



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

Pâmela Falbo dos Reis

**“O papel da monitorização das concentrações de
vancomicina e amicacina no plasma e no dialisato de
pacientes com peritonite associada à diálise
peritoneal”**

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

Orientadora: Prof. Dra. Daniela Ponce

**Botucatu
2020**

Pâmela Falbo dos Reis

“O papel da monitorização das concentrações de vancomicina e amicacina no plasma e no dialisato de pacientes com peritonite associada à diálise peritoneal”

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

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Reis, Pâmela Falbo dos.

O papel da monitorização das concentrações de vancomicina e amicacina no plasma e no dialisato de pacientes com peritonite associada à diálise peritoneal / Pâmela Falbo dos Reis. - Botucatu, 2020

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

Orientador: Daniela Ponce

Capes: 40101134

1. Peritonite. 2. Diálise peritoneal. 3. Vancomicina.
4. Farmacocinética.

Palavras-chave: Amicacina; Diálise; Farmacocinética; Peritonite; Vancomicina.

Pâmela Falbo dos Reis

“O papel da monitorização das concentrações de vancomicina e amicacina no plasma e no dialisato de pacientes com peritonite associada à diálise peritoneal”

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

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

Comissão examinadora:

Profa. Dra. Daniela Ponce

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
– UNESP

Profa. Dra. Jacqueline Costa Teixeira Caramori

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
– UNESP

Prof. Dra. Rosilene Motta Elias

Universidade

Botucatu, 20 de fevereiro de 2020.

Dedicatória

Aos meus pais, **Maria José e Humberto**, meus exemplos de dedicação aos filhos e à família. Os maiores incentivadores para a realização dos meus sonhos. Sem o apoio e compreensão de vocês nada seria possível.

Ao meu grande amor, **Tarcísio Albertin dos Reis**, meu companheiro e alicerce, agradeço o carinho, paciência e apoio incondicional. Obrigada por estar presente nos principais momentos da minha vida.

Agradecimientos

A **Deus**, por estar sempre presente em minha vida, abençoando-me e trilhando meus caminhos, nem sempre os mais fáceis, mas aqueles necessários para o meu crescimento.

À minha orientadora **Profa. Dra. Daniela Ponce** toda minha gratidão pelas oportunidades dadas ao meu aprendizado e pela dedicação acadêmica, assistencial e à pesquisa. Agradeço por compartilhar sabedoria, força e por sempre exigir o melhor, sendo instrumento para o crescimento de toda equipe. Agradeço ainda a paciência, o estímulo e por ser exemplo de grande mulher na Ciência do nosso país.

Aos membros da banca do Exame Geral de Qualificação, **Prof. Dr. Pasqual Barretti e Prof. Dr. Ricardo de Souza Cavalcante**, que dedicaram seu tempo e conhecimento para enriquecer este trabalho.

A todos os professores da **Universidade Federal do Triângulo Mineiro**, que foram os grandes norteadores da minha vida profissional. Em especial àqueles que me apresentaram a Nefrologia, **Prof. Dr. Edson Luiz Fernandes** (*in memoriam*), **Prof. Dr. Vilmar P. Marques e Dr. Alcino Reis Mendes**. Ao **Prof. Dr. Mario Leon da Silva Vergara**, por ser exemplo de um grande professor, incentivador e amigo.

Aos grandes mestres que me ensinaram Nefrologia, **Prof. Dr. Pasqual Barretti, Prof. Dr. André Luis Balbi, Prof. Dr. Luis Cuadrado Martin, Profa. Dra. Jacqueline Caramori, Profa. Dra. Vanessa dos Santos Silva, Prof. Dr. Luís Gustavo M. de Andrade, Dr. João Henrique Castro, Dra. Mariana Contti, Dra. Hong Si Nga, Dr. Rogerio Carvalho, Dra. Vanessa Banin, Dra. Dayana Bittencourt e Dr. Henrique Takase**, minha gratidão e admiração.

Aos meus queridos irmãos, **Priscila, Paola, Neto e Beto**, pelo apoio, carinho, pela alegria em partilhar cada conquista e por compreenderem os momentos em que estive distante. Aos meus avós que já partiram, **Humberto, Terezinha, Alfredo** e a vó **Denir** por serem exemplos de amor, carinho e por terem me proporcionado os melhores momentos da minha infância.

Aos meus colegas de trabalho e amigos **Welder Zamoner, Soraya S. Zamoner e Mariana Valiatti**, por partilharem suas vidas profissionais e pessoais. A certeza de que podemos contar um com o outro nas dificuldades; o dia é mais leve e o riso é fácil. A família que escolhi em Botucatu.

À equipe de hemodiálise do **Hospital de Base de Bauru**, que após o término da residência médica me acolheram. Meu agradecimento aos médicos **Tereza, Regina, André e Alexandre**; e à equipe de enfermagem **Josiane, Luciana, Suelen, Márcia, José, Gilda e Daiane**, pela oportunidade de compartilhar experiências e pela amizade.

À **equipe multiprofissional** da Unidade de Diálise do HC-FMB, secretárias, nutricionistas, psicólogas, enfermeiras, técnicos de enfermagem, assistente social, pela dedicação, respeito e profissionalismo com os pacientes.

À **Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB)** e ao **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB)**, pela acolhida e por proporcionar a concretização deste projeto.

Aos **pacientes**, a minha devoção. Grandes motivadores para a efetivação deste projeto. É para eles que a cada dia nos aprimoramos.

Epígrafe

“Não haverá borboletas se a vida não passar por longas e silenciosas metamorfoses...”

Rubem Alves

Sumário

SUMÁRIO

“O papel da monitorização dos níveis de vancomicina e amicacina no plasma e no dialisato de pacientes com peritonite associada à diálise peritoneal”

Resumo.....	15
Abstract.....	16
1. Introdução.....	18
2. Objetivos.....	23
3. Metodologia.....	23
3.1. Pacientes.....	23
3.2. Protocolo do estudo.....	24
3.2.1 Coleta de dados	24
3.2.2 Parâmetros avaliados seriadamente	25
3.3. Coleta de dosagens séricas e do dialisato dos antimicrobianos.....	25
3.4 Etapa analítica	27
3.5 Interrupção do protocolo	28
3.6 Análise estatística	28
4. Resultados.....	29
5. Discussão.....	42
6. Conclusão.....	48
7. Referências.....	48
8. Anexos.....	54

Resumo

RESUMO

Introdução: Peritonite é complicação grave nos pacientes em diálise peritoneal (DP) e a principal causa de transição para hemodiálise. O uso intraperitoneal (IP) de aminoglicosídeo e vancomicina é opção para o tratamento empírico. No entanto, a absorção sistêmica dessas drogas é controversa e pouco estudada.

Objetivo: Descrever os níveis plasmáticos e do dialisato de amicacina e vancomicina administrados IP em pacientes com peritonite em DP nos momentos de 30 e 120 min após administração, após 24h da administração da amicacina e 48h da vancomicina e associá-los com o desfecho da peritonite.

Metodologia: Estudo observacional realizado de novembro/2017 a abril/2019, que incluiu 32 episódios de peritonites. Análise de amostras foi realizada no 1º, 3º e 5º dias. No momento de pico, foram consideradas concentrações terapêuticas de amicacina valores entre 25 e 35 mg/L e no vale (antes da infusão do dialisato) concentrações de 4-8 mg/L ; e de vancomicina no vale de 15–20 mg/L.

Resultados: A idade foi de $60 \pm 11,3$ anos, a principal causa da doença renal foi diabetes (42,4%) e 63,3% eram homens. Entre as culturas 39,4% foram gram negativos, 36,3% gram positivos e 21,2% negativas. Houve cura em 84,8% dos episódios. Vancomicina foi administrada IP a cada 72h e amicacina diariamente. Avaliando-se os períodos antes e depois da peritonite, não houve mudanças no tipo de transporte peritoneal ($p=0,76$), mas houve diferenças na função renal residual ($p=0,05$) e redução do débito urinário ($p=0,02$). Quanto aos desfechos cura e não cura, não houve diferença quanto ao gênero, idade, celularidade no 1º dia ou diabetes. A celularidade no 3º dia foi menor no grupo cura ($p=0,009$). No momento de pico, níveis terapêuticos de amicacina foram atingidos no dialisato em 80,7% dos pacientes com evolução para cura e 50% dos pacientes que evoluíram com não cura ($p=0,05$). No momento de vale, apenas 38% encontravam-se em concentrações terapêuticas no dialisato no grupo cura e 42,8% no não cura ($p=1$). As concentrações plasmáticas no momento de pico foram subterapêuticos em 98,4% das amostras no grupo cura e 100% no não cura. Já no momento de vale, concentrações plasmáticas terapêuticas estavam presentes em 74,4% no grupo cura e 71,4% no não cura ($p=1$). Quanto à vancomicina, foram atingidos níveis terapêuticos no pico em 94% dos curados e em 6% no grupo não cura ($p=0,007$). Após 48h, 56,8% do grupo cura teve concentração terapêutica no plasma, enquanto no grupo não

cura foram 33,3% (p=0,39). As concentrações após 48h foram terapêuticas no dialisato em 5,4% no grupo cura e não foram atingidos no grupo não cura (p=1).

Conclusão: A avaliação das concentrações de amicacina e vancomicina no dialisato e plasma mostram que, no momento de pico, concentrações terapêuticas de amicacina são necessários no dialisato para o sucesso terapêutico, enquanto as concentrações de vancomicina no plasma parecem ser mais importantes para o desfecho cura. Portanto, é importante estudar a farmacocinética dessas drogas para melhor compreensão do sucesso terapêutico.

Palavras-chave: diálise, peritonite, amicacina, vancomicina, farmacocinética.

ABSTRACT

Introduction: Peritonitis is a serious complication in patients on peritoneal dialysis and the main cause of transition to hemodialysis. The intraperitoneal use of aminoglycoside and vancomycin is an option for empiric treatment. However, the systemic absorption of these drugs is controversial and little studied.

Objectives: Describe intraperitoneal amikacin and vancomycin dialysate levels in patients with peritonitis on peritoneal dialysis at 30 and 120 minutes after administration, 48 hours after vancomycin and 24 hours after amikacin and associating them with the peritonitis outcome. **Methodology:** Observational study conducted from August 2017 to April 2019, which included 32 episodes of peritonitis. Samples were analyzed on the 1st, 3rd and 5th days. At peak moment, therapeutic concentrations of amikacin were considered to be between 25 and 35 mg/L and at baseline concentrations of 4-8 mg/L; and vancomycin at the valley moment of 15-20 mg/L. **Results:** Age was 60 ± 11.3 years, the main cause of kidney disease was diabetes (42.4%) and 63.3% were men. Among the cultures 39.4% were gram negative, 36.3% gram positive and 21.2% negative. There was cure in 84.8% of the episodes. Vancomycin was administered intraperitoneal every 72 hours and amikacin daily. There were no changes in the peritoneal transport type (p = 0.76), but there were differences in residual renal function (p = 0.05) and reduction in urinary output (p = 0.02). Regarding the outcomes of cure and non-cure, there was no difference regarding gender, age, cellularity in the 1st day or diabetes. The cellularity on day 3 was lower in the cure

group ($p = 0.009$). At the time of peak, therapeutic levels of amikacin were reached in dialysate in 80.7% of patients with evolution to cure and 50% of patients who evolved with non-cure ($p = 0.05$). At the time of valley, only 38% were in therapeutic concentrations in the dialysate in the cure group and 42.8% in the non-cure ($p = 1$). Peak plasma concentrations were subtherapeutic in 98.4% of the samples in the cure group and 100% in the non-cure. At the time of valley, therapeutic concentrations were present in 74.4% in the cure group and 71.4% in the non-cure ($p = 1$). Regarding vancomycin, therapeutic levels were reached at peak in 94% of the cured and in 6% in the non-cure group ($p = 0.007$). After 48 hours, 56.8% of the cure group had a therapeutic concentration in the plasma, while in the non-cure group there were 33.3% ($p = 0.39$). The concentrations after 48 hours were therapeutic in the dialysate in 5.4% in the cure group and were not reached in the non-cure group ($p = 1$). **Conclusions:** The assessment of amikacin and vancomycin concentrations in dialysate and plasma illustrates that, at peak time, therapeutic concentrations of amikacin are required in the dialysate for therapeutic success, whereas plasma vancomycin concentrations appear to be more important for the cure outcome. Therefore, it is important to study the pharmacokinetics of these drugs for a better understanding of therapeutic success.

Key words: dialysis, peritonitis, amikacin, vancomycin, pharmacokinetics.

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de pacientes com doença renal crônica (DRC), principalmente em seu estágio final, no Brasil e no mundo, evidencia curva ascendente e é questão de saúde pública mundial^{1,2}.

O Brasil, é o terceiro país do mundo em número de pacientes em diálise. No censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) do ano de 2005 apontou 65.121 pacientes em programa de tratamento dialítico crônico³, enquanto em 2011 eram 91.314^{4,5} e atualmente 133.464 pacientes⁶. Em 2005, a estimativa de pacientes incidentes em diálise foi de 119 indivíduos por milhão da população, totalizando 21.180 pacientes em números absolutos³. Já em 2011, a incidência de pacientes em diálise foi de 149 por milhão e 28.680 em números absolutos, enquanto em 2018 a taxa de incidência foi de 204 por milhão, totalizando 42.546 pacientes incidentes³⁻⁶.

Nos Estados Unidos, no ano de 1983 existiam 86.354 pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) e em 2011 já se contabilizavam 613.050⁷. O censo americano de 2018, aponta que em 2016 os incidentes em diálise totalizaram 124.675, sendo a prevalência de 726.331 pacientes, um aumento de 18,5% quando comparado a 2011 e 86% desde os anos 2000⁸.

Dentre os métodos de tratamento para a DRC em seu estágio final, os nefrologistas dispõem da diálise peritoneal (DP), com as modalidades Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua (DPAC) e a Diálise Peritoneal Automatizada (DPA), ambas realizadas no domicílio dos pacientes⁹⁻¹¹ e a hemodiálise (HD), sendo esta a modalidade mais utilizada mundialmente¹². No Brasil, 92,3% dos pacientes estão em HD e 7,7% em DP⁶, o que não difere de outros países, como nos Estados Unidos, cuja prevalência de pacientes em DP é de 10,1%⁸.

A DP, embora historicamente tenha sido muito usada na nefrologia, por razões não totalmente claras tem sido subutilizada com o decorrer dos anos, sobretudo em pacientes incidentes em terapia renal substitutiva (TRS). São consideradas razões para a subutilização da DP como modalidade de TRS: a “percepção” de que é inferior à HD, devido ao fato de a HD estar associada à maior tecnologia; as complicações infecciosas, mecânicas e metabólicas associadas ao método; o melhor reembolso financeiro com a HD e as

dificuldades com o implante do cateter peritoneal¹².

Dentre as complicações infecciosas destacam-se a Infecção do Orifício de Saída do cateter (IOS) e a peritonite. A peritonite é considerada complicação grave relacionada ao método dialítico e tem altas taxas de morbimortalidade nos pacientes em DP, sendo a principal causa de falência de técnica e transição para HD, a despeito do avanços tecnológicos e da substancial queda na incidência dessas infecções, observadas, particularmente, nas últimas décadas^{13,14}. O diagnóstico envolve critérios clínicos e laboratoriais, sendo necessário no mínimo dois: dor abdominal, presença de líquido turvo, celularidade maior que 100 células (> 50% de polimorfonucleares) e cultura do líquido positiva¹⁵.

Menos de 5% das peritonites resultam em óbito, no entanto é contribuinte direto em aproximadamente 16% das causas de morte dos pacientes¹⁵. Além disso, a peritonite severa ou prolongada pode levar a alterações estruturais e funcionais da membrana peritoneal, eventualmente levando a falência da membrana¹⁶⁻¹⁸.

O *guideline* para tratamento das infecções relacionadas à DP da *International Society of Peritoneal Dialysis* (ISPD) recomenda terapia antibiótica empírica para o tratamento da peritonite, incluindo cobertura para germes gram-positivos e gram-negativos¹⁵. Uma das opções para o tratamento de gram-negativos é o uso de aminoglicosídeos. Estes devem ser administrados intraperitoneal (IP) de forma intermitente em uma troca diária, com tempo de permanência de no mínimo 6 horas. No entanto, a absorção sistêmica do aminoglicosídeo pode causar toxicidade¹⁹⁻²².

Alguns estudos mostram que o uso da gentamicina IP pode acelerar a perda da função renal residual (FRR), embora isso não tenha sido demonstrado por um grande estudo multicêntrico^{23,24}. Os *guidelines* da ISPD recomendam monitorar os níveis séricos dos aminoglicosídeos quando há suspeita de toxicidade, embora a evidência do benefício da monitorização seja fraca¹⁵.

Shemin e cols.²³, em estudo prospectivo, avaliaram a redução da função renal residual (FRR) em 72 pacientes que receberam antibioticoterapia

endovenosa (EV) e intraperitoneal (IP) para o tratamento de peritonites. O grupo que recebeu aminoglicosídeo IP ou EV apresentou maior declínio da FRR ($- 0,66 \pm 0,58$ mL/min/mês) e mais rápida queda do volume urinário diário ($- 74 \pm 62$ ml/dia/mês), ambos estatisticamente significantes. Após este estudo, a *ISPD* recomendou por longo período o uso de cefalosporinas de terceira geração e não mais de aminoglicosídeos para a cobertura de germes gram negativos devido ao desfecho desfavorável sobre a FRR.

Tosukhowong e cols¹⁹, avaliaram 18 episódios de peritonites tratados com cefazolina IP administrada de forma contínua e gentamicina IP uma vez ao dia. As concentrações séricas e do dialisato foram avaliadas em diferentes momentos para análise de farmacocinética das drogas. Não houve diferença entre as concentrações dos antibióticos entre os pacientes anúricos e não anúricos. As concentrações de cefazolina foram adequadas tanto séricas quanto do dialisato, durante todo o tratamento. Já quanto ao uso da gentamicina, as concentrações séricas não foram adequadas até o 5º dia de tratamento (< 4 mg/mL), no entanto as concentrações no dialisato foram capazes de inibir o crescimento dos patógenos após 4,75 horas da administração da droga.

Outros pequenos estudos foram realizados e os resultados foram conflitantes^{20,24}.

Em 2012, Badve e cols.²⁵, publicaram estudo multicêntrico em que avaliaram o uso de aminoglicosídeo para tratamento de peritonite relacionada a DP em 1075 pacientes na Austrália. Os resultados sugerem que o declínio da FRR foi semelhante naqueles tratados com aminoglicosídeo ($- 0,26 [-1,17$ a $0,04]$ mL/min/1,73 m² por mês) e os não tratados ($-0,22 [-1,11$ a $0,01]$ mL/min/1,73 m² por mês), com $p=0,9$. Desde então, o uso IP de aminoglicosídeos é uma opção para a cobertura de germes gram negativos das peritonites relacionadas à DP.

Tang e cols.²⁶ avaliaram 185 episódios de peritonites causadas por gram-negativos tratadas com gentamicina IP. O nível sérico da droga foi avaliado no 2º e 5º dia de tratamento. No 2º dia a média foi de $1,83 \pm 0,84$ mg/L, sendo que 43% dos casos apresentaram nível superior a 2 mg/L. Tais níveis foram associados a maior toxicidade da droga em estudo prévio¹⁸. No 5º dia o nível

médio foi de $1,87 \pm 0,69$ mg/L e 24% dos casos o nível era superior a 2 mg/L. Não foi observada relação entre cura e nível sérico da gentamicina. Nenhum caso de ototoxicidade foi observado e este estudo não avaliou a FRR como desfecho.

Para a cobertura de gram-positivos recomenda-se o uso de cefalosporinas de primeira geração ou vancomicina¹⁵, a depender da flora do serviço e de sua sensibilidade antimicrobiana. A recente ascensão de cepas resistentes tem levado a um aumento do uso da vancomicina e muitos são os estudos sobre a toxicidade da droga²⁷⁻²⁹. Os níveis terapêuticos são próximos dos níveis tóxicos e apesar das concentrações elevadas serem causa de preocupação, recomenda-se manter o nível da vancomicina no período de vale (imediatamente antes da administração da próxima dose) sempre acima de 10mg/L, para evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana e minimizar o risco do insucesso do tratamento. Em situações mais graves, o nível de vale deve ser mantido entre 15 e 20mg/L, sendo recomendado que pacientes com nível acima de 20mg/L sejam monitorados quanto à função renal³⁰.

Os estudos que analisam a farmacocinética da vancomicina no tratamento de peritonite são raros e a população estudada é pequena^{31,35}.

Existem evidências que a dose IP atinge concentração sérica adequada³², no entanto há poucos estudos que avaliaram concentração intraperitoneal e a concentração inibitória mínima^{31,32} e não há estudos que analisaram associação entre concentração sérica e impacto na FRR da vancomicina administrada IP.

Blunden e cols³³., avaliaram 534 episódios de peritonites tratados com vancomicina (25 mg/kg) e gentamicina (0,6mg/kg). Após o 5º dia de tratamento, foi analisada a concentração sérica das drogas. Os resultados mostraram que 88,2% e 85% dos pacientes em DPAC e DPA, respectivamente, obtiveram concentração sérica adequado da vancomicina (> 12 mg/L). No entanto, a concentração sérica da vancomicina não se associou com desfecho de cura. Quanto à dosagem da gentamicina, a concentração sérica foi semelhante entre aqueles que obtiveram cura comparados com os que necessitaram de remoção do cateter (2.13 ± 0.34 vs 1.95 ± 0.11 mg/l, p: NS). As concentrações séricas da gentamicina foram superiores a 2 mg/L em 52,6% e 55,7% dos pacientes

anúricos e não anúricos, respectivamente, em DPAC. Nos pacientes em DPA, as taxas foram de 31,4% e 55,7%. Não foram avaliados efeitos tóxicos das drogas.

Em 2012, Fish e cols.³⁴ avaliaram 48 episódios de peritonites em pacientes em DPAC. Após infusão da vancomicina intraperitoneal (30 mg/kg), foram dosadas concentrações séricas e intraperitoneal no 5º dia de tratamento. Os resultados mostraram que 98% dos pacientes atingiram concentração sérica adequada (>12mg/L), no entanto 25% não atingiram concentração intraperitoneal adequada (< 4 mg/L). A relação plasma / dialisato de vancomicina no vale foi aproximadamente 3:1^{33,34}. Os autores não estudaram associação das concentrações séricas e do dialisato com desfechos clínicos e FRR, mas sugerem que a administração de vancomicina IP na dose de 30 mg/kg garante a concentração plasmática terapêutica no vale, mas não no dialisato e finaliza sugerindo utilizar menor dose em menor intervalo.

Em pacientes em DPAC, estudos que avaliaram a administração intraperitoneal da vancomicina mostraram que a meia-vida para a absorção sistêmica da droga em pacientes sem peritonite foi de 2,9 horas, enquanto nos com peritonite foi de 1,6 horas.³⁶⁻³⁸

Estudos conduzidos na população em DPA são escassos e reservados a administração parenteral da vancomicina em pacientes sem peritonites^{39,40}.

Além disso, o *clearance* da vancomicina em pacientes em DP difere entre os estudos, devido a vários fatores como a presença de peritonite, tempo de permanência do antibiótico na cavidade peritoneal, volume de dialisato, efeito da própria diálise com infusão de dialisato sem antibiótico e idade⁴¹.

Desta forma, embora a vancomicina e os aminoglicosídeos sejam drogas muito utilizadas no tratamento das peritonites relacionadas à DP, os estudos envolvendo a segurança e eficácia de seu uso ainda são escassos e não conclusivos. Justifica-se assim, a realização deste estudo para avaliar o uso da vancomicina e amicacina IP no tratamento de peritonites em pacientes em DP, analisando a dose prescrita, as concentrações séricas e no dialisato nos

momentos de pico e vale, e suas possíveis implicações no desfecho das peritonites.

2. OBJETIVOS

Ao se estudar as concentrações séricas e de dialisato da amicacina e vancomicina de pacientes tratados para peritonite relacionada a DP no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), este trabalho teve como objetivos:

- Avaliar a prevalência de vancomicina e amicacina em concentrações plasmáticas adequadas, subterapêuticas e tóxicas.
- Analisar o impacto das concentrações da vancomicina e amicacina sobre as taxas de cura e não cura
- Analisar a relação da concentração das drogas no plasma e dialisato (concentração p/d)
- Calcular a fração de absorção das drogas

3. METODOLOGIA

3.1. Pacientes

Trata-se de estudo prospectivo observacional do tipo coorte de pacientes com peritonite relacionada a DP em uso de vancomicina e amicacina intraperitoneal durante o período de 01 de novembro de 2017 a 30 de abril de 2019.

A prescrição de antimicrobianos aos pacientes obedeceu a um protocolo instituído pela equipe da diálise e pela Comissão de Controle das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (CCIRAS) da instituição. A dose preconizada da amicacina é de 2 mg/kg na última bolsa infundida, com infusão diária e da vancomicina 30 mg/kg de dose de ataque e manutenção de 25 mg/kg a cada 72h. Ambos os antibióticos foram utilizados até o 5º dia de tratamento e a partir de então, ajustado de acordo com o resultado da cultura e do

antibiograma.

Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, gestantes e pacientes em uso desses antibióticos IV ou de quaisquer outros antibióticos IV ou IP.

As concentrações séricas da vancomicina foram consideradas terapêuticas entre 15 -20 mg/L (vale). Já as concentrações de amicacina no momento de pico foi considerada terapêutica entre 25 – 35 mg/L e no momento de vale entre 4 e 8 mg/L

O estudo foi apresentado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local sob o parecer CAAE 96384718.0.0000.5411. Pacientes ou responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 01).

3.2 Protocolo de Estudo

3.2.1 Coleta de dados

Os dados foram obtidos pelo mesmo observador, por meio de consulta ao paciente e a seu prontuário médico, desde a prescrição inicial da antibioticoterapia nas unidades estudadas até o término do uso/desfecho (cura ou não cura).

Foram coletados dados de identificação do paciente (idade, gênero, peso, etiologia da DRC estágio 5, presença de comorbidades como diabetes melitus, hipertensão, insuficiência cardíaca, data do início da DP, tipo de transporte peritoneal antes e após peritonite, creatinina basal e estimativa da função renal residual), assim como dose dos antibióticos utilizados e resultados dos exames laboratoriais (resultados das culturas colhidas, monitorização da função renal residual após a peritonite). Os desfechos avaliados foram:

- cura da peritonite
- não cura (refratariedade, recidiva, retirada do cateter, mudança de método ou óbito associado à peritonite)

3.2.2 Parâmetros avaliados seriadamente

Os pacientes incluídos foram avaliados em três momentos, nos dias 1, 3 e 5 quanto às variáveis clínicas e laboratoriais: Dose da vancomicina / amicacina

- Vancocinemia e amicacinemia
- Dosagem vancomicina / amicacina no efluente do dialisato
- Uso de outros antimicrobianos concomitantemente

A fração de absorção da vancomicina / amicacina foi calculada conforme sugerida por estudos prévios:⁴²

$$Fabs = (Di.p - XDt) / Di.p$$

Em que:

- Fabs = fração de absorção da droga
- $Di.p$ = dose administrada intraperitoneal
- XDt = concentração da droga no dialisato nos diferentes tempos

3.3 Coleta e dosagens séricas e do dialisato dos antimicrobianos

Foram colhidos amostra de sangue e dialisato no primeiro dia de tratamento, após 30 minutos da permanência dos antibióticos na cavidade peritoneal, para dosagem dos níveis séricos e do dialisato de vancomicina e amicacina no momento de pico. No terceiro e quinto dias, foram colhidas amostras de sangue e dialisato antes da infusão da amicacina (no momento em que é infundido líquido sem antibiótico para avaliação de celularidade) e 30 minutos após a infusão de dialisato com antibiótico, para avaliação das concentrações séricas e do dialisato de amicacina e vancomicina nos momentos de vale e pico, respectivamente. A amicacina foi administrada diariamente entre 6 e 8h da manhã, enquanto a vancomicina foi administrada a cada 72h, no mesmo horário (D1 e D4).

Em 8 pacientes, foram colhidas amostras de sangue e dialisato após 120 minutos da permanência do antibiótico na cavidade peritoneal, uma vez que há divergência na literatura sobre os momentos de pico das drogas analisadas.

A figura 1 mostra o momento da coleta das amostras de sangue e de dialisato para a dosagem das concentrações das drogas.

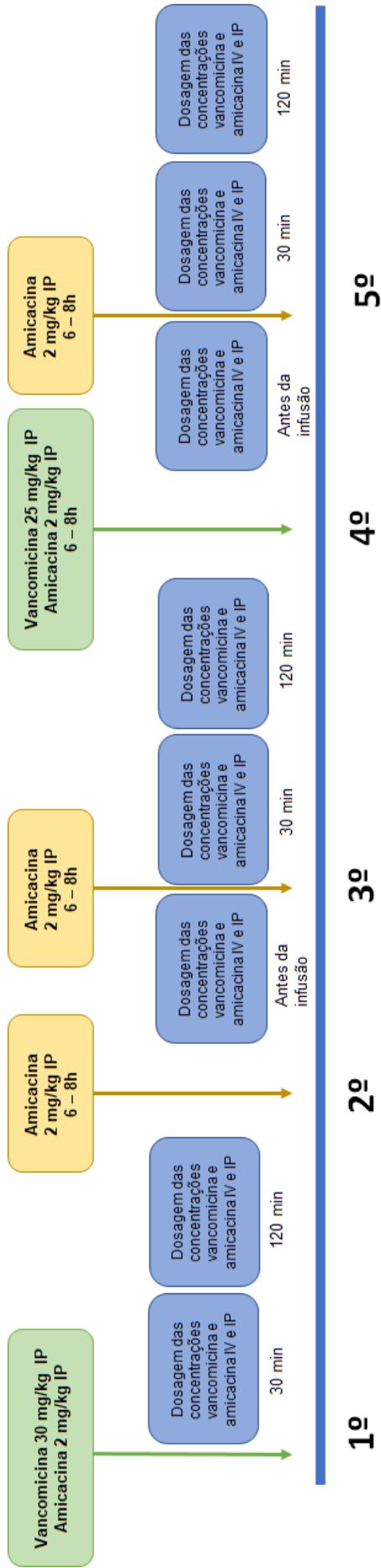


Figura 1. Momento da coleta das amostras de sangue e de dialisato para a dosagem das concentrações de ampicacina e vancomicina

3.4 Etapa Analítica

As dosagens de amicacina sérica e no dialisato e de vancomicina no dialisato foram realizadas no Instituto Cerba na Espanha. Já as dosagens de vancomicina sérica foram realizadas no Laboratório Clínico do HC-FMB.

As análises de vancomicina sérica e do dialisato foram efetuadas pelo ensaio VANC VITROS, utilizando o reagente VANC VITROS Chemistry Products em conjunto com o kit de calibrador 11 VITROS Chemistry Products no sistema químico VITROS 5,1 FS/4600 e sistema integrado VITROS 5600. O reagente VANC VITROS é uma embalagem de câmara dupla que contém reagentes líquidos, que são utilizados em uma reação de duas etapas para a medição quantitativa de vancomicina. É adicionado o reagente 1 à amostra a ser testada, que contém vancomicina marcada com gluxose-6-fosfato desidrogenase (G6P-DH), seguindo-se o reagente 2, que contém anticorpo contra a vancomicina, glicose-6-fosfato e nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD). O ensaio baseia-se na competição entre a vancomicina na amostra e a vancomicina marcada com G6P-DH nos locais de ligação do anticorpo.

A atividade da G6P-DH diminui após a ligação ao anticorpo, podendo a concentração de vancomicina na amostra ser medida em termos da atividade da G6P-DH. A G6P-DH converte o NAD^+ em NADH, resultando em uma variação da absorvância que é medida por meio de espectrofotometria a um comprimento de onda de 340nm. A G6P-DH sérica endógena não participa da reação, pois a NAD^+ funciona apenas com a conjugada enzimático bacteriano (*Leuconostoc mesenteroides*) utilizado no ensaio. Após a execução de uma calibração para cada lote de reagente, a concentração da vancomicina em cada amostra desconhecida pode ser determinada utilizando a curva de calibração armazenada e a absorvância medida obtida no ensaio da amostra.

As análises da amicacina foram realizadas por imunoenensaio de inibição turbimétrica otimizado por partículas homogêneas (PETINIA). O ensaio baseia-se na concorrência entre a droga na amostra e a droga revestida em uma micropartícula pelos locais de ligação do anticorpo do reagente de anticorpos anti-amicacina. O reagente de micropartículas revestidas com amicacina é

rapidamente aglutinado na presença do reagente de anticorpos anti-amicacina e na ausência de quaisquer drogas concorrentes na amostra. A taxa de alteração de absorvância é medida fotometricamente, sendo diretamente proporcional a taxa de aglutinação das partículas. Quando uma amostra contendo amicacina é adicionada, a reação de aglutinação é parcialmente inibida, reduzindo a taxa de alteração de absorvância. Uma curva de inibição de aglutinação clássica dependente de concentração pode ser obtida, com taxa máxima de aglutinação na mais baixa concentração de amicacina e taxa mínima de aglutinação na mais alta concentração de amicacina.

A análise farmacocinética e farmacodinâmica está sendo realizada no Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences na Universidade de Califórnia, San Diego pela equipe da Professora Linda Awdishu.

3.5. Interrupção do protocolo

A interrupção do protocolo ocorreu na vigência dos seguintes desfechos: não cura da peritonite e quando houve necessidade de retirada do cateter de tenckhoff.

3.6. Análise Estatística:

A partir do protocolo de estudo, os dados foram digitados em planilha eletrônica e verificados possíveis erros de digitação e sua análise foi feita com auxílio do programa estatístico STATA 8.0 (Statacorp, 2004). Os dados foram apresentados como média e desvio-padrão ou mediana com intervalo interquartil e a significância foi de 5% ($p < 0.05$)

Inicialmente foi feita análise descritiva de todos os pacientes acompanhados no período, sendo calculadas medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e de frequência para as variáveis categóricas. Foi então estabelecida como variável dependente a ocorrência de cura, sendo utilizado o Teste do Qui-Quadrado para análise das variáveis categóricas e o Teste t / Mann-Whitney para as variáveis contínuas. Após, foi realizada análise multivariada, através da construção de modelo de regressão logística, com cálculos dos Odds Ratio (OR), sendo incluídas no modelo todas as variáveis independentes que mostraram associação com o desfecho, com $p \leq 0,20$.

Os estudos de correlação entre as concentrações plasmáticas e do dialisato foram aplicadas a partir do teste de Spearman.

4. Resultados

Foram avaliadas 540 amostras de plasma e dialisato de 33 episódios de peritonites em 26 pacientes em DPA entre 01 de novembro de 2017 a 30 de abril de 2019. A idade foi de $60 \pm 11,3$ anos, com predomínio do sexo masculino (63,6%). Entre as doenças de base, a mais prevalente foi doença renal do diabetes (42,4%). Como comorbidades, 81,8% eram hipertensos e 24,2% eram portadores de insuficiência cardíaca. O tempo para peritonite foi de 340 (107,7 – 621) dias. A celularidade no primeiro dia foi 1090 leucócitos (180 – 2280) e no terceiro dia 80 (32 – 252). Entre as culturas, os principais agentes causadores foram gram-negativos (39,39%).

Tabela 1. Características clínicas da população em diálise peritoneal automática com peritonite tratadas com vancomicina e amicacina intraperitoneal

N = 33	
<i>Idade (anos)*</i>	60 ± 11,3
<i>Sexo masculino (%)</i>	21 (63,6)
<i>Doença de base (%)</i>	
<i>Diabetes</i>	14 (42,4)
<i>Hipertensão</i>	2 (6,1)
<i>Glomerulopatia crônica</i>	9 (27,3)
<i>Nefropatia isquêmica</i>	2 (6,1)
<i>Indeterminada</i>	2 (6,1)
<i>Outras</i>	4 (12,1)
<i>Comorbidades (%)</i>	
<i>Hipertensão</i>	27 (81,8)
<i>Insuficiência cardíaca</i>	8 (24,2)
<i>Tempo para peritonite (dias)**</i>	340 (107,7 – 621)
<i>Celularidade 1º dia**</i>	1090 (180 – 2280)
<i>Celularidade 3º dia**</i>	80 (32 - 252)
<i>Cultura do líquido peritoneal (%)</i>	
<i>Gram-positivos</i>	12 (36,4)
<i>Gram-negativos</i>	13 (39,4)
<i>Fungos</i>	1 (3)
<i>Negativa</i>	7 (21,2)

* Média e desvio padrão ** Mediana e quartis

Tabela 2. Características microbiológicas dos episódios de peritonites associadas a diálise peritoneal automática em Botucatu novembro/2017 – abril/2019

Microorganismos	Frequência (N=33)	%
Cocos Gram-Positivo	12	36,4
<i>S. aureus</i>	2	16,6
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	7	58,3
Outros	3	25,1
Bacilos Gram-Negativos	13	39,4
Fermentadores	9	69,2
Não - fermentadores	4	30,8
Fungos	1	3
<i>Candida parapsilosis</i>	1	3
Negativa	7	21,2

A dose das drogas para o tratamento das peritonites está especificada na tabela 3.

Tabela 3. Dose das drogas vancomicina e amicacina administradas intraperitoneal nos pacientes em diálise peritoneal automática com peritonite

	Dose total (mg)	Dose em mg/kg
<i>Vancomicina ataque</i>	2000 (1787,5 – 2000)**	26,9 ± 3,7*
<i>Vancomicina manutenção (a cada 72h)</i>	1000 (1000 – 1500)**	15 (14,5 - 16,3)**
<i>Amicacina (a cada 24h)</i>	148,7 ± 38,3*	2 ± 0,2*

* Média e desvio padrão ** Mediana e quartis

Os gráficos a seguir mostram as concentrações séricas e do dialisato das drogas nos tempos 30 minutos, 120 minutos e 48 horas após a administração IP de vancomicina e nos tempos 30 minutos, 120 minutos e 24 horas após a administração IP de amicacina.

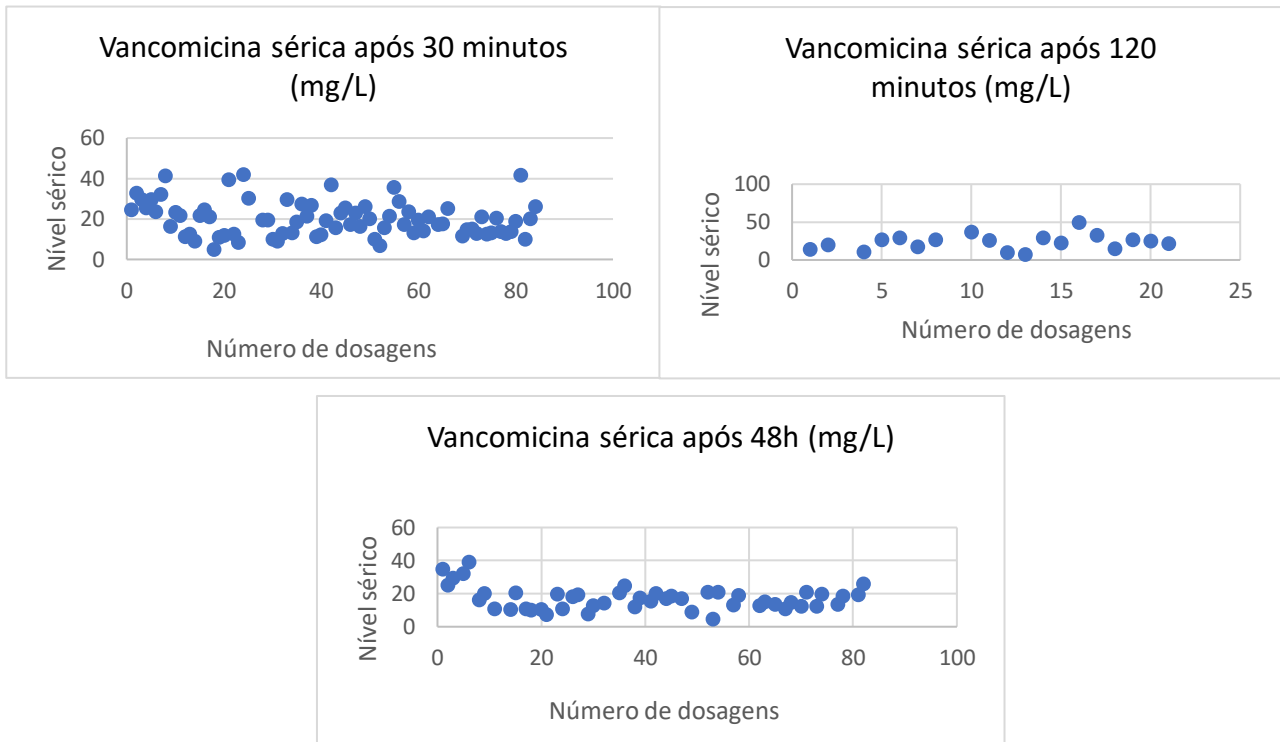


Gráfico 1. Concentrações séricas da vancomicina após 30, 120 min e 48h da administração da droga intraperitoneal em pacientes com peritonite em diálise peritoneal automática

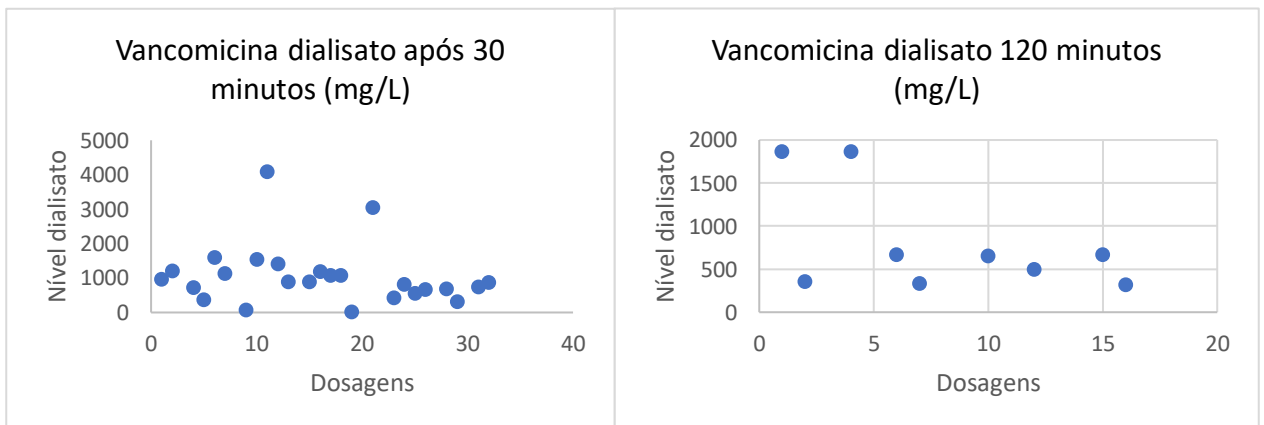


Gráfico 2. Concentrações da vancomicina no dialisato após 30 e 120 minutos da administração da droga intraperitoneal em pacientes com peritonite em diálise peritoneal automática

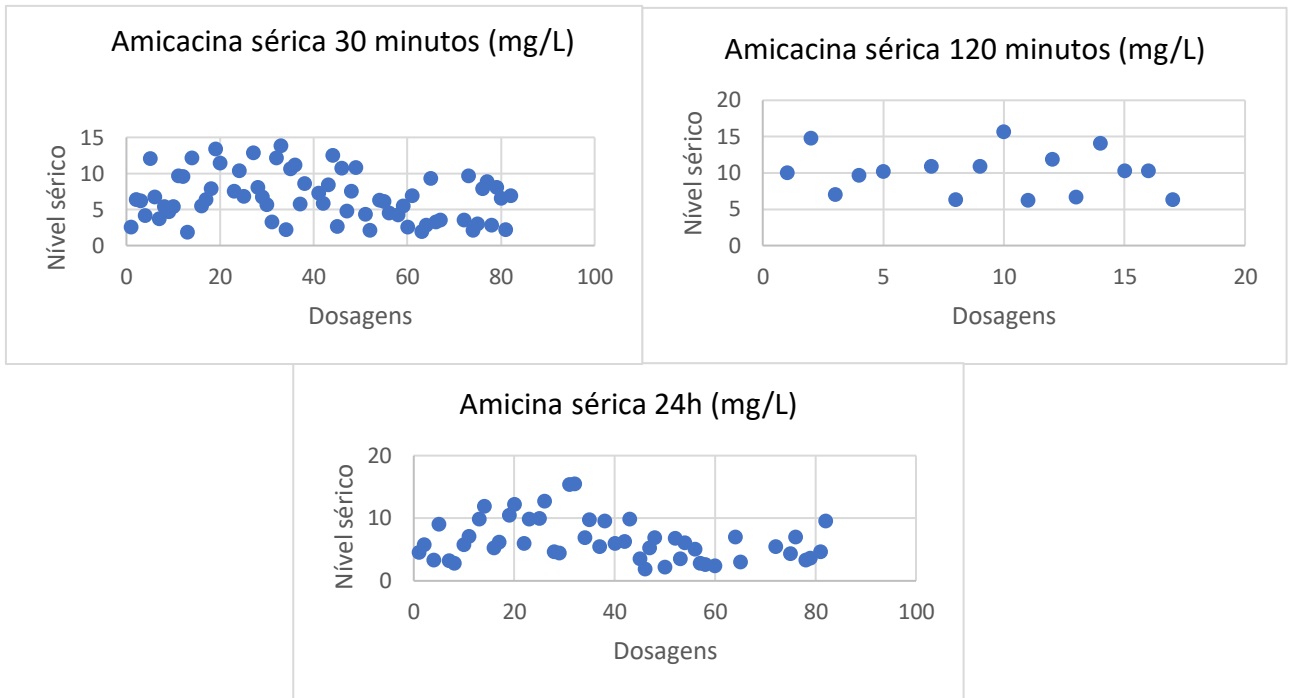


Gráfico 3. Concentrações da amicacina sérica após 30, 120 min e 24h da administração da droga intraperitoneal em pacientes com peritonite em diálise peritoneal automática

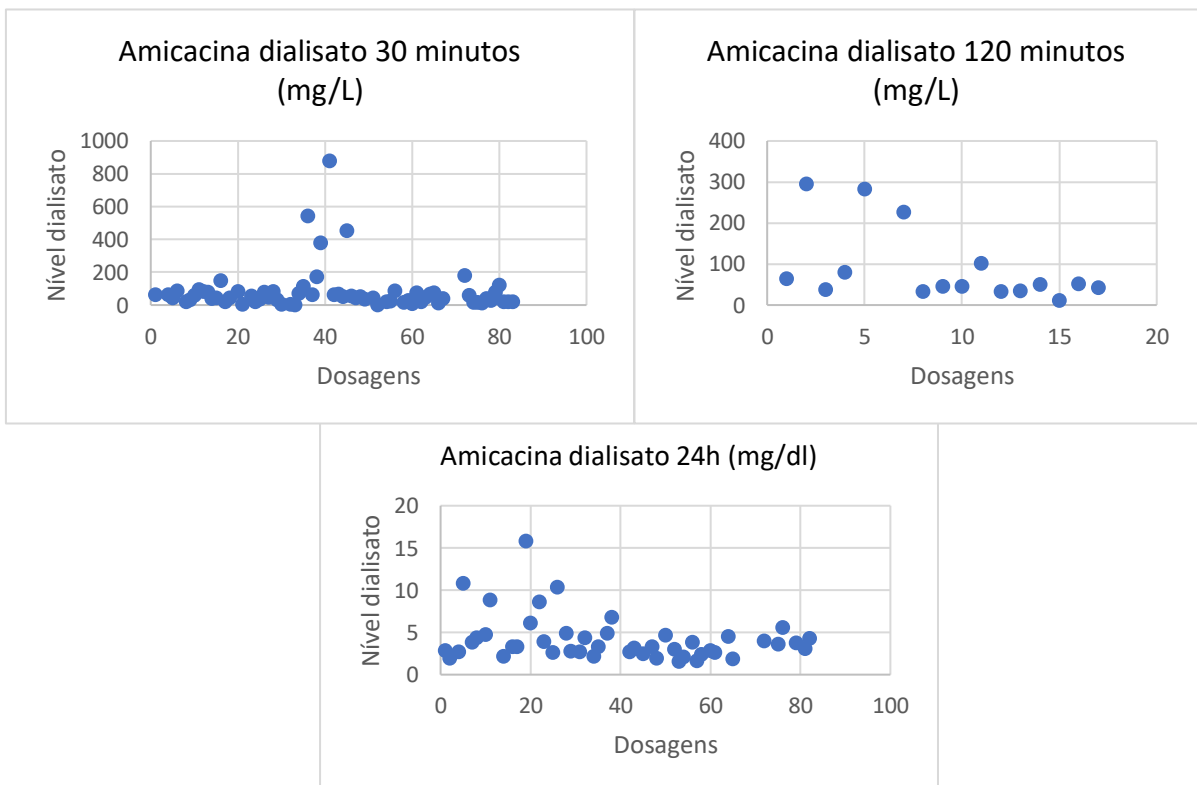


Gráfico 4. Concentrações da amicacina no dialisato após 30, 120 min e 24h da administração da droga intraperitoneal em pacientes com peritonite em diálise peritoneal automática

As concentrações das drogas no sangue e no dialisato no primeiro, terceiro e quinto dias de tratamento estão especificadas na tabela 4 e 5.

Tabela 4. Concentrações da vancomicina no sangue e no dialisato de pacientes com peritonite em diálise peritoneal automática no primeiro, terceiro e quinto dias de tratamento da peritonite

		Vancomicina (mg/L)	
		Plasma	Dialisato
D1	30 min	20,9 (12,8 - 29,6)	895,2 (635,7 - 1195,7)
	120 min	28,7 (26,6 - 33,9)	499,4 ± 157,3
D3	48h	18 ± 7,8	7,4 ± 3,3
D5	24 h	19,4 ± 7,3	5 (2,1 - 415,2)

† Amostra com 120 minutos em 8 pacientes.

Tabela 5. Concentrações da amicacina no sangue e no dialisato de pacientes com peritonite em diálise peritoneal automática no primeiro, terceiro e quinto dias de tratamento da peritonite

		Amicacina (mg/L)	
		Plasma	Dialisato
D1	30 min	3,5 (2,5 - 5,4)	63,6 (39,1 - 83,2)
	120 min	6,6 (6,3 - 7,8)	52 ± 28,4
	24h	5,7 ± 2,8	3,2 (2,6 - 4,3)
D3	30 min	8,2 ± 2,3	56,7 (30,5 - 78,5)
	120 min	10,5 ± 2,3	49,8 (43,1 - 75,5)
	24h	7,6 ± 3,7	3,5 (2,4 - 5,5)
D5	30 min	7,8 (5,7 - 11,1)	37 (20,3 - 58,4)
	120 min [†]	12,7 ± 2,8	164,4 (28,3 - 289)

† Amostra com 120 minutos em 8 pacientes.

A relação plasma / dialisato da vancomicina aos 30 minutos foi de 0,02 (0,01 - 0,03), aos 120 minutos 0,08 (0,04 - 0,12) e em 48h de 2,1 (1,6 - 3,3). Quanto a amicacina, a relação aos 30 minutos foi de 0,12 (0,09 - 0,26), aos 120 minutos 0,18 (0,09 - 0,25) e em 48h de 1,52 (0,96 - 2,30). Não houve diferença entre os grupos cura e não cura quando avaliadas as relações plasma / dialisato da vancomicina ou da amicacina aos 30 minutos e 48h ($p > 0,05$).

Foram avaliadas as concentrações séricas da vancomicina nos tempos 30 minutos, 120 minutos e 48h após sua administração, cujos resultados plasmáticos foram $20 \pm 8,5$, $23,3 \pm 10,2$ e $17,4 \pm 7$ mg/L, respectivamente, e os

níveis séricos da amicacina nos tempos 30 minutos, 120 minutos e 24 h após a sua administração que foram de 6,4 (4 - 9,3), 10,2 (6,8 - 11,3) e 5,9 (3,6 - 9,5) mg/L. Já os níveis de vancomicina no dialisato foram 392,7 (5 - 897,2), 333,5 (6,6 - 661) e 7,2 (5 - 8,9) mg/L após 30, 120 minutos e 48h da administração, enquanto os de amicacina foram de 3,2 (2,6 - 4,5), 51,1(25,4 - 78,9) e 48,1 (36,6 - 90,2) mg/L após 30 e 120 min e 24 h da administração IP, conforme mostra a tabela 6.

Tabela 6. Análise das concentrações séricas e do dialisato da vancomicina e da amicacina em diferentes momentos após a administração das drogas durante o tratamento da peritonite

	30 minutos	120 minutos [†]	48 horas	p
<i>Vancomicina sérica (mg/L)</i>	N = 79 20 ± 8,5	N = 19 23,3 ± 10,2	N = 50 17,4 ± 7	0,028
<i>Vancomicina dialisato (mg/L)</i>	N = 66 892,7 (5 - 1297,2)	N = 15 433,5 (6,6 - 661)	N = 48 7,2 (5 - 8,9)	0,002
	30 minutos	120 minutos [†]	24 horas	p
<i>Amicacina sérica(mg/L)</i>	N = 69 6,4 (4 - 9,3)	N = 16 10,2 (6,8 - 11,3)	N = 50 5,9 (3,6 - 9,5)	0,001
<i>Amicacina dialisato (mg/L)</i>	N = 70 51,1 (25,4 - 78,9)	N = 16 48,1 (36,6 - 90,2)	N = 50 3,2 (2,6 - 4,5)	0,001

[†] Amostra com 120 minutos em 18 pacientes.

Quando comparadas as características clínicas antes e após a peritonite, houve redução do *clearance* de creatinina (p=0,052) e do débito urinário (p= 0,023). Quanto ao transporte peritoneal, não houve mudanças das características (p > 0,05).

Tabela 7. Características clínicas dos pacientes em diálise peritoneal automática antes e após episódio de peritonite

	Pré-peritonite N =33	Pós-peritonite N = 33	p
<i>Clearance de Creatinina (mL/min)</i>	3,5 (1,4 - 7,2)	1,8 (0 - 4,1)	0,052
<i>Débito urinário (ml/24h)</i>	650 (350 - 1175)	300 (0 - 812,5)	0,023
<i>Transporte peritoneal (médio-alto / alto transportador) (%)</i>	36	36	0,76

Quando comparadas características entre os grupos que evoluíram com cura e não cura, não houve diferença estatisticamente significativa quanto a idade, presença de diabetes, tempo para peritonite, *clearance* de creatinina prévio e após 30 dias, débito urinário prévio e após 30 dias, celularidade no primeiro dia ou quanto ao germe presente nas culturas. A celularidade no terceiro dia associou-se à cura ($p = 0,009$), conforme mostra a tabela 8. Nota-se que dos 5 episódios de não cura, 3 foram causados por gram negativos, 1 por gram positivo e 1 por fungo.

Tabela 8. Características clínicas dos pacientes com peritonite de acordo com a evolução

	Cura N= 28	Não Cura N= 5	p
<i>Idade (anos)</i>	60,5 (55,5 – 64)	61 (55,75 – 70)	0,706
<i>Diabetes</i>	13 (39,39)	3 (9,09)	0,656
<i>Tempo para peritonite (dias)</i>	345 (146 – 675)	107 (50,75 – 686)	0,530
<i>Clearance creatinina prévio (mL/min)</i>	3,52 (1,49 - 7,29)	3,9 (1,56 - 6,41)	0,909
<i>Débito urinário prévio (mL/24h)</i>	828,57 ± 666,72	687,5 ± 564,7	0,691
<i>Clearance creatinina 30 dias (mL/min)</i>	2,29 (0 - 4,15)	0 (0 - 3,96)	0,445
<i>Débito urinário 30 dias (mL/24h)</i>	300 (0 - 750)	0 (0 – 825)	0,512
<i>Celularidade 1º dia</i>	1200 (177,5 – 2240)	980 (643,5 – 7340)	0,467
<i>Celularidade 3º dia</i>	77,5 (26,5 – 145)	1765 (435 – 2960)	0,009
<i>Cultura gram-positivo</i>	12 (36,36)	0	0,133
<i>Cultura gram-negativo</i>	10 (30,3)	3 (9,09)	0,360
<i>Cultura negativa</i>	6 (18,18)	1 (3,03)	1,000

Quando comparadas as doses das drogas nos grupos cura e não cura, não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Tabela 9. Dose das drogas vancomicina e amicacina administradas intraperitoneal em pacientes em diálise peritoneal automática e com peritonite de acordo com a evolução

	Cura N= 28	Não Cura N= 5	p
<i>Dose de ataque vancomicina (mg)</i>	2000 (1800 – 2000)	2000 (1462,5 – 2000)	0,432
<i>Dose de ataque vancomicina (mg/kg)</i>	27,1 ± 3,7	26,5 ± 4	0,761
<i>Dose de manutenção vancomicina (mg)</i>	1000 (1000 – 1500)	1200 (937,5 – 1500)	0,816
<i>Dose de manutenção vancomicina (mg/kg)</i>	15 (14,3 - 16,3)	15,15(14,8 - 21,55)	0,303
<i>Dose de amicacina (mg)</i>	148,8 ± 38,3	132 ± 51,7	0,388
<i>Dose de amicacina (mg/kg)</i>	1,9 (1,9 - 2,1)	1,9(1,8 - 2)	0,41

Quanto às concentrações séricas e do dialisato, a vancomicina sérica após 30 minutos de permanência do antibiótico na cavidade peritoneal foi preditor de cura (p = 0,01). Os demais níveis séricos e do dialisato não tiveram diferenças estatisticamente significantes, conforme demonstrado nas tabelas 10 e 11.

Tabela 10. Análise das concentrações séricas e do dialisato da vancomicina em diferentes momentos após a administração intraperitoneal em pacientes com peritonite em diálise peritoneal automática de acordo com evolução clínica da peritonite

	Plasma			Dialisato		
	Cura	Não Cura	p	Cura	Não Cura	p
<i>Vancomicina</i>						
<i>30 minutos (mg/L)</i>	19,6 (13,9 - 25,3)	12,6 (10,2 - 16,5)	0,01	1121,6 ± 909,7	506,4 ± 318,5	0,11
<i>48h (mg/L)</i>	17 (12,3 - 20,6)	13,4 (10,8 - 19,7)	0,52	6,9 (5 - 8,8)	7,7(5,6 - 8,6)	0,93

Tabela 11. Análise das concentrações séricas e do dialisato da amicacina em diferentes momentos após a administração intraperitoneal em pacientes com peritonite em diálise peritoneal automática de acordo com evolução clínica da peritonite

	Plasma			Dialisato		
	Cura	Não Cura	p	Cura	Não Cura	p
<i>Amicacina</i>						
<i>30 minutos</i>	6,4 (4,3 - 9,6)	6,5 (2,8 – 8)	0,31	50,3 (27,2 - 79,3)	23,5 (19 - 69,6)	0,22
<i>24h</i>	6 (3,7 - 9,7)	4,7 (3,8 - 6,6)	0,41	3,2 (2,6 - 4,8)	3,9 (3,6 - 5,2)	0,18

No momento de pico, foram atingidos níveis terapêuticos plasmáticos da vancomicina em 94% dos curados e em 6% no grupo não cura ($p=0,007$). Após 48h, 56,8% do grupo cura teve concentração terapêutica no plasma, enquanto no grupo não cura foram 33,3% ($p=0,39$). As concentrações após 48h da administração da vancomicina foram terapêuticas no dialisato em 5,4% no grupo cura e não foram atingidos no grupo não cura ($p=1$).

Os gráficos a seguir mostram as concentrações séricas e do dialisato da vancomicina nos tempos 30 minutos, 120 minutos e 48 horas da administração IP.

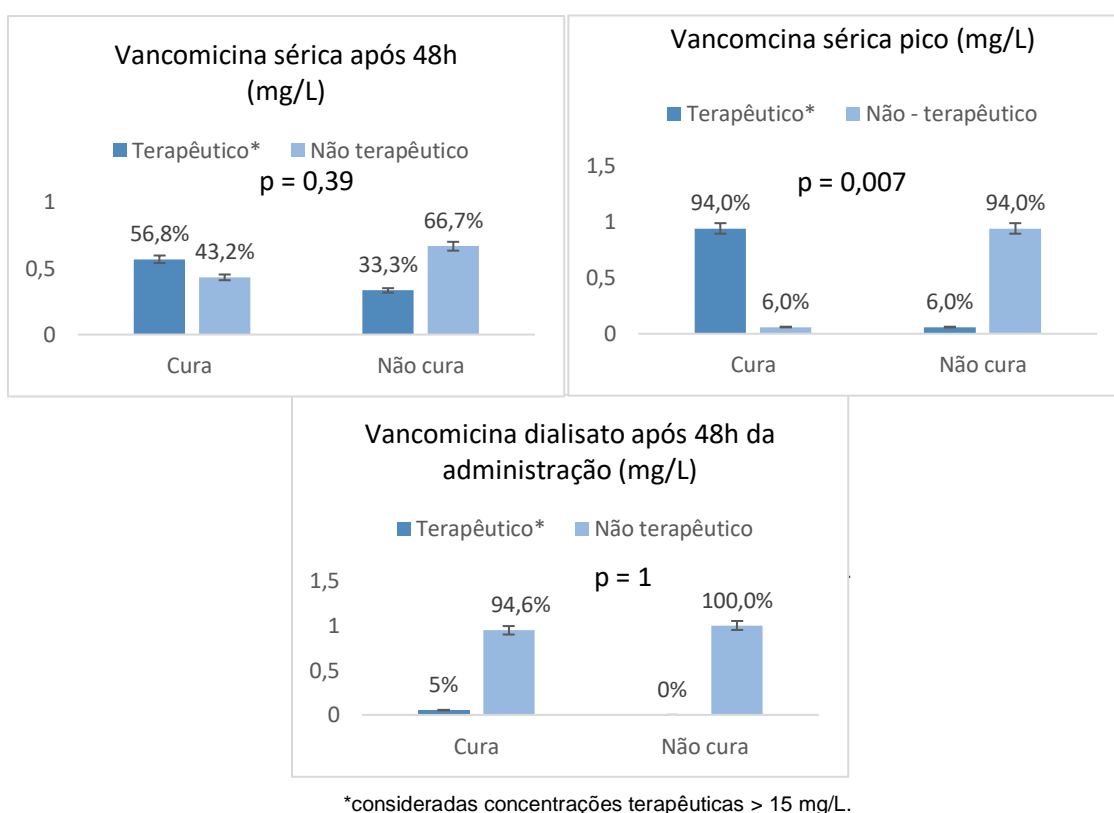
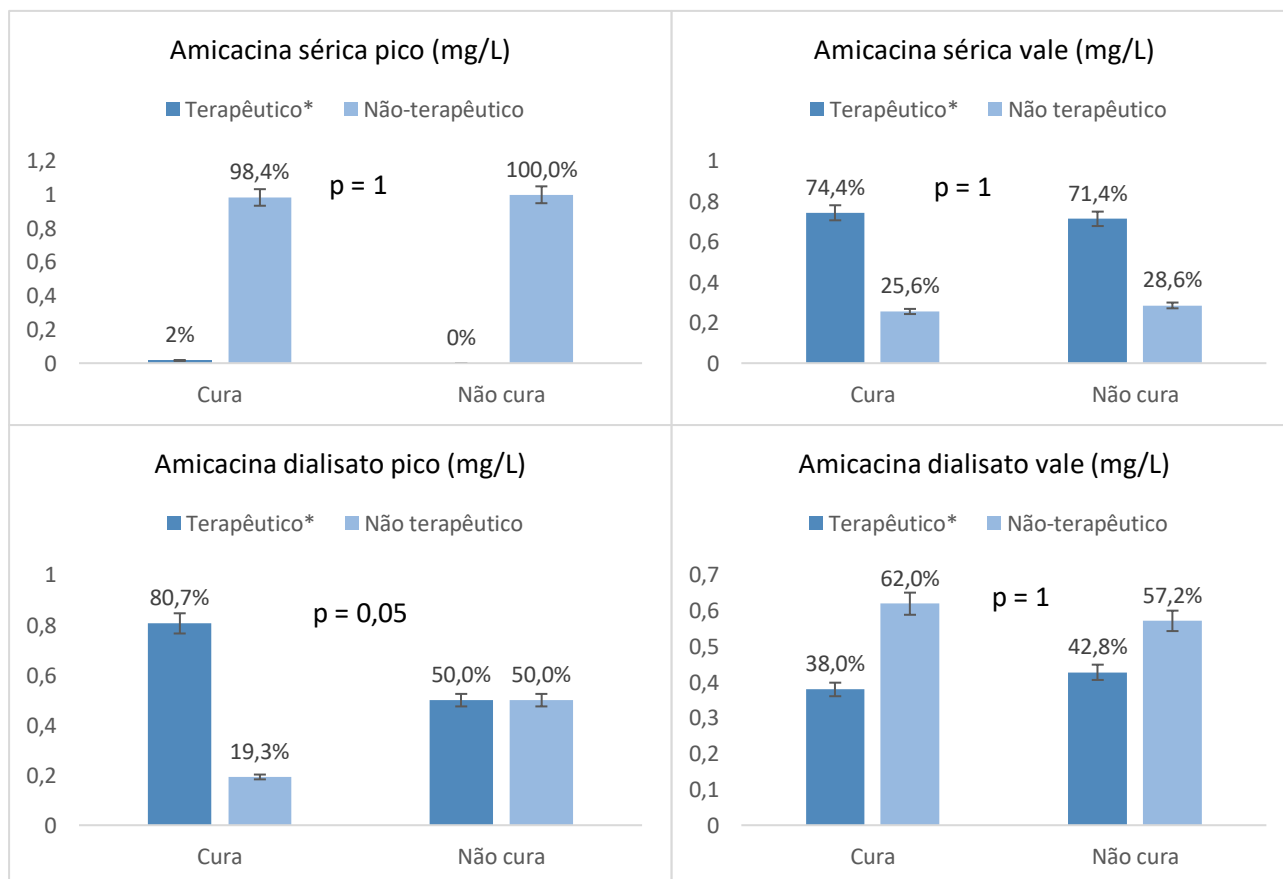


Gráfico 5. Análise das concentrações terapêuticas plasmáticas e do dialisato da vancomicina no momento de pico e 48 h após a administração intraperitoneal de acordo com evolução clínica da peritonite dos pacientes em diálise peritoneal automática

No momento de pico, as concentrações terapêuticas de amicacina foram atingidas no dialisato em 80,7% dos pacientes com evolução para cura e 50% dos pacientes que evoluíram com não cura ($p=0,05$). No momento de vale, apenas 38% encontravam-se em concentrações terapêuticas no dialisato no grupo cura e 42,8% no não cura ($p=1,0$). As concentrações plasmáticas no

momento de pico foram subterapêuticos em 98,4% das amostras no grupo cura e 100% no não cura. Já no momento de vale, concentrações terapêuticas estavam presentes em 74,4% no grupo cura e 71,4% no não cura ($p=1$).

Os gráficos a seguir mostram as concentrações séricas e do dialisato da amicacina nos tempos 30 minutos, 120 minutos e 48 horas da administração IP.



*consideradas concentrações terapêuticas no momento do pico > 25 mg/L e do vale entre 4 e 8 mg/L.

Gráfico 6. Análise das concentrações terapêuticas plasmáticas e do dialisato da amicacina nos momentos de pico e vale após a administração intraperitoneal de acordo com evolução clínica da peritonite dos pacientes em diálise peritoneal automática

A fração de absorção sistêmica das drogas foi calculada baseada na concentração do antibiótico no dialisato e quantidade de droga infundida na cavidade peritoneal, avaliados em diferentes tempos (t 30 minutos e t 120 minutos).

Os resultados obtidos estão na tabela 12.

Tabela 12. Fração de absorção da vancomicina e amicacina administradas intraperitoneal nos pacientes em tratamento de peritonite em diferentes momentos

	30 min	120 min
Vancomicina (%)	N = 39 50,7 ± 20,6	N = 12 74,3 ± 12,9
Amicacina (%)	N = 69 67,1 ± 20,8	N = 13 67,9 ± 12,7

Não houve diferença entre as frações de absorção nos grupos cura e não cura ($p > 0,05$), conforme mostra a tabela 13.

Tabela 13. Fração de absorção da vancomicina e amicacina administradas intraperitoneal nos pacientes em tratamento de peritonite de acordo com desfecho clínico

	Cura N = 28	Não cura N = 5	p
Vancomicina (%)	48,1 ± 21,3	62,5 ± 12,6	0,161
Amicacina (%)	65,7 ± 21,3	73,5 ± 18,2	0,262

A relação das concentrações das drogas administradas IP entre plasma e dialisato nos momentos 30 e 120 minutos para ambas as drogas e 48 horas para vancomicina e 24h para amicacina está especificada na tabela 14.

Tabela 14. Relação entre as concentrações no plasma e dialisato das drogas administradas intraperitoneal nos pacientes em tratamento de peritonite em diferentes momentos

	30 minutos N = 63	120 minutos [†] N = 16	24 horas N = 49	48 horas N=49
Vancomicina	0,02 (0,01 - 0,03)	0,08 (0,04 - 0,12)	2,37 (1,80 - 3,69)	2,07 (1,57 - 3,28)
Amicacina	0,12 (0,09 - 0,26)	0,18 (0,09 - 0,25)	1,52 (0,96 - 2,30)	

[†] Amostra com 120 minutos em 8 pacientes

Quando comparada a relação das concentrações entre plasma e dialisato para os desfechos cura e não cura da peritonite, não houve diferença estatisticamente significativa, conforme mostra a tabela 15.

Tabela 15. Relação entre as concentrações no plasma e dialisato das drogas administradas intraperitoneal nos pacientes em tratamento de peritonite de acordo com desfecho clínico

	30 min			48 horas		
	Cura	Não Cura	p	Cura	Não Cura	p
<i>Vancomicina</i>	N = 31 0,02 (0,01 - 0,03)	N = 6 0,02 (0,01 - 0,03)	0,695	N = 34 2,04 (1,58-3,36)	N = 6 2,34 (1,40 - 2,85)	0,806
	30 min			24 horas		
<i>Amicacina</i>	N = 52 0,12 (0,08 - 0,26)	N = 11 0,11 (0,10- 0,22)	0,821	N = 42 1,59 (0,95-2,51)	N = 7 1,25(1,03 - 1,48)	0,225

A análise de regressão logística múltipla foi realizada para as variáveis identificadas como associadas à cura da peritonite na análise univariada, a saber: vancomicina sérica após 30 minutos de permanência do antibiótico na cavidade peritoneal, amicacina no dialisato em concentração terapêutica e celularidade no 3º dia, conforme especificadas na tabela 16. Concentrações terapêuticas de amicacina no dialisato após 30 minutos da administração IP e menor celularidade no 3º dia de tratamento foram identificadas como variáveis preditoras de cura.

Tabela 16. Regressão logística das variáveis associadas à cura da peritonite

	OR	IC	p
<i>Vancomicina sérica após 30 minutos</i>	1,09	0,96 - 1,23	0,159
<i>Amicacina dialisato no alvo terapêutico após 30 minutos</i>	5,75	1,20 - 27,51	0,028
<i>Celularidade 3º dia (leucócitos por mm³)</i>	0,99	0,91 - 0,99	0,025

Com relação à amicacina, não foram observadas correlações entre os níveis plasmáticos e do dialisato nos momentos 30 e 120 minutos após a administração da amicacina IP ($r < 0,2$ e $p > 0,05$), mas houve correlação após 24h ($r = 0,34$ e $p = 0,01$), como observado no gráfico 7.

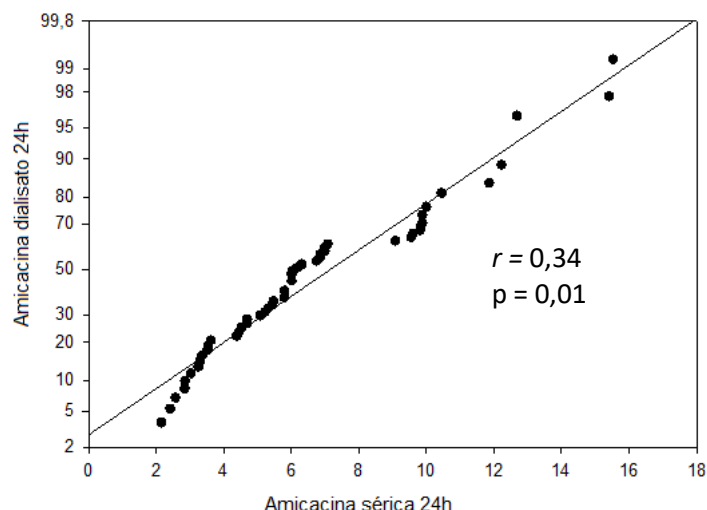
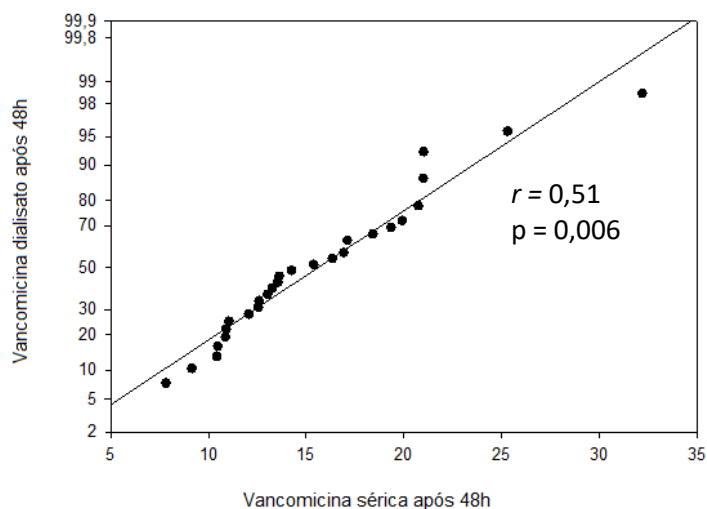
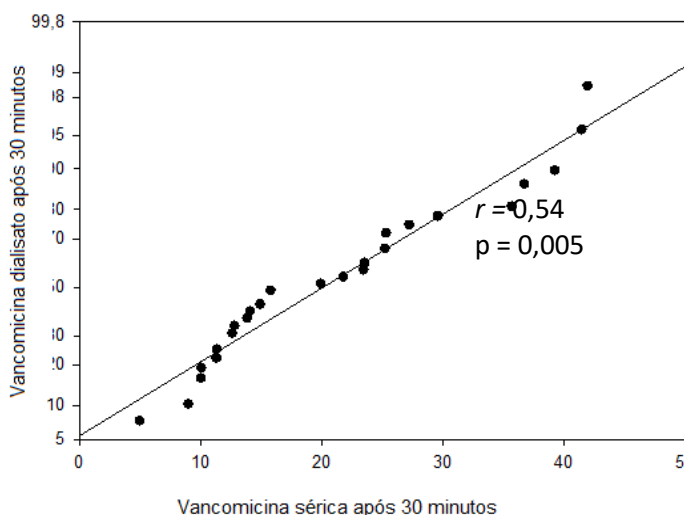


Gráfico 7. Análise de correlação entre a amicacina sérica e do dialisato após 24 horas da administração intraperitoneal da droga em pacientes com peritonite em diálise peritoneal automática

Já quanto à vancomicina, não foi observada correlação positiva entre seus níveis no dialisato e sérico após 120 min e 24h após sua administração IP ($r < 0,3$ e $p > 0,05$), mas houve correlação após 30 min ($r = 0,54$ e $p = 0,005$) e 48h ($r = 0,51$ e $p = 0,006$).



Gráficos 8 e 9. Análise de correlação entre a vancomicina sérica e do dialisato após 30 minutos e 48 horas da administração intraperitoneal da droga em pacientes com peritonite em diálise peritoneal automática.

5. Discussão

A DRC é caracterizada por múltiplas alterações fisiológicas, inclusive por induzir mudanças significativas na farmacocinética das drogas. Essas mudanças podem predispor o paciente a receber sub ou superdosagens dos medicamentos, o que pode resultar em falhas terapêuticas ou reações adversas como a própria perda da função renal residual, o que sabidamente impacta negativamente a sobrevida dos pacientes em DP¹⁶⁻¹⁸.

Em geral, as terapias de substituição renal aumentam o *clearance* das drogas, mas há diferenças importantes entre as modalidades, duração da terapia, propriedades e intervalo de administração das drogas.

Estudos de farmacocinética das drogas na população em DP são escassos e as recomendações para tratamento com antibiótico intraperitoneal para os pacientes com peritonites são baseadas em estudos observacionais, em sua maioria sem a monitorização das concentrações séricas e intraperitoneais das drogas⁴³.

Apesar da importância do tema, o nível de evidência clínica para guiar corretamente o tratamento antibiótico nos pacientes com peritonite relacionada a DP é fraco. O *guideline* da ISPD recomenda que os antibióticos sejam preferencialmente administrados IP de forma intermitente ou contínua¹⁵. Quando administrados de forma intermitente, para que ocorra a cura da infecção, deve ocorrer durante as trocas sem o antibiótico o “back-diffusion” da droga sérica para o dialisato²⁴.

A maioria dos estudos realizados sobre o tema avaliou a farmacocinética das drogas na população em DPAC e poucos incluíram pacientes em DPA^{26,31,34}. Em revisão recente³⁵, Mancini mostra que as doses dos antibióticos para os pacientes em DPA são baseadas em estudos realizados em pacientes em DPAC, o que pode levar ao uso de subdoses de antibióticos para os pacientes em DPA.

Nosso trabalho avaliou 33 episódios de peritonites em 26 pacientes em DPA e teve como finalidade avaliar a prevalência de vancomicina e amicacina em concentrações plasmáticas e no dialisato terapêuticas, além de analisar o impacto da inadequação das concentrações séricas da vancomicina e amicacina

sobre as taxas de cura e não cura, peritonite refratária e falência de técnica (necessidade de troca de cateter ou mudança de método dialítico).

Semelhante aos estudos prévios^{26,34}, a maioria da população incluída foi de homens e a principal doença de base foi diabetes.

Os principais agentes etiológicos foram gram negativos (39,4%) e a grande maioria era sensível aos aminoglicosídeos (76,9%), diferente do relatado na literatura. Na coorte BRAZPD, em 258 casos de peritonites com germes identificados, 32% foram causados por gram-positivos, 22% por gram-negativos e 1,8% por fungos⁴⁴. Na maioria das séries de casos, as bactérias gram-negativas são responsáveis por 10 – 20% dos episódios⁴⁵. No entanto, a porcentagem de peritonites causadas por gram-negativos tem aumentado nos últimos anos. Avaliação prévia das características das peritonites realizadas em nosso serviço, observou que houve uma redução importante da incidência de peritonites associada ao *S. aureus* de 0,13 em 1996 – 2000 para 0,04 episódios/paciente/ano no período entre 2006 – 2010 ($p = 0,03$)⁴⁷, possivelmente devido ao uso de profilaxia com mupirocina no orifício de saída^{46, 47}.

Dados da literatura sugerem que, mesmo com tratamento adequado, 20% dos episódios de peritonite cursam com refratariedade^{48,49}. No BRAZPD, 14,1% dos casos foram refratários⁴⁵. Estudo publicado por Tang²⁶, avaliou apenas peritonites causadas por gram-negativos e a refratariedade foi de 36%. Em nosso trabalho, a peritonite foi refratária em 15,6% dos episódios, e em 60% deles foi causada por agentes gram-negativos.

A avaliação do desfecho cura da peritonite foi realizada em alguns estudos. No estudo de Krishnan⁴⁹ o tempo em diálise peritoneal e a manutenção da celularidade superior a 100 células após o quinto dia de tratamento foi preditor de não cura da peritonite. No BRAZPD, idade, presença de colagenose e peritonites causadas por *Pseudomonas spp* foram variáveis independentes associadas a não cura da peritonite⁴⁵.

Nosso trabalho buscou associações entre as concentrações plasmáticas e intraperitoneais das drogas no pico e após 48h de administração da vancomicina ou 24h da amicacina (vale) e o desfecho clínico das peritonites, classificados em cura ou não cura. Após análise de regressão múltipla, as

concentrações terapêuticas de amicacina no dialisato após 30 minutos da administração IP foram identificadas como variáveis preditoras de cura.

Quanto a avaliação sérica das concentrações dos antibióticos, o *guideline* da *ISPD* recomenda monitorização plasmática dos níveis de aminoglicosídeos e da vancomicina na suspeita de toxicidade e não para avaliar a eficácia do tratamento¹⁵. No entanto a evidência dessa recomendação é fraca e nada se comenta sobre as concentrações intraperitoneais.

Em nosso estudo, 30 minutos após a administração dos antibióticos IP, a vancomicina atinge concentração plasmática terapêutica na grande maioria dos pacientes, sendo 94% no grupo cura e 6% no grupo não cura ($p=0,007$). Já a amicacina, as concentrações foram subterapêuticas na maioria dos pacientes de ambos os grupos, (98,4% no grupo cura e em 100% no não cura, $p=1$). As concentrações plasmáticas consideradas terapêuticas de amicacina foram atingidas apenas no vale (após 24 h da administração e imediatamente antes da próxima dose) em 74,4% no grupo cura e 71,4% no não cura ($p=1$), mas não tiveram associação com cura.

Para os aminoglicosídeos, semelhante ao nosso estudo, os trabalhos que avaliaram as concentrações séricas no vale não encontraram relação entre as concentrações plasmáticas e desfecho cura da peritonite.

Tosukhowong e cols¹⁹, avaliaram 18 episódios de peritonites tratados com cefazolina IP administrada de forma contínua e gentamicina IP uma vez ao dia. A dose utilizada da gentamicina foi de 0,6 mg/kg. As concentrações séricas e do dialisato foram avaliadas até 119 horas do início do tratamento da peritonite para análise de farmacocinética das drogas. Quanto ao uso da gentamicina, as concentrações séricas não foram adequadas até o 5º dia de tratamento (< 4 mg/mL), no entanto as concentrações no dialisato foram capazes de inibir o crescimento dos patógenos após 4,75 horas da administração da droga.

Tang e cols.²⁶ avaliaram 185 episódios de peritonites causadas por gram-negativos tratadas com gentamicina IP. A dose utilizada foi de 0,6 mg/kg, no máximo 50 mg/dia. A concentração sérica da droga foi avaliada no 2º e 5º dia de tratamento. Foram considerados concentrações terapêuticas valores entre 0,5 –

2 mg/L. No segundo dia a média das concentrações de gentamicina de vale foi de 1.83 ± 0.84 mg/L e no quinto dia 1.87 ± 0.69 mg/L. Concentrações acima de 2 mg/L foram observados em 43% dos casos no segundo dia e em 24% no quinto dia. Valores inferiores a 0,5 mg/L foram observados apenas no segundo dia em 2% dos casos. Não foi observada relação entre cura e concentração sérica da gentamicina.

Bluden e cols³³., avaliaram 534 episódios de peritonites tratados com vancomicina e gentamicina. A dose da gentamicina foi 0,6 mg/kg/dia e foi ajustada no quinto dia de acordo com as concentrações plasmáticas (se < 2 mg/L mantida e se > 2mg/L redução de 10 mg).

Quanto a análise da gentamicina, a concentração sérica no quinto dia foi semelhante entre aqueles que obtiveram cura comparados com os que necessitaram de remoção do cateter (2.13 ± 0.34 vs 1.95 ± 0.11 mg/l, p= NS). Valores acima de 2 mg/L foram observados em 52,6% dos pacientes anúricos e 55,7% nos pacientes não anúricos em DPAC. Nos pacientes em DPA essa relação foi de 31,4 e 54,5%, respectivamente.

Estes estudos não avaliaram a concentração de pico das drogas. Em nosso estudo, é importante ressaltar que valores terapêuticos no pico (entre 30 e 120 min) não foram atingidos com administração de amicacina IP na dose de 2 mg/kg, portanto a nefrotoxicidade não é um fator que deva ser considerado.

Ambos os estudos não avaliaram concentração intraperitoneal dos aminoglicosídeos.

Quanto às concentrações de amicacina no dialisato, este estudo mostrou a importância de atingir valores terapêuticos após 30 minutos da administração IP, para o desfecho cura da peritonite. No grupo cura 80,7% dos pacientes atingiram concentração IP terapêutica, enquanto apenas 50% dos pacientes do grupo não cura atingiram concentrações terapêuticas (p=0,05). Na análise de regressão logística, a amicacina no alvo terapêutico no dialisato após 30 minutos da sua administração foi associada a maior probabilidade de cura (OR 5,75 e p = 0,028). Estes dados não podem ser comparados com a literatura, pois nenhum outro avaliou as concentrações de aminoglicosídeos no dialisato. Quanto às concentrações no momento do vale, foram atingidas em 38% no grupo cura e 42,8% no não cura, porém sem associação com desfecho.

As altas taxas de insucesso terapêutico observadas nos diferentes estudos, mesmo em vigência da sensibilidade do agente ao aminoglicosídeo, podem ser explicadas pelo alvo terapêutico no dialisato não ser atingido após 30 minutos da administração intraperitoneal.

Quanto à vancomicina, Mulhern et. al.³² em estudo prévio sugere que a concentração plasmática superior a 12 mg/L no vale é preditora de maiores taxas de cura da peritonite. No trabalho de Bluden e cols³³, a dose administrada da vancomicina foi de 25mg/kg no primeiro dia e no quinto dia a dose foi ajustada de acordo com a vancocinemia (se < 12 mg/L aumento de 500 mg, 12 – 25 mg/L mantida a dose e se > 25 mg/L, redução de 500 mg). No 5º dia de tratamento, foi obtida concentração sérica das drogas e os resultados mostraram que 88,2% e 85% dos pacientes em DPAC e DPA, respectivamente, obtiveram concentração sérica adequada da vancomicina (> 12mg/L). No entanto, a concentração sérica da vancomicina não se correlacionou com desfecho de cura.

O trabalho de Fish³⁴ incluiu 48 episódios de peritonites causadas por gram-positivos tratadas com vancomicina 30 mg/kg no primeiro dia e as concentrações séricas e do dialisato foram avaliadas no quinto dia de tratamento, antes da administração da próxima dose. A concentração sérica média foi de 19,3 mg/L e no dialisato, após a permanência de dialisato sem o antibiótico por 4 horas, foi de 7,2 mg/L. Houve correlação entre as concentrações séricas e do dialisato estatisticamente significativa (coeficiente de correlação: 0,49; $R^2 = 0,18$; $p=0,003$). Não houve diferença entre valores adequados no dialisato e desfecho cura da peritonite.

Em nosso estudo, na análise univariada, a mediana da concentração de vancomicina após 30 minutos de sua administração foi menor no grupo não cura ($p=0,01$), porém na regressão logística múltipla não foi identificado como associado a cura de modo independente.

Quanto a análise de correlação entre as concentrações plasmáticas e no dialisato, foi observada correlação positiva para a vancomicina após 30 min e 48 h de sua administração IP (r entre 0,51 e 0,54 e $p<0,05$) e para amicacina a

correlação foi positiva após 24h de sua administração ($r = 0,34$ e $p = 0,01$).

A fração de absorção das drogas é elevada já nos primeiros 30 minutos da administração IP, para vancomicina em média $50,7 \pm 20,6\%$ e para amicacina $67,1 \pm 20,8\%$. Após 120 minutos cerca de $74,3 \pm 12,9\%$ da vancomicina é absorvida, enquanto $67,9 \pm 12,7\%$ da amicacina. Quando avaliado desfecho cura da peritonite, não houve diferença entre as frações de absorção entre os grupos.

Em estudo prévio conduzido por Morse⁴³ em pacientes com peritonite em DPAC, foi avaliada a fração de absorção da vancomicina. Após uma hora da permanência do antibiótico na cavidade peritoneal o nível sérico foi de $19 \pm 7,9$ mg/L e após 6h foi de $37 \pm 8,2$ mg/L. A média de concentração no dialisato após 6h foi de 101 ± 82 mg/L, refletindo absorção de $91\% \pm 0,09$. Após a segunda dose realizada no quinto dia de tratamento, essa absorção reduz para $77 \pm 16\%$.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Foram incluídos poucos episódios de peritonites e realizadas poucas dosagens para determinar a farmacocinética das drogas. Para melhor análise da farmacocinética da vancomicina, a análise ideal deveria incluir amostras após 30 minutos, 1h, 2h, 6h, 24h, 48h e 72h de sua administração e da amicacina até 24h. Entretanto, implicaria em mudança da rotina da unidade de diálise e dos pacientes, além de ser muito oneroso, fatores esses que inviabilizaram a realização. A análise de perda da função renal residual e das alterações nas características do transporte peritoneal foi prejudicada devido ao número pequeno de pacientes incluídos no estudo.

Apesar dessas limitações, nosso estudo foi o primeiro a avaliar as concentrações plasmáticas e IP da amicacina e mostrou a importância de ser atingida a concentração terapêutica no dialisato no momento de pico, o que pode justificar a falha de tratamento na vigência da sensibilidade do agente à amicacina. Novos trabalhos serão necessários para avaliar/explicar/explorar as causas do não alcance das concentrações terapêuticas intraperitoneais no momento do pico, como tipo de transporte peritoneal, presença de função renal residual e maior fração de absorção da droga, resultando em níveis intraperitoneais menores e associá-los com a inflamação e/ou gravidade da

peritonite.

6. Conclusão

Nosso estudo mostrou que a concentração terapêutica da amicacina após 30 minutos da administração intraperitoneal foi associada à cura da peritonite.

Estudos que avaliam a farmacocinética das drogas na população renal crônica, especialmente em DP, são essenciais para melhor compreensão e sucesso terapêutico, já que a peritonite está associada a altas taxas de morbimortalidade nos pacientes em DP, sendo a principal causa de falência de técnica e transição para HD.

7. REFERÊNCIAS

1. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD. *Kidney Int.* 2012;3:91-111.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11 (7): e0158765.
3. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo nos Centros de Diálise do Brasil [Internet]. São Paulo: SBN; 2005 [citado 28 Ago 2017]. Disponível em: <http://www.sbn.org.br/censo/CensoNefrologico2004.xls>
4. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2011 [Internet]. São Paulo: SBN; 2011 [citado 28 Ago 2017]. Disponível em www.sbn.org.br
5. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, Santos DR. Diálise crônica no Brasil – Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2011. *J Bras Nefrol.* 2012;34:272-7.
6. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2018. São Paulo: SBN; 2018 [citado 31 Jul 2019]. Disponível em www.sbn.org.br

7. National Institutes of Health. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013 [citado 31 Jul 2019]. Disponível em: https://www.usrds.org/2013/pdf/v1_00_intro_13.pdf
8. Morgenstern H, Robinson B, Saran R. United States renal data system. USRDS 2016 Annual Data Report. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2016 [citado 31 Jul 2019]. Chapter 1: Incidence, prevalence, patient characteristics, and treatment modalities. *Volume 2: End-stage renal disease in the United States. Disponível em:* https://www.usrds.org/2016/download/v2_c01_IncPrev_16.pdf
9. Pecoits-Filho RI, Abensur H, Cueto-Manzano AM, Dominguez J, Divino JC Filho, Fernandez-Cean J, et al. Overview of peritoneal dialysis in Latin America. *Perit Dial Int.* 2007;27:316-21.
10. Abrahão SS, Ricas J, Andrade DF, Pompeu FC, Chamahum L, Araújo TM. Study about the practice of peritoneal dialysis. *J Bras Nefrol.* 2010;32:45-50.
11. Lobo JVD, Villar KR, Andrade MP, Bastos KA. Preditores de peritonite em pacientes em um programa de diálise peritoneal. *J Bras Nefrol.* 2010;32:156-64.
12. Chaudhary K, Sangha H, Khanna R. Peritoneal dialysis first: rationale. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:447-56.
13. Abrahão SS, Ricas J, Andrade DF, Pompeu FC, Chamahum L, Araújo TM, et al. Risk factors for peritonitis and hospitalizations. *J Bras Nefrol.* 2010;32:100-6.
14. Barretti P, Bastos KA, Dominguez J, Caramori JCT. Peritonitis in Latin America. *Perit Dial Int.* 2007;27:332-9.
15. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. International Society for Peritoneal Dialysis. ISPD Peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int.* 2016;36:481-508.
16. Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Peritoneal dialysis-associated peritonitis rates and outcomes in a national cohort are not

- improving in the post-millennium (2000-2007). *Perit Dial Int.* 2011;31:639–50.
17. Hsieh YP, Chang CC, Wen YK, Chiu PF, Yang Y. Predictors of peritonitis and the impact of peritonitis on clinical outcomes of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients in Taiwan—10 years' experience in a single center. *Perit Dial Int.* 2014;34:85–94.
 18. Hsieh YP, Chang CC, Wang SC, Wen YK, Chiu PF, Yang Y. Predictors for and impact of high peritonitis rate in Taiwanese continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2015;47:183–9.
 19. Begg EJ, Barclay ML. Aminoglycosides—50 years on. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39:597–603.
 20. van der Hulst RJ, Boeschoten EW, Nielsen FW, Struijk DG, Dreschler WD, Tange RA. Ototoxicity monitoring with ultra-high frequency audiometry in peritoneal dialysis patients treated with vancomycin or gentamicin. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1991;53:19-22.
 21. Gendeh BS, Said H, Gibb AG, Aziz NS, Kong N, Zahir ZM. Gentamicin ototoxicity in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Laryngol Otol.* 1993;107:681-5.
 22. Nikolaidis P, Vas S, Lawson V, Kennedy-Vosu L, Bernard A, Abraham G, et al. Is intraperitoneal tobramycin ototoxic in CAPD patients? *Perit Dial Int.* 1991;11:156-61.
 23. Shemin D, Maaz D, St Pierre D, Kahn SI, Chazan JA. Effect of aminoglycoside use on residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:14-20.
 24. Johnson DW. Do antibiotic levels need to be followed in treating peritoneal dialysis-associated peritonitis? *Semin Dial.* 2011;24:445-6.
 25. Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Boudville NC, Wiggins KJ, et al. Use of aminoglycosides for peritoneal dialysis-associated peritonitis does not affect residual renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:381-7.
 26. Tang W, Cho Y, Hawley CM, Badve SV, Johnson DW. The role of monitoring gentamicin levels in patients with gram-negative peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Perit Dial Int.* 2014;34:219-26.

27. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4069-79.
28. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients; a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacist, the Infectious Diseases Society of America and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:82-98.
29. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1243-55.
30. Jeffres MN. The whole price of vancomycin: toxicities, troughs, and time. *Drugs.* 2017;77:1143-54.
31. Pauls BM, Almiñana MA, Alós VGC. Vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with peritonitis. *Eur J Pharm Sci.* 2011;43:212-6.
32. Mulhern JG, Braden GL, O'Shea MH, Madden RL, Lipkowitz GS, Germain MJ. Trough serum vancomycin levels predict the relapse of gram-positive peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1995;25:611-5.
33. Blunden M, Zeitlin D, Ashman N, Fan SLS. Single UK centre experience on the treatment of PD peritonitis—antibiotic levels and outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1714-9.
34. Fish R, Nipah R, Jonse C, Finney H, Fan SLS. Intraperitoneal vancomycin concentrations during peritoneal dialysis-associated peritonitis: correlation with serum levels. *Perit Dial Int.* 2012;32:332-8.
35. Mancini, A.; Piraino, B. Review of antibiotic dosing with peritonitis in APD. *Perit Dial Int* 2019 vol. 39 no. 4 299-305
36. Magera BE, Arroyo JC, Rosansky SJ, Postic B. Vancomycin pharmacokinetics in patients with peritonitis on peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;23:710-4.
37. 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.

38. Bailie GR, Eisele G, Venezia RA, Yocum D, Hollister A. Prediction of serum vancomycin concentrations following intraperitoneal loading doses in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with peritonitis. *Clin Pharmacokinet.* 1992;22:298-307.
39. Neal D, Bailie GR. Clearance from dialysate and equilibration of intraperitoneal vancomycin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacokinet.* 1990;18:485-90.
40. Harford AM, Sica DA, Tartaglione T, Polk RE, Dalton HP, Poynor W. Vancomycin pharmacokinetics in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with peritonitis. *Nephron.* 1986;43:217-22.
41. Bunke CM, Aronoff GR, Brier ME, Sloan RS, Luft FC. Vancomycin kinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34:631-7.
42. Paton TW, Cornish WR, Manuel MA, Hardy BG. Drug therapy in patients undergoing peritonealdialysis. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10:404-25.
43. Morse GD, Farolino DF, Apicella MA, Walshe JJ. Comparative study of intraperitoneal and intravenous vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31:173-7.
44. Roberts DM, Sevastos J, Carland JE, Stocker SL, Lea-Henry TN. Clinical pharmacokinetics in kidney disease. Application to rational design of dosing regimens. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1254-63.
45. de Moraes TP, Olandoski M, Caramori JC, Martin LC, Fernandes N, Divino-Filho JC, et al. Novel predictors of peritonitis-related outcomes in the BRAZPD cohort. *Perit Dial Int.* 2012;34:179-87.
46. Salzer WL. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:173-86.
47. Barretti P, Moraes TM, Camargo CH, Caramori JC, Mondelli AL, Montelli AC, et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis due to *Staphylococcus aureus*: A single-center experience over 15 years. *PLoS ONE.* 2012;7:e31780
48. Jain AK, Blake PG. Non-pseudomonas gram-negative peritonitis. *Kidney Int.* 2006;69:1107-9.

49. Krishnan M, Thodis E, Ikonomopoulos D, Vidgen E, Chu M, Bargman JM, et al. Predictors of outcome following bacterial peritonitis in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2002;22:573-81.
50. Blake PG. Peritonitis and catheter guidelines—a 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010;30:391-2.

RESOLUÇÃO 466/2012
(Participante maior de 18 anos)

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “***O papel da monitorização dos níveis de vancomicina e amicacina no plasma e no dialisato em pacientes com peritonite associada à diálise peritoneal***”, que será desenvolvido por mim, Dra Pâmela Falbo dos Reis, médica residente em Nefrologia, com orientação da médica Prof Dra Daniela Ponce da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Estou estudando pacientes que apresentam peritonites bacterianas relacionadas a diálise peritoneal, em uso de vancomicina e amicacina, que são antibióticos utilizados para tratar essas infecções, bem como seus níveis sanguíneos e intraperitoneais, dosagens e dias de tratamento. Para agir de modo eficaz e seguro, esses medicamentos precisam estar em dose adequada no sangue e no dialisato, evitando, dessa maneira, o insucesso do tratamento.

Dessa forma, solicito o seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas como idade, peso, presença de outras doenças como hipertensão arterial, diabetes melito entre outras, avaliação de função renal, hemograma e outros exames laboratoriais, data do início e tempo de uso da vancomicina e amicacina. Serão colhidas amostras de sangue no terceiro e quinto dia de tratamento, bem como amostras do dialisato, o que não implicará em qualquer risco para o seu tratamento.

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

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

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Nome: Pâmela Falbo dos Reis

Endereço: Rua Hortência, nº 46, CEP 18603-503, Jardim Bom Pastor, Botucatu – SP

Telefone: (14) 98151 - 2281

E-mail: pamela_falbo@hotmail.com

Nome: Profª Dra Daniela Ponce

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

Telefone: (14) 99762-4351

E-mail: dponce@fmb.unesp.br

Participante da Pesquisa(ou responsável)