical status on antimicrobial pharmacokinetics. Adapted from Roberts and Lipman (2009).

impaired by reduced secondary cutaneous circulation and the redistribution of blood flow exacerbated by edema (Lewis and Mueller 2014). Considering these effects on absorption, preference is given to intravenous administration of antibiotics in critically ill patients.

Antimicrobial distribution also undergoes profound changes in critically ill patients: the production of endotoxins by a microorganism during sepsis can lead to the release of various inflammatory mediators that affect the vascular endothelium and culminate in the altered distribution of blood flow, increased capillary permeability, acid/base disorders and endothelial injury. Thus, fluid extravasation from the intravascular to the interstitial compartment occurs, increasing the distribution volume of hydrophilic drugs and decreasing serum levels; this has been shown with beta-lactams, aminoglycosides, glycopeptides, linezolid, and colistin. Changes in the volume of distribution can also be increased in the presence of mechanical ventilation, hypoalbuminemia, and extracorporeal circuits (Roberts and Lipman 2009; Roberts 2011; Lewis and Mueller 2014).

Drug elimination also changes under septic conditions; in the absence of organ dysfunction, there is increased renal perfusion and creatinine clearance, leading to increased hydrophilic drug elimination (Roberts and Lipman 2009) and the optimization of other routes of metabolism and elimination (bile and transintestinal routes) (Lewis and Mueller 2014), leading to reduced serum concentrations of some antimicrobials (Roberts and Lipman 2009).

With deterioration of the patient's health status, myocardial depression, and decreased organ perfusion impair the clearance of the antimicrobial (either due to hepatic or renal impairment), increase the half-life

(defined as the time until the concentration of the drug is reduced by half (Roberts and Lipman 2009)) and increase potential toxicity due to elevated serum concentrations of the drug and/or accumulation of its metabolites (Roberts and Lipman 2009). However, patients on acute kidney support show increased drug clearance, depending on the molecular weight, entrainment of proteins and distribution volume (of the drug), and the heterogeneity of the dialysis method, with increased clearance seen using methods that are prolonged, frequent, or more intense (Kielstein and Burkhardt 2011; Lewis and Mueller 2014). Antimicrobial hepatic metabolism may also be affected in the context of AKI. This is not fully understood, but is likely due to changes in hepatic blood flow and reduced activity of cytochrome P450 enzymes, particularly CYP 3A (Lewis and Mueller 2014).

The standard dose recommendations for antimicrobials were determined in studies performed on healthy young adults and physiologically normal individuals (Roberts 2011). In order to avoid under or overdosing, dose adjustments should be performed in patients with renal or hepatic impairment (Roberts and Lipman 2009; Roberts 2011).

To perform adjustments for renal function, the dosing schedule should be based on the volume of distribution and systemic clearance (Roberts 2011). Estimates of the glomerular filtration rate by indirect methods are not as accurate, despite the ease of monitoring this parameter (Roberts 2011; Blot *et al.* 2014). Among the available calculations currently used to estimate creatinine clearance, the Cockcroft-Gault equations, the Modified Diet in Renal Diseases (MDRD) score and the Chronic Kidney Disease EPI (CKD EPI) score (Gilbert *et al.* 2014; Kaukonen *et al.*

2014) were all validated in patients with stable renal function, which does not occur in the context of AKI (Blot et al. 2014). Thus, the antimicrobial doses currently suggested for critically ill patients with AKI were derived in most cases from studies on patients with chronic kidney disease (Blot et al. 2014).

An alternative method is to measure clearance directly by collecting urine for 24 h or as samples taken every 2, 4, or 8 h using the formula: urinary creatinine concentration \times urine volume \times time/serum creatinine. The result is expressed in mL/min (Blot et al. 2014); however, this method is impractical and limited in anuric patients.

The therapeutic monitoring of drugs can measure the serum concentration of the antimicrobial, and its clearance can be calculated to improve the accuracy of subsequent dose adjustments, providing a lower risk of toxicity due to overdose and a lower risk of uncontrolled infection or bacterial resistance due to underdosing (Roberts 2011). Among the bioanalytical methods used for therapeutic drug monitoring, immunoassays such as fluorescence polarization (FPIA), multiplied by technical enzyme (EMIT), and immunoenzymatic assays (ELISA) are popular methods using the reaction of an antibody to its antigen. However, drug metabolites or drugs with a similar structure can also be recognized by the antibody, resulting in falsely high concentrations.

High-performance liquid chromatography (HPLC) and mass net-spectrometry chromatography (LC/MS) are more specific methods that can separate and quantify drugs based on their molecular polarities and interactions with the stationary phase in a column, but are associated with a high cost and require highly trained technicians, which make these methods difficult to use in medical practice (Liu et al. 2011).

The Influence of Acute Renal Supportive Therapy

An important factor that interferes with the removal of drugs is the dialysis technique, which may be based on one of two types of transport: diffusion or convection. Both are effective at removing low molecular weight solutes; however, convective therapy is most effective in removing high molecular weight substances.

The choice of the dialyzing membrane also affects drug removal, since a high flux membrane, with increased permeability of medium size molecules, presents a greater capacity to remove drugs with a high molecular weight compared to low flux membranes (Eyler and Mueller 2011; Lewis and Mueller 2014). This difference was demonstrated in a small prospective cohort study ($n = 9$) carried out in the Czech Republic. The study compared the removal of vancomycin in critically ill patients with

AKI in hemodialysis with high versus low flow membranes. The median percentage removal of vancomycin after dialysis with a low flow membrane was 17%, whereas with a high flux membrane this was 31%. The study concluded that, despite the differences between removal membranes, it was still necessary to monitor serum levels of vancomycin after each dialysis and to provide an additional dose of vancomycin, since all patients showed subtherapeutic antibiotic levels (Petejova et al. 2012).

Another feature of the dialyzing membrane is adsorption. Hydrophobic synthetic membranes have a high adsorption capacity, whereas cellulose acetate membranes show less adsorption (Clark et al. 1999). The clinical importance of this property of the membrane in relation to interference in serum levels of antimicrobials requires further study, but some evidence suggests early saturation of this process (Schetz 2007).

In critically ill patients, several options for renal replacement therapy (RRT) are available: peritoneal dialysis (PD) and hemodialysis (HD), which can be classified according to their duration and dialysate and blood flow, such as conventional intermittent hemodialysis (IHD), prolonged or extended dialysis (ED), and continuous renal replacement therapy (CRRT) (Pannu et al. 2008; Kielstein et al. 2010). Currently, there is no consensus in the literature as to which is the best method of dialysis for patients with AKI. Thus, the choice of the method made by nephrologists and intensivists, according to their experience and the clinical condition of the patient at the time of treatment (Gabriel et al. 2008). Table 1 shows the types of dialysis and their main features.

Peritoneal dialysis is an option for a selected group of patients. Recent studies have suggested that, when indicated, PD should be performed with large volumes of dialysate, in a continuous manner and through a flexible catheter and cyler, in order to obtain survival results similar to patients treated with IHD (Ponce et al. 2012). In PD, the dialyzing membrane is the peritoneum; little is known about drug removal in high volume therapies.

Intermittent hemodialysis is characterized by high blood and dialysate flow, that is, 300–400 and 500 mL/min, respectively, for 4 to 5 h at an affordable cost. This method uses similar machines and filters to those used in chronic dialysis (Fieghen et al. 2010). Intermittent hemodialysis is indicated in hemodynamically stable patients and can be taken on alternate days or daily, according to the clinical and laboratory conditions of the patient, in order to maintain water balance and control the generation of urea (Shingarev et al. 2011).

Some authors suggest that critically ill patients with AKI, as they are hemodynamically unstable (using vasoactive drugs) and hypercatabolic should be treated by continuous methods (Yu et al. 2007). Continuous renal

Table 1. Antimicrobials used in intensive care and their main characteristics (based on The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, reference Gilbert *et al.* 2014).

	Vancomycin	Meropenem	Cefepime	Piperacillin Tazobactam	Fluconazole	Micafungin
Pharmacodynamics	AUC/MIC	$T > MIC$	$T > MIC$	$T > MIC$	AUC/MIC	AUC/MIC
Molecular weight (Da)	1485	384.46	571.5	539.5 322.3	306.99	1292.26
Volume of distribution ¹ (L/kg)	0.7	0.23–0.35	0.3	0.24–0.4	0.7–0.8	0.39
Protein binding (%) ¹	10–55	2	20	16–48	10	>99
Clearance	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal	Hepatic/Renal
Dose for normal renal function	15–20 mg/kg q8–12 h	1 g q8 h	1–2 g q8–12 h	3.375 g q6 h	100–400 mg q24 h	100–150 mg q24 h
Dose in CRRT	500 mg q24–48 h	500 mg q24 h	2 g q24 h	2.25 g q6 h	200–400 mg q24 h	No dose adjustment
Dose in EHD ²	No data	No data	No data	No data	No data	No dose adjustment
Dose in IHD ³	15 mg/kg after HD	500 mg q24 h	1 g q24 h (+1 g after HD)	2.25 g q12 h (+0.75 g after HD)	100–400 mg q24 h – after HD	No dose adjustment
Dose in PD ⁴	7.5 mg/kg q2–3 days	500 mg q24 h	1–2 g q48 h	2.25 g q6 h	50–200 mg q24 h	No dose adjustment

AUC, area under the curve; MIC, minimum inhibitory concentration; T, time; CRRT, continuous renal replacement therapy; IHD, conventional intermittent hemodialysis; EHD, prolonged or extended hemodialysis; HDI, intermittent hemodialysis; PD, peritoneal dialysis.

¹In healthy individuals.

²Is suggested to be used in the same dosages.

³Considering next IHD in 1 day.

⁴CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis).

replacement therapy, defined as a prolonged and continuous treatment, lasts for 24 h and uses lower blood and dialysate flow compared to conventional dialysis, that is, 100–150 and 1000–1500 mL/h, respectively (Marshall and Golper 2011). This is an efficient method that provides adequate metabolic and blood volume control without affecting the hemodynamic stability of the patient.

An intermediate method that provides hemodynamic stability and adequate metabolic control of patients with a shorter duration than CRRT is prolonged or ED, lasting between 6 and 18 h. The blood and dialysate flow are lower than in conventional dialysis, that is, 100–200 and 200–300 mL/min, respectively (Kumar *et al.* 2000; Marshall and Golper 2011).

Intermittent hemodialysis and ED can be performed with low or high capillary flow and efficiency, or with greater or lesser removal means molecules capacity, according to the ultrafiltration and performance coefficients (Kuf and KoA, respectively), the duration of therapy and blood flow variables. Continuous renal replacement therapy is performed using hemofilters (capillaries with a large removal capacity for larger molecules) and low blood flow (Blake and Daugirdas 2008).

Regarding the different dialysis methods, there have been few studies on antibiotic removal in association with DP and ED, and the studies performed on IHD and CRRT were not all done on critically ill patients. So, there are many questions about drug flux in critical patients subjected to the different dialysis modalities.

In clinical practice, the most commonly used guideline is the “Sanford Guide to Antimicrobial Therapy” (Gilbert *et al.* 2014), which includes CRRT and IHD, and recommends that the dosage of an antimicrobial with ED to be estimated as with CRRT. However, Mushatt *et al.* (2009) recommend that, for antibiotics administered every 24 h, a supplementary dose should be considered immediately after ED or alternatively, the prescribed daily dose should be given after ED. For drugs administered every 12 h, a dose should be done after ED session and the other after 12 h. Another suggestion is that drugs such as vancomycin and gentamicin, for which serum levels can be measured, should be assessed immediately after ED to determine the need for a further dose after dialysis (Mushatt *et al.* 2009).

Table 1 shows the pharmacodynamic characteristics (PD) and pharmacokinetic (PK) of the main antibiotics used in clinical practice in intensive care, although the

recommended doses have been extrapolated from studies not conducted with the critical AKI population and acute renal support.

Conclusion

The topics discussed in this review show that the critical patients present several changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics, especially regarding absorption, distribution and metabolism, resulting in variations in serum levels. Thus, there is an increased risk of overdosing and drug toxicity, or a subtherapeutic dose and an increased risk of bacterial resistance, infection by opportunistic germs and mortality.

The removal of antimicrobials by different dialysis therapies in critically ill patients is a complex issue. This depends on the dialyzing membrane characteristics, such as the surface area (efficiency) and size of the pores (flow), as well as drug characteristics, such as water solubility, molecular weight and the extent of protein binding. Moreover, the rate of blood flow, the duration of therapy, and the kind of dialysis (diffusion and/or convection) affect drug removal.

There are no validated guidelines to assist in antibiotic dose adjustment in septic patients on acute renal supportive therapy, and the extrapolated recommendations were obtained from studies on noncritical patients with end-stage chronic kidney disease receiving substitutive renal therapy. Thus, because of the importance of maintaining therapeutic levels of antimicrobial drugs, more studies on this very complex subject are needed in order to reduce microbial resistance and mortality.

Disclosures

None declared.

References

- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Goodman S, Artigas A, *et al.* (2002). Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28: 108–121.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Palevsky P, *et al.* (2004). Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8: R204–R212.
- Blake PG, Daugirdas JT (2008). *Handbook of dialysis*, 4th ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Blot S, Lipman J, Roberts DM, Roberts JA (2014). The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? *Diagn Microbiol Infect Dis* 79: 77–84.
- Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ (1999). Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney Int* 56: 2005–2015.
- Davenport A (2011). Dialytic treatment for septic patients with acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res* 34: 218–224.
- Eyler RF, Mueller BA (2011). Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 7(4): 226–235.
- Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE, Nisenbaun R, Adhikari NK, Hladunewich MA, *et al.* (2010). The hemodynamic and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol* 11: 32.
- Finberg RW, Guharoy R (2012). *Clinical use of anti-infective agents: a guide on how to prescribe drugs used to treat infections*. Springer, Hardcover.
- Fissell WH (2013). Antimicrobial dosing in acute renal replacement. *Adv Chronic Kidney Dis* 20(1): 85–93.
- Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, Barreti P, Balbi AL (2008). High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 108: 87–93.
- Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Black D, Freedman DO, *et al.* (2014). *The Sanford guide to antimicrobial therapy*. 44th edition, Antimicrobial Therapy, Inc.
- Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R (2014). Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA* 311: 1308–1316.
- Kielstein JT, Burkhardt O (2011). Dosing of antibiotics in critically ill patients undergoing renal replacement therapy. *Curr Pharm Biotechnol* 12(12): 2015–2019.
- Kielstein JT, Schiffer M, Hafer C (2010). Back to the future: extended dialysis for treatment of acute kidney injury in the intensive care unit. *J Nephrol* 23: 494–501.
- Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY (2000). Extended daily dialysis: an new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 36: 294–300.
- Lewis SJ, Mueller BA (2014). Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury: “enough but not too much”. *J Intensive Care Med* 31(3): 164–176.

- Liu X, Kruger PS, Roberts MS (2011). How to measure pharmacokinetics in critically ill patients? *Curr Pharm Biotechnol* 12(12): 2037–2043.
- Marshall MR, Golper TA (2011). Low-efficiency acute renal replacement therapy: role in acute kidney injury. *Semin Dial* 24: 142–148.
- Mueller BA, Smoyer WE (2009). Challenges in developing evidence-based drug dosing guidelines for adults and children receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacol Ther* 86(5): 479–482.
- Mushatt DM, Mihm LB, Dreisbach AW, Simon EE (2009). Antibiotic dosing in slow extended daily dialysis. *Clin Infect Dis* 49: 433–437.
- Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonneli M, Alberta KDN (2008). Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 299: 793–805.
- Petejova N, Martinek A, Zahalkova J, Duricova J, Brozmanova H, Urbanek K, *et al.* (2012). Vancomycin removal during low-flux and high-flux extended daily hemodialysis in critically ill septic patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 156(4): 342–347.
- Ponce D, Balbi AL, Amerling R (2012). Advances in peritoneal dialysis in acute kidney injury. *Blood Purif* 34: 107–116.
- Roberts DM (2011). The relevance of drug clearance to antibiotic dosing in critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol* 12(12): 2002–2014.
- Roberts JA, Lipman J (2009). Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 37(3): 840–851.
- Schetz M (2007). Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 13: 645–651.
- Schier RW, Wang W (2004). Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 351: 159–169.
- Scoville BA, Mueller BA (2013). Medication dosing in critically ill patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 61(3): 490–500.
- Shingarev R, Wille K, Tolwani A (2011). Management of complications in renal replacement therapy. *Semin Dial* 24: 164–168.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Singer M, Shankar-Hari M, Annane D, *et al.* (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315: 801–810.
- Yu L, Santos BCF, Burdmann EA, Suassuna JHR, Batista PBP (2007). Diretrizes da Insuficiência Renal Aguda. *Soc Bras Nephrol* 1–24. pp
- Zarjou A, Agarwal A (2011). Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 22: 999–1006.

The use of antimicrobials in septic patients with acute kidney injury

O uso de antimicrobianos em pacientes sépticos com lesão renal aguda

Authors

Fernanda Moreira de Freitas¹
Welder Zamoner¹
Durval Sampaio de Souza Garms¹
Mariele Gobo de Oliveira¹
André Luis Balbi¹
Daniela Ponce¹

¹ UNESP.

ABSTRACT

Sepsis is the most common cause of death in critically ill patients and it may be associated with multiorgan failure, including acute kidney injury (AKI). This situation can require acute renal support and increase mortality. Therefore, it is essential to administrate antimicrobials in dosis to achieve adequate serum levels, preventing overdosis and drug toxicity or underdosing and risk for resistance to antibiotics and higher mortality. To date, there aren't validated guidelines on antibiotic dosis adjustment in septic patients with AKI and the recommendations are extrapolated from studies conducted in non-critical patients with chronic kidney disease in end stage receiving chronic renal replacement therapy. This study aimed to review and discuss the complexity of that issue, considering the several factors related to the drugs removal: critically ill patient characteristics, antimicrobial properties and dialysis method.

Keywords: acute kidney injury; intensive care units; anti-bacterial agents.

RESUMO

A sepsé é a principal causa de óbito em pacientes críticos e pode cursar com falência de vários órgãos, entre eles os rins, requerendo, com frequência, suporte renal agudo e elevando a mortalidade. Assim, torna-se imprescindível a administração de antimicrobianos em dose que garanta nível sérico adequado para evitar superdosagem e toxicidade medicamentosa ou ainda subdosagem e risco de resistência microbiana, ambas as situações contribuindo para maior mortalidade. Até o momento, não há diretrizes validadas para auxiliar no ajuste de dose de antibióticos nos pacientes sépticos com lesão renal aguda em suporte renal, sendo as recomendações extrapoladas de estudos realizados em pacientes não críticos e com doença renal em estágio final recebendo terapia renal substitutiva crônica. Esse estudo teve como objetivo revisar e discutir a complexidade desse assunto, levando em consideração os vários fatores relacionados à remoção de drogas: características do paciente crítico, propriedades dos antimicrobianos e método dialítico utilizado.

Palavras-chave: lesão renal aguda; unidades de terapia intensiva; antibacterianos.

INTRODUCTION

Among patients in intensive care units, the main cause of death is sepsis, with mortality rates ranging between 30 and 60%.^{1,2} Sepsis can occur with failure of several organs, including the kidneys, with a 70% mortality in those cases.³

Sepsis is the main etiology of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients, and half of these patients require acute renal support.^{2,4,5} Thus, measures that reduce mortality and costs are paramount. Among the actions with the greatest impact, we stress the early administration of antimicrobials.⁶

In septic patients, there are distribution volume and clearance variations, which may affect antimicrobial concentration. In those under acute kidney support (AKS), there is also clearance by dialyzing membranes, resulting in a risk of subtherapeutic dose and, consequently, antibiotic resistance.^{6,7} Therefore, the use of adequate doses of antimicrobials is key to avoiding the emergence of bacterial resistance, infection by opportunistic germs, as well as mortality reduction.⁶

To date, there are no validated guidelines to assist in the dose adjustment of

Submitted on: 06/20/2016.

Approved on: 12/14/2016.

Correspondence to:

Fernanda Moreira de Freitas.
Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".
Rua Vergueiro, 3645, Vila Mariana, São Paulo, SP, Brazil.
CEP: 04101-901
E-mail: ferdsmoreira@msn.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20170055

antibiotics in septic patients in AKS, and the recommendations are extrapolated from studies performed in non-critical patients with end-stage renal disease receiving chronic renal replacement therapy.^{4,8} Thus, the purpose of this review is to discuss the complexity of this issue, taking into account the various factors related to drug clearance: critical patient characteristics, antimicrobial properties and dialytic method used.

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ANTIMICROBIALS IN CRITICAL PATIENTS

The parameter used to measure the microbiological activity of antimicrobials is the minimum inhibitory concentration (MIC), an *in vitro* measure of the antimicrobial effectiveness on the pathogen.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics are tools that determine how much and how often the drug should be administered.⁹ Pharmacokinetics describe drug absorption, distribution, metabolism and clearance, while pharmacodynamics describe the impact of serum concentration and response to the drug.^{6,9}

Thus, the pharmacodynamics of an agent can be time dependent ($T > MIC$), related to the time of exposure to a specific MIC, such as beta-lactams, concentration dependent (C_{max}/MIC), for aminoglycosides; concentration/time dependent (AUC/MIC), for the glycopeptides, as shown in Figure 1.

Several mechanisms influence antimicrobial pharmacokinetics in critical patients^{10,11} (Figure 2). Absorption of a drug via the oral route may be impaired⁷ by gastric dysmotility, adherence to the loops, interaction with nutritional components, gastric pH altered by the concomitant use of proton pump inhibitors,¹² as well as in the subcutaneous route of administration, absorption may be decreased due to reduced skin circulation secondary to the redistribution of blood flow and aggravated by edema.⁷ Considering these effects on absorption, preference is given to the intravenous administration of antimicrobials in critically ill patients.

The distribution of antimicrobial agents also undergoes profound changes in critically-ill patients: the production of endotoxins by a microorganism during a septic shock can lead to the release of several inflammatory mediators that affect the vascular endothelium and culminate in poor blood flow distribution, increased capillary permeability, acid changes and endothelial injury.

Figure 1. Pharmacodynamics of an antimicrobial agent in relation to its concentration versus time. $T > MIC$: time (T) that the drug concentration remains above the minimum inhibitory concentration (MIC); C_{max}/MIC : maximum concentration rate (C max) by MIC; AUC/MIC : rate of the area under the curve (AUC) of the concentration versus the time above the MIC. Adapted from Roberts and Lipman.⁶

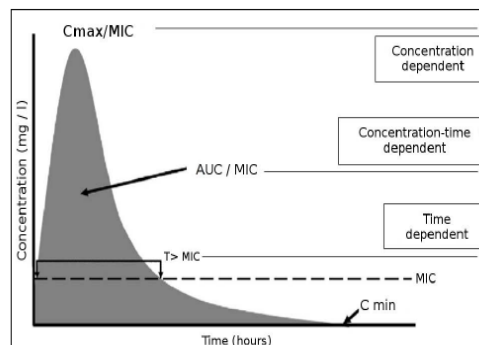
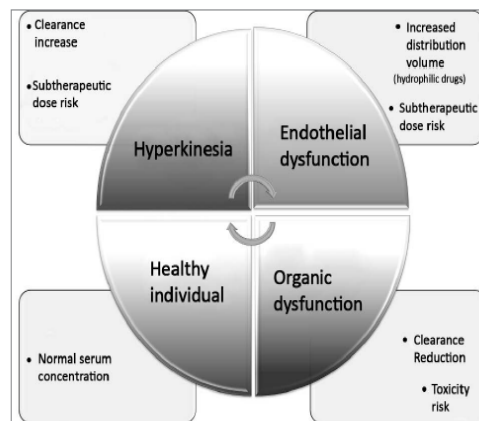


Figure 2. Influence of the patient's clinical status on antimicrobial pharmacokinetics. Adapted from Roberts and Lipman.⁶



Thus, there is extravasation of fluid from the intravascular space to the interstitium, increasing the volume of hydrophilic drug delivery and decreasing its serum concentration, which occurs with beta-lactams, aminoglycosides, glycopeptides, linezolid and colistin. This distribution volume can also be increased in the presence of mechanical ventilation, hypoalbuminemia and extracorporeal circuits.^{6,7,13}

Drug clearance also occurs in septic patients: in the absence of organic dysfunction, there is an increase in renal perfusion and creatinine clearance, leading to an increase in the clearance of hydrophilic drugs,⁶ as well as optimization of other routes of metabolism and clearance (biliary and transintestinal),⁷ causing a reduction in the serum concentration of some antimicrobials.⁶

With the deterioration of the patient's state of health, there is myocardial depression and decreased perfusion, leading to a decrease in antimicrobial

clearance (either due to renal or hepatic dysfunction), an increase in the half-life and the potential toxicity of the high serum concentration of the drug and/or a buildup of its metabolites.⁶

The liver metabolism of antimicrobials may be affected in AKI, although this is not fully elucidated, probably due to changes in hepatic blood flow and reduction in the cytochrome P450 and CYP 3A⁷ enzyme activity.

Regarding renal function adjustments, the regimen is based on distribution volume and systemic clearance¹³. Indirect methods to estimate the glomerular filtration rate are not so precise, despite the ease of monitoring.^{10,13} Among the currently available calculations to estimate creatinine clearance are the Cockcroft-Gault or the Modified Diet in Renal Diseases (MDRD), and the Chronic Kidney Disease EPI (CKD EPI) equations, all of which are validated in patients with stable renal function, which does not occur in the context of AKI.¹⁰

An alternative method is to measure clearance directly in 24-hour urine collection or in 2, 4 or 8-hour samples using the formula: Urinary creatinine concentration x urinary volume x serum time/creatinine, the result being expressed in mL/min, this method is not practical and it is limited in anuric patients.

Therapeutic drug monitoring can measure serum antimicrobial concentration, and its clearance can be calculated to improve the accuracy of subsequent dosing adjustments.¹³ Bioanalytical methods include immunoassays, such as fluorescence polarization (FPIA), multiplied by enzyme (EMIT) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), all of which are methods that use the reaction of an antibody to its antigen. However, metabolites of drugs with similar structure may also be recognized by the antibody, resulting in falsely elevated concentration.

High-performance liquid chromatography (HPLC) and liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS) are more specific methods that can separate and quantify drugs based on their molecular polarities and interactions with the stationary phase of a column, but these bear high cost and require highly skilled professionals, which makes it difficult to use them in medical practice.¹⁶

THE INFLUENCE OF ACUTE KIDNEY SUPPORT (AKS)

An important factor for drug clearance is the dialysis technique, based mainly on two types of transport: diffusion or convection, both efficient in the removal

of low molecular weight solutes; but the most effective convective therapy in the clearance of high molecular weight substances.

The selection of the dialyzing membrane also alters clearance, since the high flow ones, with greater permeability to medium-size molecules, have a higher capacity to remove high molecular weight drugs than low-flow membranes.^{7,17}

This difference was demonstrated in a small prospective cohort (n = 9) performed in the Czech Republic, comparing vancomycin clearance in critically ill patients with AKI patients dialyzed with high versus low-flow membranes. The median percentage of vancomycin clearance in low flow membrane dialyses was 17%, while that for high flow membranes was 31%. The study concluded that, despite these differences between membranes, monitoring serum vancomycin levels and dose administration after each dialysis is required, since these patients had sub-therapeutic levels of antibiotics.¹⁸

Another characteristic of the dialyzer membrane under discussion is its adsorption rate. Hydrophobic synthetic membranes have high adsorption, while cellulose acetate membranes have lower adsorption.¹⁹ The clinical importance of this property in relation to serum antimicrobial level interference is still lacking, but some evidence suggests an early saturation of this process.²⁰

The options for AKS in critically ill patients are peritoneal dialysis (PD) and hemodialysis (HD), which can be classified as intermittent (IHD), prolonged (PHD) and continuous (CHD)²¹⁻²³ hemodialysis (Table 1).

PD is an option for a selected group of patients, and recent studies suggest that, when indicated, it should be performed continuously, with large volumes of dialysate and through a flexible catheter and cycler, with survival results are similar to those from patients treated with IHD.²⁴ In PD the dialyzer membrane is the peritoneum and little is known about the clearance of drugs in high volume therapies.

IHD is characterized by high blood and dialysate fluxes, a 4 to 5 hours duration and an affordable cost.²⁵ IHD is indicated in patients with AKI who are hemodynamically stable, and it can be done on alternate days or daily, according to the patient's clinical and laboratorial conditions.²⁶

CHD is defined as a long and continuous 24-hour treatment that uses dialysate and blood flows lower than the conventional ones.^{27,28} It is an efficient

TABLE 1 TYPES OF DIALYSIS AND ITS MAIN CHARACTERISTICS

	CHD	PHD	IHD	PD
Clearance of uremic toxins	Convection/Diffusion	Diffusion	Diffusion	Diffusion
Membranes	High flow	High flow/Low flow	High flow/Low flow	Peritoneum
Dialysate flow	Low (1000-1500 ml/h)	Low (200-300 ml/min)	High (500 ml/min)	High dialysate volume
Blood flow	Low (100-150 ml/min)	Low (100-200 ml/min)	High (300-400 ml/min)	50-100 ml/min (Blood flow in the peritoneum)
Ultrafiltration and solute clearance	Continuous (24 hours)	Intermittent (6-18 hours)	Intermittent (3-5 hours)	Continuous (24 hours)
Anticoagulation	Continuous	Intermittent	Intermittent	Unnecessary
Hemodynamic stability	Excellent	Good	Bad	Excellent
Use of standard dialysis machine	No	Yes	Yes	Yes
Costs	High	Low	Low	Low

CHD: continuous hemodialysis; PHD: prolonged hemodialysis, IHD: intermittent hemodialysis; PD: peritoneum dialysis.

method because it provides adequate metabolic and volume control without impairing the patient's hemodynamic stability.

An intermediate method that provides hemodynamic stability and adequate metabolic control of the patient with a shorter duration than CHD is prolonged hemodialysis (PHD), lasting between 6 and 18 hours, with lower blood flows and less dialysate than what is conventionally used.^{28,29}

IHD and PHD can be performed with capillaries of low or high flow and efficiency, that is, with greater or lesser capacity for medium-size molecules removal, according to their ultrafiltration coefficients and performance (K_{uf} and K_{oA} , respectively), and with variable blood flow and treatment duration. CHD is performed by means of hemofilters, that is, capillaries with great capacity to remove larger molecules using low blood flows.³⁰

Regarding the different AKS modalities, there are few antibiotic clearance studies in PD and HD, and the studies in IHD and CHD do not always involve critical patients. Thus, there are many questions regarding drug regimen corrections for critically ill patients in different dialytic modalities.

In clinical practice, one of the most commonly used guidelines is The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy,³¹ which considers the IHD and CHD modalities, and there are recommendations that the dose of antimicrobials for PHD be estimated according to

that of CHD. However, Mushatt et al.³² recommend that for antibiotics given every 24 hours, a supplementary dose should be considered immediately after PHD or, alternatively, a daily dose be prescribed after PHD. For those given every 12 hours, keep one dose after the PHD and another after 12h. Another suggestion is that drugs such as vancomycin and gentamicin, which can have their serum levels measured, are measured immediately after PHD to determine the need for supplemental dose after dialysis.³²

Table 2 shows the pharmacodynamic (PD) and pharmacokinetic (PK) particulars of the major antimicrobials used in intensive care. Although the recommended doses have been extrapolated from studies not performed with the critically ill population with AKI and under AKS, they are used in clinical practice.

CONCLUSION

The topics discussed in this review show that critical patients have several changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials, culminating in variations in their serum concentrations. Thus, there is an increased risk of overdose and drug toxicity, as well as subtherapeutic dosage and risk of bacterial resistance, infection by opportunistic germs and higher mortality.

Moreover, antimicrobial clearance by the different modalities of AKS in critical patients is a complex issue, since, besides being dependent on the

TABLE 2 ANTIMICROBIAL AGENTS USED IN INTENSIVE CARE AND THEIR MAIN CHARACTERISTICS (BASED ON THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY)³¹

	Vancomycin	Meropenem	Cefepime	Piperacillin/ Tazobactam	Fluconazole	Micafungin
PD	AUC/MIC	T > MIC	T > MIC	T > MIC	AUC/MIC	AUC/MIC
Molecular weight	1485	384.46	571.5	539.5 322.3	306.99	1292.26
Distribution volume* (L/Kg)	0.7	0.23-0.35	0.3	0.24-0.4	0.7 - 0.8	0.39
% linked to proteins*	10-55	2	20	16-48	10	> 99
Clearance	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal	Hepatic/Renal
Dose in normal kidney function	15-20 mg/kg every 8-12h	1 g every 8h	1-2 g every 8-12h	3,375 g every 6h	100-400 mg every 24h	100-150 mg every 24h
Dose in CHD	500 mg every 24-48h	500mg every 24h	2 g every 24h	2,25g every 6h	200-400 mg every 24h	Without correction
Dose in PHD**	Without information	Without information	Without information	Without information	Without information	Without correction
Dose in IHD***	15 mg/kg after HD	500 mg every 24h	1g every 24h (+ extra 1 g after HD)	2,25 g every 12h (+ extra 0,75g after HD)	100-400 mg every 24h - after HD	Without correction
Dose in PD****	7,5 mg/kg every 2-3 days	500 mg every 24h	1-2 g every 48h	2,25 g every 6h	50-200 mg every 24h	Without correction

PD = pharmacodynamics; AUC = area under the curve; MIC = minimum inhibitory concentration; T = time; CHD = continuous hemodialysis; PHD = prolonged hemodialysis; IHD = intermittent hemodialysis; PD = peritoneal dialysis

*In healthy individuals **The same doses used in CHD are suggested for being used ***Considering the next IHD in 1 day ****Dose in COPD (continuous outpatient peritoneal dialysis).

dialyzing membrane characteristics (surface area and pore size) and drug specificities (water solubility, molecular weight, extension of binding to proteins), it also depends on the blood flow used, treatment duration and the type of transport used, diffusion and/or convection.

There are no validated guidelines to aid in dose adjustment of antibiotics in septic patients in AKS, with recommendations being, so far, extrapolated from studies in non-critical patients and with end-stage renal disease receiving chronic renal replacement therapy. Thus, due to the importance of maintaining the therapeutic level of antimicrobials, more studies on this complex topic are necessary to reduce microbial resistance and mortality.

REFERENCES

1. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108-21. PMID: 11907653 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-001-1143-z>

2. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:999-1006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010050484>
3. Schier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351:159-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra032401>
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
5. Davenport A. Dialytic treatment for septic patients with acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:218-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000326898>
6. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181961bff>
7. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: "Enough But Not Too Much". *J Intensive Care Med* 2016;31:164-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0885066614555490>
8. Mueller BA, Smoyer WE. Challenges in developing evidence-based drug dosing guidelines for adults and children receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:479-82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2009.150>
9. Finberg RW, Guharoy R. *Clinical Use of Anti-infective Agents: A Guide on How to Prescribe Drugs Used to Treat Infections*. New York: Springer; 2012.

10. Blor S, Lipman J, Roberts DM, Roberts JA. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79:77-84.
11. Scoville BA, Mueller BA. Medication dosing in critically ill patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2013;61:490-500. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.08.042>
12. Fissell WH. Antimicrobial dosing in acute renal replacement. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:85-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2012.10.004>
13. Roberts DM. The relevance of drug clearance to antibiotic dosing in critically ill patients. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:2002-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/138920111798808374>
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12. PMID: 19414839 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
15. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47. PMID: 12859163 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013>
16. Liu X, Kruger PS, Roberts MS. How to measure pharmacokinetics in critically ill patients? *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:2037-43.
17. Eyler RF, Mueller BA; Medscape. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:226-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.12>
18. Petejova N, Martinek A, Zahalkova J, Duricova J, Brozmanova H, Urbanek K, et al. Vancomycin removal during low-flux and high-flux extended daily hemodialysis in critically ill septic patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012;156:342-7. PMID: 22660225 DOI: <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2012.002>
19. Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney Int* 1999;56:2005-15. PMID: 10594776 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00784.x>
20. Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:645-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3282f0a3d3>
21. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008;299:793-805. PMID: 18285591 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.299.7.793>
22. Kielstein JT, Schiffer M, Hafer C. Back to the future: extended dialysis for treatment of acute kidney injury in the intensive care unit. *J Nephrol* 2010;23:494-501.
23. Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, Barretti P, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2008;S87-93. PMID: 18379555 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002608>
24. Ponce D, Balbi AL, Amerling R. Advances in peritoneal dialysis in acute kidney injury. *Blood Purif* 2012;34:107-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000341648>
25. Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE, Nisenbaum R, Adhikari NK, Hladunewich MA, et al. The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol* 2010;11:32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-11-32>
26. Shingarev R, Wille K, Tolwani A. Management of complications in renal replacement therapy. *Semin Dial* 2011;24:164-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2011.00828.x>
27. Yu L, Santos BCF, Burdmann EA, Suassuna JHR, Batista PBP; Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes da AMB. Insuficiência Renal Aguda. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia; 2007. p. 1-24.
28. Marshall MR, Golper TA. Low-efficiency acute renal replacement therapy: role in acute kidney injury. *Semin Dial* 2011;24:142-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2011.00829.x>
29. Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 2000;36:294-300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2000.8973>
30. Blake PG, Daugirdas JT. *Handbook of Dialysis*. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
31. David NG. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*: 2010. Sperryville: Antimicrobial Therapy; 2010.
32. Mushatt DM, Mihm LB, Dreisbach AW, Simon EE. Antibiotic dosing in slow extended daily dialysis. *Clin Infect Dis* 2009;49:433-7. PMID: 19580416 DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/600390>

Vancomycin Dosing, Monitoring and Toxicity: critical review of the clinical practice

Welder Zamoner ¹, Iara Ranona Sousa Prado ¹, André Luis Balbi ¹, Daniela Ponce ^{1,2*}

***Corresponding author: dponce@fmb.unesp.br
cel phone: 55 14 97625806**

**Botucatu School of Medicine, University São Paulo State-UNESP ¹
University of São Paulo – Bauru School of Medicine – USP ²
Distrito de Rubiao Junior, without number
Botucatu, Sao Paulo, Brazil
postal code: 18618-970**

Key words: sepsis, acute kidney injury, vancomycin, nephrotoxicity, safety, efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Abstract

Vancomycin is an antibiotic used in the parenteral treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-positive bacteria, especially methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). In the last decades, vancomycin has been widely used in hospital environments due to the increasing incidence of sepsis, which exceeds 750,000 cases every year in the United States, corresponding to 2% of admissions and 10% of admissions to intensive care units (ICU), and increased frequency of cases of septic shock attributed to Gram-positive bacteria, especially MRSA.

Sepsis may lead to multiple organ failure; it is considered a risk factor for the development of acute kidney injury (AKI) and the main etiology of AKI in critically ill patients (more than 50% of the cases), with an overall mortality rate of around 45%, which can reach the surprising rate of 70% with the combination of AKI and sepsis.

Considering the high mortality rate of sepsis and its related costs of hospitalization and treatment, specific measures should be adopted, such as early-goal treatment protocols (early administration of antimicrobials, fluids, vasoactive drugs and transfusion support), aiming to reach specific physiological parameters. Among these measures, one of great impact is the proper and early administration of antimicrobials, whose selection should consider several aspects, such as the patient's history, recent use of antibiotics, the origin of pathogens (community or hospital) and the focus of infection; otherwise, it may lead to a significant increase in the mortality rate of these patients.

Besides the careful selection of the antimicrobial, another concern related to critically ill patients is the proper dose of the antimicrobial, since, unlike healthy individuals, pharmacokinetic changes are observed due to drug absorption, distribution, metabolism and elimination.

Gram-positive pathogens are very common in hospitalized patients with septic shock, so vancomycin has been the antimicrobial of choice for more than 60 years. However, discussions about its dosage, administration and monitoring are extremely important, considering the risk of nephrotoxicity and the emergence of *Staphylococcus aureus* strains with full and intermediate resistance to vancomycin.

This narrative review aims to discuss controversial aspects related to the efficacy and safety of vancomycin, correlating them with data available in the literature and identifying knowledge gaps in guide future lines of research.

1. Vancomycin

Vancomycin is a glycopeptide antimicrobial with antibacterial action, acting by inhibition of cell wall synthesis. It was introduced in clinical practice in mid 1950s for the treatment of bacterial infections caused by Gram-positive bacteria and it is considered by the Infectious Disease Society of America (IDSA) as the first treatment option for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections^[1,2]. However, it also presents action against *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus*, species of *Clostridium*, diphtheroids, *Listeria monocitogenes*, *Actinomyces*, and species of *Lactobacillus*. The antimicrobial activity against *S. aureus*, *S. bovis*, *Enterococcus* and *Streptococcus viridans* can be improved by combining vancomycin and an aminoglycoside^[3].

1.1. Pharmacokinetics

The pharmacokinetic scheme is described using the 2-compartment model with biphasic elimination half-life (Figure 1). Drug distribution occurs rapidly in healthy subjects with a volume of distribution (Vd) of 0.4 to 1 L/kg. Critically ill patients present altered Vd and may reach two or three times the typical value. Its protein binding ranges from 10 to 50% and depends on the total serum concentration of proteins. The drug is not metabolized and its excretion is 80-90% renal, with elimination half-life highly dependent on renal function^[4-6]. In subjects with normal creatinine clearance, vancomycin has a distribution phase of 30 minutes to 1 hour and a half-life elimination of 6 to 12 hours^[4,5,7].

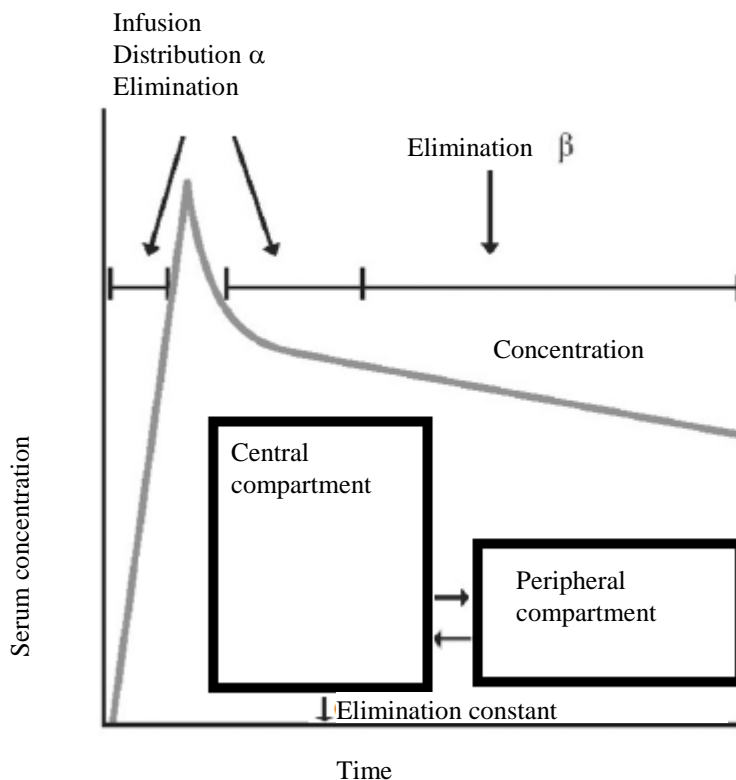


Figure 1. Schematic representation of the pharmacokinetic two-compartment model. Adapted from Rybak MJ^[5].

Vancomycin penetrates most tissues although its concentration is variable and often depends on the degree of inflammation present. Its penetration into the lung and central nervous system is poor, with a higher risk of subtherapeutic tissue concentration at lower doses^[5]. Skin penetration is significantly lower in patients with diabetes when compared to patients without diabetes^[8].

Its antibacterial action is time-dependent but concentration-independent^[4,6]. Based on the pharmacodynamics of vancomycin, an area under the curve (ratio) is recommended by the minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) of 400 or greater. In a prospective study, Moise-Broder *et al*^[9] identified in patients with pulmonary sepsis that time above MIC was 100% in all patients, but clinical success was about 6 times higher in those with AUC/MIC above 400. This finding was obtained again in later studies, and AUC/MIC is now considered the best predictor of clinical outcomes^[4].

A multicenter prospective cohort study conducted by Song *et al*^[10] analyzed the association between 24-hour AUC and MIC with clinical outcomes in 117 patients with sepsis and infections caused by MRSA. Treatment failure, defined as 30-day mortality, persistent

bacteremia for more than 7 days, or recurrent infection in less than 30 days of treatment end was observed in 32.5% and was associated with low AUC/MIC ratio (OR 3.50 for microdilution method, and 5.61 for Etest, with minimum values of 392.7 and 397.2, respectively, concluding that values above 400 could improve treatment outcomes.

A meta-analysis conducted by Men *et al*^[11] included 9 cohorts. Mortality rates were lower (RR = 0.47, CI 0.31–0.70, $p < 0.001$), as well as the treatment failure rates (RR = 0.39, CI 0.28–0.55, $p = 0.001$) in the group with higher AUC/MIC, with 400 considered a reasonable target.

In 2006, the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) reduced the susceptibility and resistance limits for vancomycin MIC from ≤ 4 to ≤ 2 mg/L (classified as susceptible), from 8-16 to 4-8 mg/L (intermediate), and from ≥ 32 to ≥ 16 mg/L (resistant). Studies have suggested that serum levels of vancomycin < 10 mg/L may predict therapeutic failure and the selection of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) or vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA)^[12-15]. Another emerging population of *Staphylococcus aureus* is heteroresistant vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA), considered to be the precursor of the VISA population. Although uncommon, this subpopulation seems to predict vancomycin treatment failure^[7,15].

Some clinical situations may require the combined use of vancomycin for the treatment of complicated infections, for example, vancomycin combined with rifampicin to treat prosthetic infections; with gentamycin in MRSA bacteremia; and with clindamycin to reduce toxin produced by *Staphylococcus aureus*^[7].

The two most common ways to determine the MIC of *Staphylococcus sp.* are by microdilution (results by dilution performed twice) or Etest (continuous gradient describing fractional dilutions)^[6]. Determining the AUC and subsequently the AUC/MIC ratio is impossible under normal circumstances due to the large number of serum samples that should be collected after a single dose. Then, the standard recommendation is the use of serum trough level in a stable condition as a marker^[6].

A meta-analysis conducted by van Hal *et al*^[15] included 22 studies and found that, in *S. aureus* infections, MIC ≥ 2.0 mg/L was a predictor of treatment failure (OR 2.69, $p < 0.01$). Lodise *et al*^[16], in a retrospective cohort study involving 92 patients, found that MIC ≥ 1.5 mg/L had a 2.4 times greater risk of treatment failure when compared to MIC ≤ 1.0 mg/L (36.4% and 15.4%, respectively, $p = 0.049$), indicating that MIC ≥ 1.5 mg/L was independently associated with treatment failure (RR 2.6, $p = 0.01$), suggesting that another antimicrobial should be considered in this context.

A prospective study conducted by Song *et al* ^[17] evaluated a cohort of 1,027 cases of invasive infection caused by *Staphylococcus aureus* and identified that all-cause mortality rates at day 30 and due to bloodstream infection from the group of high MIC (≥ 1.5 mg/L) did not differ from the group of low MIC (< 1.5 mg/L).

Patel *et al* ^[18] conducted a Monte Carlo simulation series to identify the probability of reaching AUC/MIC ≥ 400 and trough concentration of 15 to 20 mg/L with different MICs and dosing regimens. Their analysis suggested that with MIC ≥ 2 , a higher dose regimen (4 g/day) showed 57% efficacy and nephrotoxicity risk of 35%. In addition, with MIC ≤ 1.0 mg/L, a trough concentration of 15-20 mg/L was not always required to reach AUC/MIC ≥ 400 . A great variability was observed between AUC and trough concentration, the relationship between them being dependent on the dosage regimen.

Considering AUC/CIM as target, larger doses with longer maintenance intervals or smaller doses with shorter intervals could be used, supporting the continuous infusion regimen of vancomycin.

According to the Sanford Guide to Antimicrobial Therapy^[19], the attack dose should be 25-30 mg/kg, followed by maintenance of 15-20 mg/kg every 8 to 12 hours for intermittent administration, or the attack dose of 15-20 mg/kg and 30 mg/kg in 24 hours for continuous infusion regimens.

The use of attack dose has been proposed as a strategy to avoid subtherapeutic levels in the early stages of the treatment, soon achieving an AUC/MIC over 400, and without evidence of impact on nephrotoxicity^[20-22].

A retrospective study conducted by Rosini *et al* ^[23] evaluated 2,131 patients at three academic centers and compared the vancomycin dose of > 20 mg/kg to ≤ 20 mg/kg, and found a lower incidence of nephrotoxicity in the higher dose group (5.8% versus 11.1%, $p < 0.001$). After adjustment for age, sex and baseline creatinine, exposure to high dose of vancomycin was not initially associated with nephrotoxicity (RR = 0.60). The authors performed a sensitivity analysis to determine if the usual dose of 25 mg/kg would have an impact on the results, but such data were not presented in the study; it only reported no statistically significant changes.

Later, Rosini *et al* ^[24] conducted another prospective study, randomizing 99 patients who came to the emergency service to receive the attack dose of 30 mg/kg or 15 mg/kg. The first concentration before the second dose was 15-20 mg/L in 34% compared to 3%, respectively ($p < 0.01$). Although not statistically significant, the study found no difference between the rates of nephrotoxicity, hospitalization period or mortality between the two groups.

1.2 Special situations

1.2.1 Patients with kidney disease

For patients with impaired kidney function, dosage adjustment based on estimated glomerular filtration is recommended^[20]. For clearance of 10-50 mL/min/1.73 m² the dose of 15 mg/kg is recommended every 24-96 hours and, for clearances of less than 10 mL/min/1.73 m², the dose of 7.5 mg/kg every 48-72 hours. Some authors suggest nomograms to help adjust dosage, without evidence to date that shows superiority of one method in relation to another^[4,6,26]. However, the studies that guided these dose adjustments are based on stable creatinine situations, a context that does not occur in patients with acute kidney disease.

Some websites help adjust such dosing, such as vancomycin-calculator.com, developed by Baue's pharmacokinetic method, the only one that adjusts doses for obese and underweight patients^[26].

1.2.2 Obese patients

In subjects with moderate to severe obesity (BMI greater than 35 kg/m²), the standard recommendation is to use the current weight for dose calculation. However, some pharmacokinetic studies do not support this practice^[4,20,21]. Vancomycin concentrations are impacted by increased clearance and volume of distribution and shorter half-life, related to greater vancomycin clearance due to higher cardiac output in these patients^[22].

A retrospective cohort analyzed by Davies *et al*^[27] included 530 patients, of whom 207 were obese, with similar groups, except for a higher female prevalence ($p=0.042$), diabetes mellitus ($p=0.018$) and hypertension ($p=0.0009$) in the obese group. Obesity was not associated with an increased risk of nephrotoxicity (RR 0.98, CI 0.93-1.04, $p=0.59$), unlike the APACHE II >21 severity score, which was correlated with nephrotoxicity ($p=0.039$).

The most frequent recommendations for obese patients are an initial dose based on the current weight, not exceeding 2,000 mg and adjustments of subsequent doses based on the therapeutic serum level^[6,28,29].

Some specific populations require individual assessment, such as those with large burns^[30]. In this population a shorter administration interval and larger doses may be required; however, nomograms or therapeutic drug monitoring are recommended for adjustments.

1.3 Intermittent versus continuous administration

Vancomycin administration via continuous infusion seems to be an attractive option for critically ill patients because of the variable volume of distribution and drug clearance. The literature shows several dosing regimens to maintain serum levels between 15 and 25 mg/L, as well as nomograms to guide the clinical use of this antimicrobial^[4].

A retrospective study conducted by Eldemiry *et al* ^[31] included 40 critically ill patients with pulmonary sepsis caused by a vancomycin-sensitive germ (MIC <2 mg/L), with Cr >1.4 mg/dL and oliguria <0.5 mL/kg/h in 6 hours. The patients were divided into 2 groups, one received intermittent standard dose and the other, continuous infusion. After the treatment, the continuous infusion group showed, in relation to the intermittent dose group, lower levels of urea (p=0.041), creatinine (p=0.009), leukocytes (p=0.001), pCO₂ (p=0.025) and body temperature (p=0.0001), as well as higher pO₂ and saturation (p=0.038). In addition, continuous infusion resulted in lower sub therapeutic level rates (30% x 55%), higher optimal level rates (40% x 10%) and similar toxic rates (30% x 35%), as well as shorter treatment duration (p=0.0001).

A study conducted by Cataldo *et al* ^[32] reviewed the literature on vancomycin administration. They evaluated a randomized clinical study and five observational studies and found an association between continuous infusion and a lower risk of nephrotoxicity (RR 0.6, p=0.02), with no difference in mortality between the groups.

A prospective study conducted by Duszynska *et al* ^[33] compared 21 septic patients receiving vancomycin continuously to 21 patients receiving intermittent vancomycin. They found no difference between the groups regarding mean AUC/MIC, therapeutic success rate and nephrotoxicity; however, the mean cost was lower in the continuous infusion group (377 versus 552 euros, p=0.04). Wysocki *et al* ^[46] identified a lower cost per patient over 10 days of continuous infusion, 23% lower when compared to intermittent administration (p<0.0001), with comparable efficacy and tolerance, suggesting continuous administration as a cost- effective option.

A literature review conducted by DiMondi *et al* ^[4] included 14 studies: 2 prospective, 11 retrospective and 1 meta-analysis that compared continuous to intermittent vancomycin infusion. No difference was observed in efficacy when comparing both treatments. The prospective studies did not show different nephrotoxicity rates, and the retrospective studies showed heterogeneous results, without determining which subgroups could benefit from continuous infusion. In addition, questions were raised regarding compatibility, safety and efficacy using this type of administration, and further studies are needed.

Continuous infusion may be interesting for patients presenting high risk for nephrotoxicity, such as those in concomitant use with aminoglycosides and loop diuretics; those with septic shock or receiving higher doses of vancomycin. It has the advantage of easy monitoring and lower cost, with comparable efficacy to intermittent infusion. It may also require less therapeutic monitoring, and samples may be collected at any time after 18 to 24 hours of administration.

Continuous infusion of vancomycin can reach therapeutic levels more rapidly and more consistently. The American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) do not recommend continuous infusion of vancomycin due to the lack of robust data showing better outcomes. However, some centers have administered continuous infusion of vancomycin with inconclusive results^[33].

Despite its wide use in clinical practice, there are unresolved concerns about its effectiveness and safety. Regarding efficacy, mainly in critically ill patients, its pharmacokinetics is altered, due to drug distribution, metabolism and elimination^[1, 35,36], which could lead to subtherapeutic serum concentration and develop bacterial resistance, with possible increased mortality^[37]. In terms of safety, its main side effect – nephrotoxicity – has been widely discussed, with risk of AKI and complications in the short and long term^[38].

1.4 Serum monitoring

Considering the great heterogeneity of patients, different degrees of organic dysfunction and pathophysiological changes in critically ill patients, therapeutic drug monitoring should be considered to achieve pharmacokinetic goals in ICUs; however no study considers the costs of implementing such monitoring in hospital routines^[39].

A randomized clinical study and five cohort studies were included in a meta-analysis conducted by Ye *et al* ^[40], which showed therapeutic drug monitoring associated with higher clinical efficacy rates (OR 2.62, $p=0.005$) and lower nephrotoxicity rates (OR 0.25, $p<0.0001$). No difference was observed in vancomycin treatment duration or hospitalization period.

Based on animal and clinical studies, since 2009 the optimum activity has been defined as the area under the curve divided by the minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) equal to or greater than 400. Due to the logistic challenges of such determination in clinical practice, it was demonstrated that such value could be obtained with trough serum levels of vancomycin between 10 and 20 mg/L^[8,21]. Larger concentrations were studied, but without evidence of better therapeutic outcomes^[41].

A clinical study conducted by Shahrami *et al* [41] showed that, after 20 critically ill patients received an attack dose of 25 mg/kg vancomycin, the strategy that best guarantees $AUC/MIC \geq 400$ and serum level ≥ 15 mg/L are individual doses based on serum vancomycin concentration.

A serum level of less than 10 mg/L does not guarantee an AUC/MIC ratio greater than 400 and may develop bacterial resistance [8]. Therefore, a level above 10 mg/L is recommended. For more serious infections^[43,44] (bacteremia, endocarditis, osteomyelitis, meningitis and nosocomial pneumonia), a level between 15 and 20 mg/L is recommended. However, some studies indicate that up to 50% of patients with a ratio greater than 400 had a serum level lower than 15 mg/L. In case of serum level of vancomycin below the desired values, it was advised to increase the dose. When the dosage is high, especially above 30 mg/L, the adjustment is in the opposite direction [14]. Patients with a level above 20 mg/L should be monitored for kidney function [25,43-45].

The serum level of vancomycin should be monitored [8,39,43,44,46,47] in patients presenting a high risk of kidney failure, who are critically ill, those receiving high doses of the medication or undergoing treatment for more than 3^[39] to 5 days^[39,46,47], concomitant use with other nephrotoxic drugs, obese or with low body weight, patients with large fluctuations in the volume of drug distribution, such as pregnant women and children; patients with chronic kidney disease or acute kidney injury^[39] or those who are in dialysis therapies^[48].

It should be performed when the serum level of vancomycin reaches a steady state, that is, after a minimum of three doses infused intravenously every 12 hours and, in order to ensure the trough status, the sample should be collected 30 to 60 minutes before the administration of any dose between the third and the fifth, whether with normal kidney function [8,30,39,43-47] or up to 48 hours after starting the administration if creatinine clearance of less than 10 mL/min/1.73 m² [30].

The frequency of monitoring, after reaching the therapeutic target, may be on a weekly basis for hemodynamically stable patients. In unstable patients, more frequent evaluations (in some situations on a daily basis) should be performed, but there is no exact frequency, and monitoring should be based on clinical judgment^[29,39].

A systematic review and a meta-analysis conducted by Steinmetz *et al* [28] evaluated the impact of low (<15 mg/L) versus high (≥ 15 mg/L) trough level on the efficacy of the treatment against MRSA. In total, 12 retrospective and 4 prospective studies were evaluated, including 2,003 participants. There was no significant difference between the levels for outcomes of all causes of mortality (OR 1.07, CI 0.78-1.46, $I^2=28\%$). In the studies evaluating pneumonia caused by MRSA, a higher mortality rate was observed in the group of low vancomycin level

(OR 1.78, CI 1.11-2.84). No difference was observed in treatment failure rates, but after the exclusion of a discrepant study from the analysis, a higher failure was observed in the group of low vancomycin level (OR 1.56, CI 1.08-2.26, $I^2=16\%$).

A meta-analysis of 14 cohorts conducted by Prybylski [48] showed that trough serum levels greater than 15 mg/L were not associated with reduced treatment failure, persistent bacteremia or mortality. On the other hand, higher AUC/MIC values were associated with reduced treatment failure (OR 0.41, CI 0.31-0.53), persistent bacteremia (OR 0.53, CI 0.33-0.86), and mortality (OR 0.47, CI 0.33 -0.65).

Different nomograms have been developed to individualize pharmacokinetic monitoring of vancomycin, possibly with more cost-effectiveness in relation to serum level monitoring. However, many are based on linear and non-linear regression, and become complex models that require specific information on pharmacokinetics as well as computer programs^[26].

1.5 Toxicity

Since 1958 there have been reports of toxicity related to the administration of vancomycin. The initial preparations were called 'Mississippi mud' and had significant amounts of impurities (70% pure), which was the main reason for toxicity. With purification techniques, current preparations have 90-95% vancomycin B (active portion)^[6, 49].

Vancomycin has almost exclusive renal elimination; however the mechanism through which nephrotoxicity occurs is still not well understood. Studies in experimental animals suggest that oxidative stress induced by the drug in proximal renal tubule cells may lead to tubular ischemia and acute tubulointerstitial damage^[50,51]. Both vancomycin build-up in kidney cells and alteration of mitochondrial function in proximal tubule cells have been proposed as the main factors of nephrotoxicity^[51-55]. Vancomycin crosses the basolateral membrane of the proximal tubular epithelium via organic acid transport system and via transport mediated by receptor megalin on the apical surface. Then, its aggression to the tubule is mediated by oxidative stress, activation of inflammatory pathways and complement ^[48,56]. Superoxides produced by vancomycin cause depolarization of the mitochondrial membrane potential, with release of cytochrome C and subsequent activation of caspases 3 and 9, related to cellular apoptosis ^[48]. Another potential mechanism of injury is tubular obstruction with cylinders containing vancomycin precipitates^[56].

The incidence of nephrotoxicity caused by vancomycin varies greatly among various studies, with rates as low as zero in the absence of other concomitant nephrotoxins, up to 40%^[8,48,55,57] in combination with other potentially nephrotoxic drugs, with a higher prevalence frequently described from 5 to 7% ^[48], involving different factors that may speed up or enhance

the occurrence of nephrotoxicity, which may be related to the patient and/or the drug^[55]. Among the patient-related factors^[51,55,58], the most important are advanced age, reduced kidney function, dehydration, reduced renal mass, sex (women have lower muscle mass and body water quantity), obesity^[59], hypoalbuminemia^[58], and sepsis, while drug-related risk factors include administration concomitant with other nephrotoxic drugs such as aminoglycosides, loop diuretics, amphotericin B, piperacillin-tazobactam, acyclovir, vasopressors and intravenous contrast media^[44,48]; as well as long treatment duration and high serum dosage of this antimicrobial^[51,55].

Especially in septic patients admitted to the ICU, the presence of other factors concomitantly with the use of vancomycin makes it difficult to assess nephrotoxicity as the etiology of AKI, since they act as confounding factors and make these patients more susceptible to kidney damage due to the severity of the underlying disease, and not due to the treatment. Then, some authors question whether high serum levels of vancomycin are the cause (due to higher serum concentration) or a consequence of AKI (drug build-up due to impaired kidney function as a consequence of other factors)^[23].

Data suggesting a causal relationship between doses and therapeutic targets of vancomycin and nephrotoxicity are conflicting and marked by confounding factors^[8]. Although there is minimal evidence supporting efficacy in maintaining therapeutic levels between 15 and 20 mg/L, several studies have evaluated the safety of this recommendation, comparing nephrotoxicity rates above and below 15 mg/L levels^[57].

A systematic review and a meta-analysis conducted by van Hal *et al*^[60] included 15 studies in which trough serum levels of vancomycin ≥ 15 mg/L were associated with a higher risk of nephrotoxicity when compared to levels < 15 mg/L (OR 2.67, $p < 0.01$).

A retrospective analysis conducted by Su *et al*^[61] included 251 patients, with nephrotoxicity occurring in 19.5% of them. A creatinine clearance below 34.46 mL/min presented odds ratio of 4.5 (CI 2.27-8.88) for nephrotoxicity. The concomitant use with loop diuretics (63.3% versus 32.7%, $p < 0.001$) was identified with nephrotoxicity. A multivariate analysis showed that vancomycin-related nephrotoxicity was independently associated with congestive heart failure (OR 7.08, CI 1.973-25.408, $p = 0.003$). Based on the results of this study, it seems prudent to maintain a serum level below 19.6 mg/L to prevent vancomycin-induced nephropathy^[60].

A multicenter prospective study conducted by Bosso *et al*^[46], when assessing 288 patients receiving vancomycin, found an association between the incidence of nephrotoxicity and vancomycin concentrations, with AKI occurring in 29.6% of patients with serum vancomycin levels above 15 mg/L and in 8.9% of the group of patients with vancomycin levels below 15 mg/L.

Ten other studies reviewed by Gupta *et al*^[50] identified vancomycin levels >15 mg/L as a predictor of nephrotoxicity, with AKI incidence of 27%.

Another study conducted by Iwamoto *et al*^[45] also found that patients who were not monitored for therapeutic levels of vancomycin had a significant decrease in creatinine clearance values and, therefore, presented a higher risk of nephrotoxicity when compared to those who were monitored (OR = 0.25; $p < 0.05$).

In a recent publication^[60], researchers from the United Kingdom evaluated a retrospective cohort of 1,430 severe patients who received vancomycin between 2004 and 2009. The multivariate analysis of the study identified three independent risk factors associated with nephrotoxicity by vancomycin: extended use of antibiotic (OR 1.04 for each day); concomitant use of vasopressors (OR, 1.63); and the need for elevated serum levels of the drug (between 15 and 20 mg/L) (OR, 1.11).

Jeffres *et al*^[61] found a risk of nephrotoxicity by vancomycin 2.55 times greater after 14 days of treatment and Hydayat *et al*^[13] found a higher prevalence of nephrotoxicity as the vancomycin use was extended in patients with therapeutic levels at the upper limit (15 to 20 mg/L): 6% for ≤ 7 days; 21% for 8 to 14 days; and 30% for 14 days.

Lodise *et al*^[42] observed that patients hospitalized in ICU have an increased risk of 20% for the development of nephrotoxicity when compared to patients not hospitalized in ICU, both groups with serum concentration below the toxic level, which suggests the presence of other risk factors for AKI in critically ill population.

A retrospective study conducted by Choi *et al*^[57] identified in 62 cases of nephrotoxicity that 8.7% of them occurred in non-obese individuals, 14.3% in patients with obesity class I and II, and 26.3% in patients with obesity class III ($p = 0.002$). Patients with obesity class III presented 3 times more nephrotoxicity when compared to non-obese patients (OR 2.99, CI 1.12-7.94), and patients with obesity class I and II (OR 3.14, CI 1.27-7.75).

A systematic review conducted by O'Donnell *et al*^[62] analyzed 15 pre-clinical studies and identified that an increase in the total daily dose of vancomycin had a correlation with the dose-response curve (50% of maximum toxic response = 130.4 mg/kg/day) of urine concentration of KIM-1, a tubular injury biomarker. In female participants ($p = 0.05$) and therapies for more than 7 days ($p = 0.02$), a deviation of the dose-response curve to the left was observed.

A Brazilian retrospective cohort analyzed by Araújo *et al*^[63] included 127 patients who had more than three cases of serum level of vancomycin and correlated creatinine levels. The sample was divided into 2 groups based on the creatinine value ($Cr \leq 1.4$ mg/dL and > 1.4 mg/dL) and these groups were subdivided into two subgroups, with a serum level of vancomycin ≤ 20 mg/L and > 20 mg/L. AKI occurred in 65.7% of the cases, and in the group with

Cr >1.4 mg/dL and vancomycin >20 mcg/mL, the odds ratio adjusted for the development of AKI was 3.17 (CI 1.05-9.56; p=0.041).

A single-center retrospective study conducted by Koppula *et al* [64] evaluated 54 high serum levels of vancomycin and classified the etiology of toxic levels into 4 groups: (1) inadequate moment of collection (21%); (2) inadequate dose (19%); (3) change in renal function (23%); (4) altered pharmacokinetics/pharmacodynamics (36%); which suggests that the first three situations could be prevented and/or corrected through educational programs, and the fourth situation, through therapeutic drug monitoring or administration of another antimicrobial.

High doses of vancomycin, associated with systemic inflammation and ischemic insults in the septic patient, increase the risk of nephrotoxicity, which occurs 4 to 8 days after starting the use [65]. Nephrotoxicity is associated with longer hospitalization, higher expenses and mortality[65]. Kidney function recovery occurs in 44 to 75% of the patients with nephrotoxicity after 1 week of drug discontinuation[66]. Table 1 summarizes the main recommendations for the prevention of nephrotoxicity found in the literature.

Defining vancomycin-associated nephrotoxicity can be a challenge. The most frequent definition is an increase of 0.5 mg/dL in serum creatinine or 50% increase above baseline in two consecutive measurements after several days of vancomycin and no other apparent causes[8]. Worsening of kidney function may be defined according to the most current criteria acute kidney injury (AKI) by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)[37] as an increase greater than 0.3 mg/dL in baseline creatinine in 48 hours; increase of 1.5 times the baseline creatinine within 7 days; and/or reduction of urinary output to <0.5 mL/kg/h in 6 hours. However, serum creatinine may remain unchanged despite significant tubular injury, increasing only after 48-72 hours. Biomarkers that identify proximal tubular dysfunction, such as NGAL, KIM-1 and IL-18, can be used for early diagnosis of kidney injury and to establish prognosis[48].

The two most common ways of kidney function impairment by vancomycin are acute tubular necrosis (ATN) and acute interstitial nephritis (ASN)[48,58]. NIA is an immune-mediated reaction that presents symptoms and signs of hypersensitivity: temperature increase, maculopapular rash, eosinophilia, urinary sediments[67,68].

Recommendations
Use a dose of 15 to 20 mg/kg of current weight (even in obese patients), combining therapeutic drug monitoring. Consider nomograms if kidney function changes.
Consider an attack dose of 25 to 30 mg/kg for serious infections (bacteremia, endocarditis, pneumonia, osteomyelitis, meningitis).
Use intermittent dose of vancomycin.

Do not reach peak concentrations.
Maintain a therapeutic level between 10 and 15 mg/L for non-serious infections and between 15 and 20 mg/L for serious infections.
Consider interrupting vancomycin if AKI development after at least 2 days of therapy, changing to another antimicrobial therapy.
Concomitant use with piperacillin-tazobactam or aminoglycoside should be monitored with serum level dosage due to toxicity synergism.
Therapeutic drug monitoring should be used in patients presenting a high risk for toxicity, extended therapy or impaired kidney function, collecting it before the fourth dose if stable kidney function is observed.

Table 1. Measures to reduce nephrotoxicity. Adapted from Fillippone *et al*^[6].

The most common adverse events related to the administration of vancomycin and not related to serum concentration are linked with red man syndrome, associated with histamine release, developing paresthesia and redness of the face, neck and thorax, when the administration of large doses occurs very fast (more than 500 mg in less than 30 minutes^[8]); suggested infusion period: 1 to 2 hours.

Other forms of toxicity include hypersensitivity reactions, such as DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), which includes fever, erythema, eosinophilia, atypical lymphocytes, lymphadenopathy and visceral involvement (10% renal with acute interstitial nephritis)^[47].

Regarding ototoxicity, despite reports of cases relating it to serum concentration of vancomycin with a variable incidence of 1 to 9%, there are no animal experiments that have demonstrated this relationship^[71]. However, there seems to be synergism when concomitant use occurs with other potentially ototoxic drugs, such as aminoglycosides^[8]. It would cause damage to the auditory nerve, which would initially affect high-frequency sounds in the cochlea. Some studies report tinnitus related to the use of vancomycin.

As future perspectives, there are descriptions of liposomal modification of vancomycin, with experimental studies identifying in rats a greater area under the curve with reduced distribution in renal tissue, besides the use of antioxidant substances to reduce toxicity by vancomycin, but with conflicting results so far^[47].

1.6 Elimination through dialysis

Among patients with stage 5 chronic kidney disease receiving some renal replacement therapy or critically ill patients on acute renal support (ARDS) therapy and concomitant administration of vancomycin, the drug elimination during therapy should be based on dose adjustment^[23, 68-80]. Vancomycin clearance by dialysis depends on the type of dialysis membrane, dialysis fluxes and duration, ultrafiltration rate, and Kt/V ^[70-74].

In hemodialysis therapies, vancomycin is not significantly removed when using a low flow capillary, such as cuprophan. In this context, a weekly dose of vancomycin was recommended for many years^[71,72]. However, when using a high flow capillary, such as polysulfone, polyacrylonitrile or polymethylmethacrylate, vancomycin is significantly dialyzed, with rates ranging from 30 to 46%^[72,73], with pharmacokinetic studies showing a rebound effect of 16 to 36%^[95] at the end of the session, lasting between 3 and 6 hours, a result of drug recirculation from protein binding sites (redistribution phase), as illustrated in Figure 2. Then, for serum level monitoring in these patients, blood sampling should happen before the hemodialysis session^[74].

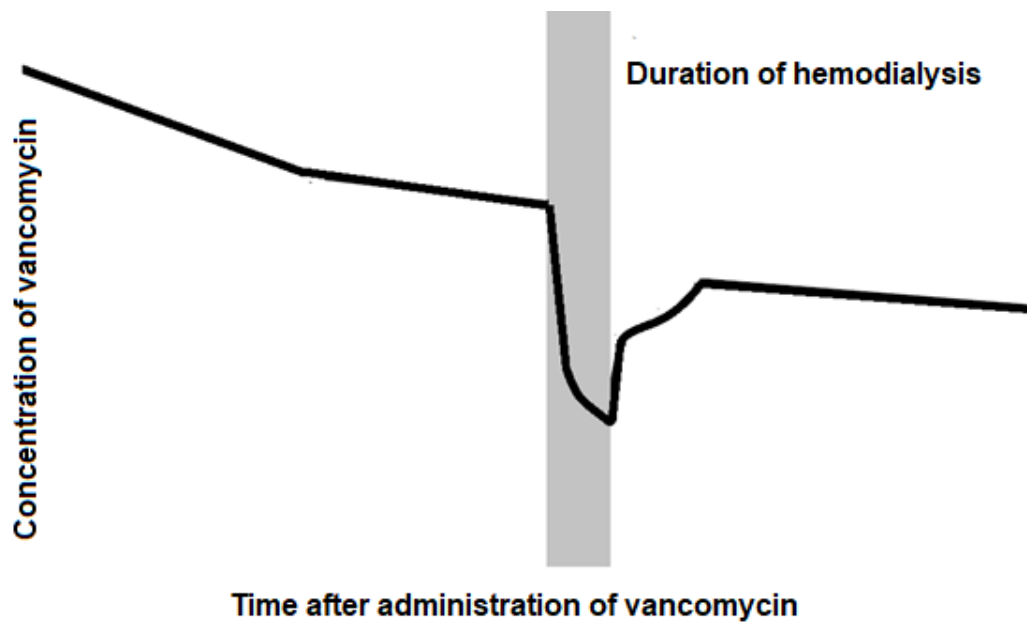


Figure 2. Schematic representation of the pharmacokinetic model of vancomycin during chronic hemodialysis. Adapted from Welage *et al*^[74].

A study conducted by Quale *et al*^[70] identified 37% vancomycin elimination in 6 patients receiving conventional hemodialysis with polyacrylonitrile membranes. An *in vitro* analysis,

comparing high flow with low flow (cellulose) membranes, identified elimination of 61% and 9%, respectively.

Pai *et al* [71] evaluated 28 patients and identified vancomycin elimination of $39 \pm 13\%$ through conventional hemodialysis with high flow capillaries.

In patients receiving extended HD, despite a few studies evaluating the removal of vancomycin, Petejova *et al* [72] evaluated 5 patients receiving HD for 6 hours with low-flow membrane and 4 patients with high-flow membrane, and vancomycin administered in the last hour of therapy; the elimination rates were 17% (8-38%) and 31% (13-43%), respectively. Kielstein *et al* [82] found that the fraction of drug removed by extended therapy was 26%.

In continuous venovenous therapies, there is no rebound effect on serum concentration, and the level can be determined at any time [75,76]. Continuous infusion seems to be more successful in fulfilling pharmacokinetic/pharmacodynamic needs in this population, but few studies have addressed this theme [23]. DeIDot *et al* [79] studied 10 critical patients with AKI receiving hemodiafiltration, showing 50% elimination in a 12-hour period and suggesting a 750 mg dose every 12 hours.

In peritoneal dialysis, since 1956, after a study conducted by Geraci *et al* [83], vancomycin diffuses with the dialysate, reaching the concentration of 51% (23-75%) of simultaneous serum level, with collections performed 1 to 2 hours after intravenous administration of 500 mg vancomycin. However, the literature has no current studies addressing this topic in details.

In septic patients with AKI, the prevention of new kidney issues, such as nephrotoxicity, is essential. Then, antimicrobial dose should be corrected, but there are no validated guidelines so far to help adjust antimicrobial doses in patients with AKI. In patients with SARS, except for continuous venovenous therapies with more antimicrobial dose studies, studies are scarce for other dialysis types, with recommendations from studies performed in non-critically ill patients and stable kidney function or with chronic kidney disease in the final stage receiving chronic renal replacement therapy [81-84].

According to a narrative review conducted by Freitas *et al* [76], the dose of 15 mg/kg should be administered after the dialysis for conventional HD therapies in daily regimen (or according to serum level), 500 mg every 24-48 hours in continuous venovenous therapies, 7.5 mg/kg every 2-3 days for continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). There is no specific information about doses for patients receiving extended HD therapy or high volume PD.

Ahem *et al* [81] studied the pharmacokinetics of vancomycin in patients receiving extended HD and found a half-life of 43.1 ± 21.6 hours for administrations every 24-72 hours.

The authors suggested, in their conclusion, the administration of 15 mg/kg as the starting dose and, given the high variability of the antimicrobial half-life during the therapy, serum monitoring after 24 hours of the initial dose and adjustments according to the results.

A narrative review conducted by Crew *et al* [75] reported dose regimens based on therapeutic drug monitoring with individual administrations are more interesting to ensure the level of treatment and not involve risk of nephrotoxicity. The proposed scheme, considering elimination between 30 and 40%: for pre-hemodialysis serum level less than 10 mg/L, administer 1,000 mg after the session; between 10 and 15 mg/L, administer 750 mg after the session; between 15 and 25 mg/L, administer 500 mg after the session; and for pre-session level higher than 25 mg/L, do not administer any dose and, after starting next session, administer 500 mg after the session.

There are no data confirming that levels between 15 and 20 mg/L related to AUC in hemodialysis patients^[23].

A randomized, 3-way crossover study conducted by Mason *et al* [84] compared infusion of 15 mg/kg vancomycin after dialysis in 9 patients receiving hemodialysis, the same dose during the last hour of therapy, and 30 mg/kg during the last 2 hours of dialysis. Vancomycin was significantly eliminated during the 3rd to 4th hour of the session (33.4 to 39.5%) and the administration of 30 mg/kg in the last two hours of the dialysis produced serum concentrations similar to the conventional 15 mg/kg dose after dialysis. However, the administration of 15 mg/kg in the last hour resulted in much lower pre-dialysis concentration.

2. Conclusion

Vancomycin is still one of the most widely used antimicrobials in hospital environments and in critically-ill population, but studies involving the safety and efficacy of vancomycin in septic patients are still inconclusive, especially in patients with acute kidney injury and/or concomitant dialysis therapies. Then, further studies are required to fill such knowledge gaps.

3. References

1- Zamoner W, Freitas FM, Garms DSS, Oliveira MG, Balbi AL, Ponce D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients. *Pharmacol Res Perspect* 2016; 4(6): e00280. doi:10.1002/prp2.280

- 2- Jeffres MN. The whole price of vancomycin: toxicities, troughs, and time. *Drugs* 2017; 77:1143-54. doi:10.1007/s40265-017-0764-7
- 3- Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2006;42 (Suppl 1):S51-7. doi:10.1086/491714
- 4 – DiMondi VP, Rafferty K. Review of Continuous-Infusion Vancomycin. *Ann Pharmacother* 2013;47:219-27. doi: 10.1345/aph.1R420
- 5 – Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S35-9. doi: 10.1086/491712
- 6 – Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):459-69. doi: 10.1002/cpt.726.
- 7 – Schilling A, Neuner E, Rehm SJ. Vancomycin: A 50-something-yearold antibiotic we still don't understand. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(7):465-71. doi:10.3949/ccjm.78a.10168.
- 8 – Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering Jr R, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66:82-98. doi 10.2146/ajhp080434
- 9 - Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13):925- 42. PMID:15509186
- 10 – Song KH, Kim HB, Kim HS, Lee MJ, Jung Y, Kim G, Hwang JH, Kim NH, Kim M, Kim CJ, Choe PG, Chung JY, Park WB, Kim ES, Park KU, Kim NJ, Kim EC, Oh MD. Impact of area under the concentration–time curve to minimum inhibitory concentration ratio on vancomycin treatment outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46(6): 689–95. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.010
- 11 – Men P, Li HB, Zhai SD, Zhao RS. Association between the AUC₀₋₂₄/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11(1): e0146224. doi:10.1371/journal.pone.0146224

12- Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(9):1208–15. doi:10.1086/513203

13- Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2014;124(7):2836-40. doi:10.1172/JCI68834

14 – Tenover FC, Moellering Jr RC. The Rationale for Revising the Clinical and Laboratory Standards Institute Vancomycin Minimal Inhibitory Concentration Interpretive Criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007;44(9):1208-15. doi:10.1086/513203

15 - van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*.2012;54(6):755–71. doi: 10.1093/cid/cir935

16 - Lodise TP, Graves J, Evans A, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(9):3315–20. doi: 10.1128/AAC.00113-08

17 - Song K-H, Kim M, Kim CJ, Cho JE, Choi YJ, Park JS, Ahn S, Jang H-C, Park K-H, Jung S-I, Yoon N, Kim D-M, Hwang J-H, Lee CS, Lee JH, Kwak YG, Kim ES, Park SY, Park Y, Lee KS, Lee Y-S, Kim HB, Korea Infectious Diseases (KIND) Study Group. Impact of vancomycin MIC on treatment outcomes in invasive *Staphylococcus aureus* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01845-16. doi: 10.1128/AAC.01845-16.

18 - Patel P, Pai MP, Rodvold KA, et al. Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):969–74. doi: 10.1093/cid/cir078.

19- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2009;29(11):1275-79. PMID:19873687

20 – Brown DL, Lalla CD, Masselink AJ. AUC Versus Peak–Trough Dosing of Vancomycin: Applying New Pharmacokinetic Paradigms to an Old Drug. *Ther Drug Monit*. 2013;35(4):443-9. doi: 10.1097/FTD.0b013e31828b2a50

21 - Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:2601–9. doi:10.1128/AAC.03147-14.

- 22- Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2014;124(7):2836-40. doi:10.1172/JCI68834
- 23 – Rosini JM, Davis JJ, Muenzer J, Levine BJ, Papas MA, Comer D, Arnold R. High Single-dose Vancomycin Loading Is Not Associated With Increased Nephrotoxicity in Emergency Department Sepsis Patients. *Acad Emerg Med*. 2016;23(6):744-6. doi: 10.1111/acem.12934.
- 24 - Rosini JM, Laughner J, Levine BJ, Papas MA, Reinhardt JF, Jasani NB. A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. *Ann Pharmacother*. 2015;49:6-13.doi:10.1177/1060028014556813.
- 25 – Elyasi S, Khalili H. Vancomycin dosing nomograms targeting high serum trough levels in different populations: pros and cons. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72:777–88. doi: 10.1007/s00228-016-2063-8
- 26 – Fewel NP. Comparison of open-access vancomycin dosing websites. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):128-131. doi: 10.1111/jcpt.12466
- 27 – Davies SW, Efird JT, Guidry CA, Dietch ZC, Willis RN, Shah PM, Hennessy AS, Sawyer RG. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity: The Obesity Factor. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16(6):684-93. doi: 10.1089/sur.2014.198.
- 28 – Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, Leibovici L, Yahav D.. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(7):665-73. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.003
- 29 – Martin JH, Norris R, Barras M, Roberts J, Morris R, Doogue M, Jones GRD. Therapeutic Monitoring of Vancomycin in Adult Patients: A Consensus Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Biochem Rev*. 2010;31(1):21-4. PMID:PMC2826264
- 30 – Carter BL, Damer KM, Walroth TA, Buening NR, Foster DR, Sood Rajiv. A Systematic Review of Vancomycin Dosing and Monitoring in Burn Patients. *J Burn Care Res* 2015;36:641–650. doi: 10.1097/BCR.0000000000000191
- 31 – Eldemiry EMB, Sabry NA, Abbassi MM, Shafy SSA, Mokhtar MS, Bary AA. A specially tailored vancomycin continuous infusion regimen for renally impaired critically ill patients. *SAGE Open Medicine* 2013. doi: 10.1177/2050312113507921
- 32 – Cataldo MA, Taccanelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Chemother* 2012; 67: 17–24. doi:10.1093/jac/dkr442

- 33 – Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, Hojenska AW, Kübler A. Continuous vs. intermittent vancomycin therapy for Gram-positive infections not caused by methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus*. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82(3):284-93. PMID:26184702
- 34- Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011;7(4):226-35. doi:10.1038/nrneph.2011.12
- 35- Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: “Enough But Not Too Much”. *J Intensive Care Med* 2016;31(3):164-76. doi: 10. 37- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138. doi:10.1038/kisup.2012.11177/0885066614555490
- 36- Hiramatsu K. Vancomycin resistance in *Staphylococci*. *Drug Resistance Updates*, 1998; 1(2):135-50. PMID:16904400
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1
- 38 – Ye Z-K, Li C, Zhai S-D. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2014;9(6): e99044. doi:10.1371/journal.pone.0099044
- 39 – Ye Z-K, Tang H-L, Zhai S-D. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013;8(10):e77169. doi:10.1371/journal.pone.0077169
- 40 – Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014;14: 498–509. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
- 41 – Shahrami B, Najmeddin F, Mousavi S, Ahmad A, Rouini MR, Sadeghi K, Mojtahedzadeh M. Achievement of Vancomycin Therapeutic Goals in Critically Ill Patients: Early Individualization May Be Beneficial. *Crit Care Res Pract.* 2016. Article ID 1245815. doi: 10.1155/2016/1245815
42. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, et al. Relationship between initial vancomycin concentration–time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis.*2009;49(4):507-514. doi: 10.1086/600884

43. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT, Black D, Freedman DO, Kim K, Schwartz B. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2017, pocket edition, 47th edition, ISBN: 978-1-944272-00-5
- 44- Toyoguchi T, Takahashi S, Hosoya J, Nakagawa Y, Watanabe H. Nephrotoxicity of vancomycin and drug interaction study with cilastatin in rabbits. *Antimicrobial Agents Chemother.* 1997;41(9):1985-90. PMC164049
- 45- Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull* 2003;26(6):876-79. PMID:12808304
- 46- Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(12):5475-9. doi: 10.1128/AAC.00168-11
- 47 – Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016;7(3) 136–47. doi: 10.1177/2042018816638223
- 48 – Prybylski JP. Vancomycin Trough Concentration as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis of Observational Studies. *Pharmacotherapy* 2015;35(10):889–98. doi: 10.1002/phar.1638
- 49- Oktem F, Arslan MK, Ozguner F, et al. In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin induced nephrotoxicity: protection by erdosteine. *Toxicology* 2005;215(3):227-33. doi:10.1016/j.tox.2005.07.009
- 50- Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity; myths and facts. *Neth J Med* 2011;69(9):379-83. PMID:21978980
51. King DW, Smith MA. Proliferative responses observed following vancomycin treatment in renal proximal tubule epithelial cells. *Toxicol In Vitro.* 2004;18(6):797-803. doi:10.1016/j.tiv.2004.03.013
- 52- King DW, Smith MA. Proliferative responses observed following vancomycin treatment in renal proximal tubule epithelial cells. *Toxicol In Vitro.* 2004;18(6):797-803. doi:10.1016/j.tiv.2004.03.013
- 53- Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammaopour A. (2012). Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special population. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.*

54– Strokes MB. Vancomycin in the Kidney-A Novel Cast Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1669-70. doi: 10.1681/ASN.2017010091.

55 – Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin Nephrotoxicity: A Review. *Journa of Pharmacy Practice* 2014; 27(6):545-53. Doi:10.1177/0897190014546114

56 – Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:457-68. doi: 10.2147/IJNRD.S39747.

57 – Choi YC, Saw S, Soliman D, Bingham AL, Pontiggia L, Hunter K, Chuang L, Siemianowski LA, Ereshelsky B, Hollands JM. Intravenous Vancomycin Is Associated With the Development of Nephrotoxicity in Patients With Class III Obesity. *Ann Pharmacother*. 2017;51(11):937-44. doi: 10.1177/1060028017720946

58 – Su Y-C, Lin P-C, Wu C-C. Risk of nephrotoxicity among patients who received vancomycin. *Infect Dis* 2018;50(2):152-5. doi: 10.1080/23744235.2017.1366046.

59– van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(2):734-44. doi: 10.1128/AAC.01568-12

60 – Beringer A., Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(2):95-101. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.

61 - Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther*. 2007;29(6):1107-15. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.06.014

62 – O'Donnell JN, Rhodes NJ, Miglis CM, Catovic L, Liu J, Cluff C, Pais G, Avedissian S, Joshi M, Griffin B, Prozialeck W, Gulati A, Lodise TP, Scheetz MH. Doses, durations, and gender predict vancomycin-induced kidney injury in pre-clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2017;S0924-8579(17)30304-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.08.012

63 – Araújo LKRP, Ueno YA, Gentil T, Soeiro EMD, Castro I, Laranja SM, Pereira BJ. Laboratory correlation between vancomycin levels and serum creatinine in the nephrotoxicity of vancomycin. *Cogent Medicine* 2016, 3: 1217971. doi:10.1080/2331205X.2016.1217971

64 – Koppula S, Ruben S, Bangash F, Szerlip HM. Pitfalls in Dosing Vancomycin. *Am J Med Sci* 2015;349(2):137–9. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000368.

65 - Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):975–81. doi:10.1093/cid/cir124.

66 – Jeffres MN. The whole price of vancomycin: toxicities, troughs, and time. *Drugs* 2017;77:1143–54. doi: 10.1007/s40265-017-0764-7

67 - Wai AO, Lo AM, Abdo A, Marra F. Vancomycin-induced acute interstitial nephritis. *Ann Pharmacother*. 1998;32(11):1160-4. doi:10.1345/aph.17448

68 – Launay-Vacher V, Izzedine H, Mercadal L, Deray G. Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients. *Crit Care* 2002;6(4):313-6. PMC137311.

69 – Kumar A, Singh NP. Antimicrobial dosing in critically ill patients with sepsis-induced acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med*. 2015; 19(2): 99–108. doi: 10.4103/0972-5229.151018

70 - Quale JM, O'Halloran JJ, DeVincenzo N, Barth RH. Removal of vancomycin by high-flux hemodialysis membranes. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(7):1424-6. PMC191597

71 - Pai AB, Pai MP. Vancomycin dosing in high flux hemodialysis: a limited-sampling algorithm. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(17):1812-6. PMID:15462252

72 - Petejovaa N, Martineka A, Zahalkovab J, Duricovad J, Brozmanovad H, Urbaneke K, Grundmann M, Kacirovad I. Vancomycin removal during low-flux and high-flux extended daily hemodialysis in critically ill septic patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012; 156(4):342–7. doi: 10.5507/bp.2012.002

73- Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Vancomycin dosing in patients on intermittent hemodialysis. *Semin Dial*. 2011;24(1):50-5. doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00803.x.

74 - Welage LS, Mason NA, Hoffman EJ, Odeh RM, Dombrowski J, Patel JA, Swartz RD: Influence of cellulose triacetate hemodialyzers on vancomycin pharmacokinetics. *J Am Soc Nephrol* 1995, 6:1284-90. PMID:8589298

75 - Crew P, Heintz SJ, Heintz BH. Vancomycin dosing and monitoring for patients with end-stage renal disease receiving intermittent hemodialysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(21):1856-64. doi: 10.2146/ajhp150051

76- Freitas FM, Zamoner W, Garms DSS, Oliveira MG, Balbi AL, Ponce D. The use of antimicrobials in septic patients with acute kidney injury. *J Bras Nefrol* 2017;39(3):323-8. doi: 10.5935/0101-2800.20170055

77 - DeIDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(3):259-68. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02143.x

78 – Gilbert B, Robbins P, Livornese Jr LL. Use of Antibacterial Agents in Renal Failure. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23(4):899-924, viii. doi: 10.1016/j.idc.2009.06.009.

79 - Mueller BA, Smoyer WE. Challenges in developing evidence-based drug dosing guidelines for adults and children receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacol Ther*, 2009;86(5):479-82. doi: 10.1038/clpt.2009.150.

80- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Palevsky P et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-R212. doi:10.1186/cc2872 2012;68(9):1243-55. doi:10.1007/s00228-012-1259-9

81 – Ahem JW, Lai C, Rebeck JÁ, Possidente CJ, Weidner M. Experience with Vancomycin in Patients Receiving Slow Low-Efficiency Dialysis. *Hospital Pharmacy SAGE Journals* 2004;39(2):138-43. doi: 10.1177/001857870403900208

82 - Kielstein JT, Czock D, Schöpke T, Hafer C, Bode-Böger SM, Kuse E, Keller F, Fliser D. Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Crit Care Med*. 2006;34(1):51-6. PMID: 16374156

83 – Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR, Wellman WE, Ross GT. Some laboratory and clinical experiences with a new antibiotic vancomycin. *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 1956;31:564-82. PMID:13425363

84 - Mason NA, Neudeck BL, Welage LS, Patel JA, Swartz RD. Comparison of 3 vancomycin dosage regimens during hemodialysis with cellulose triacetate dialyzers: post-dialysis versus intradialytic administration. *Clin Nephrol*. 2003;60(2):96-104. PMID:12940611