

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 20/11/2020.



**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.

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, Metha RL, Palevsky P *et al.* Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8:R204-R212.
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.* 4ª 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.* 5ª 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.