



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

Fernanda Moreira de Freitas

“Avaliação da remoção do antimicrobiano Vancomicina pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse”

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce
Coorientador: Prof. Dr. Daniel Rinaldo

Botucatu
2018

Fernanda Moreira de Freitas

“Avaliação da remoção do antimicrobiano Vancomicina pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse”

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

Coorientador: Prof. Dr. Daniel Rinaldo

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

Freitas, Fernanda Moreira de.

Avaliação da remoção do antimicrobiano Vancomicina pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse / Fernanda Moreira de Freitas. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Daniela Ponce
Coorientador: Daniel Rinaldo
Capes: 40101134

1. Septicemia. 2. Lesão renal aguda. 3. Diálise. 4. Vancomicina. 5. Farmacocinética.

Palavras-chave: diálise; farmacodinâmica; lesão renal aguda; sepse; vancomicina.

Dedicatória

Ao meu amor, **Lucas**.

Meu esposo, companheiro, amigo, maior incentivador desse projeto.

Agradecimentos especiais

À **Deus**, por permitir, que nesse caminho de formação profissional e pessoal, me encontrasse com tantas pessoas especiais que de alguma forma marcaram minha história.

À minha orientadora e amiga, **Prof. Dra. Daniela Ponce**, carinhosamente chamada de Dani. Meu maior exemplo de nefrologista, sempre preocupada em fazer o melhor pelos pacientes. Meu maior exemplo de professora, sua dedicação ao ensino e à pesquisa são estimulantes. Tenho certeza que muito, da profissional que tornei, devo a você. Quero ter o privilégio da sua amizade e continuar me inspirando na sua trajetória.

Ao meu amigo **Welder**, fundamental na execução desse projeto. Sem você, com certeza, eu não teria chegado até aqui. Obrigada pelos inúmeros favores, por dividir as angústias, pelo carinho e amizade.

Ao **Prof. Luís Cuadrado** e **Prof. Ricardo de Souza Cavalcante**, membros da banca do exame geral de qualificação, que muito contribuíram com seus conhecimentos e questionamentos.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo** pelo apoio financeiro (projeto 2017/02311-4) que permitiu a execução dessa pesquisa.

Aos meus queridos mestres na Nefrologia, **Prof. Pasqual, Prof. André Balbi, Prof. Luís Cuadrado, Profa. Jacqueline, Dra. Vanessa Silva, Dr. Gustavo, Dr. João Henrique, Dr. Rogério, Dra. Vanessa Banin, Dra. Paula, Dra. Hong, Dra. Henrique e Dra. Mariana**. Obrigada pelos ensinamentos, pela dedicação e pela disponibilidade em todos esses anos.

À **família Nefro Botucatu**, todos os enfermeiros, psicólogos, nutricionistas, técnicos de enfermagem, secretárias da diálise. São muitos, impossível citar nomes de todos. Meu agradecimento especial à **Equipe da IRA**, que tanto me ajudou com as coletas do projeto.

Aos **amigos de residência em Clínica Médica**, especialmente minha dupla **Precil**, que tanto me influenciou na decisão pela nefrologia.

Aos meus amigos de residência na Nefrologia, **Maryanne, Érica, Dayana, Bruno, Priscila, Mariana, Alexandre, Luís, Leandro, Welder e Soraya**. Obrigada pelas risadas, cafés, muito trabalho e aprendizado em equipe.

À **Faculdade de Medicina de Botucatu**, pelos 13 anos de formação, a qual foi muito mais que acadêmica. O amor e gratidão por essa escola cresce a cada dia.

Aos **alunos de medicina do sexto ano da Universidade Federal de São Carlos** pelo grande aprendizado a cada ambulatório e a cada discussão em Nefrologia. Vocês despertaram em mim o amor pelo ensino.

Aos meus pais, **Marcos e Heloísa**, meus primeiros mestres. Obrigada, pela presença e por serem exemplos de honestidade, amizade e, principalmente, de alegria em viver.

Às minhas irmãs, **Isabela, Renata e Roberta**. Sempre tão amigas. Obrigada pela compreensão por minhas ausências. Aos meus cunhados, **Jean Francesco, Jean Marco e Murilo**, obrigada pelo apoio. Meus amados sobrinhos, **Helena, Heloísa, Amanda, Henrique, Laura e Aline**, fontes de alegria e renovação de energias.

Aos meus segundos pais, **João e Josefina**, pela presença e apoio incondicional. À **Francine e Rafael**, pelas palavras amigas de incentivo.

Aos **amigos**, em especial, **Gildo e Aline**, por todo apoio e amor nesses anos de amizade, sempre é muito bom estar com vocês. **Mayra, Bernardo e a pequena Laura**, pela acolhida no lar em Botucatu. Foi um presente do doutorado, poder conviver mais com vocês.

Finalmente, ao meu amor **Lucas**, por estar ao meu lado em todos os momentos, por ser meu porto seguro. Obrigada pelas palavras de esperança e otimismo, que sempre renovam minhas energias e me fazem acreditar que podemos juntos contribuir para uma sociedade melhor.



Sumário

Sumário

Capítulo I. Artigo Expandido

“Avaliação da remoção do antimicrobiano Vancomicina pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse.”

Resumo

Abstract

1. Introdução	15
2. Objetivo	23
3. Metodologia	24
3.1. Etapa Clínica	24
3.1.1. Características do estudo	24
3.1.2. Considerações Éticas	24
3.1.3. Protocolo de Estudo	25
3.1.4. Procedimento de diálise	26
3.1.5. Regime de dose e protocolo de administração da vancomicina.....	27
3.2. Etapa Analítica	27
3.2.1. Comparação de métodos: cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) versus Imunoensaio enzimático homogêneo (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique - EMIT)	28
3.2.2. Modelagem Farmacocinética	29
3.2.3. Modelagem PK/PD	30
3.3. Etapa Estatística	31
4. Resultados	33
5. Discussão	48
6. Conclusão	54
7. Referências	55
Anexos	61
Anexo 1. Parecer Comitê de Ética em Pesquisa	61
Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	65
Anexo 3. Protocolo Clínico	66

Capítulo II. Artigos Publicados

1. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients 69
2. The use of antimicrobials in septic patients with acute kidney injury 76

Capítulo III. Artigo aceito para publicação

1. Vancomycin removal during high volume peritoneal dialysis in AKI patients 83

Capítulo I: Artigo Expandido

Avaliação da remoção do antimicrobiano Vancomicina pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse.

Resumo

Introdução: O controle da infecção no ambiente de terapia intensiva por patógenos hospitalares, frequentemente, inclui a utilização de vancomicina. Ressalta-se que profundas alterações ocorrem na farmacocinética dos antimicrobianos prescritos aos pacientes criticamente doentes e que os diferentes métodos dialíticos podem removê-los parcial ou totalmente. **Objetivo:** Avaliar a redução do antimicrobiano vancomicina por diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda (LRA) associada à sepse e identificar as variáveis associadas a concentrações terapêuticas. **Metodologia:** Estudo transversal que avaliou pacientes sépticos com LRA em hemodiálise convencional intermitente (HDI) ou hemodiálise prolongada (HDP) e em tratamento com vancomicina internados em Unidade de Terapia Intensivas (UTI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Foram colhidas amostras seriadas de sangue no início da terapia dialítica, após 2 e 4 horas do tratamento e ao final da terapia. A concentração sérica de vancomicina foi aferida por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) ou por Imunoensaio enzimático homogêneo (*Enzyme Multiplied Immunoassay Technique* - EMIT). A partir desses dados foi realizado avaliação farmacocinética e Modelagem PK/PD. **Resultados:** De março de 2015 a agosto de 2017 foram incluídos 27 pacientes tratados por HDI, 17 por HDP 6h e 11 por HDP 10h. O volume de distribuição, assim como o tempo de meia vida e *clearance* dialítico da vancomicina foram maiores nos grupos HDP 6h e HDP 10h ($p < 0,001$). A redução da vancomicina após 2 horas de terapia foi de 26,65% ($\pm 12,64$) e ao fim da diálise foi de 45,78 ($\pm 12,79$), maior no grupo HDP 10h, 57,70% (40,48-64,30), $p = 0,037$. A razão da área sob a curva pela concentração inibitória mínima (ASC/CIM) em 24h no grupo HDP 10h apresentou menores valores, com diferença significativa ($p = 0,047$). Na regressão logística, as variáveis *Clearance* dialítico da vancomicina (OR=0,0184, $p = 0,027$), hemodiálise prolongada (OR=0,00386, $p = 0,025$) e vancocinemia no início da terapia (T0) (OR=1,96, $p = 0,006$) foram associadas a concentração terapêutica no fim da diálise. A ASC/CIM 24h, melhor parâmetro de eficácia da vancomicina, foi analisado em 41 pacientes, e na regressão logística a hemodiálise prolongada foi fator de risco para ASC/CIM menor que 400 (OR=11,59, $p = 0,033$), enquanto que maior concentração sérica de vancomicina no T0 foi fator protetor para ASC/CIM menor que 400 (OR=0,791, $p = 0,009$). Na análise dos pacientes em relação a concentrações de vancomicina consideradas nefrotóxicas, no fim da terapia apenas 14

(25,45%) pacientes apresentavam vancocinemia maior que 20mg/dl, o único fator de risco identificado na regressão logística foi a maior concentração sérica de vancomicina no início da diálise (OR=1,725, p=0,027). **Conclusão:** Estes resultados mostram alta prevalência de pacientes com concentração subterapêutica de vancomicina durante e no final da diálise, o que pode estar relacionado a um maior risco de resistência bacteriana e mortalidade, além de apontar para a necessidade de doses adicionais de vancomicina durante a terapia dialítica, principalmente em pacientes em hemodiálise prolongada.

Palavras-chave: sepse, lesão renal aguda, diálise, vancomicina, farmacocinética, farmacodinâmica.

Abstract

Introduction: Infection control in the intensive care environment by hospital pathogens often includes the use of vancomycin. It is noteworthy that profound changes occur in the pharmacokinetics of antimicrobials prescribed to critical patients and that different dialytic methods may partially or totally remove them. **Objective:** To evaluate the reduction of antimicrobial vancomycin by different dialysis methods in patients with AKI associated with sepsis and to identify the variables associated with its therapeutic level. **Methodology:** A cross-sectional study evaluating septic patients with AKI on intermittent conventional hemodialysis (IHD) and prolonged hemodialysis (PHD) and vancomycin treatment in intensive care unit (ICU) of Clinics Hospital of the Faculty of Medicine of Botucatu - UNESP. Serial blood samples were collected at the start of dialysis therapy after 2 and 4 hours of treatment and at the end of therapy. The serum level of vancomycin was measured by high performance liquid chromatography (HPLC) or by Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT). From these data, pharmacokinetic evaluation and PK / PD modeling were performed. **Results:** From March 2015 to August 2017, 27 patients treated for IHD, 17 for PHD 6h and 11 for PHD 10h were included. The volume of distribution was higher in the groups PHD 6h and PHD 10h ($p < 0.001$), as well as half-life ($p < 0.001$) and dialytic clearance of vancomycin ($p < 0.001$). The reduction of vancomycin after 2 hours of therapy was 26.65% (± 12.64) and at the end of the dialysis was 45.78 (± 12.79), highest in the PHD 10h group, 57.70% (40,48-64.30), $p=0.037$. The ratio of the area under the curve by the minimum inhibitory concentration (AUC / MIC) in 24h in the PHD 10h group presented lower values, with a significant difference ($p=0.047$). In the logistic regression, the variables Clearance dialytic vancomycin (OR=0.0184, $p=0.027$), PHD (OR=0.00386, $p=0.025$) and concentration of vancomycin at the start of therapy (T0) (OR=1.96, $p=0.006$) were associated with the therapeutic concentration at the end of the dialysis. AUC/MIC 24h, the best vancomycin efficacy parameter, was analyzed in 41 patients. In logistic regression, prolonged hemodialysis was a risk factor for AUC/MIC 24h of less than 400 (OR=11.59, $p=0.033$), while that greater vancomycin concentration in T0 was a protective factor for AUC/MIC 24h of less than 400 (OR=0.791, $p=0.009$). In the analysis of patients with vancomycin concentrations considered nephrotoxic, at the end of therapy, only 14 (25.45%) patients had vancomycin concentration greater than 20mg/dl, the only risk factor identified in the logistic regression

was the highest serum concentration of vancomycin at the beginning of the dialysis (OR=1.725, p=0.027). **Conclusion:** These results show a high prevalence of patients with vancomycin subtherapeutic concentration during and at the end of dialysis, which may be related to a higher risk of bacterial resistance and mortality, besides pointing to the need for additional doses of vancomycin during therapy dialysis, especially in patients on prolonged hemodialysis.

Keywords: sepsis, acute renal injury, dialysis, vancomycin, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

1. Introdução

A principal causa de morbidade e óbito em unidades de terapia intensiva (UTI) é a sepse, com taxas de mortalidade que variam de 30 a 60%, dependendo da gravidade do quadro séptico^{1,2}. A sepse, definida como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica associada a um foco infeccioso, pode cursar com falência de vários órgãos, entre eles, os rins. A combinação de lesão renal aguda (LRA) e sepse está associada a 70% de mortalidade, superior a outras etiologias de LRA (em torno de 45%)³.

Como a sepse e choque séptico são as mais importantes causas de LRA em pacientes criticamente doentes (mais de 50% dos casos), e metade desses pacientes necessita de suporte renal agudo^{2,4,5}, a adoção de medidas que cursem com diminuição de mortalidade, como também diminuição de custos ligados a tratamento e internação permanece um grande desafio.

Assim, a adoção de estratégias protocoladas em pacientes com sepse, como aquela comumente conhecida como terapia “early-goal”⁶, objetivando parâmetros fisiológicos específicos, devem ser estimuladas⁷. Dessa forma, em 2018, a atualização do *Surviving Sepsis Campaign*⁸ estabeleceu na primeira hora as seguintes medidas: nível de lactato sérico, hemoculturas antes do início de antibióticos, administrar antimicrobianos de amplo espectro, início rápido de cristaloides 30ml/kg se hipotensão ou lactato >4mmol/L e uso de vasopressores se após ressuscitação inicial mantiver hipotensão, com meta de pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg.

Dentre essas medidas, uma de grande impacto é a administração precoce de antimicrobiano. A escolha do mesmo deve considerar vários aspectos, entre eles a história do paciente, o uso recente de antibióticos e a origem dos patógenos (comunitários ou hospitalares), visto que se inadequada pode levar a aumento significativo da taxa de mortalidade em pacientes sépticos. Em pacientes hospitalizados que cursam com choque séptico, os patógenos mais comuns são os gram positivos, seguido de gram negativos⁷. Entre os gram positivos, principalmente em UTI, destacam-se *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina e coagulase negativos resistentes a oxacilina, cujo antimicrobiano de escolha nesses casos é a Vancomicina⁹, justificando o uso rotineiro dessa medicação em UTI.

Após essas medidas iniciais no quadro de sepse, outra preocupação no paciente criticamente doente é a dose adequada do antimicrobiano, visto que nesses doentes,

diferentemente de indivíduos saudáveis ou daqueles com doença renal crônica, há várias alterações de farmacocinética das drogas, geralmente relacionadas à absorção, distribuição, metabolismo e eliminação das mesmas^{10,11}. Esse fato pode levar a concentrações subterapêuticas, e cursar com surgimento da resistência bacteriana pela ineficácia do tratamento, além de maior mortalidade¹².

Entre as alterações de farmacocinética no paciente criticamente doente, destaca-se o aumento do volume de distribuição das drogas e a diminuição de ligação a proteínas séricas. O paciente séptico apresenta dano endotelial com aumento de permeabilidade vascular e consequente extravasamento de líquido do intravascular para o interstício. Esse fato, somado a grande incidência de LRA nesses pacientes, cursa com sobrecarga de fluidos no extravascular, o que leva a aumento do volume de distribuição de antimicrobianos hidrossolúveis, como aminoglicosídeos, beta-lactâmicos e glicopeptídeos. Teoricamente, essa sobrecarga de fluidos associada ao aumento do volume de distribuição poderia diluir as concentrações desses antibióticos, resultando em menor eficácia e assim, aumentando as taxas de mortalidade. Outro fator é a diminuição da síntese de albumina na sepse e, conseqüentemente, menor ligação de drogas a proteínas, aumento de volume de distribuição e maior eliminação seja renal ou através de terapia renal substitutiva^{10,11}.

Dentre os pacientes graves em estado crítico, incluem-se aqueles com LRA, que por sofrerem mudanças fisiopatológicas dinâmicas na excreção de drogas, têm profunda alteração na farmacocinética de todos os antimicrobianos de administração sistêmica¹³. As alterações de farmacocinética da vancomicina no paciente com falência renal são demonstradas na tabela 1.

Tabela 1. Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da Vancomicina em pacientes com função renal normal e falência renal.

	<i>Função renal normal</i>	<i>Falência renal</i>
<i>Distribuição</i>	30-60min	
<i>Meia vida (horas)</i>	6-12	9,1 (ClCr>60)
		32,3 (60>ClCr>10)
		146,7 (ClCr<10)
<i>Clearence renal</i>	3.66+(0,689xClCr)ml/min	
<i>Clearence extrarenal (%)</i>	5-8,5	Desconhecido
<i>Ligação a proteínas (%)</i>	50-55	20
<i>Penetração nos tecidos</i>	Variável, mas geralmente baixa	
<i>Volume de distribuição</i>	0,4-1L/kg	0,72-0,9l/kg
<i>PK/PD</i>	ASC/CIM	

Adaptada de Vandecasteele e Vriese¹⁴.

ClCr: *clearence* de creatinina (ml/min), PK/PD: farmacocinética-farmacodinâmica, ASC/CIM: área sob a curva/concentração inibitória mínima.

Essa situação pode ainda ser mais agravada quando o paciente necessita de suporte renal agudo (SRA), o qual pode remover parcial ou totalmente as drogas que já estão com sua cinética alterada.

Por outro lado, outra preocupação no paciente crítico com LRA é a prevenção de novos insultos renais, entre os quais, destaca-se a nefrotoxicidade. Assim, na LRA a correção de dose dos antimicrobianos de acordo com a taxa de filtração glomerular e segundo recomendações para doença renal crônica estágio IV e V é frequentemente usada por clínicos. Porém, como nesses pacientes há várias alterações de farmacocinética e farmacodinâmica das drogas (tabela 1), não somente a diminuição de taxa de filtração glomerular contribui para o ajuste de dose dos antimicrobianos. Logo, nesses pacientes, tanto doses subterapêuticas quanto superdosagens de antimicrobianos podem agravar o quadro clínico e contribuir para um desfecho desfavorável¹⁰.

Como cerca de 50% dos pacientes com LRA associada à sepse necessitam de SRA^{3,4,15}, torna-se importante o estudo de remoção de drogas nesses casos. De um modo geral, drogas que são primariamente eliminadas pelos rins, com pequeno peso molecular, pequeno volume de distribuição e pouco ligadas a proteínas podem ser removidas pela terapia renal substitutiva. Como em pacientes críticos há diminuição da

ligação de drogas a proteínas, apesar do aumento do volume de distribuição, há maior eliminação das mesmas, visto que há maior fração livre para ser removida. Outro fator que interfere nessa remoção é a técnica de terapia renal substitutiva, que pode ser baseada no transporte de difusão ou convecção, ambos eficientes na remoção de solutos de baixo peso molecular, sendo, porém, a terapia convectiva mais efetiva na eliminação de drogas com alto peso molecular. A escolha da membrana dialisadora também altera a remoção de drogas, visto que a membrana de alto fluxo, com maior permeabilidade a substâncias de peso molecular médio, apresenta maior capacidade de remoção de drogas de alto peso molecular do que membranas de baixo fluxo^{10,11}.

São opções de SRA em pacientes criticamente doentes, a diálise peritoneal (DP) e a hemodiálise (HD), que pode ser classificada de acordo com sua duração e fluxos de sangue e dialisato em intermitente convencional (HDI), prolongada (HDP) e contínua (HDC)¹⁶⁻¹⁸. Até o presente momento, não há consenso, na literatura, sobre qual é o melhor método de diálise para pacientes com LRA, sendo a escolha do método realizada pelo nefrologista, de acordo com sua experiência e condição clínica do paciente no momento da indicação.

A HDI caracteriza-se por fluxos sanguíneos e de dialisato altos, entre 300-400 ml/min e 500 ml/min, respectivamente, duração de 4 a 5 horas e custo acessível por utilizar máquinas e filtros semelhantes aos utilizados na diálise crônica^{19,20}. A HDI está indicada em pacientes com LRA que se apresentem hemodinamicamente estáveis e pode ser feita em dias alternados ou diariamente, de acordo com as condições clínicas e laboratoriais dos pacientes, a fim de manter o balanço hídrico e controlar a geração de ureia.

Alguns autores têm sugerido que os pacientes críticos com LRA, por serem hemodinamicamente instáveis, em uso drogas vasoativas, e hipercatabólicos devem ser tratados por métodos contínuos²¹. A HDC é definida como um tratamento longo e contínuo, com duração de 24 horas e que utiliza fluxos de sangue e de dialisato menores que o convencional, entre 100 –150 ml/min e 1000-1500 ml/hora, respectivamente²². Trata-se de método eficiente por proporcionar adequado controle metabólico e volêmico sem prejudicar a estabilidade hemodinâmica do paciente. Porém, apresenta algumas desvantagens como o custo elevado, tanto em relação ao material utilizado como aos recursos humanos, a necessidade de anticoagulação contínua e a utilização de máquina específica para essa terapia^{21,22}. Considerando estas dificuldades, buscou-se um método intermediário entre a HDI e HDC, que proporcionasse estabilidade hemodinâmica e controle

metabólico adequado do paciente, com custo acessível e menor duração, surgindo a hemodiálise prolongada (HDP), com duração entre 6 e 18 horas e fluxo de sangue e dialisato intermediários¹⁷.

Assim, a remoção de antimicrobianos pela HD além de depender de características da membrana dialisadora como a área de superfície (eficiência) e tamanho de seus poros (fluxo) e de particularidades do fármaco como a hidrossolubilidade, o peso molecular e a extensão de ligação às proteínas, bem como tipo de ligante, depende ainda do fluxo sanguíneo utilizado, do tempo de terapia e do tipo de transporte utilizado, difusão e/ou convecção.

Tabela 2. Resumo dos fatores que alteram a remoção de antimicrobianos pelas terapias dialíticas em paciente com LRA.

Fatores relacionados ao paciente crítico
<i>Aumento do volume de distribuição</i>
<i>Diminuição de ligação a proteínas</i>
Fatores relacionados a diálise
<i>Membranas de alto fluxo</i>
<i>Convecção, ultrafiltração</i>
<i>Fluxo de sangue e dialisato</i>
<i>Duração da terapia</i>
Fatores relacionados ao antibiótico
<i>Tamanho/peso molecular</i>
<i>% ligação a proteínas</i>
<i>Volume de distribuição</i>
<i>Hidrossolubilidade</i>

HDI e HDP podem ser realizadas com dialisadores de baixo ou alto fluxo e eficiência, ou seja, com maior ou menor capacidade de remoção de moléculas médias, de acordo com seus coeficientes de ultrafiltração e desempenho (Kuf e KoA, respectivamente) e com duração da terapia e fluxo sanguíneo adotados variáveis. As HDC são realizadas por meio de hemofiltros, ou seja, dialisadores com grande capacidade de remoção de moléculas maiores e utilizam fluxos sanguíneos baixos²³.

Como consequência, torna-se extremamente difícil realizar a avaliação da efetividade dos antimicrobianos apenas com as ferramentas disponíveis hoje na prática clínica, pois muito são os determinantes de suas concentrações séricas, desde as condições críticas dos pacientes como LRA e estado hiperdinâmico até as relacionadas com o

tratamento instituído, como o SRA e suas características (fluxo de sangue e do dialisato, características da membrana dialisadora, duração da terapia). Desta forma, torna-se importante a avaliação da terapia antimicrobiana empregando-se outra ferramenta obtida a partir da correlação *in vivo-in vitro* fornecida pela modelagem farmacocinética-farmacodinâmica (PK/PD).

A utilização de doses adequadas de antimicrobianos é a chave para evitar o surgimento de resistência bacteriana, bem como redução de mortalidade. Tal fato é dependente do conhecimento da atividade microbiológica do antimicrobiano, da sensibilidade do microorganismo ao fármaco e da farmacocinética. O parâmetro utilizado para medir a atividade microbiológica dos antimicrobianos é a concentração inibitória mínima (CIM). Trata-se de uma medida *in vitro* da efetividade do antimicrobiano sobre o patógeno²⁴.

A farmacodinâmica de um agente, ou seja, o impacto de suas concentrações séricas e resposta à droga, pode ser tempo dependente, concentração dependente e concentração/tempo dependente (Figura 1). Drogas que são tempo dependente, para sua maior efetividade, precisam de maior tempo acima da CIM, aquelas que são concentração dependente são mais eficientes com concentrações máximas sob a CIM e há drogas que são tanto tempo quanto concentração dependentes, assim o melhor preditor nesse caso é a divisão da área sob a curva pela concentração inibitória mínima (ASC/CIM)^{25,26}.

Ao avaliar a remoção dos antimicrobianos pelos diferentes métodos de diálise e correlacionar o perfil farmacocinético do antimicrobiano com a susceptibilidade do microorganismo medida através da concentração inibitória mínima (CIM), estima-se a habilidade do fármaco alcançar e permanecer no local de ação em concentração suficiente no hospedeiro (paciente) para exercer sua atividade contra o agente infeccioso^{25,26}.

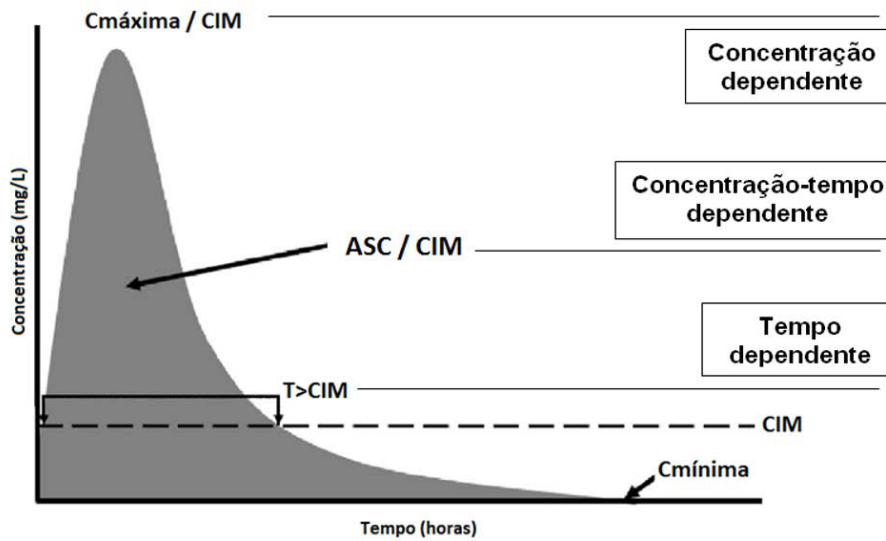


Figura 1. Farmacodinâmica de um antimicrobiano em relação à sua concentração versus o tempo. $T > CIM$: tempo (T) que a concentração da droga permanece acima da concentração inibitória mínima (CIM); $C_{máxima}/CIM$: taxa da máxima concentração ($C_{máxima}$) pela CIM; ASC/CIM : taxa da área sob a curva (ASC) da concentração versus o tempo acima da CIM. Adaptado de Roberts e Lipman²⁶.

Em UTI um dos principais agentes infecciosos são os cocos gram positivos oxacilina resistentes, sendo então a vancomicina a droga de escolha nesses casos. Esse antimicrobiano é um glicopeptídeo, com peso molecular de 1485 dáltons, volume de distribuição de 0,4-1l/kg, 10-50% de ligação a proteínas e atua inibindo a síntese de parede celular dos gram positivos. Em relação à farmacodinâmica é um antimicrobiano tanto tempo dependente quanto concentração dependente, sendo a divisão da área sob a curva de concentração (ASC) pela concentração inibitória mínima (CIM) o melhor preditor de atividade da vancomicina⁹.

A vancomicina, devido a seu peso molecular e por estar parcialmente ligada a proteínas, é pouco removida por HDI utilizando dialisadores de baixo fluxo, justificando no passado sua administração a cada 7-10 dias²⁷. Entretanto, com a modernização dos capilares e o uso frequente de dialisadores de alto fluxo, essa dosagem da vancomicina está sendo revista, uma vez que quantidade substancial da medicação pode ser removida, aproximadamente 30-40% por sessão em pacientes em esquema de hemodiálise crônica, 3 vezes por semana, com aumento de redução em terapias com maior duração²⁸⁻³⁰. Também é importante considerar o método dialítico utilizado, visto que há maior remoção na HDP e HDC. Há poucos estudos sobre a remoção e adequação de doses dos antimicrobianos em pacientes críticos e esses concentram-se principalmente nos

métodos contínuos, uma vez que tem sido cada vez mais utilizados, principalmente nos países desenvolvidos.

Para melhor ajuste de dose, capítulo do *“Handbook of Dialysis”* 2015²⁷ sugere a dosagem do nível sérico de vancomicina, apesar de haver várias divergências na literatura sobre o momento da coleta, pré ou pós diálise, e sobre os valores considerados de acordo com as características da terapia³¹. Quando administrada pós-hemodiálise convencional, recomenda 500 a 1000mg ou 5-10 mg/kg se níveis pré dialíticos encontram-se entre 10-15 mg/L; 1000 mg quando < 10 mg/L; 500 a 750 mg se entre 10 e 25 mg/L e, se > 25 mg/L, não administrar²⁷. Já para terapias contínuas, recomenda dose de ataque de 15-25 mg/kg seguido por 1000 mg a cada 24-48h ou 10-15 mg/kg a cada 24-48h²⁷. Este mesmo capítulo não menciona o esquema de administração de vancomicina quando a HDP é realizada.

Na prática clínica é muito utilizado o *“The Sanford guide to antimicrobial therapy”*³² para ajuste de doses de antimicrobianos, neste é orientado que as doses de vancomicina de pacientes em HDP sejam realizadas conforme recomendado para métodos contínuos, 1g ou 7,5-15mg/kg a cada 24-48h, conforme níveis séricos.

Desta forma, pela escassez de estudos nessa área de investigação, justifica-se a proposta de realizar a modelagem farmacocinética-farmacodinâmica a partir do monitoramento das concentrações plasmáticas da vancomicina no tratamento das infecções por patógenos hospitalares para ajuste de dose e garantia da efetividade da terapia antimicrobiana nos pacientes sépticos com LRA em tratamento dialítico.

Logo, a hipótese do presente estudo é que a vancomicina é parcialmente removida pelas diferentes modalidades de terapias hemodialíticas, sendo maior sua remoção nos métodos híbridos, o que leva a maior chance de concentração subterapêutica de vancomicina nesse grupo de pacientes.

2. Objetivo

Avaliar a redução do antimicrobiano vancomicina por diferentes métodos de diálise (hemodiálise intermitente convencional e hemodiálise prolongada) em pacientes críticos com LRA associada à sepse, a partir da abordagem farmacocinética e modelagem farmacocinética-farmacodinâmica, a fim de identificar fatores relacionados a concentrações terapêuticas durante e ao final da terapia dialítica.

3. Metodologia

3.1. Etapa Clínica

3.1.1. Características do estudo

Estudo transversal que incluiu pacientes internados em Serviço de Terapia Intensiva (SETI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HC UNESP, maiores de 18 anos, com LRA e apresentação clínica sugestiva de Necrose Tubular Aguda (NTA) associada à sepse, em terapia de suporte renal agudo (HDI ou HDP) e em uso de vancomicina. Foram excluídos do estudo: gestantes, pacientes que não estavam em uso de vancomicina, que apresentem LRA de outras etiologias ou paciente que se encontrava em terapia renal substitutiva crônica (diálise ou transplante renal). Também foram excluídos os pacientes que tiveram sua sessão dialítica interrompida por razões clínicas ou técnicas.

Os pacientes foram alocados em três grupos de acordo com o tipo de tratamento dialítico prescrito pela equipe assistente da nefrologia, baseado nas condições hemodinâmicas do paciente e nas indicações e contraindicações de cada método de diálise.

Grupo 1 (HDI): Pacientes sépticos e com LRA tratados por HDI em sessões de 4 horas. As coletas seriadas de sangue (2mL/cada) foram realizadas nos tempos zero (antes do início do procedimento), durante o procedimento na 2ª hora e na 4ª hora, ao término no procedimento HDI.

Grupo 2 (HDP 6h): Pacientes sépticos e com LRA tratados por HDP em sessões de 6 horas. As coletas seriadas de sangue (2mL/cada) foram realizadas nos tempos zero (antes do início do procedimento), e durante o procedimento na 2ª hora, 4ª hora e na 6ª hora, ao término no procedimento HDP/6 horas.

Grupo 3 (HDP 10h): Pacientes sépticos e com LRA tratados por HDP em sessões de 10 horas. As coletas seriadas de sangue (2mL/cada) foram realizadas nos tempos zero (antes do início do procedimento), e durante o procedimento na 2ª hora, 4ª hora e na 10ª hora, ao término no procedimento HDP/10 horas.

3.1.2. Considerações Éticas

Este projeto de pesquisa foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa local em janeiro de 2015 e aprovado em março de 2015 (anexo 1). O termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), anexo 2, foi assinado para cada paciente incluído antes do início dos procedimentos previstos no estudo.

O estudo foi realizado com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (projeto 2017/02311-4).

3.1.3. Protocolo de Estudo

Após diagnóstico da LRA associada à sepse e indicação de diálise, foi implantado o cateter central para início do tratamento. Os pacientes foram selecionados para entrar no estudo a partir da segunda sessão de diálise.

A seguir, se o paciente estava em uso de vancomicina, o responsável pelo paciente assinou o termo de consentimento livre e esclarecido, aceitando participar do protocolo após explicação detalhada de suas etapas (anexo 2).

O protocolo clínico do estudo foi composto por: (anexo 3)

- Dados clínicos gerais (idade, sexo, comorbidades, diagnóstico de internação, foco infeccioso, APACHE II, LIANO, dose de droga vasoativa, débito urinário);
- Dados laboratoriais (Uréia pré e pós diálise, albumina, hematócrito, proteína C reativa);
- Dados dialíticos (filtro utilizado, fluxos de sangue (Qb) e de dialisato (Qd), tempo de duração da sessão, volume de ultrafiltrado (em mL) por sessão, dose de diálise obtida pelo cálculo do $spKt/V^{26}$, intercorrências relacionadas ao procedimento como hipotensão e coagulação do sistema)
- Dados de avaliação da farmacocinética e farmacodinâmica da Vancomicina

Foi realizada coleta seriada de amostras sanguíneas (2 mL cada) através de cateter venoso central pela equipe de enfermagem da diálise para a determinação das concentrações séricas de vancomicina antes de iniciar a diálise, após 2 e 4 horas do início da terapia e em seu término. Esse procedimento foi realizado uma única vez por paciente para fins de estudo nesse protocolo.

O sangue coletado foi transferido para tubos de coleta a vácuo (10 mL) contendo gel da Benton Dickinson (BD) e mantido em isopor com placa ou em geladeira até a última

coleta do dia, quando foram encaminhados ao Laboratório para separação e armazenamento.

Os tubos de coleta de sangue foram devidamente identificados com o número de alocação do paciente, e na ordem sequencial das coletas realizadas para cada paciente investigado. Finalizada a última coleta do dia ao término do procedimento de diálise (HDI/4horas, HDP/6 horas e HDP/10 horas), os tubos contendo o sangue coletado foram imediatamente encaminhados à Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPLEX) para separação e armazenamento das matrizes até o transporte para a unidade analítica. Na UNIPLEX foi realizada a separação do soro em centrífuga (3000g, 20 minutos), transferência do soro para tubos de Eppendorf (2mL), devidamente identificados e reservados para conter a matriz biológica/soro. O acondicionamento das matrizes foi efetuado em caixas de papelão fornecidas pelo Laboratório Analítico, e o armazenamento foi realizado em congelador (-20º C) com controle de temperatura em prateleira reservada para o protocolo de estudo.

As matrizes biológicas congeladas e acondicionadas em caixas devidamente identificadas, mantidas em isopor lacrado contendo quantidade suficiente de gelo seco, incluindo fundo até cobertura das caixas, garantindo a integridade dos analíticos, foram transportadas da UNESP/Botucatu até entrega do material/documentação no Laboratório de Farmacologia Terapêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (UNESP, Araraquara), através de veículo oficial e acompanhada de um dos pesquisadores.

Já as amostras analisadas no Laboratório internacional Cerba, com sede em Barcelona (Espanha) e unidade em São Paulo, foram transportadas até São Paulo nas mesmas condições acima, porém por responsável do laboratório.

3.1.4. Procedimento de diálise

Todas as sessões de diálise foram realizadas por técnicos de enfermagem da equipe, sob responsabilidade de enfermeira e médico do serviço.

Na realização das sessões de HDI e HDP foram utilizadas máquinas de proporção (*Fresenius 4008*) e dialisadores de polissulfona de alto fluxo (FX 60, FX 80 ou FX 100), com áreas de superfície 1,6; 1,8 e 2,1m², respectivamente. A sessão de HDI foi realizada com fluxo de sangue de 300 mL/min e fluxo de dialisato de 500 mL/min e capilar FX 60, FX 80 ou FX 100, com duração de 4 horas. A sessão de HDP foi realizada com fluxo de sangue de 200

mL/min, fluxo de dialisato de 300 mL/min e capilar FX 80 quando a duração prescrita foi 6 horas e com capilar FX 60 quando o tempo prescrito foi 10 horas.

Durante as sessões, os pacientes foram anticoagulados com 50 a 100 UI/Kg de heparina em bolus, e 500 a 1000 UI/ hora nas demais horas. Na presença de contra-indicação para anticoagulação, o sistema foi lavado com 50 a 100 mL de cloreto de sódio a 0,9% a cada 30 minutos durante o procedimento. Concentrações de bicarbonato (26-36 mEq/L), potássio 1-3 mEq/L, sódio (135-145 mEq/L) e cálcio (2,5 ou 3,5 mEq/L) do banho de diálise foram ajustados conforme a necessidade individual e exames dos pacientes. A taxa de ultrafiltração (UF) não excedeu a 500mL/hora.

3.1.5. Regime de dose e protocolo de administração da vancomicina

A prescrição de antimicrobianos aos pacientes no SETI-HC/UNESP obedeceu a um protocolo instituído pela Comissão de Controle das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (CCIRAS) da instituição.

A vancomicina foi administrada na dose inicial de 20 mg/kg e de 15 mg/kg a cada 3-5 dias nas modalidades HDI e HDP com dialisadores de baixo fluxo. Nas sessões de HDI e HDP que utilizaram capilares de alto fluxo, foi administrada a mesma dose de vancomicina, porém diariamente, após hemodiálise²⁷. A posologia foi ajustada de acordo com os níveis séricos de vancomicina, que foi colhida em dias alternados.

3.2. Etapa Analítica

A quantificação da vancomicina na matriz biológica (plasma) foi realizada inicialmente por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em 34 pacientes, em parceria com o Laboratório de Farmacologia Terapêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (UNESP, Araraquara). Devido a problemas de logística e de disponibilidade da equipe de Araraquara, foi necessário buscar outro parceiro, assim amostras de 21 pacientes foram analisadas por Imunoensaio enzimático homogêneo (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique - EMIT) no Laboratório internacional Cerba (Barcelona –ES).

Para CLAE foram utilizados métodos bioanalíticos desenvolvidos e validados (validação total) anteriormente nos sistemas CLAE 10 ADvp de acordo com a legislação nacional para método bioanalítico (RDC 27/Anvisa). Adicionalmente, foi realizada a validação

parcial desses métodos nos sistemas de cromatografia líquida nos detectores ultravioleta-visível^{33,34}.

3.2.1. Comparação de métodos: cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) versus Imunoensaio enzimático homogêneo (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique - EMIT)

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é o padrão ouro para quantificar as concentrações séricas de vancomicina, porém devido a várias etapas para sua realização, tem pouca utilização na prática clínica, sendo os métodos de imunoensaio os mais utilizados. Dessa forma, em parceria com o Laboratório internacional Cerba, os resultados de 12 amostras de soro do Imunoensaio enzimático homogêneo (EMIT) foram comparados em duplicata aos resultados por CLAE (Tabela 3).

Tabela 3: Comparação cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) versus Imunoensaio enzimático homogêneo (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique – EMIT)

<i>Slope</i>	0,995	1,046
Y - Interceptação	-0,571	0,003
Coefficiente de correlação	0,993	0,956
Intervalo (µ/ml)	1,99-49,20	2,24-48,97

A precisão foi determinada conforme descrito no protocolo NCCLS EP5-A do CLSI.23. Um controle comercial de três níveis à base de soro humano contendo vancomicina foi utilizado no estudo. Cada nível de controle foi testado em duplicata. Os testes realizados no mesmo dia tinham um intervalo de pelo menos duas horas. As médias foram calculadas, e o coeficiente de variação (%CV) e desvio padrão (DP) entre dias, intraensaio e total foram calculados. Os resultados representativos são apresentados na tabela 4. Critério de aceitação: < 10% CV total.

Tabela 4: Avaliação de controle comercial do teste em três níveis

Amostra		Nível 1 (n=12)	Nível 2 (n=12)	Nível 3 (n=12)
média (μ /ml)		4,62	15,5	30,71
Intraensaio	DP	0,16	0,25	0,77
	%CV	3,44	1,59	2,5
Entre dias	DP	0,06	0,23	0,23
	%CV	1,35	1,5	0,74
Entre ensaios	DP	0,04	0,16	0,65
	%CV	0,8	1,03	2,11
Ensaio total	DP	0,17	0,37	1,03
	%CV	3,68	2,39	3,36

Assim, como o coeficiente de correlação entre os métodos foi próximo de 1 e coeficiente de variação no controle comercial foi bem abaixo de 10%, pode-se inferir que os valores obtidos por ambos os métodos podem ser utilizados na análise dos dados sem prejuízo nos resultados.

Dessa forma, amostras de 21 pacientes incluídos a partir de agosto de 2016 foram dosadas por EMIT no Laboratório internacional Cerba e analisadas em conjunto com as demais amostras em que foram utilizados a CLAE realizado no Laboratório Analítico UNESP/Araraquara.

3.2.2. Modelagem Farmacocinética

A partir dos resultados de CLAE e EMIT, a concentração sérica de vancomicina nos diferentes momentos da diálise foi utilizada para o cálculo de dados de farmacocinética, conforme mostrados na tabela 5.

Tabela 5. Fórmulas utilizadas para cálculos de farmacocinética da Vancomicina³³⁻³⁵

Farmacocinética	Fórmula
Volume de Distribuição (L)	$VD = \text{dose de vancomicina (mg)} / \text{concentração vancomicina (mg/L)}$
<i>Clearence</i> Dialítico da vancomicina (L/h)	$Cl \text{ vanco} = (\text{Concentração inicial} - \text{final}) / \text{concentração inicial} \times QD / t$
Tempo de meia vida	$T_{1/2} \text{ vida} = 0,693 \times VD / Cl$
% redução da vancomicina	$\% \text{ red} = (C \text{ pré HD} - C \text{ final HD}) / C \text{ pré HD} \times 100$

VD: volume de distribuição, Cl vanco: *Clearence* dialítico da vancomicina, QD: fluxo dialisado (L/h), t: tempo h), $T_{1/2}$ vida: tempo de meia vida, C pré HD: concentração de vancomicina pré hemodiálise, C final HD: concentração de vancomicina no final da hemodiálise.

3.2.3. Modelagem PK/PD

A modelagem PK-PD permite estabelecer correlação entre o perfil farmacocinético do antimicrobiano com a susceptibilidade do microorganismo ao agente (CIM) obtida pela medida *in vitro*. A vancomicina é um antimicrobiano tanto tempo dependente quanto concentração dependente, sendo a divisão da área sob a curva de concentração (ASC) pela concentração inibitória mínima (CIM) o melhor preditor de atividade da vancomicina.

A área sob a curva de tempo de concentração (ASC) foi determinada utilizando o método trapezoidal até ao último ponto temporal diferente de zero. A ASC do último ponto temporal não nulo foi determinada pelo método farmacocinético, concentração/k, em que k é a constante da taxa de eliminação determinada a partir da regressão log-linear da fase terminal do perfil concentração-tempo. Um modelo monoexponencial foi usado para todos os cálculos farmacocinéticos. Foram utilizadas as seguintes equações: A constante de velocidade de eliminação do soro (k el) para os períodos de repouso foi obtida pela regressão das concentrações séricas ao longo do tempo entre o início do tempo de permanência e o final do tempo de permanência. A fórmula usada para determinar a concentração sérica aproximada foi $C = C_0 * e^{-k t}$, onde C = concentração, C

C_0 = concentração original, $-k$ = taxa de eliminação constante, e t = tempo entre os pontos de amostragem. A área sob a curva do soro (ASC) durante as primeiras 24 horas foi calculada pela soma da ASC de cada pausa, utilizando a regra do trapézio, e de 24 horas até ao infinito por extrapolação da concentração sérica a 24 h / k el último.

A concentração inibitória mínima considerada para o cálculo da ASC/CIM foi de 1, visto que nem todos pacientes possuíam culturas positivas e que a maioria dos trabalhos considera essa CIM em seus modelos.

3.3 Etapa Estatística

Foi realizado o cálculo do tamanho amostral³⁶, considerando-se remoção de 20% da droga pelas membranas de alto fluxo durante as primeiras duas horas das sessões de HDI e de pelo menos 40% ao final das sessões, erro alfa de 0,05 e poder de estudo de 80%, sendo necessário a inclusão de pelo menos 50 pacientes.

Os dados obtidos no protocolo de estudo foram organizados em planilhas do Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, USA) e posteriormente analisados através do programa estatístico *Sigma stat 3.5*.

Os pacientes foram comparados, inicialmente, de acordo com a modalidade de HD (HDI vs. HDP 6h vs HDP 10h) e após, de acordo com a concentração terapêutica de vancomicina (≥ 15 mg/dl) depois de duas horas e ao final da diálise. Para essa análise foi considerado concentração subterapêutica de vancocinemia < 15 mg/dl, visto que os principais *guidelines* recomendam concentrações entre 15-20mg/dl para tratamento de infecções complicadas por *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina em adultos³⁷. Como o melhor preditor de atividade da vancomicina é a ASC/CIM e na literatura é recomendado que se mantenha acima de 400 para melhores desfechos clínicos³⁷, esse ponto de corte foi utilizado para comparar os pacientes em que foi possível construir a ASC 24h a partir dos dados clínicos.

Em um segundo momento, a fim de identificar fatores relacionados a nefrotoxicidade pela vancomicina, os pacientes foram comparados em relação a concentrações séricas de vancomicina maior ou menor que 20mg/dl no fim da diálise.

Na estatística descritiva, os dados foram analisados inicialmente quanto à distribuição. Para as variáveis contínuas foram usadas as medidas de tendência central,

média e desvio padrão para aquelas com distribuição normal, e mediana e interquartil, para aquelas de distribuição não normal. Para as variáveis categóricas foram utilizados as medidas de frequência e o Teste do Qui-Quadrado para comparação entre os grupos.

Para comparação das variáveis contínuas foram utilizados os testes paramétricos Teste T de Student e Anova e os não-paramétricos Wilcoxon e Mann-Whitney.

A partir da análise univariada, as variáveis que apresentavam $p < 0,1$ e que não eram colineares foram incluídas na análise de regressão logística múltipla.

4. Resultados

De março de 2015 a agosto de 2017 foram incluídos 27 pacientes tratados por hemodiálise intermitente convencional (HDI), 17 pacientes por hemodiálise prolongada com duração de 6 horas (HDP 6h) e 11 pacientes por hemodiálise prolongada de 10 horas (HDP 10h).

Em todos os pacientes foram utilizadas membrana de alto fluxo ($K_{uf} > 20 \text{ mL/mmHg}$) e máquina de proporção Fresenius 4008. As sessões de HDI foram realizadas com fluxos de sangue e de dialisato de 300 e 500 mL/min, respectivamente. Utilizado capilar FX 60, FX 80 ou FX 100, de acordo com o necessário para obtenção de Kt/V prescrito de 1,4. Já as sessões de HDP foram realizadas com capilar FX 60 se duração de 10h e FX 80 se duração de 6h, a fim de minimizar a diferença de dose de diálise fornecida. Durante as sessões, os pacientes foram anticoagulados com 50 a 100 UI/kg de heparina em bolus, e 500 a 1000 UI/hora nas demais horas, e na presença de contraindicação para anticoagulação, o sistema foi lavado com 50 mL de cloreto de sódio a 0,9% a cada 30 minutos durante o procedimento. Concentrações de bicarbonato (26-36 mEq/L), potássio (1-3 mEq/L), sódio (140-145 mEq/L) e cálcio (2,5 ou 3,5 mEq/L) do banho de diálise foram ajustados conforme a necessidade individual e exames dos pacientes. A taxa de ultrafiltração (UF) não excedeu a 500 ml/hora e a temperatura do banho variou de 35 a 35,5°C (Tabela 6).

Tabela 6. Características da Diálise

Características	HDI (n=27)	HDP 6h (n=17)	HDP 10h (n=11)
Membrana	Alto fluxo FX 60, FX 80 ou FX 100	Alto fluxo FX 80	Alto fluxo FX 60
Duração (horas)	4	6	10
Fluxo dialisato (ml/min)	500	300	300
Fluxo sangue (ml/min)	300	200	200
Anticoagulação	Heparina	Heparina	Heparina

HDI: hemodiálise intermitente convencional, HDP 6h: Hemodiálise prolongada 6 horas, HDP 10h: hemodiálise prolongada 10 horas.

As tabelas 7 e 8 mostram as características clínicas, laboratoriais e dialíticas dos 55 pacientes analisados. A idade média foi de $62 \pm 13,12$ anos, com predomínio do sexo masculino (67,3%); as principais comorbidades foram hipertensão arterial sistêmica (72,2%),

diabetes mellitus (50%) e doença cardiovascular (49,1%). Entre os diagnósticos de internação, o principal foi sepse (63,6%), sendo pulmonar o foco mais frequente (67,2%). Quando comparados em relação às características clínicas, os grupos foram estatisticamente diferentes quanto a prevalência de hipertensão arterial sistêmica ($p=0,03$), de doença cardiovascular ($p=0,035$) e da sepse como diagnóstico de internação ($p=0,02$), todas mais frequentes no grupo HDI quando comparado aos demais grupos.

A gravidade dos pacientes estudados foi avaliada pelo escore prognóstico APACHE II, com média de $29,64 \pm 7,56$, e o prognóstico em relação a lesão renal aguda pelo escore de LIANO, com mediana de 0,75 (0,6-0,87). Os grupos diferiram quanto ao APACHE II e dose de noradrenalina, que foram maiores no grupo HDP 6 horas e HDP 10 horas, respectivamente ($p=0,042$ e $p<0,001$). Não houve diferença ($p=0,27$) em relação ao desfecho óbito entre os grupos, sendo frequente em 74,54% da população do estudo.

Tabela 7. Características clínicas da população geral e dos grupos de acordo com os diferentes tratamentos dialíticos.

Variáveis	Geral (n=55)	HDI (n=27)	HDP 6h (n=17)	HDP 10h (n=11)	p
Idade (anos)	62,61 ± 13,12	63,30 ± 13,86	61,94 ± 14,15	62 ± 10,36	0,934
Sexo masculino (%)	37 (67,3)	17 (62,86)	13 (76,47)	6 (54,54)	0,457
Peso (kg)	75,07 ± 24,20	71 (64-84,75)	69 (57,32-77,75)	62 (58,50-85,75)	0,594
Comorbidades					
Diabetes (%)	28 (50,0)	13 (48,15)	10 (58,82)	5 (45,45)	0,726
Hipertensão (%)	40 (72,72)	24 (88,89)^a	10 (58,82)^b	6 (54,54)^b	0,030
Doença cardiovascular (%)	27 (49,09)	18 (66,67)^a	5 (29,41)^b	4 (36,36)^{ab}	0,035
Obesidade (%)	9 (16,36)	3 (11,11)	2 (11,76)	4 (36,36)	0,134
Neoplasia (%)	6 (10,90)	2 (7,41)	2 (11,76)	2 (18,18)	0,621
Tabagismo (%)	25 (45,45)	11 (40,74)	8 (47,06)	6 (54,54)	0,731
Doença renal crônica (%)	4 (7,27)	2 (7,40)	1 (5,88)	1 (9,09)	0,950
Outras (%)	30 (54,54)	13 (48,15)	10 (58,82)	7 (63,64)	0,626
Diagnóstico de internação					
Sepse (%)	35 (63,64)	22 (81,48)^a	7 (41,18)^b	6 (54,54)^b	0,02
Abdome Agudo (%)	7 (12,73)	3 (11,11)	3 (17,65)	1 (9,09)	0,754
Síndrome Coronariana Aguda (%)	6 (10,90)	5 (18,6)	1 (5,88)	0	0,183
Trauma (%)	3 (5,45)	1 (3,70)	1 (5,88)	1 (9,09)	0,799
Cirurgia Eletiva (%)	7 (12,73)	2 (7,41)	3 (17,65)	2 (18,18)	0,508
Outros (%)	3 (5,45)	1 (3,70)	0	2 (18,18)	0,100
Trombose arterial (%)	7 (12,73)	5 (18,52)	2 (11,76)	0	0,172
Foco infeccioso					
Pulmonar (%)	37 (67,27)	21 (77,78)	9 (52,94)	7 (63,64)	0,223
Urinário (%)	3 (5,45)	2 (7,41)	1 (5,88)	0	0,657
Abdominal (%)	6 (10,90)	1 (3,70)	3 (17,65)	2 (18,18)	0,242
Cutâneo (%)	5 (9,09)	1 (3,70)	1 (5,88)	3 (27,27)	0,062
Outros (%)	6 (10,90)	3 (11,11)	3 (17,65)	0	0,343
APACHE II	29,64 ± 7,56	27,16 ± 7,930^a	33,06 ± 7,07^b	30,00 ± 5,59^{a,b}	0,042
LIANO	0,75 (0,6-0,87)	0,72 (0,54-0,78)	0,78 (0,71-0,84)	0,89 (0,44-0,89)	0,163
Óbito (%)	41 (74,54)	19 (70,37)	15 (88,23)	7 (63,63)	0,27

a significativamente diferente de b, ab: semelhante a a e b

HDI: hemodiálise intermitente convencional, HDP 6h: Hemodiálise prolongada 6 horas, HDP 10h: hemodiálise prolongada 10 horas

Tabela 8. Características laboratoriais e dialíticas da população geral e dos grupos de acordo com os diferentes tratamentos dialíticos no dia da realização do estudo.

Variáveis	Geral (n=55)	HDI (n=27)	HDP 6h (n=17)	HDP 10h (n=11)	p
Noradrenalina(mcg/kg/min)	0,25 (0,05-0,5)	0,05 (0,0-0,14)^a	0,5 (0,33-0,8)^b	0,45 (0,38-0,57)^b	<0,001
Volume urinário (ml/24h)	200 (50-650)	300 (133-950)	150 (27,5-800)	100 (0,0-260)	0,072
Hematócrito (%)	27,85 ± 3,89	26,5 (23,8-28,9)	27,9 (26,75-30,35)	27,8 (26,8-29,9)	0,062
PCR (mg/L)	27,1 (7,3-33,7)	25,8 (5,50-31,82)	23,2 (8,12-35,3)	27,8 (23,8-35,1)	0,518
Albumina (g/dL)	2,18 ± 0,49	2,21 ± 0,43	2,17 ± 0,51	2,11 ± 0,67	0,049
Ultrafiltração (ml)	1901,82 ± 1148,19	2018,52 ± 1138,84	1564,71 ± 1225,22	2136,36 ± 1026,91	0,339
Kt/V	0,89 ± 0,33	0,86 ± 0,28	0,82 ± 0,35	1,08 ± 0,36	0,093
Hipotensão intradialítica	9 (16,36)	4 (14,81)	4 (23,52)	1 (9,09)	0,574

a significativamente diferente de b, ab: semelhante a a e b

HDI: hemodiálise intermitente convencional, HDP 6h: Hemodiálise prolongada 6 horas, HDP 10h: hemodiálise prolongada 10 horas, PCR: proteína C reativa

Nos 55 pacientes analisados, a dose média de vancomicina recebida foi de 15,51 ± 7,35 mg/Kg/dia, sem diferença significativa entre os tratamentos dialíticos (p=0,053). No momento estudado, a mediana de dias de uso de vancomicina foi de 5 (2-10), sem diferença entre os grupos (p=0,393) e os pacientes já estavam em terapia dialítica há 4 dias (3-7), sem diferença entre os grupos (p=0,152).

O volume de distribuição e o tempo de meia vida da vancomicina foram maiores nos grupos HDP quando comparados ao grupo HDI (p<0,001), porém o *clearance* dialítico da vancomicina foi menor no grupo HDP, visto que foi calculado em L/h, conforme descrito na tabela 9.

No início da diálise, a concentração sérica de vancomicina foi maior nos pacientes tratados com HDI, sendo essa diferença mantida após 2 horas (p<0,001) e ao término da diálise (p<0,001). Os grupos foram semelhantes quanto a ASC/CIM durante a HD, porém diferiram estatisticamente com relação a ASC/CIM em 24h, sendo menor no grupo HDP 10h (p=0,047).

Tabela 9. Características associadas a prescrição da vancomicina e à farmacodinâmica e farmacocinética da droga na população geral e nos grupos de acordo com os diferentes tratamentos dialíticos no dia da realização do estudo.

Variáveis	Geral (n=55)	HDI (n=27)	HDP 6h (n=17)	HDP 10h (n=11)	p
Dias de vancomicina	5 (2-10)	7 (3-12)	5 (2-6,5)	4 (2-12)	0,393
Dose de Vancomicina (mg/kg/dia)	15,51 ± 7,35	13,89 (8,65-15,43)	14,71 (13,54-18,03)	18,75 (12,05-24,66)	0,053
Vancocinemia dia anterior a diálise (mg/L)	19,64 (16-27,82)	20,97 (17,82-31,52)	20,27 (15,46-27,79)	17,97 (14,71-23,08)	0,611
Volume de distribuição (L/Kg)	0,62 (0,4-0,85)	0,40 (0,29-0,62)^a	0,83 (0,61-1,0)^b	0,79 (0,59-1,29)^b	<0,001
Tempo meia vida (h)	17,40 (6,70-32,58)	6,70 (4,26-11,89)^a	27,68 (19,53-74,44)^b	38,43 (30,62-74,78)^b	<0,001
Clearance Dialítico da Vancomicina (L/h)	1,91 (1,13-3,23)	3,23 (2,54-3,68)^a	1,33 (0,93-1,72)^b	1,04 (0,75-1,15)^b	<0,001
Vancocinemia (mg/L) no T0	26,08 (15,96-35,94)	34,2 (22-44)^a	13,48 (10,78-18,44)^b	23,12 (13,63-31,06)^{ab}	<0,001
Vancocinemia no T 2 horas (mg/L)	17,70 (11,39-28,2)	22,78 (17,45-33,04)^a	11,16 (8,36-15,26)^b	16,66 (9,45-19,03)^b	<0,001
Vancocinemia no T final (mg/L)	14,21 (8,7-20,9)	20,26 ± 9,91^a	11,32 ± 5,71^b	10,65 ± 5,96^b	<0,001
% Redução em 2 horas	26,647 ± 12,64	25,49 ± 12,48	25,32 ± 13,32	31,54 ± 11,86	0,363
% Redução Total	45,78 ± 12,79	43,13 (33,21-49,79)^a	44,76 (32,92-57,90)^{ab}	57,70 (40,48-64,30)^b	0,037
ASC/CIM 24h	411,37 (326,64-580,17)	504,2 (409,8-840,1)^a	410,65 (336,34-565,39)^{ab}	328,53 (302,36-372,39)^b	0,047
ASC/CIM durante a diálise	138,07 (99,61-215,22)	169,81 (112,56-235,31)	103,07 (94,88-178,19)	124,79 (92,81-185,08)	0,137

a significativamente diferente de b, ab: semelhante a a e b

HDI: hemodiálise intermitente convencional, HDP 6h: Hemodiálise prolongada 6 horas, HDP 10h: hemodiálise prolongada 10 horas, T0: tempo 0 (início da diálise), T final: tempo final da diálise, ASC/CIM: área sob a curva/concentração inibitória mínima.

Após 2 e 4 horas de diálise, não houve diferença entre os grupos quanto à redução da concentração sérica de vancomicina (25,49 ± 12,49 vs. 25,32 ± 13,32 vs. 31,54 ± 11,86, p=0,363) e (43,07 ± 10,06 vs. 39,28 ± 12,11 vs. 41,54 ± 12,69, p=0,720), respectivamente. Já a redução total da vancomicina durante a terapia dialítica foi maior no grupo HDP 10h, a diferença ocorreu quando comparado ao grupo HDI (43,07 ± 10,06 vs. 57,7 ± 12,13, p=0,003).

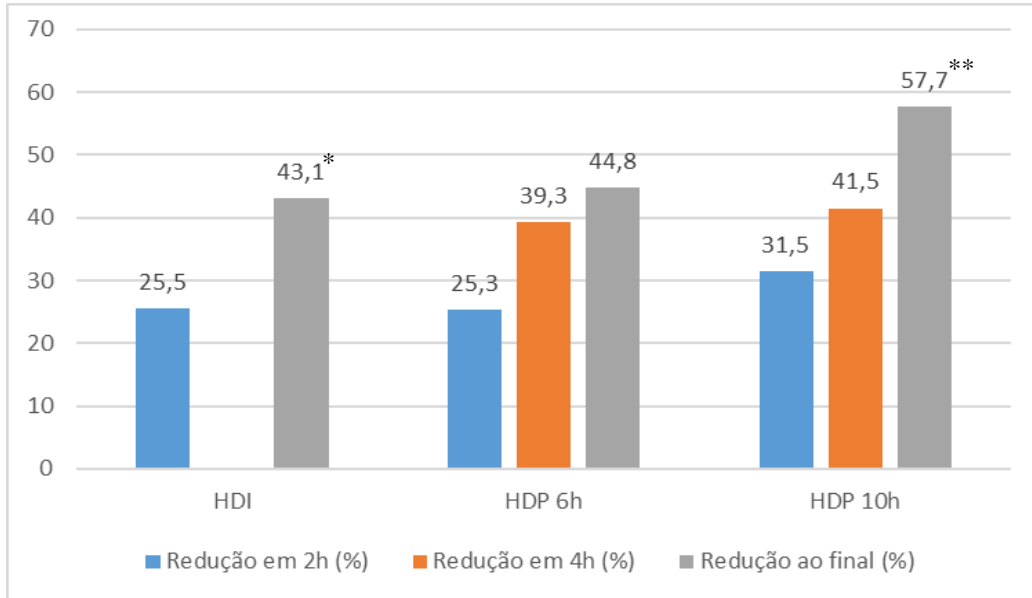


Figura 2. Redução de vancomicina em 2 horas, em 4h e ao fim da diálise nos grupos HDI, HDP 6 e HDP 10 horas. *Redução em 2h vs. Redução ao final, $p < 0,05$. **HDP10h vs. HDI, $p < 0,05$.

Na HDI, a redução da vancomicina nas 2 primeiras horas não foi diferente das 2 últimas horas de terapia ($25,49 \pm 12,49$ vs. $21,29 \pm 12,02$, $p=214$), conforme mostra a figura 3. Houve diferença apenas quando comparado a redução em 2h com a redução total, ao fim das 4 horas de diálise ($25,49 \pm 12,49$ vs. $42,07 \pm 10,06$, $p < 0,001$), como mostrado na figura 2.

Na HDP 6h, ao analisar a redução da vancomicina nos períodos: 0 a 2h, 2 a 4h e 4 a 6h ($25,31 \pm 13,32$ vs. $18,26 \pm 10,48$ vs. $11,74 \pm 14,25$, $p=0,013$), essa foi maior nas 2 horas iniciais quando comparada com as 2 horas finais de terapia ($p=0,010$), conforme figura 3. A redução cumulativa da vancomicina nos momentos analisados (2h, 4h e final da diálise) foi diferente quando comparados 2h e 4h ($25,32 \pm 13,32$ vs. $39,28 \pm 12,11$, $p=0,003$) e 2h e final da diálise ($25,32 \pm 13,32$ vs. $44,78 \pm 14,93$, $p < 0,001$), sem diferenças entre 4h e final da diálise ($39,28 \pm 12,11$ vs. $44,78 \pm 14,93$, $p=0,150$), figura 2.

Na HDP 10h, nos períodos 0 a 2h, 2 a 4h e 4 a 10 h ($31,54 \pm 11,86$ vs. $14,50 \pm 12,33$ vs. $22,12 \pm 9,64$, $p=0,005$), a redução de vancomicina foi maior e com significância nas 2 primeiras horas de terapia quando comparada ao período de 2 a 4h ($p=0,004$), sem diferença em relação ao último período, conforme figura 3. Já a redução cumulativa da vancomicina foi diferente após 2h e ao fim da terapia ($31,54 \pm 11,86$ vs. $57,7 \pm 12,13$, $p < 0,001$) e entre 4h e final da diálise ($41,54 \pm 12,69$ vs. $57,7 \pm 12,13$, $p=0,026$), sem diferença após 2h e após 4h ($31,54 \pm 11,86$ vs. $41,54 \pm 12,69$, $p=0,071$), figura 2.

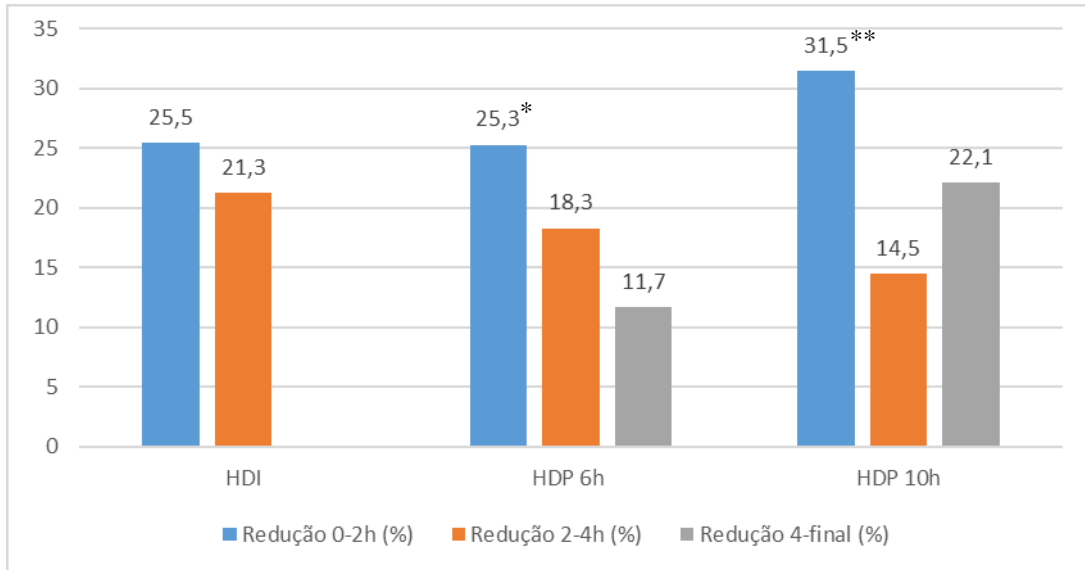


Figura 3. Redução de vancomicina nas diferentes modalidades de diálise.

*Redução 0-2h vs. Redução 4h-final, $p < 0,05$; **Redução 0-2h vs. Redução 2-4h, $p < 0,05$

A fim de identificar os fatores relacionados à subconcentração terapêutica da vancomicina, os 55 pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a concentração sérica de vancomicina: terapêutico ($\geq 15\text{mg/dl}$) e subterapêutico ($< 15\text{mg/dl}$) em dois momentos diferentes: após duas horas e ao final da diálise, conforme mostram as tabelas 10 e 11.

Tabela 10. Características gerais da população de acordo com a concentração terapêutica após 2h de diálise.

Variáveis	Geral (n=55)	Concentração terapêutica (n=36)	Concentração subterapêutica (n = 19)	P
Idade (anos)	62,61 ± 13,12	65 (60-73)	57 (47-72)	0,28
Sexo masculino (%)	37 (67,3)	20 (55,55)	17 (89,47)	0,025
Peso (kg)	75,07 ± 24,20	70 (60-84,5)	75 (61,75-83,75)	0,859
APACHE II	29,64 ± 7,56	29,51 ± 6,95	29,89 ± 8,86	0,866
LIANO	0,75 (0,6-0,87)	0,77 (0,61-0,88)	0,75 (0,53-0,84)	0,462
Noradrenalina (mcg/kg/min)	0,25 (0,05-0,5)	0,77 (0,61-0,89)	0,43 (0,00-0,57)	<0,001
Volume urinário (ml/24h)	200 (50-650)	200 (50-650)	230 (43,75-652,5)	0,915
Hematócrito (%)	27,85 ± 3,89	28,10 ± 4,12	27,39 ± 3,49	0,522
PCR (mg/L)	27,1 (7,3-33,7)	26,00 (6,70-32,05)	27,20 (8,40-34,40)	0,371
Albumina (g/dL)	2,18 ± 0,49	2,1 (1,9-2,35)	2,1 (1,9-2,55)	0,964
Hemodiálise convencional (%)	27 (49,1)	22 (61,11)	5 (26,32)	0,03
Hemodiálise prolongada 6 e 10h (%)	28 (50,90)	14 (38,89)	14 (73,68)	0,03
Kt/V	0,89 ± 0,33	0,93 ± 0,33	0,81 ± 0,31	0,192
Dose de Vancomicina (mg/kg/dia)	15,51 ± 7,35	14,35 (11,85-16,36)	15 (10,71-18,75)	0,797
Volume de distribuição (L/Kg)	0,62 (0,4-0,85)	0,48 (0,3-0,62)	0,87 (0,68-1,38)	<0,001
Tempo de meia vida	17,40 (6,70-32,58)	10,22 (5,71-26,75)	23,30 (13,41-60,12)	0,004
Clearance Dialítico da Vancomicina (L/h)	1,91 (1,13-3,23)	2,30 ± 1,20	1,83 ± 1,09	0,158
Vancocinemia (mg/L) no T0	26,08 (15,96-35,94)	32,83 (26,15-37,95)	14,89 (12,97-17,95)	<0,001
% Redução em 2 horas	26,647 ± 12,64	24,75 ± 12,23	30,23 ± 12,98	0,128
% Redução Total	45,78 ± 12,79	43,51 ± 14,86	50,07 ± 14,86	0,070
ASC/CIM 24h	411,37 (326,64-580,17)	562,77 (381,78-763,05)	346,57 (300,33-417,97)	0,001
ASC/CIM durante a diálise	138,07 (99,61-215,22)	195,95 (139,54-242,49)	101,97 (87,76-109,91)	<0,001
Óbito (%)	41 (74,54)	27 (75)	14 (73,68)	1

T0: tempo 0 (início da diálise), T final: tempo final da diálise, ASC/CIM: área sob a curva/concentração inibitória mínima.

Tabela 11. Características gerais da população de acordo com a concentração terapêutica no término da diálise.

Variáveis	Geral (n=55)	Concentração terapêutica (n = 23)	Concentração subterapêutica (n = 32)	p
Idade (anos)	62,61 ± 13,12	65,00 (60,25-72,75)	64,50 (52,00-72,00)	0,473
Sexo masculino (%)	37 (67,3)	14 (60,87)	23 (71,87)	0,571
Peso (kg)	75,07 ± 24,20	71,00 (60,00-84,75)	70,50 (61,50-82,50)	0,72
APACHE II	29,64 ± 7,56	29,45 ± 6,80	29,77 ± 8,17	0,881
LIANO	0,75 (0,6-0,87)	0,77 (0,55-0,88)	0,74 (0,65-0,86)	0,891
Noradrenalina (mcg/kg/min)	0,25 (0,05-0,5)	0,10 (0,01-0,38)	0,39 (0,14-0,57)	0,054
Volume urinário (ml/24h)	200 (50-650)	153,00 (50,00-400,00)	255,00 (75,00-800,00)	0,321
Hematócrito (%)	27,85 ± 3,893	27,00 (24,65-28,97)	27,75 (26,25-30,15)	0,31
PCR (mg/L)	27,1 (7,3-33,7)	20,15 ± 13,02	26,57 ± 14,92	0,103
Albumina (g/dL)	2,18 ± 0,49	2,00 (1,90-2,52)	2,10 (1,90-2,40)	0,864
Hemodiálise convencional (%)	27 (49,1)	17 (73,91)	10 (31,25)	0,004
Hemodiálise prolongada 6 e 10h (%)	28 (50,90)	6 (20,08)	22 (68,75)	0,004
Kt/V	0,89 ± 0,33	0,89 ± 0,31	0,89 ± 0,34	0,968
Dose de Vancomicina (mg/kg/dia)	15,51 ± 7,35	14,49 (12,96-20,48)	13,98 (10,36-16,31)	0,331
Volume de distribuição (L/Kg)	0,62 (0,4-0,85)	0,43 (0,26-0,69)	0,69 (0,57-1,04)	0,002
Tempo de meia vida	17,40 (6,70-32,58)	7,19 (4,26-24,72)	19,70 (11,22-48,69)	0,012
Clearance Dialítico da Vancomicina (L/h)	1,91 (1,13-3,23)	2,47 ± 1,11	1,90 ± 1,18	0,071
Vancocinemia (mg/L) no T0	26,08 (15,96-35,94)	36,67 (31,59-44,63)	18,59 (14,36-23,74)	<0,001
% Redução em 2 horas	26,647 ± 12,64	23,83 ± 11,52	28,67 ± 13,20	0,163
% Redução Total	45,78 ± 12,79	40,80 ± 9,69	49,35 ± 13,67	0,013
ASC /CIM 24h	411,37 (326,64-580,17)	714,11 (560,20-31,62)	363,87 (309,78-440,51)	<0,001
ASC/CIM durante a diálise	138,07 (99,61-215,22)	230,80 (150,00-266,73)	109,88 (93,48-148,21)	<0,001
Óbito (%)	41 (74,54)	19 (82,61)	22 (68,75)	0,395

T0: tempo 0 (início da diálise), T final: tempo final da diálise, ASC/CIM: área sob a curva/concentração inibitória mínima.

Após duas horas, 19 pacientes apresentaram concentração subterapêutica de vancomicina (34,5%), enquanto ao final de diálise, 32 pacientes (58,2%). Em ambos os momentos analisados, os pacientes com concentração subterapêutica de vancomicina tiveram maior volume de distribuição (L/kg) [0,48 (0,3-0,62) vs. 0,87 (0,68-1,38), $p < 0,001$ e 0,43 (0,26-0,69) vs. 0,69 (0,57-1,04), $p = 0,002$], maior tempo de meia vida [10,22 (5,71-26,75) vs. 23,30 (13,41-60,12), $p = 0,004$ e 7,19 (4,26-24,72) vs. 19,70 (11,22-48,69), $p = 0,012$], menor

concentração sérica de vancomicina no momento inicial da diálise [32,83 (26,15-37,95) vs. 14,89 (12,97-17,95), $p < 0,001$ e 36,67 (31,59-44,63) vs. 18,59 (14,36-23,74), $p < 0,001$], menor ASC/CIM durante a diálise [195,95 (139,54-242,49) vs. 101,97 (87,76-109,91), $p < 0,001$ e 230,80 (150,00-266,73) vs. 109,88 (93,48-148,21), $p < 0,001$] e menor ASC/CIM em 24h [562,77 (381,78-763,05) vs. 346,57 (300,33-417,97), $p = 0,001$], quando comparados com aqueles com concentração sérica terapêutica de vancomicina. A redução total da vancomicina foi diferente entre os grupos apenas quando analisada ao fim da diálise, sendo maior nos pacientes com concentrações subterapêuticas ($40,80 \pm 9,69$ vs. $49,35 \pm 13,67$, $p = 0,013$).

A maior parte dos pacientes com concentração de vancomicina $< 15\text{mg/dl}$, 73,68% com 2 horas de diálise e 68,75% ao fim da terapia, foram tratados por HDP ($p = 0,03$ e $p = 0,004$, respectivamente).

As variáveis sexo masculino para análise de 2h e *Clearance* dialítico para o fim da terapia, além de noradrenalina, HDP, volume de distribuição e concentração sérica de vancomicina no T0 foram incluídas no modelo de regressão logística (Tabelas 12 e 13). As variáveis tempo de meia vida, ASC/CIM e redução da vancomicina não entraram no modelo de regressão logística, uma vez que para serem calculadas dependem de outras variáveis como concentração sérica de vancomicina no início da diálise e volume de distribuição, as quais foram utilizadas no modelo de análise.

Tabela 12. Regressão logística das variáveis associadas à concentração terapêutica após 2 horas de diálise.

Variáveis	Odds Ratio	Intervalo de confiança	P
Sexo masculino	0,0012	0,00000131-1,097	0,053
Noradrenalina	0,000938	0,00000000986-89,142	0,233
Hemodiálise prolongada	206,139	0,0359-1184814,307	0,228
Volume de distribuição (L/Kg)	0,0104	0,00000360-30,334	0,262
Concentração sérica de vancomicina (mg/L) no T0	2,534	1,116-5,756	0,026

T0: tempo 0 (início da diálise)

A única variável associada à concentração terapêutica de vancomicina após 2 horas de diálise foi a concentração sérica de vancomicina no início da terapia (T0) (OR=2,534, IC 95% 1,116-5,756, $p = 0,026$), assim os pacientes com maior concentração sérica

da droga no início da terapia, apresentam maior chance de manter no alvo terapêutico após 2 horas.

Tabela 13. Regressão logística das variáveis associadas à concentração terapêutica no término da diálise.

Variáveis	Odds Ratio	Intervalo de confiança	P
Clarence Dialítico da Vancomicina (L/h)	0,0184	0,000539-0,628	0,027
Noradrenalina	0,0701	0,00128-3,851	0,194
Hemodiálise prolongada	0,00386	0,0000302-0,494	0,025
Volume de distribuição (L/Kg)	16,64	0,368-753,136	0,148
Concentração sérica de vancomicina (mg/L) no T0	1,96	1,208-3,182	0,006

T0: tempo 0 (início da diálise)

Ao final da diálise, as variáveis *Clarence* dialítico da vancomicina (OR=0,0184, IC 95% 0,000539-0,628, p=0,027), HDP (OR=0,00386, IC 95% 0,0000302-0,494, p=0,025) e vancocinemia no T0 (OR=1,96, IC 95% 1,208-3,182, p=0,006) foram significativamente associadas à concentração terapêutica de vancomicina ao término da diálise. A HDP foi inversamente associada à concentração terapêutica, enquanto a maior concentração sérica de vancomicina no início da diálise associou-se positivamente à concentração terapêutica da vancomicina ao fim da terapia.

A ASC 24h foi determinada para 41 pacientes, 19 (46,34%) apresentaram ASC/CIM menor que 400, e os fatores associados na análise univariada foram: HDP [16 (84,21%) vs. 9 (40,9%), p=0,012], maior volume de distribuição (L/kg) [0,73 (0,61-1,34) vs. 0,56 (0,34-0,83), p=0,018], maior tempo de meia vida [28,38 (17,51-79,69) vs. 11,22 (5,99-26,28), p=0,004], maior *clarence* dialítico da vancomicina em L/h [1,19 (0,95-1,70) vs. 2,39 (1,15-3,55), p=0,017], concentração de vancomicina no início da diálise [14,96 (13,19-24,20) vs. 32,83 (21,47-37,95), p<0,001] e menor ASC/CIM durante a diálise [103,07 (87,35-169,25) vs. 172,43 (108,01-252,98), p=0,016], conforme mostra a tabela 14.

Tabela 14. Características gerais da população de acordo com a Área sob a curva/Concentração inibitória mínima da Vancomicina.

Variáveis	População geral (n=41)	ASC/CIM 24h <400 (n=19)	ASC/CIM 24h >400 (n=22)	p
Idade (anos)	65,00 (56,50-72,50)	65,00 (57,00-74,00)	65,00 (53,75-72,25)	0,724
Sexo masculino (%)	15 (63,41)	14 (73,68)	12 (54,54)	0,345
Peso (kg)	70,00 (60,50-82,50)	71,00 (62,00-86,00)	70,00 (54,25-74,25)	0,36
APACHE II	32,00 (26,00-36,00)	32,47 ± 6,04	28,91 ± 7,79	0,114
LIANO	0,77 (0,61-0,89)	0,83 ± 0,72	0,75 ± 0,51	0,123
Noradrenalina (mcg/kg/min)	0,33 (0,06-0,53)	0,38 (0,20-0,57)	0,15 (0,00-0,52)	0,11
Volume urinário (ml/24h)	200,00 (40,00-425,00)	100,00 (25,00-450,00)	200,00 (45,00-500,00)	0,591
Hematócrito (%)	28,10 ± 3,87	27,39 ± 3,75	28,71 ± 3,95	0,281
PCR (mg/L)	24,80 (6,60-33,65)	25,78 ± 14,67	19,12 ± 14,30	0,15
Albumina (g/dL)	2,18 ± 0,49	2,14 ± 0,51	2,23 ± 0,48	0,587
Hemodiálise convencional (%)	16 (39,02)	3 (15,79)	13 (59,10)	0,012
Hemodiálise prolongada 6 e 10h (%)	25 (60,98)	16 (84,21)	9 (40,90)	0,012
Kt/V	0,89 ± 0,33	0,90 ± 0,35	0,88 ± 0,31	0,814
Dose de Vancomicina (mg/kg/dia)	14,71 (12,69-19,37)	14,71 (10,71-20,00)	14,60 (13,29-17,86)	0,734
Volume de distribuição (L/Kg)	0,67 (0,45-0,87)	0,73 (0,61-1,34)	0,56 (0,34-0,83)	0,018
Tempo de meia vida	19,67 (9,36-38,14)	28,38 (17,51-79,69)	11,22 (5,99-26,28)	0,004
Clearance Dialítico da Vancomicina (L/h)	1,69 (1,03-3,05)	1,19 (0,95-1,70)	2,39 (1,15-3,55)	0,017
Vancocinemia (mg/L) no T0	23,59 (14,92-33,87)	14,96 (13,19-24,20)	32,83 (21,47-37,95)	<0,001
% Redução em 2 horas	26,52 ± 13,29	27,18 ± 12,23	25,94 ± 14,41	0,771
% Redução Total	46,98 ± 13,05	50,56 ± 14,62	43,90 ± 10,95	0,104
ASC/CIM durante a diálise	120,44 (94,85-211,45)	103,07 (87,35-169,25)	172,43 (108,01-252,98)	0,016
Desfecho Óbito (%)	30 (73,17)	16 (84,21)	14 (63,64)	0,259

T0: tempo 0 (início da diálise), ASC/CIM: área sob a curva/concentração inibitória mínima.

As variáveis modalidade de terapia dialítica, volume de distribuição (L/kg), *clearance* dialítico (L/h) e concentração sérica de vancomicina no T0 foram incluídas no modelo de regressão logística. As variáveis tempo de meia vida e ASC/CIM durante a diálise foram excluídas do modelo por serem colineares às demais.

A HDP associou-se a ASC/CIM menor que 400 (OR=11,59, IC 95% 1,219-110,171, p=0,033), enquanto a maior concentração sérica de vancomicina no T0 foi fator protetor para ASC/CIM menor que 400 (OR=0,791, IC 95% 0,664-0,942, p=0,009) (Tabela 15).

Tabela 15. Regressão logística das variáveis associadas a ASC/CIM < 400.

Variáveis	Odds Ratio	Intervalo de confiança	p
Hemodiálise prolongada	11,59	1,219-110,171	0,033
Volume de distribuição (L/Kg)	0,197	0,0123-3,153	0,251
Clearance Dialítico da Vancomicina (L/h)	1,614	0,391-6,672	0,508
Concentração sérica de vancomicina (mg/L) no T0	0,791	0,664-0,942	0,009

T0: tempo 0 (início da diálise)

Em relação a concentrações de vancomicina consideradas nefrotóxicas, no fim da terapia apenas 14 (25,45%) pacientes apresentavam concentração sérica de vancomicina maior que 20mg/dl. Os fatores associados foram HDI [11 (78,57%) vs. 3 (21,43%), $p=0,025$], menor volume de distribuição [0,31 (0,13-0,50) vs. 0,67 (0,54-0,93), $p<0,001$], menor tempo de meia vida [5,72 (2,05-15,43) vs. 19,72 (10,73-37,89), $p=0,002$], maior concentração sérica de vancomicina no T0 [43,83 (36,52-50,10) vs. 20,58 (14,69-27,55), $p<0,001$], maior ASC/CIM 24h [748,59 (592,36-941,71) vs. 369,55 (309,78-447,67), $p<0,001$] e maior ASC/CIM durante a diálise [259,14 (231,77-295,64) vs. 116,12 (94,84-169,76), $p<0,001$], conforme mostra a tabela 16.

No modelo de regressão logística (tabela 17) foram incluídas as variáveis: HDP, volume de distribuição (L/kg) e concentração sérica de vancomicina no T0. Apenas a maior concentração sérica de vancomicina no início da diálise foi identificada como fator associado à concentração sérica da vancomicina acima de 20mg/dl (OR=1,725, IC 95% 1,064-2,794, $p=0,027$).

Tabela 16. Características gerais da população de acordo com a concentração sérica de vancomicina menor ou maior que 20mg/dl ao final da terapia.

Variáveis	População geral (n=55)	Vancocinemia <20mg/dl final da HD (n=41)	Vancocinemia >20mg/dl final da HD (n=14)	p
Idade (anos)	62,61 ± 13,12	64,00 (55,50-72,50)	66,00 (60,75-72,50)	0,457
Sexo masculino (%)	37 (67,3)	28 (68,29)	9 (64,28)	0,957
Peso (kg)	75,07 ± 24,20	71,00 (60,50-85,00)	70,50 (58,50-80,00)	1
APACHE II	29,64 ± 7,56	29,97 ± 7,56	28,61 ± 7,80	0,578
LIANO	0,75 (0,6-0,87)	0,75 (0,62-0,88)	0,70 (0,52-0,79)	0,549
Noradrenalina (mcg/kg/min)	0,25 (0,05-0,5)	0,34 (0,06-0,57)	0,12 (0,007-0,29)	0,13
Volume urinário (ml/24h)	200 (50-650)	250,00 (37,50-760,00)	176,50 (87,50-250,00)	0,635
Hematócrito (%)	27,85 ± 3,893	27,93 ± 4,05	27,65 ± 3,53	0,82
PCR (mg/L)	27,1 (7,3-33,7)	27,20 (7,85-34,15)	23,75 (5,50-31,15)	0,385
Albumina (g/dL)	2,18 ± 0,49	2,00 (1,90-2,40)	2,25 (1,90-2,72)	0,371
Hemodiálise convencional (%)	27 (49,1)	16 (39,02)	11 (78,57)	0,025
Hemodiálise prolongada 6 e 10h (%)	28 (50,90)	25 (60,97)	3 (21,43)	0,025
Kt/V	0,89 ± 0,33	0,90 ± 0,35	0,82 ± 0,25	0,891
Dose de Vancomicina (mg/kg/dia)	15,51 ± 7,35	14,71 (11,63-17,16)	14,25 (8,04-17,58)	0,609
Volume de distribuição (L/Kg)	0,62 (0,4-0,85)	0,67 (0,54-0,93)	0,31 (0,13-0,50)	<0,001
Tempo de meia vida	17,40 (6,70-32,58)	19,72 (10,73-37,89)	5,72 (2,05-15,43)	0,002
Clearance Dialítico da Vancomicina (L/h)	1,91 (1,13-3,23)	1,99 ± 1,17	2,59 ± 1,12	0,101
Vancocinemia (mg/L) no T0	26,08 (15,96-35,94)	20,58 (14,69-27,55)	43,83 (36,52-50,10)	<0,001
% Redução em 2 horas	25,35 ± 13,78	27,64 ± 13,11	19,73 ± 11,56	0,05
% Redução Total	44,74 ± 14,14	46,66 ± 15,16	39,10 ± 8,83	0,084
ASC/CIM 24h	411,37 (326,64-580,17)	369,55 (309,78-447,67)	748,59 (592,36-941,71)	<0,001
ASC/CIM durante a diálise	138,07 (99,61-215,22)	116,12 (94,84-169,76)	259,14 (231,77-295,64)	<0,001
Desfecho Óbito (%)	41 (74,54)	30 (73,17)	11 (78,57)	0,964

T0: tempo 0 (início da diálise), ASC/CIM: área sob a curva/concentração inibitória mínima.

Tabela 17. Regressão logística dos fatores associados à concentração sérica de vancomicina maior que 20mg/dl.

Variáveis	Odds Ratio	Intervalo de confiança	p
Hemodiálise prolongada	1,346	0,263-6,882	0,722
Volume de distribuição (L/Kg)	7,839	0,0895-686,651	0,367
Concentração sérica de vancomicina (mg/dl) no T0	1,725	1,064-2,794	0,027

T0: tempo 0 (início da diálise)

5. Discussão

O objetivo deste estudo foi avaliar a redução de vancomicina durante diferentes modalidades dialíticas e identificar fatores associados a concentração terapêutica. Embora a literatura sobre a vancomicina seja vasta, são escassos os estudos que analisam a redução de vancomicina em pacientes críticos tratados por diferentes métodos de HD e identificaram os fatores associados a manutenção dos níveis terapêuticos.

Este estudo mostrou que com 2 horas de diálise, 34,55% dos pacientes apresentavam concentração subterapêutica. Ao fim da terapia mais da metade, (58,19%) apresentavam concentrações de vancomicina menor que 15mg/dl. Na literatura os estudos em HDI e níveis terapêuticos de vancomicina são em DRC. Em HDP apenas descrevem a remoção de vancomicina pela diálise, sem correlacionar com níveis terapêuticos^{31,38,39}. Roberts *et al*⁴⁰ ao analisar as concentrações séricas de vários antibióticos de pacientes críticos em HDC mostrou que em 10 pacientes recebendo vancomicina apenas 30% apresentavam níveis sérios maiores do que 15mg/dl ao fim da terapia. Apesar desse estudo ser em HDC, semelhante aos nossos resultados, também encontrou grande quantidade de pacientes fora do alvo terapêutico de vancomicina.

A maioria dos estudos sobre dose de antimicrobianos em pacientes criticamente doentes em terapia dialítica tem sido realizada na população tratada por terapia contínua⁴¹⁻⁴³. Este método hemodialítico é o mais utilizado por nefrologistas e intensivistas de países desenvolvidos, além de ser uma terapia que frequentemente utiliza processos convectivos, com grande capacidade de remoção de moléculas de maior peso molecular, como a vancomicina.

Por outro lado, a HDI ainda é o principal método dialítico utilizado em países em desenvolvimento. A maioria dos estudos sobre uso de antimicrobianos em HDI foi realizada em pacientes com doença renal crônica (DRC) recebendo esquema de HD três vezes por semana. Embora exista vários estudos e protocolos desenvolvidos, mesmo para a população de pacientes com DRC, ainda há na literatura variações, controvérsias e inconsistências em relação à posologia de vancomicina, envolvendo dose e intervalo de administração, e à monitorização de seus níveis séricos³¹. E mesmo assim, essas recomendações são também utilizadas para pacientes com LRA, porém é sabido que a farmacocinética e farmacodinâmica das drogas são alteradas nesses pacientes criticamente enfermos.

A HDP consiste em método híbrido, com características da HDI e HDC, também proporciona adequado controle volêmico e metabólico ao paciente criticamente doente com custo inferior ao da HDC, sendo, portanto, terapia alternativa à HDC. Os estudos que abordam dosagem de antimicrobianos são ainda mais raros nesta modalidade de HD^{44,45}, pois apresenta parâmetros como fluxo de sangue e dialisato e duração da terapia muito variáveis, dificultando o desenho de estudos e protocolos. Dessa forma, geralmente, são utilizadas recomendações de posologia de antibiótico para HDI e HDC, porém como mostrado em estudos de Keough *et al*³⁸ e de Harris *et al*³⁹ há grande variação de prescrição de antibióticos em pacientes em hemodiálise prolongada e as dosagens utilizadas são, frequentemente, inadequadas, podendo acarretar concentrações subterapêuticas. Lewis e Muller⁴⁶ por meio do modelo matemático de simulação de Monte Carlo aplicado em quatro diferentes prescrições de HDP, mostraram que a vancomicina administrada na dose inicial de 15-20mg/kg e seguida de 15mg/kg pós HDP seria eficaz para alcançar o alvo farmacodinâmico em pacientes com infecções por *S. aureus* com a CIM de vancomicina ≤ 1 mg/L durante as primeiras 48 horas de terapia. Após esse período recomendam que as doses sejam individualizadas conforme as concentrações séricas de vancomicina e que sigam o nomograma a partir da ASC/CIM em 24h. Contudo, essas recomendações não foram validadas por ensaios clínicos. Os pacientes de nosso estudo receberam dose de vancomicina em média de $15,51 \pm 7,35$ mg/kg após diálise e, mesmo dentro das doses recomendadas por estudos prévios, encontramos 58,18% dos pacientes com concentrações subterapêuticas de vancomicina, sendo 68,75% desses pacientes em hemodiálise prolongada.

Quando os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos foram analisados comparativamente entre os métodos de HD observou-se que os pacientes tratados por HDP apresentavam maior volume de distribuição e maior tempo de meia vida. Ahern *et al*⁴⁷ ao analisarem a farmacocinética da vancomicina em pacientes em hemodiálise prolongada, também mostrou tempo de meia vida prolongado e variável (43,1 horas \pm 21,6 horas) e maior volume de distribuição (0,84 L/kg \pm 0,17 L/kg). É possível que tais achados de nosso trabalho estejam relacionados a maior gravidade, caracterizado pelo maior APACHE II nos grupos HDP 6h e 10h. Em pacientes críticos, devido à diminuição da síntese de albumina, à maior passagem de proteínas para o extracelular relacionada a alterações de permeabilidade e à própria uremia, há menor ligação das drogas às proteínas, contribuindo para o aumento de volume de distribuição, e assim, menor concentração sérica de

vancomicina no início da diálise presente nesses pacientes. Importante ressaltar que os grupos HDP 6 e 10h não diferiram do grupo HDI em relação a dose de vancomicina administrada ($p=0,053$) com tendência estatística de maior dose no grupo HDP 10h. A HDP apresentou menor *clearance* dialítico em L/h, porém maior redução da vancomicina ao fim da diálise, provavelmente relacionado a maior duração da diálise. Esses pacientes também apresentaram menor ASC/CIM em 24h, mostrando valores inferiores ao recomendado na literatura³⁷.

Apesar da concentração sérica de vancomicina ser a mais utilizada na prática clínica para monitorização de tratamento de infecções por *S. aureus* em adultos, o que melhor prediz a atividade desse antibiótico é a divisão da área sob a curva de concentração (ASC) pela concentração inibitória mínima (CIM) em 24h³⁷. Assim, para reforçar os achados em relação a concentração subterapêutica da vancomicina também foi utilizado a ASC/CIM 24h menor que 400, conforme preconizado nos *guidelines*³⁷. Foi possível construir a ASC 24h para 41 pacientes, dos quais 19 (46,34%) apresentavam ASC/CIM menor que 400 (considerando CIM de 1), 16 (84,2%) da modalidade HDP e 3 (15,8%) da HDI. Se fosse utilizado CIM de 2 praticamente todos os doentes estariam abaixo do recomendado. Quando comparadas as modalidades de HD, a HDP 10 horas apresentou menor ASC/CIM em 24h [504,2 (409,8-840,1) vs. 410,65 (336,34-565,39) vs. 328,53 (302,36-372,39), $p=0,0473$], menor do que o recomendado como terapêutico pela maioria dos *guidelines* de infectologia³⁷.

Esses resultados são preocupantes e muito relevantes, não somente por suas implicações em desfechos clínicos, como falha terapêutica, indução de resistência bacteriana, maior morbidade e mortalidade, mas também pela diferença significativa encontrada entre as modalidades dialíticas, apesar no pequeno número de pacientes estudados do grupo HDP 10h ($n=11$).

Quando utilizado o parâmetro concentração sérica de vancomicina $>15\text{mg/dl}$ no fim da diálise como terapêutico, na regressão logística, a HDP associou-se de modo independente às concentrações subterapêuticas (OR=0,00386, IC95% 0,0000302-0,494, $p=0,025$). Esses dados sugerem que pacientes em HDP podem necessitar de dose adicional de vancomicina durante a diálise, a fim de manter níveis terapêuticos, justificando a necessidade de novos estudos nessa área para estabelecer protocolos específicos para tal perfil de paciente.

Outra questão determinante na redução das concentrações séricas de vancomicina durante a diálise é o uso de membranas de alto fluxo, as quais acarretam maior remoção do antimicrobiano, como já mostrado em vários estudos prévios com HDI^{48,49}, e mais recentemente em HDP, como no estudo de Petejovaa *et al*³⁵, que compara a remoção de vancomicina entre pacientes críticos tratados com HDP com membranas de baixo fluxo versus alto fluxo, mostrando remoção 2 vezes maior no último grupo.

Diferentemente dos estudos prévios que abordaram a remoção de vancomicina durante HD em pacientes críticos, o presente estudo incluiu apenas pacientes em uso de dialisador de alta permeabilidade para todas as modalidades, permitindo avaliar outros fatores como tempo e *clearance* dialítico. A redução de vancomicina ao fim da terapia, calculada a partir de dosagens séricas da vancomicina no início, com 2 horas e ao fim da terapia dialítica, foi de 43,13 % para HDI, 44,23% para HDP 6h e 57,70% para HDP 10h, $p=0,042$. Nossos resultados foram maiores do que os encontrados por Golestaneh *et al*⁵⁰, que apresentaram redução de 36% em 10 pacientes recebendo HDP com duração de no mínimo 8 horas. Em estudo brasileiro de Oliveira⁵¹ (dados ainda não publicados), a redução de vancomicina em 24 pacientes em HDP com duração média de 6h foi de 41%, semelhante aos nossos resultados em HDP 6h. Quando analisada a remoção de vancomicina no dialisato em pacientes com sepse e LRA tratados com HDP usando membranas de alto fluxo, Kielstein *et al*⁵², observaram fração de remoção da vancomicina no dialisato de 26%.

Diferente dos demais estudos na literatura, nosso trabalho analisou pacientes críticos com LRA associada a sepse e necessidade de terapia renal substitutiva, a fim de identificar fatores associados ao nível terapêutico de vancomicina após 2h e no final da terapia dialítica. Na análise univariada, as principais variáveis nos dois momentos foram: HDI, volume de distribuição, tempo de meia vida, concentração sérica de vancomicina no início da diálise e redução total ao fim da terapia. A HDI, apesar de apresentar maior *clearance* dialítico da vancomicina em l/h, foi relacionada a nível terapêutico, provavelmente pela menor duração da terapia em relação as outras modalidades. O volume de distribuição está relacionado a capacidade da droga de distribuir-se entre os diferentes compartimentos do organismo, assim quanto menor, maior a concentração sérica da droga, justificando seus menores valores no grupo com concentração sérica de vancomicina maior que 15mg/dl. O tempo de meia vida é diretamente proporcional ao volume de distribuição e inversamente proporcional ao *clearance*, assim o menor valor encontrado no grupo com concentração

terapêutica pode estar relacionado a essas variáveis. A maior concentração sérica de vancomicina no início da diálise e menor redução ao fim da terapia eram resultados esperados nesses pacientes no alvo terapêutico.

Nos dois momentos analisados, com 2 h e ao término da terapia, a maior concentração sérica de vancomicina no momento inicial da terapia foi relacionada a maior chance de atingir concentrações de vancomicina maiores que 15mg/dl. É importante ressaltar que não houve diferença em relação a dose de vancomicina entre esses pacientes ($p=0,331$), porém os pacientes com vancomicina menor que 15mg/dl apresentavam maior volume de distribuição ($p=0,002$), apesar desta variável não ter se apresentado como fator independente na regressão logística nos dois momentos analisados ($p=0,262$, $p=0,148$, respectivamente).

Vale ressaltar que os *guidelines* recomendam concentrações de 15-20mg/dl para tratamento de infecções complicadas por *S. aureus* em adultos³⁷ e que vários estudos prospectivos^{53,54} e retrospectivos^{55,56} sugerem uma relação com maior risco de nefrotoxicidade pela vancomicina já em níveis séricos maiores que 15mg/dl. Em nosso trabalho o único fator de risco identificado para concentrações de vancomicina superiores a 20mg/dl foi a maior concentração sérica de vancomicina no início da diálise. Apesar deste trabalho não ter avaliado as consequências dos altos valores de concentração de vancomicina no início da terapia sobre a recuperação da função renal. É importante questionar se seria mais adequado e de menor risco para o doente receber dose adicional de vancomicina durante a terapia dialítica, ao invés de doses únicas e maiores no final, a fim de evitar picos, possivelmente nefrotóxicos, e que fiquem abaixo do nível terapêutico durante a diálise, principalmente naqueles em HDP.

Ao fim da diálise, além da concentração sérica inicial, outros fatores também foram associados à concentração terapêutica da vancomicina: *Clearence* dialítico da vancomicina (OR=0,0184, $p=0,027$) e hemodiálise prolongada (OR=0,00386, $p=0,025$). Em relação ao primeiro, deve-se ressaltar que o *clearence* dialítico foi dado em L/h e que este foi maior na terapia de maior eficiência, a HDI, e que dos 23 pacientes com concentração sérica de vancomicina maior que 15mg/dl no final da dialise, 17 (73,91%) foram dialisados por HDI. Dos 32 pacientes com concentração subterapêutica de vancomicina, 22 (68,75%) eram do grupo HDP, assim HDP foi associada a maior risco de concentração sérica de vancomicina menor que 15mg/dl. Logo, a HDP além de fator de risco independente para concentrações

subterapêuticas ao fim da diálise, apresentou maior redução de vancomicina, mostrando a necessidade de maior atenção às terapias híbridas.

Apesar do melhor preditor de eficácia da vancomicina ser a ASC/CIM, na literatura há poucos estudos utilizando esse parâmetro em pacientes em terapia renal substitutiva, e estes trabalhos concentram-se em esquemas de hemodiálise para doença renal crônica⁵⁷, visto que as infecções por *Staphylococcus aureus* são frequentes nestes pacientes. Assim, nosso estudo destaca-se por analisar os fatores associados a ASC/CIM menor que 400 em pacientes com LRA em diferentes modalidades dialíticas. Na regressão logística múltipla a HDP 10h associou-se independentemente à ASC/CIM menor que 400, enquanto que a maior concentração sérica de vancomicina no início da diálise foi fator protetor.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Seu delineamento foi transversal, uma vez que os pacientes foram analisados apenas em um momento. Foi realizado em centro único, incluiu apenas 55 pacientes. Não foi considerado o efeito rebote, dado pela redistribuição da vancomicina dos tecidos para a corrente sanguínea, que pode levar ao aumento de 30-40% nos níveis séricos de vancomicina após 4 a 6 horas do fim da hemodiálise intermitente⁵⁸. Este efeito é menor na HDP, haja vista a maior duração da diálise, resultando maior redistribuição das drogas pelos tecidos ao longo da terapia. Não foi dosado a vancomicina do dialisato para cálculo de remoção pela terapia dialítica, pois além de trazer mais custos ao estudo, não seria de grande relevância clínica. Mesmo com limitações, nosso estudo incluiu apenas membranas de alto fluxo e avaliou diferentes durações de HDP com a finalidade de identificar os fatores associados à maior redução e concentrações terapêuticas. Além disso, os resultados obtidos servem de orientação para novas pesquisas e propostas de posologia antimicrobiana em paciente criticamente doente, com LRA e em terapia renal substitutiva, tão difícil de ser avaliado do ponto de vista de farmacocinética e farmacodinâmica das drogas, visto que estão sujeitos a várias alterações, muitas ainda não totalmente compreendidas na literatura.

6. Conclusão

Nosso estudo em pacientes sépticos com LRA tratados por HD com membranas de alto fluxo mostrou alta prevalência de pacientes que não atingem concentrações terapêuticas durante e ao final da terapia dialítica, principalmente em população tratada por HDP 10 horas. Tais resultados podem estar relacionados a maior risco de resistência bacteriana e mortalidade, além de apontar para a necessidade de doses adicionais de vancomicina durante a hemodiálise prolongada e, não apenas no final da terapia como realizado na prática clínica. Entretanto, estudos futuros são necessários para avaliar protocolos de doses de vancomicina em pacientes críticos em HDI e HDP que tenham a finalidade de garantir concentrações terapêuticas e evitar concentrações de vancomicina associada a maior nefrotoxicidade. Sendo, pois, de grande relevância em países em desenvolvimento, onde tais métodos de diálise são mais utilizados e a dosagem sérica de vancomicina para ajuste da droga nem sempre está disponível.

7. Referências

1. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Goodman S, Artigas A *Et al.* Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002; 28:108-121.
2. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(6):999-1006.
3. Schier RW, Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. *N Engl J Med.* 2004; 351:159-169.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta 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.
5. Davenport A. Dialytic treatment for septic patients with acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34(4):218-24.
6. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidetfor B. Current epidemiology of septic shock: The CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Med.* 2003; 168:165-172.
7. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165-228.
8. Levy MM, Evans LE, Rhodes, A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018; 44(6), 925-928.
9. Rubinstein E and Keynan Y. Vancomycin revisited – 60 years later. *Front. Public Health.* 2014; 2:217. doi: 10.3389/fpubh.2014.00217.
10. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: “Enough But Not Too Much”. *Intensive Care Med.* 2016; 31(3), 164-176.
11. Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 7, 226-235.
12. Hiramatsu K. Vancomycin resistance in Staphylococci. *Drug Resist Updat.* 1998; 1(2):135-50.
13. Boucher BA, Kuhl DA, Hickerson WL. Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injury. *Clin Infect Dis,* 1992; 14:458-63.
14. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney international.* 2010; 77(9):760-764.

15. Davenport A. Dialytic treatment for septic patients with acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res.* 2011; 34(4):218-24.
16. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonneli M, Alberta KDN. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA.* 2008; 299(7):793-805.
17. 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(5):494-501.
18. Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, Barreti P, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2008; 108:87-93.
19. Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE, Nisenbaun R, Adhikari NK, Hladunewich MA, et al. The hemodynamic and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol.* 2010; 11:32.
20. Shingarev R, Wille K, Tolwani A. Management of complications in renal replacement therapy. *Semin Dial.* 2011; 24(2):164-8.
21. Yu L, Santos BCF, Burdmann EA, Suassuna JHR, Batista PBP. Diretrizes da Insuficiência Renal Aguda. *Soc Bras Nefrol.* 2007; 1-24.
22. Marshall MR, Golper TA. Low-efficiency acute renal replacement therapy: role in acute kidney injury. *Semin Dial.* 2011; 24(2):142-8.
23. Blake PG, Daugirdas JT. *Handbook of Dialysis.* 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008.
24. Fridmodt-Moller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Ag.* 2002; 19:333-339.
25. Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Med.* 2006; 119(6A):S37-S44.
26. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009; 37:840-51.
27. Daugirdas JT, Blake PG, Tood SI. *Handbook of Dialysis.* 5^a ed. New York. Wolters Kluwer. 2015.
28. Pai AB, Pai MP. Vancomycin dosing in high flux hemodialysis: a limited sampling algorithm. *Am J Health-Syst Pharm.* 2004; 61:1812-6.
29. Klansuwan N, Ratanajamit C, Kasiwong S, Wangsiripaisan A. Clearance of vancomycin during high-efficiency hemodialysis. *J Med Assoc Thai.* 2006; 89:986-91.

30. Ariano RE, Fine A, Sitar DS et al. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:681-7.
31. 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):1856-1864.
32. Gilbert DN, Moellering RCJr, Eliopoutas GM, Sande MA. *The Sanford guide to antimicrobial therapy 2016.* 46th edition, Ed. Sperryville, VA Antimicrobial Therapy.
33. López KJV, Bertoluci DF, Vicente KM, Dell'Aquila AM, Santos SRCJ. Simultaneous determination of cefepime, vancomycin and imipenem in human plasma of burn patients by high-performance liquid chromatography. *J Chromat B.* 2007; 860: 241–245.
34. Santos SRCJ, Sanches-Giraud C, Silva Jr CV, Souza FF, Gomez DS, Campos EV, Azevedo RP, Ferreira MC, Nascimento JW. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Correlation for Meropenem in one Burn Child by Drug Plasma Monitoring using a Bioanalytical Liquid Chromatographic Method. *Rev Port Farmacoter.* 2012; 3:224-232.
35. Petejovaa N, Martineka A, Zahalkovab J, Duricovad J, Brozmanovad H, Urbaneke K, Grundmannd 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 Dec; 156(4):342–347.
36. Bussab WO, *Estatística básica.* 4^a ed. São Paulo, Atual, 1987.
37. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC et al. 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.
38. Keough LA, Krauss A, Hudson JQ. Inadequate antibiotic dosing in patients receiving sustained low efficiency dialysis. *Int J Clin Pharm.* 2018; 1-7.
39. Harris LE, Reaves AB, Krauss AG, Hudson JGQQ. Evaluation of antibiotic prescribing patterns in patients receiving sustained low-efficiency dialysis: opportunities for pharmacists. *International Journal of Pharmacy Practice.* 2013; 21(1):55-61.
40. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, Bellomo R. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Critical Care Med.* 2012; 40(5):1523-1528.
41. Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Current opinion in critical care.* 2007; 13(6):645-651.

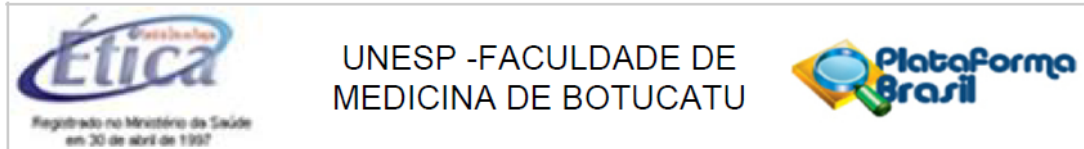
42. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Critical Care Med.* 2009; 37(7):2268-2282.
43. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients receiving CRRT: underdosing is overprevalent. In *Seminars in dialysis.* 2014; 27(5):441-445.
44. Goldstein EJ, Mushatt DM, Mihm LB, Dreisbach AW, Simon EE. Antibiotic dosing in slow extended daily dialysis. *Clinical infectious diseases.* 2009; 49(3):433-437.
45. Sethi SK, Krishnappa V, Nangethu N, Nemer P, Frazee LA, Raina R. Antibiotic Dosing in Sustained Low-Efficiency Dialysis in Critically Ill Patients. *Canadian journal of kidney health and disease.* 2018; 5:2054358118792229.
46. Lewis SJ, Mueller BA. Development of a vancomycin dosing approach for critically ill patients receiving hybrid hemodialysis using Monte Carlo simulation. 2018; *SAGE open medicine* (6):2050312118773257.
47. Ahern JW, Lai C, Rebuck JA, Possidente CJ, Weidner M. Experience with vancomycin in patients receiving slow low-efficiency dialysis. *Hospital Pharmacy.* 2004; 39(2):138-143.
48. Ariano RE, Fine A, Sitar DS et al. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:681-7.
49. Barth RH, DeVincenzo N. Use of vancomycin in high-flux hemodialysis. *Kidney Int.* 1996; 50:929-36.
50. Golestaneh L, Gofran A, Mokrzycki MH, Chen JL. Removal of vancomycin in sustained low-efficiency dialysis (SLED): a need for better surveillance and dosing. *Clinical nephrology.* 2009; 72(4):286-291.
51. Oliveira MSD. Avaliação farmacocinética e farmacodinâmica de meropenem e vancomicina em pacientes submetidos à diálise estendida de baixa eficiência (SLED). (Tese de doutorado). São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017.
52. Kielstein JT, Czock D, Schöpke T, Hafer C, Bode-Böger SM, Kuse E, Fliser D. Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Critical Care Med.* 2006; 34(1):51-56.
53. 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.
54. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006; 166(19):2138–44. doi:10.1001/archinte.166.19.2138.

55. Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J Med.* 2010;123(12):1143–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.07.025.
56. 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 Therap.* 2007; 29(6):1107–15. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.06.014.
57. Ezdon D, Brown M, Meshay M, Brophy A, Hickey R, Aggarwal S, et al. Weight-based maintenance dosing of vancomycin in hemodialysis. In: 52nd interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. San Francisco (CA): American Society for Microbiology; 2012.
58. Launay-Vachey V, Izzedine H, Mercadall L, Deray G. Clinical review: use of vancomycin in dialysis patients. *Crit Care.* 2002; 6:313-6.

Anexos

Anexos

Anexo 1. Parecer Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação da remoção dos antimicrobianos vancomicina e meropenem pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse.

Sub-Projeto I: "Avaliação da remoção do antimicrobiano Vancomicina pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse" a ser conduzido por Fernanda Moreira de Freitas, orientada pela Professora Doutora Daniela Ponce, com o objetivo de dissertação de mestrado.

Pesquisador: Daniela Ponce

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 40512615.0.0000.5411

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.477.511

Apresentação do Projeto:

Tratam os autos de apresentação do Sub-Projeto: "Avaliação da remoção do antimicrobiano Vancomicina pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse" a ser conduzido por Fernanda Moreira de Freitas, orientada pela Professora Doutora Daniela Ponce, com o objetivo de dissertação de mestrado. Esclareço que o Sub-Projeto é parte integrante do maior: "Avaliação da remoção dos antimicrobianos vancomicina e meropenem pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse", coordenado pela Dra Daniela Ponce, aprovado por este CEP em 23/02/15, com participação de 50 pacientes divididos em 5 grupos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário do Sub-Projeto I: Avaliar a remoção do antimicrobiano vancomicina pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com LRA associada à sepse, a partir da abordagem farmacocinética e modelagem farmacocinética-farmacodinâmica.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

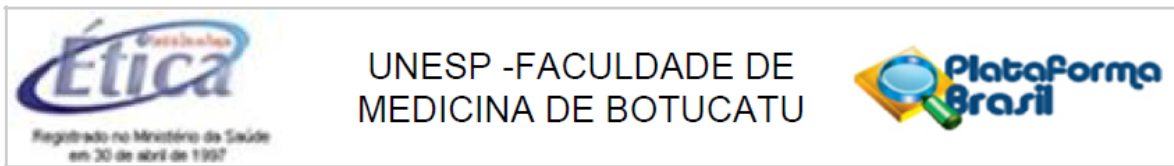
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.477.511

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O protocolo de pesquisa oferece mínimos riscos ao paciente, uma vez que o sangue coletado, não se realizará através de punção venosa periférica e sim da linha da máquina de diálise já instalada no paciente. Assim, o risco seria apenas a pequena espoliação de sangue (8ml), que geralmente não traz repercussões clínicas ao doente.

Benefícios: O conhecimento da remoção exata dos antibióticos pelos diferentes métodos dialíticos permite adequar a dose do antibiótico para o tratamento da infecção, evitando que doses maiores ou menores que a necessária sejam administradas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo transversal que avaliará a remoção do antimicrobiano vancomicina pelos diferentes métodos de diálise em 40 pacientes com LRA associada a sepse.

Critérios de Inclusão: Após diagnóstico da LRA associada à sepse e indicação de diálise, será implantado o cateter central para início do tratamento. A seguir, se o paciente está em uso de vancomicina, o responsável pelo paciente assinará o termo de consentimento livre e esclarecido, aceitando participar do protocolo após explicação detalhada de suas etapas.

Critérios de Exclusão: Serão excluídos do estudo gestantes, que não estejam em uso do antimicrobiano vancomicina, que apresentem LRA de outras etiologias ou paciente que se encontre em terapia renal substitutiva crônica (diálise ou transplante renal). Também serão excluídos os pacientes que tiveram sua sessão dialítica interrompida por razões clínicas ou técnicas.

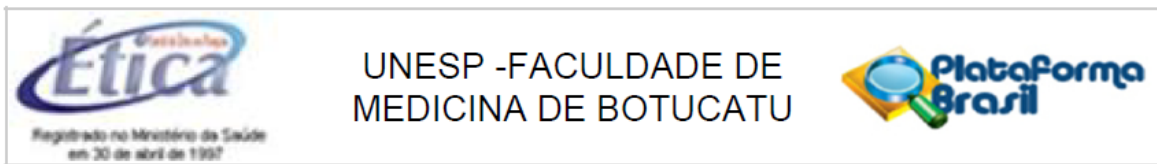
Trata-se de desmembramento de uma estudo maior, onde a princípio está sendo estudada a remoção dos antimicrobianos vancomicina e meropenem. Com a presente proposta será estudada somente a avaliação da remoção do antimicrobiano Vancomicina. Neste proposta sera composta de 40 participantes de forma prospectiva, que serão divididos em 4 grupo de 10, sendo:

- 10 participante tratados por HDI em sessões de 4 horas;
- 10 participante tratados por HDC em sessões de 24 horas;
- 10 participante tratados por HDP em sessões de 06 horas;
- 10 participante tratados por HDI em sessões de 10horas

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Com a presente proposta, e em se tratando de pesquisa prospectiva foi apresentado pelos

Endereço: Chácara Butignolli , s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1608	E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.477.511

pesquisadores:

Nova versão de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, o qual cumpre de maneira integral a Resolução 466/2012;

Foi postado o Sub-Projeto, devidamente atualizado, constando somente o objetivo dessa parte do estudo maior.

Foi ajustado junto ao Sistema Plataforma Brasil o cronograma de execução do presente Sub-estudo, o qual terá prazo para início em 16/05/2016, com previsão para término em 15/05/2017.

Recomendações:

Solicito que ao final da execução dos estudos (maior e subprojeto) sejam enviados de forma separada os respectivos "Relatórios Finais de Atividades", na forma de "NOTIFICAÇÃO".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação do Sub-Projeto: "Avaliação da remoção do antimicrobiano Vancomicina pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse" a ser conduzido por Fernanda Moreira de Freitas, orientada pela Professora Doutora Daniela Ponce, com o objetivo de dissertação de mestrado, sem necessidade de envio à CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP em reunião de 04 de abril de 2016, APROVOU, a inclusão do Sub-Projeto: "Avaliação da remoção do antimicrobiano Vancomicina pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse" a ser conduzido por Fernanda Moreira de Freitas, orientada pela Professora Doutora Daniela Ponce, com o objetivo de dissertação de mestrado, sem necessidade de envio à CONEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_674000_E1.pdf	09/03/2016 16:05:48		Aceito
Folha de Rosto	subprojeto1_folha_de_rosto.pdf	09/03/2016 14:50:32	FERNANDA MOREIRA DE FREITAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	subprojeto1.doc	09/03/2016 14:49:32	FERNANDA MOREIRA DE FREITAS	Aceito
TCLE / Termos de	subprojeto_1_TCLE.doc	09/03/2016	FERNANDA	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

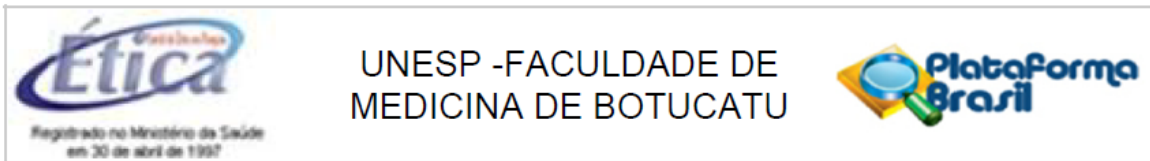
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.477.511

Assentimento / Justificativa de Ausência	subprojeto_1_TCLE.doc	14:43:36	MOREIRA DE FREITAS	Aceito
Outros	esclarecimento CEP.doc	03/02/2015 10:47:46		Aceito
Outros	declaração Silvia USP.PDF	12/01/2015 12:07:31		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.docx	12/01/2015 12:04:51		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto finalizado.doc	12/01/2015 12:04:36		Aceito
Outros	declaração superintendente do HC.doc	11/01/2015 23:24:25		Aceito
Outros	declaração chefe serviço diálise.doc	11/01/2015 23:24:10		Aceito
Outros	declaração chefe de dpto.doc	11/01/2015 23:24:00		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaração uso de prontuários e material biológico.docx	11/01/2015 23:23:45		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 05 de Abril de 2016

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

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

Anexo 2. Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



1.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____ ou _____ (responsável pelo paciente na condição de _____), RG: _____ estou ciente de que sou portador de infecção e de lesão renal aguda (incapacidade temporária dos rins em executar suas funções) e que para me manter vivo e bem necessito de antibióticos (medicamentos que irão combater a infecção) e hemodiálise (método de limpeza do sangue por meio de uma máquina). Declaro que fui convidado a participar do projeto de pesquisa **"Avaliação da remoção do antimicrobiano vancomicina pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse"**, realizado pela Dra Fernanda Moreira de Freitas sob orientação da Prof Dra Daniela Ponce que tem objetivos avaliar o quanto os antibióticos são removidos pelo tratamento de hemodiálise. Para tanto, durante o meu tratamento dialítico serão colhidas quatro amostras de sangue de 2 ml cada uma, totalizando 8 ml de sangue, o que não implicará qualquer risco para o meu tratamento. O conhecimento dessa informação permite adequar a dose do antibiótico para o tratamento da infecção, evitando que doses maiores ou menores que a necessária sejam administradas.

Fui informado que minha participação e a autorização são voluntárias, sendo que posso livremente me recusar a participar do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem qualquer prejuízo à minha assistência. Por fim, fui informado que todos os resultados que envolvam meu nome serão mantidos em sigilo. Concordo que os dados relacionados ao projeto de pesquisa sejam utilizados para publicação e em trabalhos científicos direcionados aos congressos médicos. Assinarei este documento, em duas vias, sendo uma entregue a mim e outra mantida em arquivo pelos pesquisadores. Em caso de dúvidas poderei esclarecê-las com o comitê de ética em pesquisa, no telefone 14 38801609.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Botucatu, ____/____/____

Paciente (responsável)

Pesquisadora

Pesquisadora: Prof Dra Daniela Ponce

Alameda das Hortências, 823- Botucatu-SP Tel. Residencial: (14)3882-6873 e-mail: dponce@fmb.unesp.br

Anexo 3. Protocolo Clínico

1.

1. Acompanhamento de Paciente no Procedimento HD

QUADRO 1 – Optar por preenchimento com base no procedimento HD escolhido

PROTOCOLO: Avaliação da remoção dos antimicrobianos vancomicina e meropenem pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse									
Grupo 1 - HDI	Data	Duração HD: 4 h	Desfecho clínico:	Intercorrências:					SIM:1 NÃO:0
N.Alocação (ordem/inclusão)	Registro	Nome	Apache II-III	Sexo (M/F)	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	SC (m ²)	
Comentários Responsável:									

PROTOCOLO: Avaliação da remoção dos antimicrobianos vancomicina e meropenem pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse									
Grupo 2 – HDP6	Data	Duração HD: 6 h	Desfecho clínico:	Intercorrências:					SIM:1 NÃO:0
N.Alocação (ordem/inclusão)	Registro	Nome	Apache II-III	Sexo (M/F)	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	SC (m ²)	
Comentários Responsável:									

PROTOCOLO: Avaliação da remoção dos antimicrobianos vancomicina e meropenem pelos diferentes métodos de diálise em pacientes com lesão renal aguda associada à sepse									
Grupo 3 – HDP10	Data	Duração HD: 10 h	Desfecho clínico:	Intercorrências:					SIM:1 NÃO:0
N.Alocação (ordem/inclusão)	Registro	Nome	Apache II-III	Sexo (M/F)	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	SC (m ²)	
Comentários Responsável:									

QUADRO 2 - Coleta seriada de amostras sanguíneas (2mL/cada)

Número da coleta	Horário (tempo real)	Relato Intercorrência na coleta	Laboratório (Reservado)
A1	pré HD		
A2	2ª hora HD		
A3	4ª hora HD		
A4	Fim da HD		

QUADRO 3 - Administração dos Antimicrobianos

Vancomicina – Regimes de dose recomendada na IR

0,5g (τ: 12/12hs) 1g (τ: 24/24hs) 1g (τ: 48/48hs)

Regime de dose Dose diária acm Dose diária
Pré-HD (g) (mg/kg)

Data última dose:

Horário última dose:

QUADRO 4 - Programação da HD – Parâmetros Laboratoriais

Parâmetros relacionados aos antimicrobianos em estudo	
Dose diária vancomicina (mg/kg)	
Dose fracionada (g)	Horário/última dose
Redução HD %	
Reposição AM pós HD	
Comentários	
Dose diária meropenem (mg/kg)	
Dose fracionada (g)	Horário/última dose
Redução HD %	
Reposição AM pós HD	
Comentários	
Parâmetros relacionados ao procedimento da diálise	
FS (mL/min)	
FD (mL/min)	
Capilar	
T(min)	
UF (mL/h)	
Debito urinário (mL)	
Parâmetros relacionados aos resultados de exames laboratoriais de rotina	
Scr pré-HD (mg/dL)	Scr pós-HD(mg/dL)
Su pré-HD (mg/dL)	Su pós-HD (mg/dL)
Sódio (mEq/L)/dL)	Potássio (mEq/L)
Fósforo (mg/dL)	Cálcio total (mg/dL)
Gasometria venosa	
Proteínas totais (mg/dL)	PCR (mg/dL)
Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (%)
Hemograma	Leucócitos (c/ ou s/desvio)

Capítulo II: Artigos publicados

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 antimicrobials exert their 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

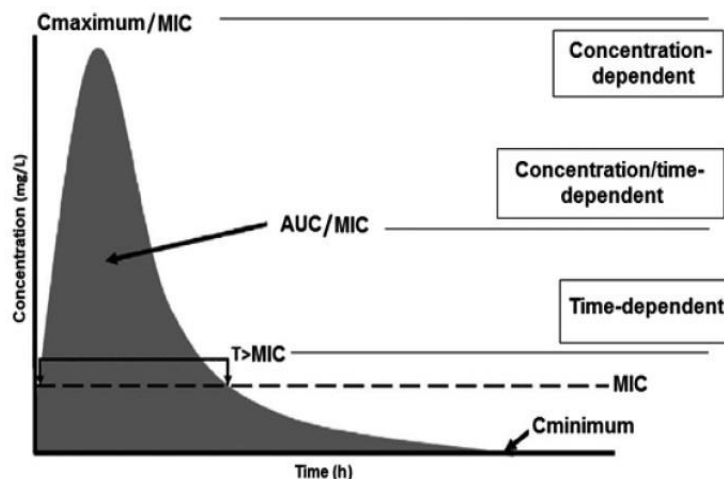


Figure 1. Pharmacodynamics of an antimicrobial drug with respect to its concentration versus time curve. $T > MIC$: time (T) that the drug concentration remains above the minimum inhibitory concentration (MIC); C_{maximum}/MIC : maximum concentration rate (C_{maximum}) by the MIC; AUC/MIC : ratio of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

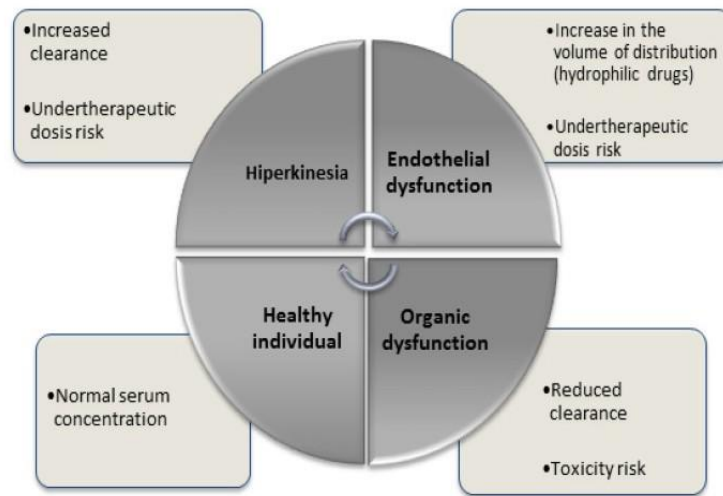


Figure 2. Influence of the patient's clinical status on antimicrobial pharmacokinetics. Adapted from Roberts and Lipman (2009).

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 injury support show increased drug clearance, depending on the molecular weight, entrapment 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 by 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 cycler, 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, Mehta 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, Nisenbaum 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 Freitas ¹
 Welder Zamoner ¹
 Durval Sampaio de Souza Garms ¹
 Mariele Gobo de Oliveira ¹
 André Luis Balbi ¹
 Daniela Ponce ¹

¹ UNESP.

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

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

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

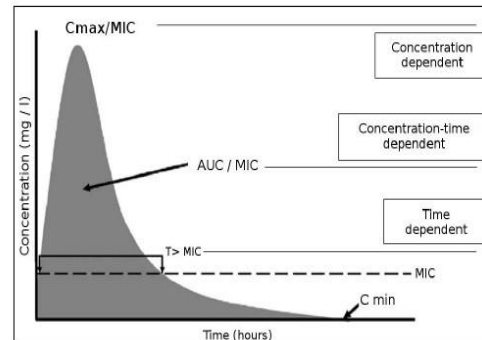
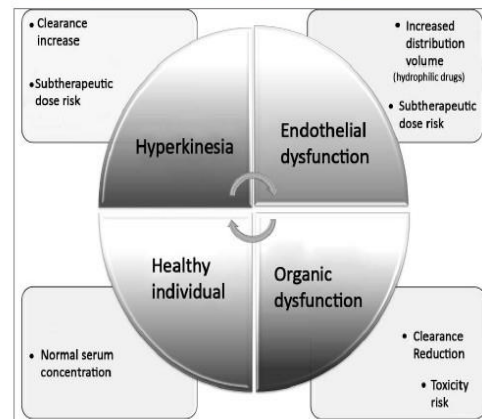


Figure 2. Influence of the patient's clinical status on antimicrobial pharmacokinetics. Adapted from Roberts and Lipman.⁶



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 (Kuf and KoA, 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****	75 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. Blot 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>

Capítulo III: Artigo aceito para publicação

Accepted Manuscript

Vancomycin removal during high volume peritoneal dialysis in acute kidney injury patients: a prospective cohort clinical study

Daniela Ponce, Welder Zamoner, Fernanda Moreira Freitas, André Balbi, Linda Awdishu

PII: S2468-0249(18)30214-6

DOI: [10.1016/j.ekir.2018.09.014](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.014)

Reference: EKIR 429

To appear in: *Kidney International Reports*

Received Date: 1 July 2018

Revised Date: 1 August 2018

Accepted Date: 19 September 2018

Please cite this article as: Ponce D, Zamoner W, Freitas FM, Balbi A, Awdishu L, Vancomycin removal during high volume peritoneal dialysis in acute kidney injury patients: a prospective cohort clinical study, *Kidney International Reports* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.09.014>.

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.



Vancomycin removal during high volume peritoneal dialysis in acute kidney injury patients: a prospective cohort clinical study

Daniela Ponce^{1,2}, Welder Zamoner¹, Fernanda Moreira Freitas¹, André Balbi¹, Linda Awdishu³

São Paulo State University - UNESP
Rubião Junior District, without number
Botucatu, São Paulo, Brazil ¹

University of Sao Paulo -USP, Bauru School of Medicine
Bauru, Sao Paulo, Brazil ²

UC San Diego Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
University of San Diego, California, USA ³

Corresponding author: dponce@fmb.unesp.br
Cel phone: 55 14 997625806

Abstract

Introduction: Vancomycin pharmacokinetic data in acute kidney injury (AKI) patients on high volume peritoneal dialysis (HVPD) are lacking. **Aims:** To study the pharmacokinetics of intravenous (IV) vancomycin in AKI patients treated by HVPD who received IV dose of vancomycin (15-20 mg/kg), to determine the vancomycin removal, and to establish vancomycin dosing and evaluation pharmacokinetics target attainment achievement for the empirical treatment of AKI patients treated by HVPD. **Methods:** Vancomycin was administered 1 hour before dialysis start. Samples of all dialysate were collected for a 24-hour period. Blood samples were collected after 1, 2, 4 and 24 hours of therapy. Vancomycin concentrations were determined using a liquid chromatographic (HPLC)-fluorescence method. Pharmacokinetic calculations were completed assuming a one-compartment model. **Results:** Ten patients completed the study. The mean vancomycin dose administered was 18 ± 2.95 mg/kg (14.7–21.8 mg/kg) in the day of study (first day) and the mean percentage of vancomycin removal by HVPD was 21.7 ± 2.2 % (16-29%). Peritoneal clearance was 8.1 ± 2.2 ml/min (5.3–12 ml/min). The serum vancomycin half-life was 71.2 ± 24.7 hours (42-110 hours) during HVPD session, the maximum serum concentration was 26.2 ± 3.5 mg/L, which occurred one hour after vancomycin administration and HVPD start. AUC_{0-24}/MIC ratio ≥ 400 was achieved in all patients when $MIC=1$ mg/L was considered. **Conclusions.** HVPD removes considerable amounts of vancomycin in septic patients with AKI. Administration of 18 mg/kg vancomycin each 48-72 hours in AKI patients undergoing HVPD was required to reach and maintain therapeutic concentrations.

Key words: acute kidney injury, peritoneal dialysis, sepsis, vancomycin

1.Introduction:

Sepsis is the main etiology of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients and can reach the surprising mortality rate of 70% (1-4). Current renal replacement therapies (RRT) modalities include peritoneal dialysis (PD), intermittent hemodialysis (conventional HD or prolonged HD) and continuous RRT. Continuous methods are preferred in haemodynamically unstable patients. However, previous published studies have shown no difference in patient survival between CRRT, IHD or PD (5).

Recently, the interest in PD to manage AKI patients has been increased, mainly in developing countries, due to its lower cost and minimal infrastructural requirements. Brazilian studies have shown that, with careful thought and planning, AKI patients can be successfully treated using PD (6,8)

Our previous studies have demonstrated that high volume PD can offer adequate small solute clearances and ultrafiltration using a flexible catheter, 2 litres exchanges (total dialysate volume ranged from 32 to 44 litres per day) and 35–60 min dwell times. High volume PD (HVPD) was rapidly effective in the correction of BUN, creatinine, bicarbonate, and fluid overload. The achieved weekly Kt/V was 3.8 ± 0.6 and the mortality was 57% (6-8).

Considering the high mortality rate of septic AKI and its related costs of hospitalization and treatment, the early administration of antimicrobials should be adopted.

Vancomycin is an antibiotic used in the parenteral treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-positive bacteria, especially methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Its antibacterial action is time-dependent and concentration-independent (10,11). 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. 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 (9,10). A serum level of less than 10 mg/L does not guarantee an AUC/MIC ratio greater than 400 and may develop bacterial resistance. However, the dosage above 20 mg/L can be nephrotoxic (10,11).

Vancomycin has almost exclusive renal elimination, making dosage adjustment during kidney failure obligatory. The half-life of vancomycin is 5-8 h in patients with normal kidney function and higher than 180 h in patients with advanced chronic kidney disease (12-16). Volume of distribution of vancomycin is 0.4 - 1 L/kg, molecular weight is around 1450 Da and protein binding from 10% to 50% (16).

Vancomycin is not removed to a significant extent during PD and should be administered each 72 to 120 hours. However, there is no study that evaluated the vancomycin removal during high volume PD session in AKI patients and no strategies have been proposed to appropriately dose vancomycin in high volume PD (14-16).

Our aim was to study the pharmacokinetics of IV vancomycin in AKI patients treated by HVPD who received a single IV dose of vancomycin (15 mg/kg), to determine the vancomycin removal, to compare vancomycin levels obtained in blood with minimum inhibitory concentrations (MIC) of typical gram-positive bacterial pathogens, to evaluate pharmacokinetics target attainment achievement and to establish vancomycin dosing guidelines for the empirical treatment of AKI patients receiving HVPD.

2. Methodology

This is a prospective cohort clinical study performed at University Hospital Sao Paulo State in Botucatu Medical School, Brazil. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study protocol was approved by local the Ethics Committees. Written informed consent was obtained from patients or family. It was not registered because it is not a clinical trial study. It is a prospective cohort clinical study.

Ten critically ill adult patients with sepsis and AKI treated by high volume PD on vancomycin therapy were included. Classification of AKI was made according to KDIGO criteria (17). All patients were oliguric (urine output lower than 0.5 ml/kg/h). They were followed up for two days after introduction to the study.

PDs was performed using a flexible catheter, an automated cycler (*HOMECHOICE*), and a high volume of dialysis fluid as described in our previous

studies (6-8). Each session of HVPD lasted 24 hours, and sessions were repeated daily, 7 times per week. The total dialysate volume per session ranged from 32 L to 38 L and the prescribed Kt/V was 0.50 per session.

Vancomycin was administered one hour before dialysis start. The protocol required that vancomycin 15-20 mg/kg was reconstituted with 100 mL 0.9% sodium chloride and was administered for 1 h. Blood samples were collected after 1, 2 and 4 hours of dialysis start and end of dialysis (after 24 h). Dialysate samples were collected at the end of each dwell using a sample port directly on the automatic cycler machine for a 24-hour period. Vancomycin concentrations were determined using a liquid chromatographic (HPLC)-fluorescence method. Blood samples were placed in an ice bath and centrifuged within 3 hours of collection. Serum was transferred to a labeled polypropylene tube and stored frozen at -80°C until assayed. Volumes of dialysate and of ultrafiltration were recorded for each patient.

Throughout the analysis was carried out using an HPLC system (Agilent Series 1100, Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA), according to the protocol described by Hu et al (18). The following pharmacokinetic parameters were calculated for each patient assuming a one-compartment model: volume of distribution (Vd), dialysis total drug clearance (Cl) and elimination half-life ($T_{1/2}$). The area under the concentration time curve (AUC) was determined using the trapezoidal rule to the last nonzero time point. The AUC from the last non-zero time point was determined by the pharmacokinetic method, concentration/k, where k is the elimination rate constant determined from log-linear regression of the terminal phase of the concentration-time profile. A monoexponential model was used for all pharmacokinetic calculations. The following equations were used: The serum elimination rate constant (k_{el}) for dwells was obtained by regression of the serum concentrations over the time between the start of the dwell and the end of the dwell. The formula used to determine the approximate serum concentration was $C = C_0 * e^{-k t}$, where C = concentration, C_0 = original concentration, $-k$ = elimination rate constant, and t = time between sampling points. The serum elimination half-life ($t_{1/2}$) for patients on the cycler was calculated as $(0.693)/(\text{mean } k_{el} \text{ dwells})$. The serum elimination $t_{1/2}$ for patients off the cycler was calculated as $(0.693)/(\text{mean } k_{el} \text{ dwells})$. The serum area-under-the-curve (AUC) for the first 24 hours was calculated by summation of the AUC of each dwell, using the trapezoid rule, and from 24 hours to infinity by extrapolation of the serum concentration at $24 \text{ hr}/k_{el}$ last dwell.

Data are expressed as median and range. The vancomycin removal from blood during HVPD session was calculated from the following formula and expressed as % vancomycin removed:

$$\% \text{ Vancomycin removal} = [(C_{\text{preHVPD}} - C_{24\text{hHVPD}}) / C_{\text{preHVPD}}] \times 100$$

where $C_{\text{pre HVPD}}$ = The concentration of vancomycin before HVPD, $C_{24\text{hHVPD}}$ = the concentration of vancomycin at end of HVPD.

Sample size calculation

This study was performed to estimate the mean amount of vancomycin removed by HVPD and to establish a 80% confidence interval about that value such that the width was less than $\pm 20\%$, using $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$, and standard sample size equations for parametric data, it was estimated that 10 patients were required (19).

3. Results:

Table 1 show the patients' and clinical characteristics. All patients had sepsis or septic shock. The main bacterial agents were Gram positive: *Staphylococcus haemolyticus*, *methicilin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)* and *Enterococcus faecalis*. All patients were in stage 3 according to KDIGO criteria of AKI (17). Mean GFR according to MDRD was 0.3 mL/min (0 to 0.74 mL/min). The mean dwell times for cycles ranged from 35 to 50 minutes and seven patients were anuric.

Vancomycin removal by HVPD was $21.7 \pm 2.2\%$ (16-29%). Vancomycin serum concentrations above 15 mg/L at the day of study dialysis were obtained in all patients at the end of dialysis. The median vancomycin dose was 18 ± 2.95 mg/kg (14.7 – 21.8 mg/kg) in the day of study (first day). In all patients it was the first vancomycin dose administered.

AUC₀₋₂₄/MIC ratio ≥ 400 was achieved in all patients on the study days (table 2), when MIC=1 mg/L was considered. Tables 2 shows the vancomycin pharmacokinetic parameters.

The mean serum and dialysate concentrations remained in excess of minimum inhibitory concentrations (MICs) for sensitive organisms (approximately 1 mg/L) in all patients during the treatment. The mean vancomycin peak serum concentration was

26.2± 3.5 mg/L, which occurred one hour after vancomycin administration and HVPD start. The mean dwell dialysate concentration was 7.3 ±1.77 mg/L. Figure 1 shows serum vancomycin concentrations during HVPD therapy.

Peritoneal clearance was 8.1 ± 2.2 ml/min (5.3 – 12 ml/min) and vancomycin half-life during dialysis was 71.2± 24.7 hours (42-110 hours).

4. Discussion

The purpose of this study was to characterize the pharmacokinetics of vancomycin and provide dosing recommendations based on a single IV 15 mg/kg dose of vancomycin in AKI patients treated by HVPD (prescribed Kt/V of 0.5 per session) using 18-24 cycles exchanges over 24 hours.

While the pharmacokinetics of vancomycin has been studied in chronic patients on continuous ambulatory PD, the data is limited for automated PD and there was no data in HVPD. Vancomycin clearance is minimal during continuous ambulatory PD and should be administered approximately every 5 – 7 days (14), while during an automatic PD treatment, the vancomycin clearance is significant, and should be administered every 3-5 days. In a small study of four pediatric patients with peritonitis while on APD, vancomycin serum concentrations decreased 17% after the automated dialysis session (21). It was recommended that vancomycin should be readministered to maintain therapeutic serum concentrations. Dialysate concentrations were not provided.

In this study, vancomycin removal mean was 21% during HVPD. Previous study reported that it was 10% in CAPD, 17% in APD and ranged from 17 to 31% in intermittent hemodialysis therapy, according to flux membrane dialysis used (14,22). Variability in vancomycin removal in HVPD was modest (16 to 29%) and it is different from that found in studies that described hemodialysis removal using low-and high-flux dialysis. Peritoneal clearance was 8.1 ± 2.2 ml/min (5.3 – 12 ml/min), while high-flux membranes have estimated vancomycin clearance between 43.3 and 120 mL/min. Clearance of vancomycin during PD may be affected by inflammation that affects peritoneal permeability and dialysate flow. These conditions may lead to variability in vancomycin clearance during PD dosage regimens in a critical care setting.

Due to high pharmacokinetic variability in septic AKI patients, we suggest daily monitoring of vancomycin concentrations to reach optimal through vancomycin

concentrations and its dose may be readministered every 48-72 hours to maintain therapeutic serum concentrations in AKI patients undergoing HVPD. In hybrid and conventional HD therapies vancomycin dose should be administered over the last hour of dialysis and vancomycin intradialytic clearance was around 2-fold higher with high-flux membrane compared to low-flux membrane (22).

The vancomycin peak serum concentration occurred one hour after vancomycin administration and HVPD start and vancomycin serum concentrations above 15 mg/L were obtained in all patients at the end of one session of HVPD. Vancomycin half-life during HVPD session was 71.2 ± 24.7 hours (42-110 hours). Serum and dialysate concentrations suggest that IV vancomycin 18 mg/kg each 72 hours would provide adequate concentrations over a 24-hour period.

An AUC/MIC ratio ≥ 400 is necessary to achieve clinical effectiveness with vancomycin therapy 7. However, because it can be difficult in the clinical setting to obtain multiple serum vancomycin concentrations to determine AUC and subsequently calculate AUC/MIC, through serum concentration monitoring, which can be used as a surrogate marker for AUC, is recommended as the most accurate and practical method for vancomycin monitoring. Through vancomycin serum concentrations maintained above 10 mg/L are recommended (10-13). All our patients having vancomycin after 1 hour of dialysis start serum concentrations above 10 mg/L and AUC/MIC of at least 400 was achieved in all patients on the study days. This desired AUC/MIC ratio was achieved almost only in patients with vancomycin MIC < 1.0 mg/L. In patients with MIC ≥ 1.0 mg/L higher dosing will be required. A target AUC/MIC of ≥ 400 is not achievable with conventional dosing methods if the pathogen vancomycin MIC is ≥ 2 mg/L. Achievement of this ratio would lead to undesirable vancomycin toxicity (10-13,16).

Vancomycin-induced nephrotoxicity has been related to drug plasma concentrations (9). Its incidence varies greatly among various studies, with rates as low as zero in the absence of other concomitant nephrotoxins, up to 40% (23-26) in combination with other potentially nephrotoxic drugs [48]⁵⁵. Among the patient-related factors (27-30), the most important are advanced age, reduced kidney function, dehydration, reduced renal mass, sex (women have lower muscle mass and body water quantity), obesity, hypoalbuminemia, 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; as well as long treatment duration and high serum dosage of this antimicrobial (24-29). Data suggesting a causal relationship between doses and therapeutic targets of vancomycin and nephrotoxicity are conflicting and marked by confounding factors (30). 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 (31). A systematic review and a meta-analysis conducted by van Hal *et al* (31) 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, $p < 0.01$).

The pharmacokinetic parameters should not change. However, in critical ill patients, drug pharmacokinetic parameters may be expected to change, 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 (16,19,21).

The removal of antimicrobials by different dialysis therapies in critically ill patients is a complex issue. This depends on the modality and intensity of dialysis, as well as drug characteristics, such as water solubility, molecular weight and the extent of protein binding. 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 CKD 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 (22,32,33).

Our study have some limitations as the small number of patients studied and the dialysis elimination has been considered the only route of vancomycin elimination. We did not consider the role of renal and biliary elimination of vancomycin as possible confounders in the vancomycin plasma reduction. We also evaluated the pharmacokinetics of IV vancomycin in AKI patients treated by HVPD (prescribed Kt/V of 0.5 per session). However, recent studies have presented similar outcomes of AKI

patients treated with lower PD doses (34,35). Parapiboon et al (35) presented a study using PD to treat 80 critically ill patients with AKI. This was a randomized controlled trial comparing the 2 regimens recommended in the ISPD guidelines, aimed at achieving target weekly Kt/V of 3.5 and 2.1, respectively (33). Patients were randomized 1:1 to receive 1.5 L of PD fluid using manual PD and a single-bag open system delivered either hourly (36 L/24 hours) or every 2 hours (18 L/24 h) for the first 48 hours. Following this, they could perform exchanges less often, based on metabolic parameters and fluid balance. Seventy-five patients were included in the analysis. The achieved weekly Kt/V was 2.26 in the low-intensity group and 3.3 in the high-intensity group. There was no significant difference in metabolic control although ultrafiltration was higher in the high-intensity group. The mortality was 72% in the high-intensity and 63% in the low-intensity groups ($p = 0.18$), suggesting no advantage to the higher-intensity treatment. Certainly, when lower PD doses are used, the clearance of vancomycin and its pharmacokinetics can be different from our results.

5. Conclusion

HVPD removes considerable amounts of vancomycin in septic patients with AKI and antibiotic underdosing is undesirable in these patients. Application of 18 mg/kg vancomycin each 48-72 hours in AKI patients undergoing HVPD was required to maintain therapeutic concentrations. Daily vancomycin serum concentration monitoring is recommended to maintain therapeutic concentrations and vancomycin pharmacokinetics in AKI patients undergoing HVPD warrant further investigation.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank all of the doctors and nurses of nephrology and intensive care units that contributed to this study. We also thank the participants of the study.

All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for this version to be published.” All articles published in this journal must include this declaration within the acknowledgments. The ICMJE authorship criteria can be found

here: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

FUNDING

No funding or sponsorship was received for this study or publication of this article. The article processing charges were funded by the authors.

COMPLIANCE WITH ETHICS GUIDELINES.

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This study was approved by the ethics committee of Brazil Platform, under number: 17086413.3.0000.5411. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study

CONFLICT OF INTEREST:

The authors DP, ALB, FMF, WZ and LA have declared that no conflict of interest exists.

All authors had full access to all of the data in this study and take complete responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis.

Figure 1. Serum vancomycin concentrations during HVPD therapy

Table 1. Patients demographic and clinical characteristics

Patient	sex	Age (years)	Weight (kg)	SOFA	Diagnosis	Pathogen/MIC	Urine output (ml/kg/h)
1	F	58	65	11	Pneumonia	MRSA	0
2	F	62	55	12	Endocarditis	enterococcus	0.32
3	F	59	58	14	meningitis	MRSA	0.38
4	M	76	71	13	Pneumonia	Staph haemolyticus	0.40
5	M	72	62	12	Peritonitis	enterococcus	0
6	M	59	58	14	meningitis	MRSA	0
7	F	44	75	13	pneumonia	MRSA	0
8	M	67	68	12	Blood stream	enterococcus	0.44
9	M	63	72	13	Blood stream	MRSA	0
10	M	72	62	14	peritonitis	enterococcus	0.42

Table 2. PK/PD vancomycin parameters of individual patients

Patient	Doses (mg/kg)	C Van	C Van	C Van	C Van	C Van	Half-life (h)	AUC/MIC	Removal (%)	Peritoneal		Distribution Volume (L/kg)
		T1h (mg/L)	T2h (mg/L)	T4h (mg/L)	T24h (mg/L)	dialysate (mg/L)				Cl (ml/min) Van	Ur	
1	15.3	22.5	19.4	17.3	16.8	9.5	42.2	424.4	25	12	12.5	0.68
2	21.8	28.6	27.7	25.1	23.8	5.6	64	568	16	8.8	10.8	0.85
3	17.2	24.5	21.3	19.3	17.9	8.2	52.4	424.5	25	9.2	11.5	0.7
4	21.3	28.2	27.6	25	23.1	6.1	105	557.4	18	5.7	8.2	0.74
5	16.1	22.2	19.7	19	17.8	8.1	52.6	422.5	23	8.3	9.7	0.72
6	17	24.5	21.2	17.3	16.9	9.3	65	490	24	6.8	9.1	0.73
7	13.5	32.7	28.6	27.1	25.9	8.1	77.5	605	2	9.7	13.4	0.61
8	19	26.6	22.4	19.6	18.8	9	53.4	448	29	5.3	9.8	0.65
9	14	24.6	22.3	21	20.5	5.2	110	477.5	16	8.1	11.4	0.7
10	22.3	22.1	19.6	19.2	17.7	8.2	77.6	401	22	8.6	10.5	0.62

C Van: serum concentration of vancomycin; Cl: clearance; Ur=urea

6. References

1. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 999–1006.
2. Davenport A. Dialytic treatment for septic patients with acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 218–24
3. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007;33:1563-70
4. Ostermann M, Joannidis M, Pani A, Floris M, De Rosa S, Kellum JA, et al. Patient selection and timing of continuous renal replacement therapy. *Blood Purif.* 2016;42:224–37.
5. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M, Alberta KDN. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008; 299: 793–805.
6. Ponce D, Berbel MN, Regina de Goes C, Almeida CT, Balbi AL: High-volume peritoneal dialysis in acute kidney injury: indications and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 887–94.
7. Ponce D, Buffarah MB, Goes C, Balbi A: Peritoneal dialysis in acute kidney injury: trends in the outcome across time periods. *PLoS One* 2015; 10:e0126436.
8. Ponce D, Caramori JT, Barretti P, Balbi AL: Peritoneal dialysis in acute kidney injury: Brazilian experience. *Perit Dial Int* 2012; 32: 242– 46.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Singer M, Shankar-Hari M, Annane D, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock. *JAMA.* 2016; 23;315(8):801-10.
10. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int* 2010; 77:760-4.

11. Blot 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.
12. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother* 2011;66: S25-31.
13. Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. *Clin Inf Dis* 2006;42:S35-9.
14. Harold J. Manley, George R. Bailie, Reginald F. Frye, M. Donald McGoldrick. Intravenous vancomycin pharmacokinetics in automated peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2001; 21(4):378-85.
15. Lewis S, Ba M. Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury: “enough but not too much”. *J Intensive Care Med* 2014; (3): 164–76.
16. Zamoner W, Freitas FM, Garms DSS, Gobo-Oliveira M, Balbi AL, Ponce D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in critically ill acute kidney injury patients. *Pharma Res Per* 2017; 4(6), 2016, e00280.
17. 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.
18. Hu LQ, Yin CL, Du YA, Zeng ZP. Simultaneous and Direct Determination of Vancomycin and Cephalexin in Human Plasma by Using HPLC-DAD Coupled with Second-Order Calibration Algorithms. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2012; 256963
19. Silva JM, Oliveira AM, Campos EV, Gomez DS, Ferreira MC, Giraud CS et al. Vancomycin dose adjustment in severe burn patients based on trough level for drug effectiveness against pathogens at 1 mg/l minimum inhibitory concentration. *Crit Care.* 2013; 17(Suppl 3): 29.
20. Awdishu L, Bouchard J. How to Optimize Drug Delivery in Renal Replacement Therapy. *Seminars in Dialysis*, 2011; 2(176–82).
21. Rogge MC, Johnson CA, Zimmerman SW, Welling PG. Vancomycin disposition during continuous ambulatory peritoneal dialysis: a pharmacokinetic analysis of peritoneal drug transport. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27:578–82

22. 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(4): 342–47.
23. 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
24. Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Neth J Med* 2011;69(9):379-83. PMID:21978980
25. 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
26. Strokes MB. Vancomycin in the Kidney-A Novel Cast Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1669-70. doi: 10.1681/ASN.2017010091.
- 27 – Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin Nephrotoxicity: A Review. *Journal of Pharmacy Practice* 2014; 27(6):545-53. Doi:10.1177/0897190014546114
- 28 – Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:457-68. doi: 10.2147/IJNRD.S39747.
- 29 – 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
- 30 – 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.
- 31– 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

32. 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;34:51-6.
33. Launay-Vacher V, Izzedine H, Mercadal L, Deray G. Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients. *Crit Care* 2002;6:313-16.
34. Cho S, Lee Y-J, Kim S-R. Acute peritoneal dialysis in patients with acute kidney injury. *Perit Dial Int* 2017; 37(5):529–34.
35. Parapiboon W, Jamratpan T. Intensive versus minimal standard dosage for peritoneal dialysis in acute kidney injury: a randomized pilot study. *Perit Dial Int* 2017; 37(5):523–8.

