



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

Karina Zanchetta Cardoso Eid

“Impacto do nível sérico da vancomicina no prognóstico de pacientes sépticos admitidos em unidade de terapia intensiva”

Dissertação apresentada ao
programa de pós-graduação em Medicina
da Faculdade de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Mestre Profissional

Orientador(a): Prof(a). Dr(a) Daniela Ponce.

Botucatu

2018

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

Eid, Karina Zanchetta Cardoso.

Impacto do nível sérico da vancomicina no prognóstico de pacientes sépticos admitidos em unidade de terapia intensiva / Karina Zanchetta Cardoso Eid. - Botucatu, 2018

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

Orientador: Daniela Ponce

Capes: Impacto

1. Unidades de terapia intensiva. 2. Lesão renal aguda. 3. Septicemia. 4. Vancomicina.

Palavras-chave: Lesão Renal Aguda; Nefrotoxicidade; Sepses; Vancomicina.

Dedico este trabalho à Giovanna, minha companheira e futura esposa pela dedicação e amor com que me incentiva e acompanha todos os dias.

Agradecimentos

À professora Daniela Ponce, minha orientadora e grande responsável pelo meu desenvolvimento como pesquisadora,

À Clínica Médica de Botucatu por todos os ensinamentos e pelo meu crescimento como residente nesses dois anos,

Aos colegas residentes de Clínica Médica do HC FMB pelo companheirismo e aprendizado,

À nefrologia HC FMB por me trazer o encantamento pela profissão que escolhi,

A Welder Zamoner, por toda a ajuda e incentivo ao longo do trabalho

À Isabella Pierri, Lais Maria Bellavier e Adriano dos Santos pela participação na coleta de dados e na equipe de pesquisa

A Giovanna Toledo, minha companheira, pelo incentivo diário, pela revisão ortográfica de todo o trabalho, pela compreensão dos momentos de ausência,

Ao meu pai João Carlos Cardoso Eid, que estaria feliz pela minha conquista,

Aos meus avós, Salomão e Ceci que sempre foram a minha base e me ajudaram a chegar até aqui,

Aos meus tios Maria Júlia e Carlos Eduardo pelo carinho,

Às minhas irmãs de coração Ariane, Cintia e Gabriele pelo companheirismo e por me darem uma família mais que especial,

“Que nada nos defina, que nada nos sujeite. Que a liberdade seja nossa própria substância”

Simone de Beauvoir

SUMÁRIO

RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2.JUSTIFICATIVAS.....	14
3. OBJETIVOS.....	15
4.PACIENTES E MÉTODOS.....	15
4.1 Pacientes.....	15
4.2 Métodos.....	16
4.2.1. Coleta de dados e elaboração de protocolo de estudo.....	16
4.2.2. Definições.....	17
4.2.3 Cálculos.....	18
4.2.4 Análise Estatística.....	20
5. RESULTADOS.....	21
5.1 Características da população estudada.....	21
5.2 Características em relação à prescrição e níveis séricos de vancomicina.....	25
5.3 Análise em relação aos desfechos principais: LRA e óbito.....	26
5.3.1 Lesão Renal Aguda.....	26
5.3.2 Óbito.....	31
5.4 Análise da curva ROC.....	35
5.5 Análise das Curvas de Sobrevida.....	37
6. DISCUSSÃO.....	38
7.CONCLUSÕES.....	44
8. APÊNDICES.....	46
9. REFERÊNCIAS.....	56

RESUMO: A vancomicina é um antibiótico chave no tratamento de infecções graves por germes gram positivos multirresistentes e deve ser administrada com segurança, buscando minimizar o risco de nefrotoxicidade e garantir a sua eficácia. Entretanto, são escassos os estudos que avaliaram a monitorização de seu nível plasmático e sua associação com desfechos clínicos, como desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA) e óbito. **OBJETIVO:** Ao avaliar pacientes com sepse em uso de vancomicina admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI), os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência de vancocinemia em níveis adequados, subterapêuticos e tóxicos e o impacto da adequação dos níveis séricos de vancomicina sobre a LRA e mortalidade precoce. **METODOLOGIA:** Estudo prospectivo observacional do tipo coorte de pacientes em uso de vancomicina admitidos em duas UTIs do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu de 01 de agosto de 2016 a 31 de julho de 2017 de modo diário e ininterrupto. **RESULTADOS:** Foram avaliados 189 pacientes, dos quais foram incluídos 63. Os principais motivos de admissão na UTI foram afecções pulmonares (52,4%) e pós-operatório (15,9%). LRA foi diagnosticada em 44,4% dos pacientes, sendo que a maioria foi classificada como LRA KDIGO III (46,4%). Os pacientes que desenvolveram LRA apresentaram, comparativamente àqueles sem LRA, maiores valores de creatinina basal, maior uso de diurético e de droga vasoativa e maior porcentagem de nível sérico tóxico. A regressão logística mostrou que o maior nível de vancocinemia entre os 2º e 4º dias foi preditor de LRA, antecedendo seu diagnóstico em pelo menos 48 horas (OR= 1,139, IC: 1,027-1,264, p = 0,01). A taxa de óbito foi de 46% e as variáveis idades, número de ajustes, níveis subterapêuticos e maiores níveis de vancocinemia entre os 2º e 4º dias de tratamento foram identificados como fatores de risco para óbito. **CONCLUSÃO:** Tanto os níveis subterapêuticos como os tóxicos de vancocinemia estão associados com os desfechos desfavoráveis LRA e óbito.

Palavras chave: nefrotoxicidade, vancomicina, lesão renal aguda

ABSTRACT: Vancomycin is a key antibiotic in the treatment of severe infections caused by multiresistant gram-positive germs and should be administered safely in order to minimize the risk for nephrotoxicity and ensure its efficacy. However, there are few studies evaluating the monitoring of its plasma level and its association with clinical outcomes, such as the development of acute kidney injury (AKI) and death. **OBJECTIVE:** The aim of this study was to evaluate the prevalence of vancocinemia at appropriate levels, subtherapeutic and toxic levels, and the impact of the adequacy of vancomycin levels on the AKI and early mortality. **METHODS:** Prospective observational cohort study of vancomycin patients admitted to two intensive care units of the Clinical Hospital of Botucatu Medical School from August 1, 2016 to July 31, 2017 in a daily and uninterrupted manner. **RESULTS:** A total of 189 patients were evaluated and 63 were included. The main reasons for admission to the ICU were pulmonary (52.4%) and postoperative (15.9%) conditions. AKI was diagnosed in 44.4% of the patients, most of them were classified as AKI KDIGO III (46.4%). Patients who developed AKI showed higher values of baseline creatinine, greater use of diuretics and vasoactive drugs, and a higher percentage of toxic serum levels compared to those without AKI. Logistic regression showed that the highest level of vancocinemia between the 2nd and 4th days was predictor of AKI, preceding its diagnosis in at least 48 hours (OR= 1,139, IC: 1,027-1,264, p = 0,01). The death rate was 46% and the variables age, number of adjustments, subtherapeutic levels and higher levels of vancocinemia between the 2nd and 4th days of treatment were identified as risk factors for death. **CONCLUSION:** Both subtherapeutic and toxic levels of vancocinemia are associated with the unfavorable outcomes AKI and death.

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

1. INTRODUÇÃO

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

A sepse, definida como síndrome de anormalidades fisiológicas, patológicas e bioquímicas induzida por infecção, é uma das maiores preocupações de saúde pública, responsável por gasto e mortalidade elevados⁽¹⁾.

Nos últimos anos, os conceitos de sepse, sepse grave e choque séptico têm sido revistos e atualizados, visando diagnóstico mais preciso e tratamento adequado dessa condição. Na última atualização, de 2016, uma força tarefa de especialistas, endossados pela sociedade Europeia de Medicina Intensiva, definiu sepse com sendo uma disfunção orgânica que ameaça a vida, causada por resposta exacerbada a infecção, validando novos scores para avaliação de gravidade⁽²⁾, como o quick SOFA, um score clínico, e o SOFA, um score clínico-laboratorial.

Desta forma, a sepse pode cursar com falência de vários órgãos, entre eles, os rins, sendo fator de risco bem conhecido para o desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA)^(3,4), que é uma síndrome complexa caracterizada por deterioração da função renal que ocorre num período de horas a dias, resultando em diminuição ou cessação temporária da capacidade renal de promover a excreção de produtos nitrogenados e a homeostase hidroeletrólítica do organismo. A combinação de LRA e sepse está associada a 70% de mortalidade, superior a outras etiologias de LRA (em torno de 45%)^(3,4).

Como sepse e choque séptico são as mais importantes causas de LRA em pacientes críticos (mais de 50% dos casos), a adoção de medidas que cursem com diminuição de mortalidade e diminuição de custos ligados a tratamento e internação permanece um grande desafio⁽³⁾.

Estratégias protocoladas como aquela comumente conhecida como terapia “early-goal” (administração precoce de antimicrobianos, fluidos,

drogas vasoativas e hemotransfusão), objetivando parâmetros fisiológicos específicos, devem ser estimuladas⁽⁴⁾.

Entre essas medidas, uma de grande impacto é a administração adequada e precoce de antimicrobiano. Sua escolha deve considerar vários aspectos, entre eles a história do paciente, o uso recente de antibióticos e a origem dos patógenos (comunitários ou hospitalares), visto que se inadequada pode levar a aumento significativo da taxa de mortalidade nesses pacientes.

Além da escolha correta do antimicrobiano, outra preocupação no paciente crítico é a dose adequada do mesmo, visto que nesses pacientes, diferente de indivíduos saudáveis, há várias alterações da farmacocinética das drogas, geralmente relacionadas à absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos ^(5,6).

Em pacientes hospitalizados que cursam com choque séptico, os patógenos mais comuns são os Gram positivos com destaque aos agentes *Staphylococcus aureus* e coagulase negativos, ambos resistentes à metilcilina, sendo a vancomicina o antimicrobiano de escolha.

Assim, a vancomicina é um antibiótico chave no tratamento de infecções graves, principalmente nos pacientes sépticos internados em UTIs.

Trata-se de um glicopeptídeo bactericida que foi introduzido na prática clínica em 1956, e seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese da parede celular de bactérias gram-positivas, tendo papel fundamental em infecções causadas por germes gram-positivos multirresistentes, principalmente *S.aureus* resistente à metilcilina (MRSA) ⁽⁷⁾.

Entretanto, nos últimos anos, isolados de *S. aureus* com resistência intermediária à vancomicina (VISA) ou mesmo resistentes a este antibiótico (VRSA) têm sido identificados. ^(8,9)

Em 2006, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) reduziu os limites de susceptibilidade e resistência para a concentração inibitória mínima (CIM) da vancomicina de ≤ 4 para ≤ 2 mg/L como "suscetível", de 8-16 para 4-8 mg/L para "intermediário", e de ≥ 32 para ≥ 16 mg/L como "resistente". Estudos têm sugerido que níveis séricos de vancomicina <10 mg/L podem prever a falha terapêutica e a seleção de VISA ou VRSA. ^(8,9)

A versatilidade da vancomicina talvez seja a principal razão de sua manutenção no arsenal terapêutico moderno. Contudo, poucos antimicrobianos suscitaram tanta controvérsia ao longo dos anos quanto esse. Os principais pontos polêmicos sobre a vancomicina dizem respeito a sua eficácia e segurança.⁽¹⁰⁾

Quanto à eficácia, a preocupação no paciente crítico é a alteração da sua farmacocinética, geralmente relacionada à distribuição, metabolismo e eliminação da droga^(11,12) o que pode levar a concentrações subterapêuticas, cursando com surgimento da resistência bacteriana pela ineficácia do tratamento, e conseqüentemente, levando à maior mortalidade⁽¹³⁾. Em relação à segurança, ênfase tem sido dada ao principal efeito colateral da medicação: a nefrotoxicidade, a qual pode agravar o quadro clínico e contribuir para o desfecho desfavorável.

Com base em estudos de experimentação animal e clínicos, em 2009, determinou-se que a atividade ótima se dá com o valor de área sob a curva dividido pela concentração inibitória mínima (AUC/MIC) igual ou maior a 400. Identificou-se que esse valor é atingido quando níveis séricos de vancomicina (vancocinemia) no “vale” (ou seja, no momento em que o medicamento se encontra em menor concentração) estão entre 15 e 20mg/L. Orientou-se a realização da monitorização quando a vancocinemia atinge o estado de equilíbrio (*stead ystate*), ou seja, após um mínimo de três doses (infundidas por via endovenosa de 12 em 12 horas). Para garantir o estado de “vale”, a coleta deve ser realizada imediatamente antes da administração de qualquer dose a partir da terceira. Em caso de vancocinemia inferior aos valores desejados, orientou-se aumentar a dose infundida. Já quando a dosagem se revela elevada, principalmente acima de 30 mg/L, o ajuste se dá em sentido contrário⁽¹⁴⁾.

Doses elevadas de vancomicina, associadas a condição de inflamação sistêmica e insultos isquêmicos no paciente séptico, aumentam o risco de nefrotoxicidade e causam conseqüente piora do prognóstico desses pacientes⁽¹⁵⁾.

A vancomicina tem praticamente eliminação renal exclusiva, entretanto o mecanismo pelo qual a nefrotoxicidade ocorre ainda não está bem esclarecido. Estudos em animais sugerem que o estresse oxidativo induzido

pela droga nas células do túbulo renal proximal pode levar a isquemia tubular e dano tubulointersticial agudo ^(16,17). Tanto o acúmulo de vancomicina nas células renais quanto a alteração da função mitocondrial nas células do túbulo proximal têm sido propostos como fatores principais da nefrotoxicidade ^(18,19).

A incidência de nefrotoxicidade por vancomicina varia muito entre os diferentes estudos, podendo atingir até 40%, e existem diferentes fatores que podem acelerar ou potencializar a ocorrência da nefrotoxicidade, os quais podem estar relacionados ao paciente e/ou à droga. ⁽²⁰⁾ Dentre os fatores associados ao paciente, destacam-se, principalmente, a idade avançada, a função renal diminuída, a desidratação, a redução da massa renal e a vigência de sepse, enquanto que entre os fatores de risco relacionados à droga encontram-se a administração concomitante com outros fármacos nefrotóxicos como aminoglicosídeos, diuréticos da alça, anfotericina B, vasopressores e meios de contraste intravenosos; a longa duração do tratamento e a dosagem sérica elevada ^(15,20).

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

Estudo prospectivo multicêntrico realizado por Bosso *et al* ⁽²¹⁾ ao avaliar 288 pacientes em uso de vancomicina no período de fevereiro de 2008 a junho de 2010, constatou associação entre incidência de nefrotoxicidade e concentrações de vancomicina, ocorrendo LRA em 29,6% dos pacientes com níveis séricos de vancomicina superiores a 15mg/L e em 8,9% do grupo de pacientes com níveis de vancomicina inferiores a 15mg/L.

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

Portanto, para que o uso da vancomicina seja seguro, recomenda-se que a monitorização de seu nível sérico deva ser realizada em pacientes com

alto risco de disfunção renal, criticamente doentes, naqueles que estejam recebendo doses altas da medicação ou em tratamento por mais de 5 dias. Apesar de 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. Se a concentração inibitória mínima do crescimento bacteriano for 1mg/L, a concentração mínima do vale deve ser de 15mg/L. Em situações mais graves tais como presença de bacteremia, endocardite, osteomielite, meningite e pneumonia nosocomial, 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^(22,23).

Desta forma, a vancomicina, um importantíssimo antibiótico prescrito para o tratamento de pacientes críticos, deve ser utilizada com segurança, buscando-se minimizar o risco de dano renal e garantir a dosagem terapêutica adequada, ou seja, sua eficácia. Assim, mais estudos são necessários para determinar o impacto do nível sérico da vancomicina no prognóstico de pacientes sépticos admitidos em UTIs.

2. JUSTIFICATIVAS

Considerando que a administração de dose adequada de vancomicina, consiste em medida de impacto para redução de mortalidade, uma vez que doses subterapêuticas cursam com surgimento de resistência bacteriana, enquanto superdosagens acarretam nefrotoxicidade e ambas as situações podem contribuir para desfecho desfavorável, justifica-se a realização deste estudo que ao acompanhar pacientes sépticos em uso de vancomicina internados nas UTIs do HC-FMB UNESP, pretende avaliar o impacto do nível sérico da vancomicina no prognóstico desses pacientes.

3. OBJETIVOS

Ao se avaliar pacientes admitidos em UTIs do HC-FMB com diagnóstico de sepse ou choque séptico e com posterior uso de vancomicina, este trabalho tem como objetivo avaliar a prevalência de vancomicina em níveis adequados, subterapêuticos e tóxicos; analisar o impacto da inadequação dos níveis séricos da vancomicina sobre a LRA e mortalidade precoce e também avaliar o papel da vancocinemia como preditor de LRA.

Além disso, pretendemos analisar a frequência com que o nível sérico da vancomicina é ajustado e o intervalo em que ocorre o monitoramento da função renal dos pacientes em uso de vancomicina.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Foi realizado um estudo prospectivo observacional do tipo coorte de pacientes adultos com diagnóstico de sepse e choque séptico, admitidos no setor de terapia intensiva do HC-FMB, em uso de vancomicina após admissão em UTI, durante o período de 01 de agosto 2016 a 31 de julho de 2017.

Foram acompanhadas as seguintes unidades: UTI Central e UTI do Pronto Socorro que possuem, respectivamente, 15 e 10 leitos, totalizando 25 leitos. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos, gestantes; portadores de DRC estadio 5 (classificado de acordo com a depuração de creatinina sérica estimada ou medida < 15 ml/min), transplantados renais, pacientes já admitidos na UTI com quadro de LRA instalada de qualquer etiologia; em uso de vancomicina por menos de 48 horas e que desenvolvem LRA de outra etiologia (pré-renal, pós renal ou renal de causa glomerular e vascular).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição e se iniciou apenas após sua aprovação, sob o parecer nº1.852.621. Pacientes ou responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexos 01 e 02).

4.2. Métodos

4.2.1 Coleta de dados e elaboração de protocolo de estudo:

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

As informações clínicas e laboratoriais dos pacientes foram obtidas junto ao registro de atendimento durante a internação, sendo avaliadas as seguintes informações:

- Identificação dos pacientes: nome, sexo, idade, peso, comorbidades, creatinina basal, causa de admissão na UTI
- Evolução diária na UTI: sinais vitais, diurese, uso de ventilação mecânica, uso de droga vasoativa, realização de exames contrastados, data de início da vancomicina, tempo de uso da vancomicina, vancinemia, dose de ataque e manutenção da vancomicina, uso de diuréticos, uso de outras drogas nefrotóxicas
- Avaliação laboratorial e da função renal: creatinina sérica, débito urinário, presença de LRA e estadiamento, ATN-ISS, balanço hídrico, seguimento nefrológico, dosagem de sódio, potássio e ureia, hemograma, PCR e gasometria

4.2.2 Definições:

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

1-Lesão Renal Aguda (LRA): definida segundo os critérios do KDIGO, ou seja, qualquer elevação da creatinina sérica maior ou igual a 0,3mg/dl em 48 horas ou maior que 50% em 7 dias.

2- Classificação da LRA:

- **Estadio I:** Aumento da Cr sérica em até 200% do valor basal ou $DU < 0,5 \text{ ml/kg/h}$ por 6 a 12 h
- **Estadio II:** Aumento da Cr sérica de 200 a 300% ou $DU < 0,5 \text{ ml/kg/h}$ por 12 a 24h
- **Estadio III:** Aumento da Cr sérica maior que 300% ou aumento de 0,5mg/dl se Cr basal $>$ que 4,0 ou $DU < 0,5 \text{ ml/kg/h}$ por mais de 24h ou anúria por 12h ($< 0,3 \text{ ml/kg/hora}$)

3-Recuperação da função renal: avaliada pela relação da TFG da alta da UTI com a TFG de referência (FG alta/FG referência) e classificada como completa se $> 0,9$; parcial se $< 0,9$ e $> 0,5$ e ausente se $< 0,5$ ⁽¹⁵⁾.

4- LRA renal: queda da função renal após desenvolvimento de patologia intrínseca do parênquima renal, definida como NTA isquêmica, tóxica ou associada à sepse⁽²⁵⁾.

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

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

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

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

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

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

4.2.3 Cálculos:

1- ATN-ISS: Escore de gravidade específico para pacientes com LRA, onde são dados pesos diferentes para as seguintes variáveis: idade, sexo, nefrotoxicidade, oligúria, hipotensão, coma, consciência e necessidade ventilação mecânica. Quanto maior o valor obtido, maior será o risco de morte do paciente em questão. Este valor é obtido através da seguinte equação:

$$\text{ATN-ISS} = (0,032 \times \text{idade}) - (0,086 \times \text{sexo}) - (0,109 \times \text{nefrotoxicidade}) + (0,109 \times \text{oligúria}) + (0,116 \times \text{hipotensão}) + (0,122 \times \text{icterícia}) + (0,150 \times \text{coma}) - (0,154 \times \text{consciência}) + (0,182 \times \text{respiração assistida}) + 021.$$

Onde:

- Idade: contada em décadas (ex: paciente de 74 anos tem 8 décadas de vida);
- Sexo: contabilizado um ponto para masculino e nenhum ponto para feminino;

- Nefrotoxicidade: contabilizado um ponto para presença de nefrotoxicidade como causa primária da NTA e nenhum ponto para NTA isquêmica ou mista;
- Oligúria: contabilizado um ponto para pacientes com débito urinário menor que 400ml em 24 horas e nenhum ponto para ausência desta característica;
- Hipotensão: contabilizado um ponto para paciente com pressão sistólica menor que 100mmHg por mais de 10 horas, independentemente do uso de drogas vasoativas, e nenhum ponto para pacientes sem estas características;
- Icterícia: contabilizado um ponto para bilirrubina total maior que 2,0 mg/dl e nenhum ponto para bilirrubina total normal;
- Coma: contabilizado um ponto para paciente orientado e responsivo a estímulos verbais e nenhum ponto para paciente não responsivo ou sob sedação;
- Respiração assistida: contabilizado um ponto para pacientes em ventilação mecânica e nenhum ponto para paciente em ventilação espontânea;

2- Taxa de Filtração Glomerular estimada pela equação CKD-EPI:

A fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) é a recomendada pela Força Tarefa em Doenças Renais Crônicas IFCC-WAS PaLM (formada pela Associação de Química Clínica Internacional e Sociedades Mundiais de Patologia/Medicina Laboratorial, respectivamente) e pela KDIGO. A fórmula CKD-EPI produz valores mais exatos e precisos que as fórmulas MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) e Cockcroft-Gault. A fórmula CKD-EPI apresenta 8 variações de acordo com a etnia, sexo (gênero) e creatinina sérica dosada maior ou menor que 0,7mg/dL (para mulheres) ou 0,9mg/dL (para homens). Pode também ser representada em uma única fórmula:

$$eTFG = 141 \times \min(Cre/k, 1)^{\alpha} \times \max(Cre/k, 1)^{-1.209} \times 0,993^{Idade} \times 1,018$$

[se mulher] x 1,159 [se negro]

Onde: Cre: é creatinina sérica, κ : é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, α : é 0,329 para mulheres e 0,411 para homens, min: indica o mínimo de Cre/ κ ou 1; max: indica o máximo de Cre / κ ou 1.

Obs: na medida do possível, serão usados aplicativos de *smart-phones* para o cálculo desta equação

4.2.4 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 de programa sigma stat 3.5. Objetivando uma caracterização da amostra, 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 uma análise descritiva de todos os pacientes acompanhados no período, sendo então calculadas medidas de tendência central e dispersão para as variáveis contínuas e de frequência para as variáveis categóricas. Foram então estabelecidas como variáveis de desfecho o desenvolvimento ou não de LRA e evolução ou não para óbito, sendo utilizado o *Teste do Qui-Quadrado* para a comparação de variáveis categóricas e o *Teste t* para as variáveis contínuas e paramétricas. Para as não paramétricas, utilizou-se o teste de Mann Whitney.

Foram definidas como variáveis de desfecho a LRA e o óbito. As variáveis preditoras dos desfechos foram analisadas por modelos de regressão logística, com cálculos de *Odds Ratio* (OR), sendo incluídas no modelo todas as variáveis que mostraram associação com o desfecho na análise univariada com $p \leq 0,10$.

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

Por fim, foram construídas as curvas de tempo livre para LRA e óbito de acordo com níveis de vancomicina estabelecidos pelos valores de *cutoff* obtidos através da curva ROC e comparados utilizando-se *logrank*.

5. RESULTADOS:

5.1 Características da população analisada:

No período de agosto de 2016 a julho de 2017 foram avaliados 189 pacientes admitidos em UTI com o diagnóstico de sepse pelos critérios do SOFA. Após avaliados os critérios de exclusão, 63 pacientes foram incluídos (33,3%) (Figura 1).

Dos pacientes avaliados, a maioria foi do sexo masculino (66,7%) com média de idade de $54,67 \pm 18,7$ anos, creatinina basal em torno de $0,6 \pm 0,38$ e IMC em torno de $26,1 \pm 6,8$. Dos 63 pacientes incluídos, 46% evoluíram a óbito. As principais comorbidades apresentadas foram HAS, DM e DCV.

Os principais motivos de admissão na UTI foram: afecções pulmonares (52,4%) e pós-operatório (15,9%). As infecções pulmonares e cutâneas responderam pela maioria dos diagnósticos infecciosos dos pacientes sépticos.

Da população analisada, observou-se que 55,6% fizeram uso de DVA durante a internação, 57,1% tiveram o diagnóstico de choque séptico e a maioria estava em ventilação mecânica (81%). A tabela 1 mostra as principais características da população avaliada.

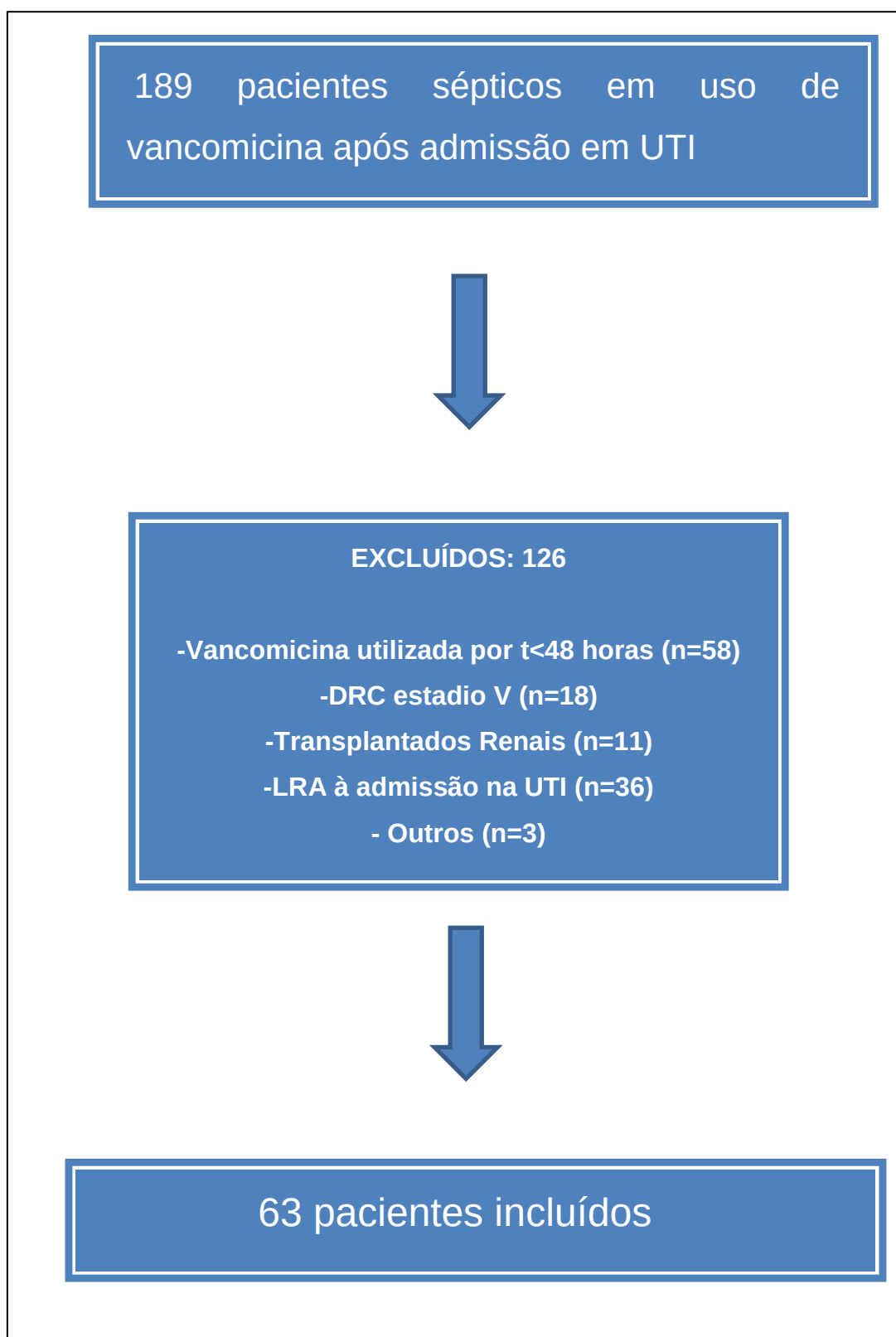


Figura 1: Pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva avaliados e incluídos no estudo

TABELA 1- Características clínicas e demográficas dos pacientes sépticos em uso de vancomicina após admissão em unidade de terapia intensiva

Variáveis	N=63
Idade (anos)	54,67±18,7
Peso (kg)	72,59±18,62
Sexo masculino (%)	42(66,7)
Sexo Feminino (%)	21(33,3)
IMC	26,1±6,8
HAS (%)	32 (50,8)
Diabetes Mellitus (%)	18(28,6)
DAOP (%)	3(4,8)
DRC (%)	3(4,8)
DCV (%)	7(11,1)
Cr basal(mg/dl)	0,67±0,387
TFG (CKD-EPI)	108,9±28,96
Droga vasoativa (%)	35 (55,6)
Noradrenalina (mcg/kg/min)	0,25±0,202
Ventilação Mecânica (%)	51(81)
Tempo de uso da vancomicina (dias)	11,4 3±7,33
Dose de ataque da vancomicina (mg/kg)	24,82±5
Dose de manutenção (1ª dose mg/kg)	15,38±3,5
Dose de manutenção (mg/kg)	15,38±3,5
Quantidade de ajustes	1,84±1,86
Número de dosagens da vancomicina	3,87±3,39

Maior nível da vancomicina	22±12,16
PAM mínima	105,9±11,93
Débito urinário (ml/kg/hora)	1,139±0,5330
PCR (mg/dl)	16,45±9,85
Tempo de internação hospitalar (dias)	36,11±21,14
Etiologia da admissão à UTI (%)	
Afecções pulmonares	33(52,4)
Pós-operatório	10(15,9)
Infecção	11(17,5)
Foco da infecção (%)	
Pulmonar	32(50,8)
Cutâneo	11(17,5)
Abdominal	4(6,3)
Indeterminado	7(11,1)
Óbito (%)	29(46)

IMC: índice de massa corpórea; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DRC: doença renal crônica; DCV: doença cardiovascular, TFG: taxa de filtração glomerular; PAM: pressão arterial média; ATN-ISS: escore de gravidade para pacientes com lesão renal aguda; PCR: proteína C reativa; LRA: lesão renal aguda, SNC: sistema nervoso central

Dos 63 pacientes estudados, 28 (44,4%) desenvolveram LRA, sendo que a maioria, 46,4%, foi classificada como LRA KDIGO III, conforme mostrado na tabela 2. A mediana para o desenvolvimento da LRA foi 6 dias após o uso de vancocinemia. Dos pacientes avaliados, apenas 17,5% tiveram seguimento com a nefrologia.

Tabela 2. Características do desenvolvimento e frequência de Lesão Renal Aguda nos pacientes sépticos em Unidade de Terapia Intensiva em uso de Vancomicina.

Variáveis	N=28
LRA (%)	28 (44,4)
Classificação LRA (%)	
KDIGO I	5 (17,9)
KDIGO II	10 (35,7)
KDIGO III	13 (46,4)
Dias de uso de vancomicina	6 (2-8)
ATN-ISS	0,34 (0,16-0,46)

LRA: lesão renal aguda; KDIGO: classificação da lesão renal aguda; ATN-ISS: escore de gravidade para pacientes com lesão renal aguda.

5.2. Características em relação à prescrição e níveis séricos de vancomicina:

Em relação ao uso da vancomicina, os dados apontam que a dose de ataque variou entre 14 e 36mg/kg, dado esse que diverge de um protocolo bem estabelecido, no qual a dose de ataque a ser realizada deve ser de 25mg/kg. A dose de manutenção variou de 8 a 27mg/kg.

Um total de 73% dos pacientes teve a dose de vancomicina ajustada pelo menos uma vez de acordo com os níveis de vancocinemia. Mais da metade dos pacientes (54%) apresentou níveis tóxicos de vancomicina, enquanto 61,9% apresentaram níveis subterapêuticos. A figura 2 mostra os níveis séricos de vancomicina durante o tempo de uso.

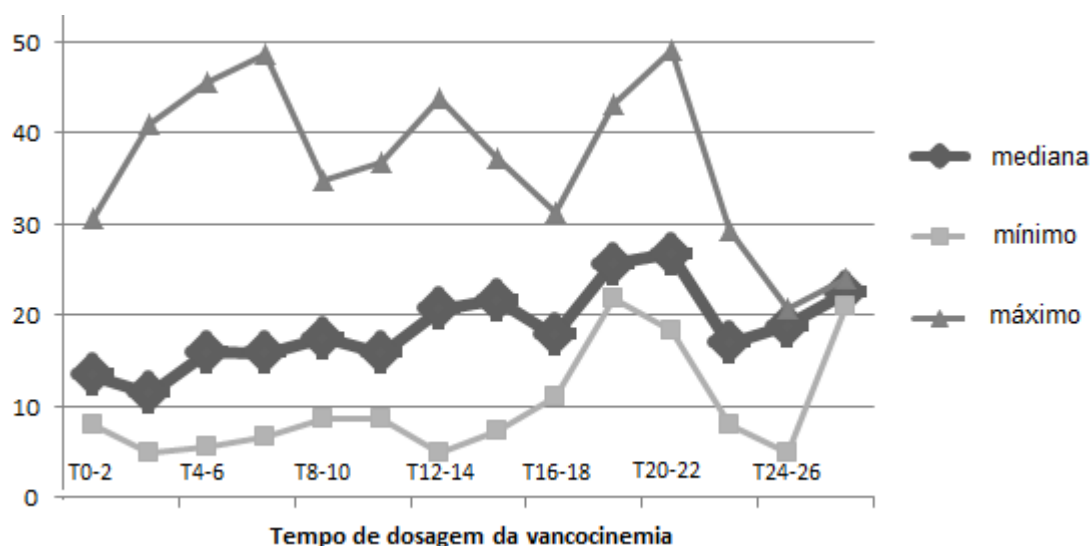


Figura 2- Mediana, mínimo e máximo das vancocinemias dosadas nos pacientes sépticos em unidade de terapia intensiva durante o tempo de uso.

5.3. Análise em relação aos desfechos principais: LRA e óbitos

5.3.1. Lesão Renal Aguda

Os pacientes que desenvolveram LRA apresentaram, comparativamente àqueles sem LRA, maiores valores de creatinina basal ($p=0,007$), maior uso de diurético ($p=0,04$) e de droga vasoativa ($p=0,04$), maior porcentagem de nível sérico tóxico ($p=0,009$), maiores valores séricos de vancocinemia ($p<0,001$), como mostra a tabela 3. Além disso, as análises apontaram que os pacientes que desenvolveram LRA apresentaram maior vancocinemia entre 48 horas e 96 horas ($p=0,002$), conforme mostram as figura 3 e 4.

Até o 2º dia de uso e após o 6º dia, as análises não revelaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com e sem LRA em relação aos níveis de vancocinemia, idade, tempo de uso de vancomicina, doses de ataque e manutenção, ventilação mecânica, PAM mínima, uso de contraste e mortalidade, conforme mostrado na tabela 3

TABELA 3- Características clínicas e laboratoriais dos pacientes sépticos, admitidos em UTI em uso de vancomicina, em relação ao desenvolvimento ou não de Lesão Renal Aguda

Variáveis	LRA(N=28)	Não LRA(N=35)	Valor p
idade	58,10±17,19	51,9±19,73	0,39
IMC	27,1±8,8	25,4±5,4	0,09
Cr basal(mg/dl)	0,7±0,55	0,6±0,425	0,007
TFG(CKD-EPI)	98,44±29,32	117,35±26,14	0,009
Tempo de uso vancomicina(dias)	10,00±7,50	9,00±6,00	0,247
Dose de ataque da vancomicina (mg/kg)	24,42±5,15	25,13±4,93	0,583
Dose de manutenção (1ª dose mg/kg)	15,27±13,36	15,76±14,66	0,208
Maior nível de Vancocinemia (mg/l)	30,53±20,19	17,36±12,55	<0,001
Nível tóxico(%)	22(78,57)	15(42,85)	0,009
T 0-2 dias	17,45±11,71	14,71±5,58	0,733
T 2-4 dias	22,11±9,13	9,13±6,038	0,002
T 4-6 dias	20,47±11,045	14,027±5,083	0,051
T 6-8 dias	18,42±11,99	15,20±9,57	0,241
Nível subterapêutico(%)	12(42,85)	30(85,71)	<0,001
Quantidade de ajustes	1,0(0,50-3,00)	2,0(0,00-3,00)	0,882
Óbito(%)	15(53,6)	14(40)	0,412

PAM mínima	78,74±8,73	80,82±9,36	0,371
VM(%)	25(89,28)	26(74,28)	0,237
DVA(%)	20(71,42)	15(42,85)	0,044
Diurético(%)	15(53,57)	9(25,71)	0,045
Contraste(%)	3(10,71)	4(11,42)	1,00
Débito urinário (ml/kg/hora)	1,08±0,53	1,18±0,53	0,503
PCR(média mg/dl)	16,26-25(11,26-25,8)	12,94-25(6,40-23,66)	0,126
Tempo de internação Hospitalar (dias)	33,5-25(20,50-51,50)	30,00-25(20,25-43,75)	0,709

Cr: creatinina, IMC (índice de massa corporal), TFG: taxa de filtração glomerular; PAM: pressão arterial média; VM: ventilação mecânica; DVA: droga vasoativa; PCR: proteína C reativa

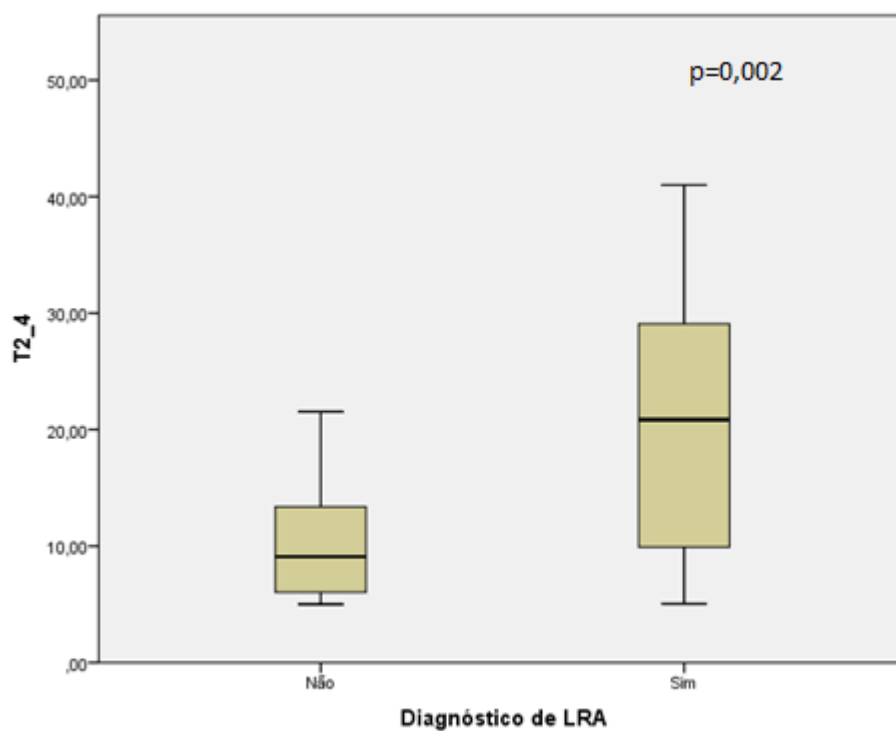


Figura 3- Box plot de vancocinemias no momento T2-4 (de 48 a 96horas) comparativas entre os grupos que apresentou e não apresentou lesão renal aguda (LRA).

A figura 4 mostra a comparação entre os grupos (LRA e Não LRA), quanto ao valor de vancomicina, que são significativamente maiores no grupo LRA, principalmente entre 2 e 4 dias.

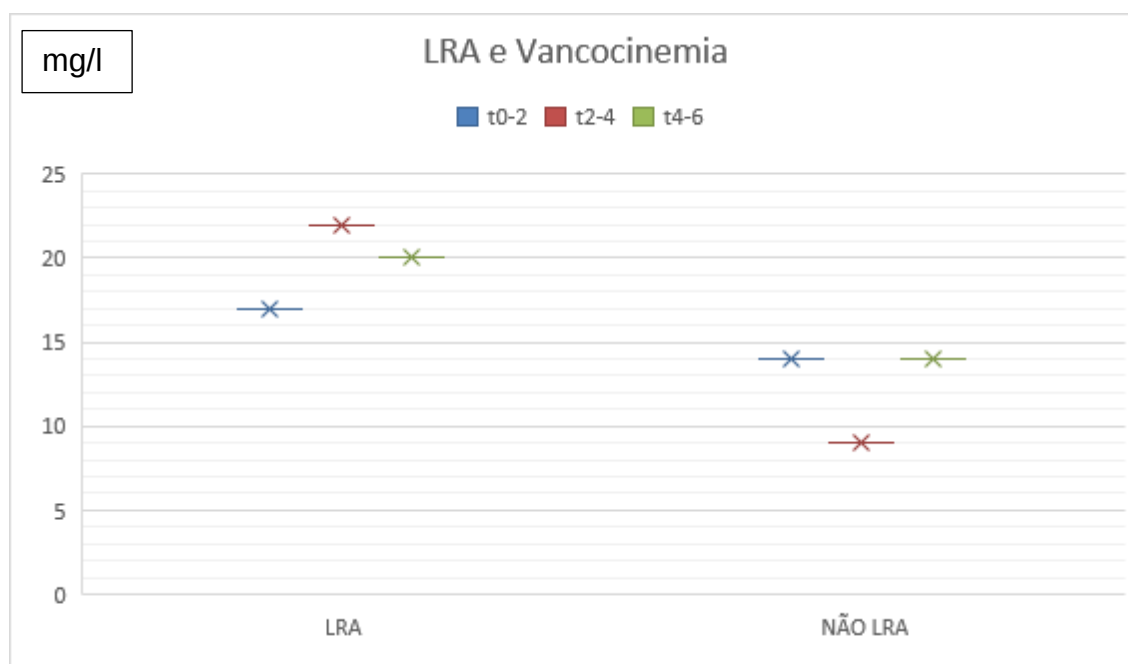


FIGURA 4- Valores de vancomicina de acordo com a presença ou não de LRA durante o tempo de uso (t 0-2 e t4 -6h, $p>0,05$; t2-4h $p=0,002$)

À regressão logística, a única variável identificada como fator associado ao desenvolvimento de LRA foi o maior nível de vancocinemia entre os 2º e 4º dias (OR= 1,139, IC: 1,027-1,264, $p = 0,01$) (tabela 4).

TABELA 04: Regressão Logística das variáveis associada à LRA em pacientes sépticos em uso de vancomicina após a admissão em unidades de terapia intensiva do HC-FMB.

Variáveis	OR	Intervalo de Confiança	Valor de p
Cr basal(mg/dl)	2,693	0,144-50,215	0,41
DVA	5,019	0,515-48,887	0,15
Vancocinemia 2-4dias	1,139	1,027-1,264	0,01
Diurético	1,136	0,981-1,316	0,88

Cr: creatinina; DVA: droga vasoativa

5.3.2. Óbito

Dos 63 pacientes críticos incluídos, 46,03% evoluíram para óbito. Comparativamente aos pacientes com desfecho não óbito, os pacientes que evoluíram para óbito apresentaram idade mais elevada ($p=0,02$), maior valor de creatinina basal ($p=0,02$), maior PCR ($p=0,002$), maior uso de diurético ($p=0,02$), menor TFG pelo CKD-EPI ($p=0,001$), menor número de ajustes posológicos da vancomicina ($p=0,002$), maior frequência de foco infeccioso em urina associada à corrente sanguínea ($p=0,04$) e maior vancocinemia dosada entre o 2º e o 4º dia ($p=0,002$, conforme mostra a figura 5)

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à idade, sexo, peso, diurese, pressão arterial média, comorbidades, ventilação mecânica, uso de droga vasoativa, contraste, uso de outras drogas nefrotóxicas, diagnóstico de internação, lesão renal aguda, dose de ataque da vancomicina, nível sérico tóxico e níveis de vancocinemia, conforme mostra a tabela 5. Observa-se que nível subterapêutico foi mais frequente na população que evoluiu a óbito, porém sem significância estatística ($p=0,07$)

TABELA 5- Características clínicas e demográficas dos pacientes sépticos, em uso de vancomicina após admissão em UTI em relação a evolução ou não para óbito

Variáveis	Não óbito (N=34)	Óbito (N= 29)	p
Idade(anos)	46,24±15,98	64,55±17,04	0,0001
Peso(kg)	75±20	69±15	0,174
IMC	27,9±7,8	26,4±6,6	0,19
Sexo masculino(%)	23 (67,6)	19 (65,5)	1,000
HAS(%)	15(46,90)	17(53,10)	0,371
DM(%)	9(50,00)	9(50,00)	0,905

DRC(%)	0 (0)	3 (10,3)	0,184
Cr basal(mg/dl)	0,57±0,18	0,79±0,51	0,027
TFG(CKD-EPI)	119,92±21,30	96,08±31,70	0,001
Noradrenalina (dose em mcg/kg/min)	0,26±0,22	0,24±0,186	0,803
Tempo de uso da vancomicina(dias)	13,15±8,05	9,41±5,90	0,043
Dose de ataque da vancomicina (mg/kg)	24,75±5,49	24,9±4,46	0,332
Dose de manutenção (1ºdose mg/kg)	15,78±3,95	14,91±2,99	0,335
Dose de manutenção média (média mg/kg)	18,12±4,17	14,81±2,59	0,900
Maior nível de vancocinemia	21,61±12,03	22,45±12,51	0,787
T 0-2 dias	14,24±6,50	17,91±11,025	0,65
T 2-4 dias	11,30±7,81	20,00±9,76	0,002
T 4-6 dias	14,08±8,05	20,00±9,07	0,075
Número de dosagens da vancomicina	4,88±3,74	2,69±2,49	0,009
Quantidade de ajustes	2,50±2,078	1,07±1,19	0,002
Nível Sérico Tóxico	18(52,9)	16(55,2)	1,00
Nível Subterapêutico	14(48,3)	25(73,5)	0,07
Lesão Renal Aguda(%)	13 (38,12)	15 (51,7)	0,34
KDIGO I (%)	2 (15)	3 (20)	0,99
KDIGO II (%)	4 (30)	6 (40)	0,76
KDIGO III (%)	7 (53)	6 (40)	0,72

PAM mínima	107,86±11,43	103,64±12	0,164
Dia em que desenvolveu LRA	2,74±5,35	3,41±3,74	0,569
ATN-ISS	0,149±0,23	0,256±0,29	0,111
Débito urinário(ml/kg/hora)	1,22±0,50	1,04±0,55	0,173
PCR(média mg/dl)	12,87±7,35	20,66±10,85	0,002
Tempo de internação hospitalar	41,09±17,6	30,28±23,6	0,042
Uso de diurético (%)	8 (23,5)	16 (55,2)	0,02
Exames contrastados (%)	3 (8,8)	4 (13,8)	0,823
Foco pulmonar	21 (61,76)	12 (41,37)	0,173
Foco cutâneo+ corrente sanguínea	0 (0)	4 (13,79)	0,04

IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melitus, DRC: doença renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular; LRA: lesão renal aguda; PAM: pressão arterial média; ATN-ISS: escore de gravidade para pacientes com lesão renal aguda; PCR: proteína C reativa

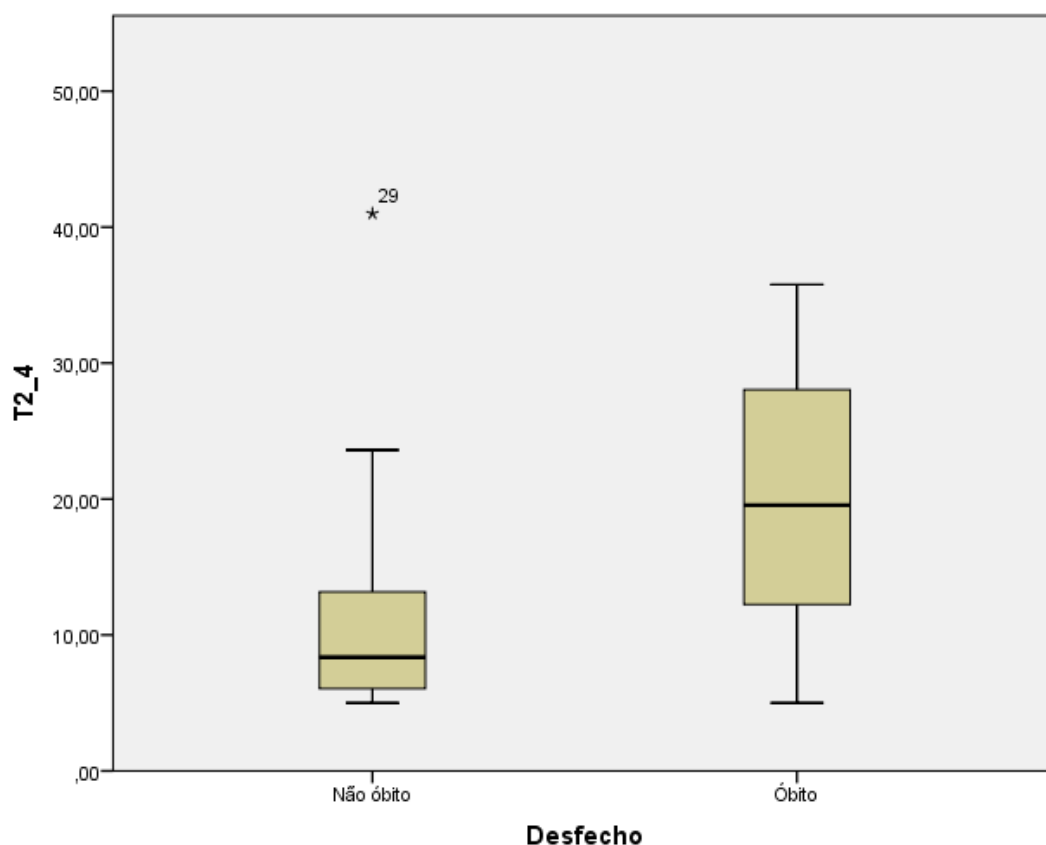


Figura 5 – Box plot de de vancocinemias no T2-4 (de 48 a 96horas) comparativas entre sobreviventes e não sobreviventes (p 0,002)

Ao se analisar os dois grupos por meio da regressão logística, observou-se que as variáveis idade (OR= 1,04, IC=1,003-1,096, p= 0,03), número de ajustes (OR=0,52, IC=0,3-0,91, p= 0,023), níveis subterapêuticos (OR=1,28, IC=1,09-3,16, p=0,04) e maiores níveis de vancocinemia entre T2 e T4 (OR=1,37, IC=1,08-1,72, p=0,03) foram identificadas como fatores de risco para o óbito, como mostra a tabela 6.

TABELA 6: Regressão Logística das variáveis associada ao óbito

Variáveis	OR	Intervalo de Confiança	Valor de p
Idade(anos)	1,04	1,003 -1,096	0,03
PCR (mg/dl)	1,04	0,95-1,14	0,34
Número de ajustes	0,52	0,30 – 0,91	0,02
Diurético	3,68	0,84 -16,07	0,08
Nível Subterapêutico	1,28	1,09 – 3,16	0,04
Vancocinemia T2-T4	1,37	1,08-1,72	0,03

5.4. Análise da curva ROC

O valor da vancocinemia nas primeiras 48h de uso de vancomicina não é bom preditor de LRA, com área sob a curva de 0,556 (IC 0,032-1,00).

Entre o 2º e o 4º dias de uso, valor de vancocinemia acima de 17,63 mg/L é preditor de LRA, com sensibilidade de 79,7% e especificidade de 83,3%, área sob a curva de 0,806 (IC 0,624-0,987), antecedendo o diagnóstico de LRA em pelo menos 2 dias (LRA ocorreu, em média, no 6º dia de uso da vancomicina).

Já vancocinemia acima de 15,83 mg/L entre o 4º e 6º dia de uso de vancomicina apresenta sensibilidade de 83,3% e especificidade de 75%, com área sob a curva de 0,812 (IC 0,623-0,991) para predizer o aparecimento de LRA.

A análise da curva ROC mostrou que o valor de vancocinemia acima de 26,35 mg/L a qualquer momento é preditor de LRA, com sensibilidade de 83,3% e especificidade de 83,3% e área sob a curva de 0,896 (IC 0,769-0,977).

A figura 6 mostra a curva ROC dos valores de vancocinemia em diferentes momentos para o diagnóstico de LRA.

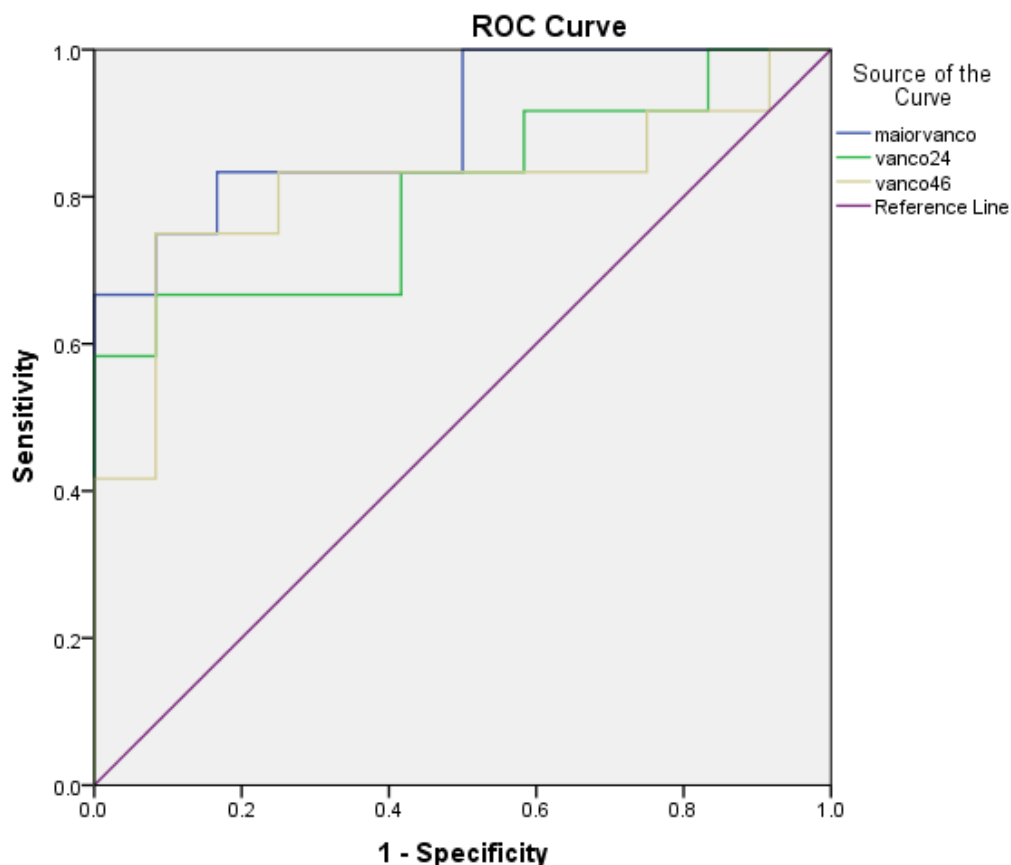


FIGURA 6- Curva ROC vancocinemia e lesão renal aguda em pacientes sépticos em UTIs.

Tabela 6: Sensibilidade, especificidade, área sob a curva e valores de *cutoff* de vancocinemia em diferentes momentos para diagnóstico de LRA em pacientes sépticos em UTIs.

Vancocinemia	ASC	P	Cutoff	S	E	IC
0-2d	0,556	0,827	22,58	0,651	0,671	0,032-1,00
2-4d	0,806	0,011	17,63	0,797	0,833	0,624-0,987
4-6d	0,812	0,009	15,83	0,833	0,750	0,623-0,991
0-6d	0,896	0,006	26,35	0,833	0,833	0,769-0,977

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

5.5 Análise das curvas de sobrevida

Ao se construir as curvas de tempo livre para LRA e óbito, baseada nos valores de *cutoff* obtidos pela curva ROC, observou-se que no grupo com vancocinemia > 17 mg/L, no momento 2 a 4 dias, o tempo livre para o desenvolvimento de LRA e evolução a óbito foi menor quando comparado com o grupo que teve vancocinemia < 17 mg/L entre os 2º e o 4º dias de uso de vancomicina, *logrank* $< 0,001$, como mostrados nas figuras 7 e 8.

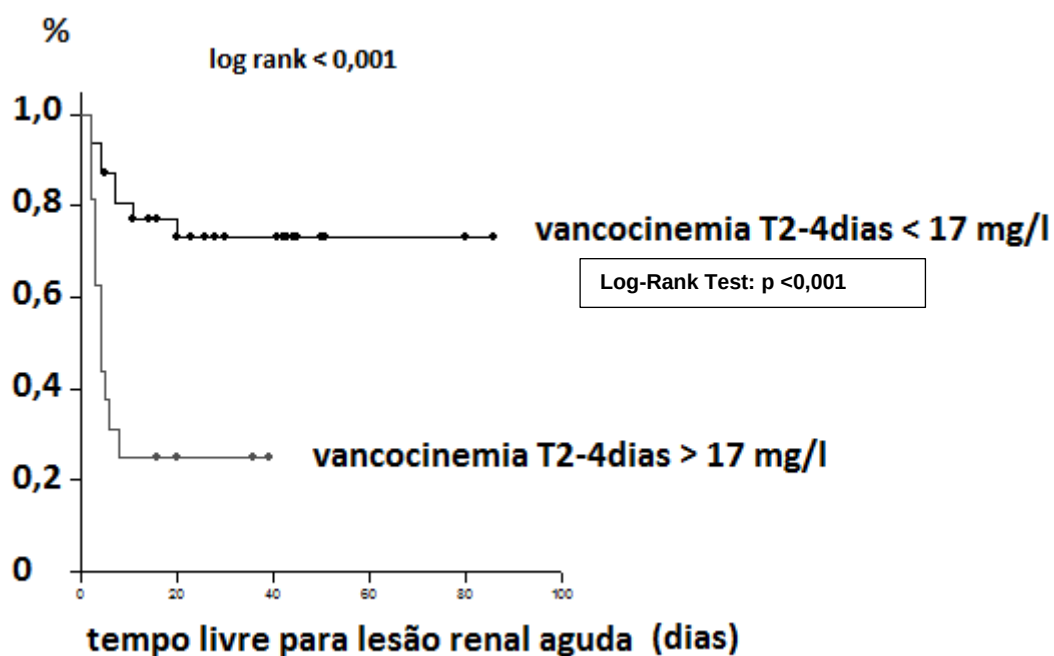


Figura 7. Tempo livre para lesão renal aguda de acordo com valores de vancocinemia (valor de 17 mg/L) entre T2-4 dias de uso de vancomicina em pacientes sépticos em UTIs.

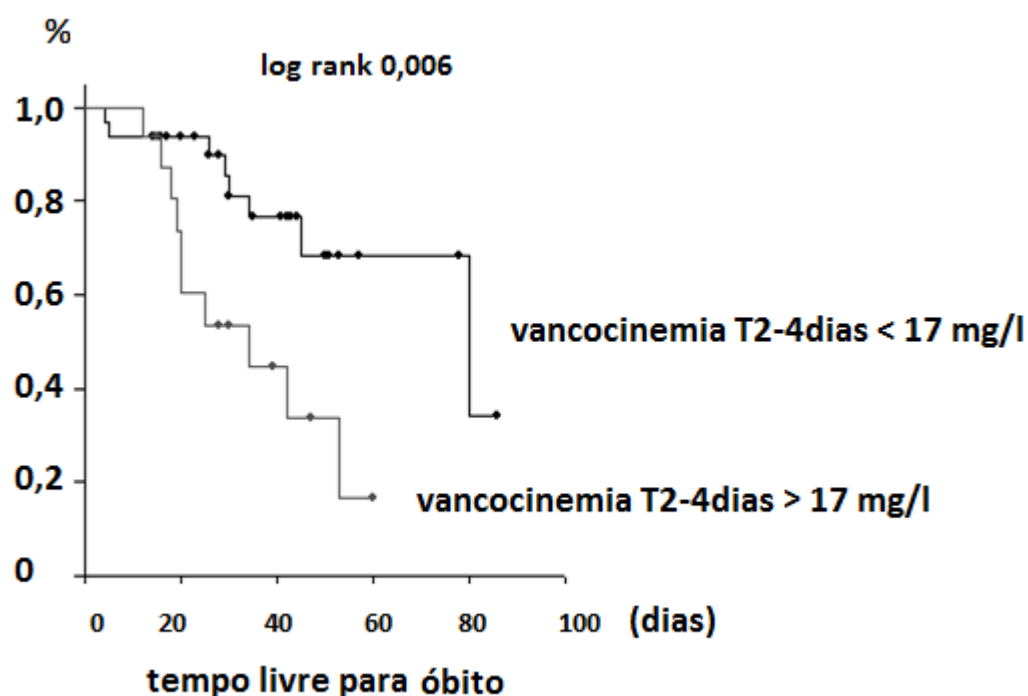


Figura 8. Tempo livre para o desfecho óbito de acordo com valores de vancocinemia (valor de 17) entre T2-4 dias de uso de vancomicina em pacientes sépticos em UTIs.

6. DISCUSSÃO

Este estudo tipo coorte teve como objetivo avaliar a prevalência de vancocinemia em níveis adequados, subterapêuticos e tóxicos, além de analisar o impacto da inadequação dos níveis séricos da vancomicina sobre a LRA e mortalidade precoce dos pacientes sépticos admitidos em UTI com posterior uso de vancomicina. Embora seja vasta a literatura sobre o uso de vancomicina, ainda são escassos os estudos que tenham determinado o impacto do nível sérico da vancomicina no prognóstico de pacientes sépticos admitidos em UTIs.

Foram avaliados 189 pacientes, sendo incluídos ao final 63 pacientes retratando a dificuldade em se estudar o papel da nefrotoxicidade da

vancomicina em pacientes críticos, pois muitas são as variáveis de confusão e os critérios de exclusão. Dentre eles, o principal é o fato dos pacientes sépticos em UTI já apresentarem, em sua maioria, diagnóstico de LRA prévio à admissão em UTI ou à introdução da vancomicina. Nesse contexto, há dúvida se a etiologia da LRA se deve a sepse ou à toxicidade pela vancomicina e se a vancocinemia elevada é causa ou consequência da alteração da função renal.

Neste estudo, ao excluirmos os pacientes que tiveram LRA antes do uso da vancomicina, objetivamos dar ênfase ao papel da nefrotoxicidade na etiologia da LRA em pacientes sépticos.

Na análise do perfil da população estudada, identificaram-se pacientes entre a 5ª e 6ª década de vida, apresentando em sua maioria comorbidades como HAS, DM e DCV, com taxa de óbito elevada (46%), compatível com dados da literatura.

Andrade L *et al*, em estudo sobre a epidemiologia de sepse no Brasil, identificou média de idade de 61,7 anos, com mortalidade global de 46,6%. Ao se avaliar as comorbidades associadas, as principais foram insuficiência Cardíaca e DM (23,6%)⁽²⁵⁾. De acordo com dados do Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS), estudo realizado entre 2005 e 2013, que avaliou 14.643 pacientes no Brasil com sepse; destes, 55,2% com sepse grave e 44,8% com choque séptico, a mortalidade foi de 34,8% e 64,5% respectivamente⁽²⁶⁾. Um estudo epidemiológico multicêntrico realizado em 75 UTIs de todas as regiões do Brasil mostrou mortalidade de 44,5% e grande prevalência de doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica de 30,8%.⁽²⁷⁾

Quanto à dose de ataque de vancomicina, embora bem estabelecida na literatura de 25 mg/kg para pacientes críticos, os dados deste trabalho mostram que ela variou em aproximadamente 10mg/kg para mais ou para menos da dose recomendada, sugerindo que os níveis subterapêuticos ou tóxicos podem estar associados à dose de ataque incorreta da vancomicina. Tal variação, pode ser atribuída a estimativa inicial incorreta do peso do paciente, utilizada para prescrição da dose de ataque, mostrando a importância da avaliação nutricional precoce e a influência desse dado no ajuste correto da dose.

A média da dose de manutenção foi de 16,6mg/kg e variou de 8mg/kg a 27mg/kg, o que pode ser consequência dos ajustes da dose baseados em seus

níveis séricos. A grande maioria dos pacientes teve pelo menos uma monitorização dos níveis séricos da vancomicina e a média de dosagens de vancocinemia e de ajustes da dose foi de 3,87 e 1,84, respectivamente. Considerando que a média do tempo de uso foi de 11,43 dias e que a vancocinemia deve ser coletada e ajustada de acordo com o nível sérico, esperava-se obter uma média maior de ajustes de dose. Isso indica que nem sempre os níveis séricos são solicitados e/ou ajustados pela equipe da UTI, de acordo com o protocolo já estabelecido na literatura, o que pode contribuir para os níveis subterapêuticos e tóxicos.

Um estudo americano de 2013 de Davis S.L *et al* avaliou a aderência ao consenso de 2009 sobre a monitorização da vancomicina e mostrou que, apesar das recomendações, as práticas de dosagem e monitoramento da vancomicina não são universalmente aplicadas. Apenas 19% das instituições questionadas responderam que usam uma definição padrão para identificar a nefrotoxicidade associada à vancomicina⁽²⁸⁾.

Iwamoto *et al.* constataram que pacientes que não foram submetidos ao monitoramento dos níveis terapêuticos de vancomicina apresentaram significativa diminuição dos valores de *clearance* de creatinina e, portanto, maior risco de nefrotoxicidade em relação àqueles que foram monitorados. Os dados encontrados no nosso estudo, somam-se aos dados disponíveis na literatura, já que o menor número de ajustes da vancomicina associou-se ao óbito.

Mesmo a dosagem da vancocinemia estando disponível, observa-se dificuldade em atingir o nível sérico adequado. Alguns fatores podem ser elencados como contribuintes, dentre eles, fatores relacionados à coleta, aos pacientes e à variação da farmacocinética.

Orienta-se a realização da monitorização após um mínimo de três doses (infundidas por via endovenosa de 12 em 12 horas). Para garantir o estado de “vale”, a coleta deve ser realizada imediatamente antes da administração de qualquer dose a partir da terceira. Se a dosagem for realizada antes do período de vale proporcionará resultados séricos não correspondentes à realidade, e, conseqüentemente ajustes inadequados.

Outra fator contributivo para a dificuldade do ajuste de fármacos nos pacientes sépticos e em UTI são as alterações da farmacocinética das drogas, geralmente relacionadas à absorção, distribuição, metabolismo e eliminação das mesmas^(11,12). Dentre elas, destaca-se o aumento do volume de distribuição das drogas e a diminuição de ligação a proteínas séricas, decorrentes da vasodilatação sistêmica, aumento da água corporal total e da permeabilidade endotelial, características essas praticamente inerentes ao estado inflamatório exacerbado da sepse. Esse fato pode levar tanto a concentrações subterapêuticas como tóxicas, cursando com surgimento da resistência bacteriana pela ineficácia do tratamento ou com toxicidade pela droga, e consequentemente, maior mortalidade⁽¹³⁾.

Em nosso estudo, observou-se dificuldade em manter-se o nível terapêutico adequado, com elevadas taxas de pacientes com nível tóxico e também com nível subterapêutico e constatou-se que os maiores níveis de vancocinemia foram observados entre o 2º e o 6º dias de uso.

A incidência de LRA encontrada no estudo foi de 44,4%, com mortalidade de 53% e ATN-ISS de 0,34. Em média, o desenvolvimento de LRA se deu no 6º dia de uso da vancomicina, compatível com dados da literatura em que a LRA nefrotóxica ocorre em geral de 4 a 8 dias após o início do tratamento⁽²¹⁾. Tais dados indicam que realmente foi possível avaliar o papel da nefrotoxicidade da vancomicina como causa da LRA no paciente séptico em UTI, já que se o papel da sepse fosse mais importante que o da nefrotoxicidade, a incidência de LRA seria maior (próxima de 60%), assim como o índice prognóstico desses pacientes (ATN-ISS) e a mortalidade (superiores a 0,6 e 70%, respectivamente).⁽²⁹⁾

Diferentemente do esperado, a LRA não foi fator de risco para mortalidade. Esse dado pode ser explicado pelo fato de os pacientes com LRA prévia ao uso da vancomicina, portanto, de etiologia séptica e, consequentemente, mais graves, terem sido excluídos do estudo. Outra questão a ser pontuada, é que os pacientes sem LRA que evoluíram a óbito apresentavam maiores níveis subterapêuticos de vancocinemia, o que pode explicar a maior taxa de mortalidade nesse grupo, refletindo a ineficácia da droga e/ou à indução de cepas resistentes.

À análise univariada, observou-se que a população com LRA diferiu da população que não evoluiu com LRA quanto ao valor de creatinina basal, ao uso de diurético e ao uso de DVA. As populações foram semelhantes quanto às variáveis PCR, PAM, VM e foco de infecção.

À análise de regressão logística, o maior valor de vancocinemia entre o 2º e 4º dias foi o único fator associado ao desenvolvimento da LRA, o que difere de estudos prévios que identificaram outras variáveis como o uso de DVA, a creatinina basal e a idade como preditores de LRA nos pacientes em UTI^(30,31). Em nosso estudo, avaliamos uma população específica, em uso de vancomicina após a admissão em UTI, sendo excluídos os pacientes com LRA antes da introdução do antibiótico, o que poderia justificar os diferentes fatores de risco identificados em outros estudos.

Neste trabalho, vancocinemia acima de 17,63 mg/l entre o segundo e o quarto dias de uso foi excelente preditor de LRA, com ASC>0,8 e sensibilidade e especificidade próximos a 80%, antecedendo o diagnóstico de LRA em pelo menos 48 horas. Esse valor, no entanto, encontra-se dentro da faixa considerada terapêutica (15-20mg/l), sugerindo que na população crítica, devido à presença de outros fatores de risco para LRA os níveis terapêuticos devem ser inferiores a 17,6mg/l.

Dentre esses fatores de risco, destacam-se, principalmente, a idade avançada, a função renal diminuída, a desidratação, a redução da massa renal e a vigência de sepse, enquanto que entre os fatores de risco relacionados à droga encontram-se a administração concomitante com outros fármacos nefrotóxicos como aminoglicosídeos, diuréticos da alça, anfotericina B, vasopressores e meios de contraste intravenosos; a longa duração do tratamento e a dosagem sérica elevada.^(15,20)

Esses achados são compatíveis com o estudo prospectivo multicêntrico realizado por Bosso *et al.*, que avaliou 288 pacientes em uso de vancomicina e mostrou associação entre incidência de nefrotoxicidade e concentrações de vancomicina. A LRA ocorreu em 29,6% dos pacientes com níveis séricos superiores a 15mg/L e em 8,9% do grupo de pacientes com níveis inferiores a

15mg/L. Hanrahan *et al.* avaliaram uma coorte retrospectiva de 1430 pacientes graves que utilizaram vancomicina. A análise multivariada do estudo identificou os níveis séricos da droga entre 15 e 20mg/L como um dos fatores de risco associados à nefrotoxicidade^(21,32).

Assim, as informações trazidas por nossos resultados e também as descritas nos dois estudos supracitados questionam sobre os níveis terapêuticos ideais da vancocinemia visando prevenir a LRA nefrotóxica.

A taxa de mortalidade encontrada no estudo foi inferior a 50%, semelhante à relatada em outros estudos. Embora os dados do estudo sejam compatíveis com dados da literatura mundial, sabe-se que a mortalidade de pacientes sépticos em países em desenvolvimento é bastante elevada, em torno de 70%, portanto maior do que a encontrada em nosso estudo. Isso pode ser explicado pelo fato de os pacientes mais graves e possivelmente com maior mortalidade (LRA à admissão, portanto associada à sepse, e tempo de uso da vancomicina menor que 48 horas) terem sido excluídos do estudo, e também pelo fato do componente da nefrotoxicidade por vancomicina ter sido identificada como fator etiológico da LRA, já que a mortalidade da LRA associada à sepse em UTI é em torno de 70%^(33,34,35).

À análise multivariada, nosso estudo identificou como variáveis associadas ao óbito o número de ajustes da vancocinemia, assim como os maiores valores de vancomicina sérica entre o 2º e o 4º dias e o nível subterapêutico. O conjunto dos dados obtidos sugere a importância do ajuste da dose vancomicina visando o nível terapêutico, uma vez que tanto a supradose como a subdosagem estão associados a maior chance de óbito.

As curvas de tempo livre para os desfechos LRA e óbito construídas de acordo com o valor de *cutoff* de vancocinemia obtido pela curva ROC entre os dias 2 e 4 de uso de vancomicina mostraram que os pacientes com vancocinemia acima de 17 mg/l apresentaram menor tempo livre de LRA e óbito que o grupo de pacientes com vancocinemia inferior a 17 mg/l, com *logrank* < 0,05.

Este estudo apresenta algumas limitações: como o pequeno tamanho da amostra obtida, refletindo a dificuldade em se estudar a nefrotoxicidade em

pacientes críticos, uma vez que muitas são as variáveis de exclusão, como a presença de LRA de outras etiologias ou já no momento da admissão à UTI ou à introdução da vancomicina. Outra limitação diz respeito a serem dados de centro único, e por fim, ao fato de não ter sido estudado a resistência dos agentes à vancomicina. Entretanto, foi o primeiro estudo a apresentar valores de *cutt-off* com o objetivo de refinar o manejo do uso da vancomicina na população de pacientes sépticos.

A identificação precoce de níveis tóxicos de vancocinemia pode possibilitar intervenções terapêuticas adequadas, como ajuste da dose ou do intervalo da administração, com a finalidade de prevenir a LRA ou modificar a história natural desta síndrome, implicando em possível redução na mortalidade. Destaca-se também que a identificação de níveis subterapêuticos e sua adequada correção pode ter impacto no sucesso da terapêutica e consequentemente na melhora das taxas de mortalidade.

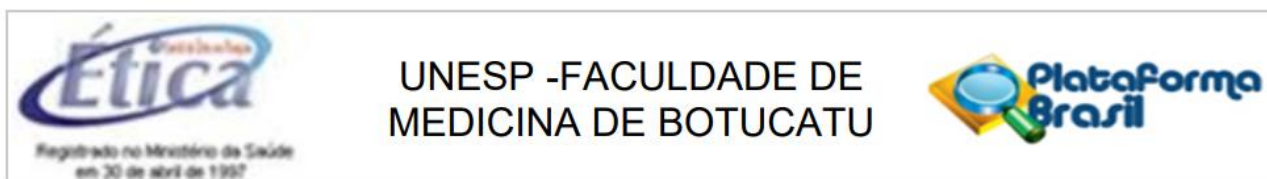
7. CONCLUSÃO

Nosso estudo identificou elevada taxa de mortalidade em pacientes sépticos em uso de vancomicina e em UTI, apontando a necessidade do tratamento precoce e adequado, o que pode ter impacto na redução da mortalidade.

O manejo da vancomicina ainda permanece difícil por diversos fatores associados à adequação da dose, relacionados tanto ao paciente como à farmacocinética da droga, principalmente no paciente crítico. Os dados obtidos destacam a importância da monitorização dos níveis séricos para atingir o alvo terapêutico, já que tanto nível tóxico como subterapêutico são fatores associados a desfechos desfavoráveis, entre eles LRA nefrotóxica e o óbito.

A incidência de LRA foi elevada e relacionou-se principalmente ao maior valor de vancocinemia entre os 2º e 4º dias de uso. Neste período, vancocinemia acima de 17 mg/l foi excelente preditor de óbito. Já o número de ajustes da dose da vancomicina, maiores valores de vancomicina entre o 2º e 4º dias e o nível subterapêutico foram identificados como variáveis associadas ao óbito.

Por fim, de acordo com a análise dos dados obtidos, é possível concluir que o alvo terapêutico da vancocinemia deveria estar entre 15 e 17mg/l, já que valores maiores são preditores de LRA e se associam a maior taxa de óbito.

ANEXO 1**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ζ Impacto do nível sérico da vancomicina no prognóstico de pacientes sépticos admitidos em unidade de terapia intensiva ζ

Pesquisador: Karina Zanchetta Cardoso Eid

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62425516.3.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.908.729

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto prospectivo que avaliará a relação de níveis séricos da sobre prognóstico/desfecho geral e desfecho de função renal de pacientes com sepsis.

Serão avaliados 250 pacientes admitidos em UTI com diagnóstico de sepsis e indicação terapêutica com vancomicina. Os pacientes serão avaliados diariamente segundo protocolo com dados clínicos, dosagem sérica de vancomicina, função renal, dosagem bioquímica complementar, até alta da UTI ou óbito.

Objetivo da Pesquisa:

avaliar os níveis séricos de vancomicina de pacientes com diagnóstico de sepsis e relacionar com desfecho

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

não há riscos maiores para o pacientes, por estes dados serem obtidos de dosagens de rotina na UTI.

Os benefícios podem até ser diretos, permitindo melhor ajuste da droga em questão e desta forma garantir um melhor ajuste entre dosagem terapêutica e efeito tóxico renal.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

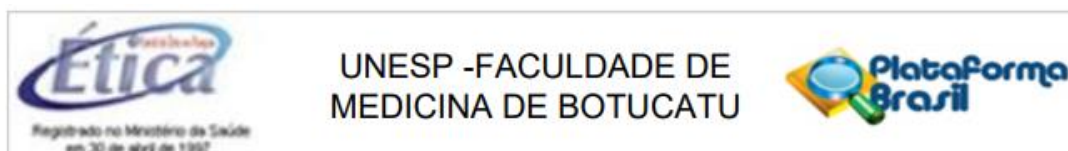
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.908.729

Comentários e considerações sobre a pesquisa:

Pesquisa de importância clínica, permitindo elaboração de protocolo de melhor uso da vancomicina.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão adequados, peço correção no projeto de início de projeto para fevereiro de 2017 e não mais dezembro 2016.

Recomendações:

ajuste no cronograma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação sem necessidade de envio à CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 06 de Fevereiro de 2.017, sem necessidade de envio à CONEP.

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

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 06/02/2017 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_752382.pdf	24/12/2016 14:49:29		Aceito
Outros	tccleresp.docx	24/12/2016 14:48:29	Karina Zanchetta Cardoso Eid	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetofinalizadoKarina.docx	08/12/2016 22:21:24	Karina Zanchetta Cardoso Eid	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	08/12/2016 22:17:15	Karina Zanchetta Cardoso Eid	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tccler2.docx	08/12/2016 22:15:46	Karina Zanchetta Cardoso Eid	Aceito
Declaração de	anuencia.pdf	08/12/2016	Karina Zanchetta	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

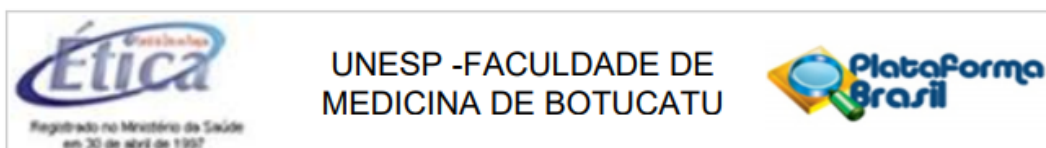
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.908.729

Instituição e Infraestrutura	anuencia.pdf	22:13:38	Cardoso Eid	Aceito
Folha de Rosto	PlataformaBrasilKarinaEid2138.pdf	14/08/2016 22:17:08	Karina Zanchetta Cardoso Eid	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 06 de Fevereiro de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
 (Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

ANEXO 2**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)****RESOLUÇÃO 466/2012****(Participante maior de 18 anos)**

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado **“Impacto do nível sérico da vancomicina no prognóstico de pacientes sépticos admitidos em unidade de terapia intensiva”**, que será desenvolvido por mim, Karina Zanchetta Cardoso Eid, médica residente em clínica médica geral, com orientação da médica Prof^aDr^a Daniela Ponce, da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

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

Desta 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, causa da admissão na UTI, sinais vitais, avaliação de função renal, hemograma e outros exames laboratoriais, data do início e tempo de uso da vancomicina, referentes a consultas feitas anteriormente pelo(a) senhor(a).

O conhecimento dessas características permitirá diversos benefícios para a ciência/sociedade, pois possibilitará o conhecimento sobre o impacto do nível de vancomicina no sangue destes pacientes, e desta 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 deste estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador
(Ou responsável)

Participante da Pesquisa

Nome: Karina Zanchetta Cardoso Eid

Endereço: Rua Salim Kahil, 470, Bloco 3 Apto 701- Vila Nogueira

Botucatu-SP

Telefone: (14) 98162-2618

Email: karineid27@gmail.com

Nome: ProfªDrª Daniela Ponce

Endereço: Rua Alameda das Hortências, 823 CEP 8607390, Parque das Cascatas

Botucatu- SP

Telefone: (14) 97624351Email: dponce@fmb.unesp.br

ANEXO 02: LRA EM PACIENTES SÉPTICOS INTERNADOS EM UTI HC-FMB
AVALIAÇÃO INICIAL

01- Dados de identificação dos pacientes:

- Nome: _____
- Sexo: M () F ()
- Idade: _____
- Registro: _____
- Peso: _____
- Admissão: __/__/__

02- Avaliação Inicial:

Data do início da vancomicina

Dias de uso da vancomicina

Dose de vancomicina (total)-

mg/kg-

ajuste da dose: data _____ () sim não () dose:

data _____ () sim não () dose:

03- Outras drogas em uso:

() IECA/BRA() diuréticos () outras _____

- **Causa da admissão na UTI**

- | | |
|---|---------------------------------|
| ☐ Sepses | (qual _____) |
| (foco: _____) | ☐ Trauma |
| ☐ Cirurgia Eletiva | (foco: _____) |
| (qual _____) | ☐ Outras |
| ☐ Cirurgia de Emergência | (qual _____) |
| (qual _____) | |
| ☐ Eventos cardio- | |

vasculares

- **Comorbidades**

- ☐ Hipertensão Arterial ☐ Diabetes
- ☐ Cardiopatias ☐ Hepatopatias
- ☐ DLP ☐ DAC
- ☐ DPOC ☐ Nefropatia
- Cr basal: _____
- ☐ Outros _____

- **Categoria de Admissão**

- ☐ Clínico
- ☐ Cirúrgico ☐ Emergencial ☐ Eletivo

- **Sinais vitais à admissão**

Fr. Cardíaca: _____ Fr. Respiratória: _____ Pressão Arterial
Média: _____

- Creatinina _____ TFG Basal à admissão: _____

03- Avaliação de função renal:

- Presença de LRA: () Não () Sim - Data: _____
- Classificação da LRA: () Pré-Renal () Renal () Pós-Renal
- Estadiamento da LRA: AKIN: (I) (II) (III) ATN – ISS: _____
- Causa da LRA: _____
- Necessidade de Diálise
() Não () Sim - Data: _____
Indicação: _____ Tipo: _____ Número de
sessões: _____
- Presença de Recuperação Renal nos Sobreviventes:
() completa () parcial () ausente

04- Desfecho do paciente:

- Alta () ou óbito () data: _____
Causa: _____
- Tempo de internação hospitalar: _____

AVALIAÇÃO CLÍNICA DIÁRIA

DATA							
Δ FC							
Δ PA							
Δ TAX							
Nº PICOS							
DU							
DVA							
FIO ₂							
PO ₂ /FIO ₂							
CONDU TA							

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Data								
vancomicina								
Dose								
Ajuste								
Hb								
Htc								
Leuco								
Neutro								
Bastões								
Plaq								
Na								
K								
Ca								
Ur								
Cr								
Glicose								
PCR								
TGO								
TGP								
TP								
INR								
PTT								
Ph								
Bic								
BE								
Lactato								

REFERÊNCIAS

1. Lentini P, De Cal M, Clementi A, D'Angelo A, Ronco C. Sepsis and AKI in ICU patients: The Role of plasma biomarkers. *Crit. Care Res. Pract.* 2012 doi: 10.1155/2012/856401.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA*. 2016 Feb 23; 315(8): 801–810.
3. Schier RW, Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. *N Engl J Med*, 2004 Jul 8;351(2):159-69
4. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(6):999-1006.
5. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: “Enough But Not Too Much”. *Intensive Care Med*, 2014 Oct 16 31(3) 164-176.
6. Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol*, 2011 Apr;7(4):226-235
7. Gupta A, Biyani M, Khaira A, Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts *Neth J Med*. 2011 Sep;69(9):379-383
8. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:1208–1215.
9. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et AL. High-dose vancomycin therapy for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006; 166:2138–2144.
10. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2009; nov, 29 (11):1275-9

11. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: "Enough But Not Too Much". *Intensive Care Med*, 2014 Oct 1631(3) 164-176.
12. Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol*, 2011, april 7, 226-235
13. Hiramatsu K. Vancomycin resistance in Staphylococci. *Drug Resistance Updates*, 1998; 1:135-150.
14. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2009 Nov;29(11):1275-9.
15. Gupta A, Biyani M, Khaira A, Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts *Neth J Med*. 2011 Sep;69(9):379-383
16. Toyoguchi T, Takahashi S, Hosoya J, et al. Nephrotoxicity of vancomycin and drug interaction study with cilastatin in rabbits. *Antimicrobial Agents Chemother*. 1997 Sep 41(9): 1985–1990.
17. Oktem F, Arslan MK, Ozguner F, et al. In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin induced nephrotoxicity: protection by erdosteine. *Journal of Pharmacy Practice Toxicology*. 2005 Nov 15; 215(3):227-33. Epub 2005 Aug 19.
18. Cetin H, Olgar S, Oktem F, et al. Novel evidence suggesting an anti-oxidant property for erythropoietin on vancomycin-induced nephrotoxicity in a rat model *ClinExpPharmacol Physiol*. 2007 Nov;34(11):1181-5.
19. King DW, Smith MA. Proliferative responses observed following vancomycin treatment in renal proximal tubule epithelial cells. *Toxicol In Vitro*. 2004 Dec 2004, 18(6):797-803.
20. Elyasi, S., Khalili, H., Dashti-Khavidaki, S., Mohammaopour, A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special population. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012 Sep;68(9):1243-55

21. Bosso J A, Nappi J, Rudisill C, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5475-5479
22. Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M (2003) Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull* 26: 876–879
23. Rybak MJ, Rotschafer JC, Rodvold KA. Vancomycin: over 50 years later and still a work in progress. *Pharmacotherapy.* 2013;33:1253-1255.
24. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006 Oct 23;166(19):2138-44.
25. Sales Júnior J A L; Cid Marcos D; Hatum R; Souza P C S P; Japiassú A; Pinheiro C T S; et al, An epidemiological study of sepsis in Intensive Care Units. Sepsis Brazil study, *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, vol 18, no 1, 2006 Mar
26. Instituto Latino Americano da Sepse. [online]. Campanha Sobrevivendo a Sepse: dados brasileiros. Disponível em: <http://www.ilas.org.br/upfiles/fckeditor/file/Relatorio%20Nacional%20fev%202013.pdf> [10 jun 2015]
27. Moura dos Santos A, G, de Souza G R B, de Oliveira A M L, sepsis em adultos na unidade de terapia intensiva: características clínicas, *Arq. Med. Hosp. Fac. Cienc. Med. Santa Casa São Paulo* 2016;61:3-7
28. Davis SL, Scheetz MH, Bosso JA, Goff DA, Rybak MJ. Adherence to the 2009 consensus guidelines for vancomycin dosing and monitoring practices: a cross-sectional survey of U.S. hospitals. *Pharmacotherapy* 29 Jul 2013, 33(12):1256-1263.
29. Balbi, AL, Ponce, D; Barsante, RC; Caramori, JT; Martin, LC; Barreti, P; Mortalidade e Prognóstico Específico em Pacientes com Lesão Renal Aguda, *Rev Assoc Med Bras* 2005; 51(6): 318-322
30. Okamoto T Y, Dias J C Y, Taguti P, Sacon M F, Kauss I A M, Claudia Carrilho C M D de M, et al. Acute renal injury in patients with severe

sepsis: prognostic factors *Scientia Medica* (Porto Alegre) 2012; volume 22, número 3, p. 138-141

31. Ponce D, Zorzenon C de P F, dos Santos N Y, Teixeira U A, Balbi A L, Acute kidney injury in intensive care unit patients: A prospective study on incidence, risk factors and mortality *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011; 23(3):321-332
32. Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, Dulhunty JM, Lipman J, Whitehouse T, Roberts JA. Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis. *Crit Care Med*. 2014.
33. Costa NA, Gut AL, Balbi AL, Ponce D, Minicucci MF. Protein carbonyl concentration as a biomarker for development and mortality in sepsis-induced acute kidney injury. *Biosci Rep*. 2017 doi: 10.1042/BSR20171238. [Epub ahead of print].
34. Costa NA, Gut AL, Balbi AL, Ponce D, Minicucci MF. Protein carbonyl concentration as a biomarker for development and mortality in sepsis-induced acute kidney injury. *Biosci Rep*. 2017 doi: 10.1042/BSR20171238. [Epub ahead of print].
35. Medeiros P, Nga HS, Menezes P, Bridi R, Balbi A, Ponce D. Acute kidney injury in septic patients admitted to emergency clinical room: risk factors and outcome. *Clin Exp Nephrol*. 2015; 19 (5): 859-866.
36. Ponce D, Zorzenon Cde P, Santos NY, Teixeira UA, Balbi AL. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a prospective study on incidence, risk factors and mortality. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011; 23(3):321-326.