

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 21/02/2021.



**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”**

<b>Resumo.....</b>	<b>15</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>16</b>
<b>1. Introdução.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Metodologia.....</b>	<b>23</b>
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
<b>4. Resultados.....</b>	<b>29</b>
<b>5. Discussão.....</b>	<b>42</b>
<b>6. Conclusão.....</b>	<b>48</b>
<b>7. Referências.....</b>	<b>48</b>
<b>8. Anexos.....</b>	<b>54</b>

*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<sup>1,2</sup>.

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 crônico<sup>3</sup>, enquanto em 2011 eram 91.314<sup>4,5</sup> e atualmente 133.464 pacientes<sup>6</sup>. Em 2005, a estimativa de pacientes incidentes em diálise foi de 119 indivíduos por milhão da população, totalizando 21.180 pacientes em números absolutos<sup>3</sup>. 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 incidentes<sup>3-6</sup>.

Nos Estados Unidos, no ano de 1983 existiam 86.354 pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) e em 2011 já se contabilizavam 613.050<sup>7</sup>. 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 2000<sup>8</sup>.

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 pacientes<sup>9-11</sup> e a hemodiálise (HD), sendo esta a modalidade mais utilizada mundialmente<sup>12</sup>. No Brasil, 92,3% dos pacientes estão em HD e 7,7% em DP<sup>6</sup>, o que não difere de outros países, como nos Estados Unidos, cuja prevalência de pacientes em DP é de 10,1%<sup>8</sup>.

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 peritoneal<sup>12</sup>.

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<sup>13,14</sup>. 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 positiva<sup>15</sup>.

Menos de 5% das peritonites resultam em óbito, no entanto é contribuinte direto em aproximadamente 16% das causas de morte dos pacientes<sup>15</sup>. Além disso, a peritonite severa ou prolongada pode levar a alterações estruturais e funcionais da membrana peritoneal, eventualmente levando a falência da membrana<sup>16-18</sup>.

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-negativos<sup>15</sup>. 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 toxicidade<sup>19-22</sup>.

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<sup>23,24</sup>. Os *guidelines* da ISPD recomendam monitorar os níveis séricos dos aminoglicosídeos quando há suspeita de toxicidade, embora a evidência do benefício da monitorização seja fraca<sup>15</sup>.

Shemin e cols.<sup>23</sup>, 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 cols<sup>19</sup>, 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<sup>20,24</sup>.

Em 2012, Badve e cols.<sup>25</sup>, 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 m<sup>2</sup> por mês) e os não tratados ( $-0,22 [-1,11$  a  $0,01]$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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.<sup>26</sup> 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 prévio<sup>18</sup>. 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 vancomicina<sup>15</sup>, 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 droga<sup>27-29</sup>. 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 renal<sup>30</sup>.

Os estudos que analisam a farmacocinética da vancomicina no tratamento de peritonite são raros e a população estudada é pequena<sup>31,35</sup>.

Existem evidências que a dose IP atinge concentração sérica adequada<sup>32</sup>, no entanto há poucos estudos que avaliaram concentração intraperitoneal e a concentração inibitória mínima<sup>31,32</sup> e não há estudos que analisaram associação entre concentração sérica e impacto na FRR da vancomicina administrada IP.

Blunden e cols<sup>33</sup>., 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 ( $2.13 \pm 0.34$  vs  $1.95 \pm 0.11$  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.<sup>34</sup> 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<sup>33,34</sup>. 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.<sup>36-38</sup>

Estudos conduzidos na população em DPA são escassos e reservados a administração parenteral da vancomicina em pacientes sem peritonites<sup>39,40</sup>.

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 idade<sup>41</sup>.

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.

—



## 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](http://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](http://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](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](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, Ikonopoulou 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.