



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UFPE-
PPGCF

ARNON DE MELO ANDRADE JUNIOR

**MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE VANCOMICINA NA UTI DE UM
HOSPITAL PÚBLICO**

Recife

2020

ARNON DE MELO ANDRADE JUNIOR

**MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE VANCOMICINA NA UTI DE UM
HOSPITAL PÚBLICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Área de concentração: Fármacos e medicamentos

Orientador: Prof^o. Dr. Danilo César Galindo Bedor

Recife
2020

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1790

A553m Andrade Junior, Arnon de Melo
Monitoramento terapêutico de vancomicina na UTI de um
hospital público / Arnon de Melo Andrade Junior. – 2020.
79 f.: il.; tab.

Orientador: Danilo César Galindo Bedor.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.
Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas. Recife, 2020.
Inclui referências e apêndice.

1. Lesão Renal Aguda. 2. Nefrotoxicidade. 3. Vancomicina. 4.
Monitoramento Terapêutico de Fármacos. I. Bedor, Danilo César
Galindo. (Orientador). II. Título.

615.1 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2020 -162)

ARNON DE MELO ANDRADE JUNIOR

**MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE VANCOMICINA NA UTI DE UM
HOSPITAL PÚBLICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Aprovada em: 02/ 07/ 2020

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Danilo César Galindo Bedor (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a Noely Camila Tavares Cavalcanti Bedor (Examinador Externo)
Instituto Pernambucano de Ensino Superior

Prof. Dr Whocely Victor de Castro (Examinador Externo)
Universidade Federal de São João Del Rei

A minha mãe (Maria Luiza) por todo esforço durante sua vida, educando, sustentando até mesmo quando não podia e por todo amor.

Ao meu pai, Arnon de Melo Andrade (*in memoriam*) por todos os ensinamentos, por toda educação e valores morais ensinados, sem eles não estaria concluindo mais essa etapa.

A minha avó, Josefa Gonçalves, que desde pequeno me carregou em seus braços, hoje acometida por uma doença neurodegenerativa, sem você jamais concluiria essa fase.

AGRADECIMENTOS

A Deus por todo suporte espiritual, toda sabedoria, todo amor incondicional, todo dom, sem o qual não teria se quer iniciado o mestrado.

A toda minha família, mãe, minha avó, irmãos e sobrinha, vocês estiverem presentes nesse sonho.

Aos mestres, professores que pude obter o conhecimento, desde séries mais tenras até o *Stricto sensu*.

Aos colegas de laboratório, Well, Maira, Alélia, Carol, Irla e Juliana, os dias com suas companhias aliviaram as cargas pesadas que surgiram.

Ao Hospital da Restauração Gov. Paulo Guerra, por todo suporte técnico e ético para conduzir esse estudo.

A Superintendência, Gerência, Supervisores, residentes, técnicos e administrativo do Setor de Farmácia, Laboratório de Bioquímica e Farmácia Central, em especial: Diana, Valéria, Ana souza, Danilo, Jakeline, Milena, Márcia, Helíade, Marcos, Mônica, Suzana e Soraya.

A Coordenadora do laboratório do HR Dra. Finha de Oliveira, uma mãe que encontrei naquele espaço técnico-científico, obrigado por todas às tardes sempre me esperar para aquele café.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Danilo Bedor, por todo incentivo, ensinamentos, e por sempre está pronto à auxiliar no que fosse preciso.

Aos meus amigos Pedro Henrique, Elisângela (Jheza), Genilda (Véia), Zagoberto, Pablo, Vinicius e Natã, que se fizeram presentes nesse término de mestrado com palavras de força e por abraçar-me nos dias mais difíceis.

Aos colegas e amigos de profissão Jurandy, Cleberson, Nataya, Melissa, Verônica e Jacyel, por todo apoio profissional e acadêmico.

E por último, aos meus alunos UNIBRA, ICTQ, UFPE e que a vida me deu, todos vocês foram motivos para que eu conseguisse subir mais um degrau em busca do conhecimento.

"Seja bendito o nome de Deus de eternidade a eternidade, porque ele é a sabedoria e a força; E ele muda os tempos e as estações; ele remove os reis e estabelece os reis; ele dá sabedoria aos sábios e conhecimento aos entendidos" (BIBLÍA, Daniel, 2,18-20).

RESUMO

A Monitorização Terapêutica de Fármacos (MTF) é ferramenta de extrema importância médico-sanitária e econômica, por contribuir diretamente na segurança de pacientes e profissionais de saúde ligados aos tratamentos de patologias, trazendo ao mesmo tempo economia para o setor hospitalar público e privado. O presente trabalho teve como objetivo realizar o monitoramento das concentrações plasmáticas e estudo farmacocinético da vancomicina um antibiótico com potencial nefrotoxicidade usado em uma UTI do Hospital da Restauração Gov. Paulo Guerra de Pernambuco. Para tanto, foi realizado um estudo clínico de avaliação da monitorização terapêutica de vancomicina, um dos fármacos de potencial nefrotóxico mais utilizados no HR-PE. A pesquisa foi fundamentada em dados obtidos por coletas de amostras de plasma dos pacientes hospitalizados na UTI no período de agosto a dezembro de 2019. Todas as amostras de sangue foram coletadas até uma hora antes da administração da dose de vancomicina. Os níveis de vancomicina foram medidos usando VANC VITROS[®] (Chemistry Products, Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Raritan, Buckinghamshire, Reino Unido) de acordo com as recomendações do fabricante. Foram avaliados os dados clínico-laboratoriais que caracterizam cada doente (idade, peso, altura, creatininemia, uremia) e outros dados disponíveis como diagnóstico de infecção. Quanto à terapêutica, foi estudada a administração da antibioticoterapia (dose inicial, concentrações observadas) utilizando informações das prescrições e evolução médica. Para avaliação da função renal foi utilizada a equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Para análise dos dados foi construído um banco na planilha Microsoft Excel o qual foi exportado para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada a análise. Nesse estudo verificou-se que a maioria era do sexo masculino (68,5%), possuíam idade entre 31 a 45 anos (29,6%) e estava em ventilação mecânica (98,1%), para o sexo (p -valor = 0,006) e ventilação mecânica (p -valor < 0,001). No que se refere aos motivos de internamento em UTI, verifica-se que o politraumatismo foi o motivo mais prevalente (39,3%), seguido de Neurocirurgia (25,0%). Em relação a prevalência de medicamentos nefrotóxicos mais utilizados foi visto que o mais prevalente foi Meropenem (15,83%), seguido do Fentanil (14,75%) e Omeprazol (8,63%). Em média, o valor de SOFA é de $7,61 \pm 2,94$; para albumina e APACHE II foi observada média de 2,26 mg/dL e 25,50, respectivamente, sendo que o teste indicou normalidade somente para albumina e

APACHE (ambos com p-valor maior que 0,05). Para as variáveis avaliadas verificou-se maior média de concentrações de vancomicina, SOFA e APACHE no grupo de pacientes com diminuição da TFG $<90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (média = $30,57\ \mu\text{g}/\text{mL}$; $9,43$ pontos e $27,43$; respectivamente). No que se diz respeito a vancocinemia estudada nos participantes desse estudo, observa-se que o valor mínimo de vancomicina é de $5,0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ e o maior é de $50,0\ \mu\text{g}/\text{mL}$.

Palavras-Chave: Lesão Renal Aguda. Nefrotoxicidade. Vancomicina. Monitoramento Terapêutico de Fármacos.

ABSTRACT

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) is a tool of medical-sanitary and economic relevance, as it directly contributes to the safety of patients and health professionals in the pathologies treatment, while bringing savings to the public and private hospitals. This project aimed to monitor the plasma concentrations and pharmacokinetic study of vancomycin, an antibiotic with potential nephrotoxicity used in an intensive care at Hospital da Restauração Gov. Paulo Guerra de Pernambuco. For this purpose, a clinical study was carried out to evaluate the therapeutic monitoring of vancomycin, drug with the most nephrotoxic potential used in HR-PE. The research was based on data obtained by collecting plasma samples from patients hospitalized in the hospital from August to December 2019. All blood samples were collected up to one hour before the administration of the vancomycin dose. Vancomycin levels were measured using VANC VITROS® (Chemistry Products, Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Raritan, Buckinghamshire, United Kingdom) according to the manufacturer's recommendations. Clinical and laboratory data that characterize each patient (age, weight, height, creatinine and urea levels) and other data available as a diagnosis of infection were evaluated. The antibiotic therapy (initial dose, observed concentrations) was studied using information from prescriptions and medical progress. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation was used to assess renal function. For data analysis, a bank was built on the Microsoft Excel spreadsheet which was exported to SPSS software, version 18, where the analysis was performed. In this study it was found that the majority of the patients were male (68.5%), aged between 31 and 45 years (29.6%) and were on mechanical ventilation (98.1%), for sex (p -value = 0.006) and mechanical ventilation (p -value <0.001). With regard to the reasons for admission to the intensive care, it appears that polytrauma was the most prevalent reason (39.3%), followed by neurosurgery (25.0%). Regarding the prevalence of most used nephrotoxic drugs, it was seen that the most prevalent is Meropenem (15.83%), followed by Fentanyl (14.75%) and Omeprazole (8.63%). On average, the SOFA value is $7.61 \text{ SD} \pm 2.94$; for albumin and Apache II an average of $2.26 \mu\text{g} / \text{dL}$ and 25.50 was observed, respectively, and the test indicated normality only for albumin and APACHE II (both with p -value greater than 0.05). For the evaluated variables, a higher mean of vancomycin, SOFA and APACHE II is found in

the group of patients with a decrease in GFR $<90\text{ mL} / \text{min} / 1.73\text{ m}^2$ (mean = $30.57 \mu\text{g} / \text{dL}$; 9.43 points and 27.43; respectively). With regard to the vancomycinemia studied in the participants of this study, it is observed that the minimum value of vancomycin is $5.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ and the highest is $50.0 \mu\text{g}/\text{mL}$.

keywords: Acute Kidney Injury. Vancomycin. Nephrotoxicity. Therapeutic Drug Monitoring

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Distribuição dos pacientes segundo o sexo	44
	
Figura 2 –	Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária.....	44
Figura 3 –	Box-plot do TFG-Creatinina, segundo o momento de avaliação.....	52
Figura 4 –	Curva ROC para estimativa da redução da TFG	55
	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Distribuição do sexo, faixa etária e necessidade da ventilação mecânica dos pacientes	43
Tabela 2 –	Distribuição dos motivos de internamento	44
Tabela 3 –	Distribuição das comorbidades apresentadas pelos pacientes.....	45
Tabela 4 –	Distribuição dos medicamentos utilizados comitadamente com a vancomicina	46
Tabela 5 –	Distribuição dos microrganismos encontrada nos pacientes avaliados.....	47
Tabela 6 –	Distribuição do foco de infecção encontrado nos pacientes avaliados	48
Tabela 7 –	Distribuição da sensibilidade microbiana detectada nos pacientes avaliados	48
Tabela 8 –	Avaliação da Vancomicina	49
Tabela 9 –	Análise descritiva dos valores SOFA, Albumina e APACHE II dos pacientes avaliados	50
Tabela 10 –	Análise do nível de TFG CKD-EPI, segundo o momento de avaliação	51
Tabela 11 –	Avaliação dos fatores relacionados à diminuição da TFG após o uso de ATB.	53
Tabela 12 –	Ajuste de modelo multivariado de Poisson para diminuição/insuficiência da TFG após o uso de ATB.....	54
Tabela 13 –	Distribuição da Vancocinemia segundo níveis terapêuticos.....	55
Tabela 14 –	Valores de concentração de vancomicina por paciente.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

mcg	Microgramas
LRA	Lesão Renal Aguda
AINES	Anti-Inflamatórios Não-Esteróides
G6PDH.	Glicose-6-Fosfato Desidrogenase
NAD	Nicotinamida Adenina Dinucleótido
UTI	Unidade De Terapia Intensiva
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
APACHE II	<i>Acute Physiology And Chronic Health Disease Classification System II</i>
µg	Microgramas
CIM	Concentração Inibitória Mínima
NAM	N-Acetilmurâmico
NAG	N-Acetilglicosamina
MRSA	<i>Staphylococcus Aureus Resistente à Meticilina</i>
AUC	Área Sobre Da Curva
DRC	Doença Renal Crônica
KDIGO	Diretriz De Prática Clínica Para Doença Renal: Melhorar Os Resultados Globais
TRS	Terapia Renal Substitutiva
MTF	Monitoramento Terapêutico De Fármacos
ADQI	Iniciativa De Qualidade Da Diálise Aguda
AKIN	Rede De Lesões Renais Agudas
RIFLE	Risco-Lesão-Falha-Perda-Fase Terminal
NT	Nefrotoxicidade Induzida Por Drogas
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
SCR	Creatinina Sérica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	JUSTIFICATIVA.....	19
3	OBJETIVOS.....	20
3.1	Objetivo Geral.....	20
3.2	Objetivos específicos	20
4	REFERENCIAL TEÓRICO.....	21
4.1	Farmacocinética dos fármacos em pacientes críticos em unidade de terapia intensiva.....	21
4.2	Monitoramento Terapêutico de Fármacos.....	24
4.2.1	ASPECTOS GERAIS.....	24
4.2.2	MONITORAMENTO TERAPÊUTICO E NEFROTOXIDADE DE ANTIBIÓTICOS.....	26
4.3	Antibióticos com potencial nefrotoxicidade mais utilizados em UTI.....	28
4.3.1	AMICACINA.....	28
4.3.2	VANCOMICINA.....	29
4.3.3	MECANISMO DA NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTIBIÓTICOS.....	31
5	MATERIAL E MÉTODO.....	35
5.1	DESENHO E LOCAL DO ESTUDO.....	35
5.2	SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA.....	35
5.3	COLETA DE DADOS.....	36
5.4	MÉTODO BIOANALÍTICO.....	36
5.5	ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E FARMACOTERAPÊUTICO.....	37
5.6	AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE E MORTALIDADE.....	38
5.7	INTERPRETAÇÃO DOS ACHADOS DA MTF E SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	39
5.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
5.9	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	40
6	RESULTADOS.....	43
6.1	Caracterização e distribuição dos pacientes	43
6.2	Medicamentos nefrotóxicos utilizados.....	46
6.3	Microbiologia dos pacientes.....	47
6.4	Análise da vancocinemia.....	49

6.5	<i>Índices prognósticos</i>	50
6.6	<i>Análise da Lesão renal através da taxa de filtração glomerular</i>	51
6.7	<i>Análise multivariada</i>	53
7	DISCUSSÃO.....	57
8	CONCLUSÃO.....	62
	REFERÊNCIAS.....	63
	APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO	
	FARMACOTERAPÊUTICO	76
	ANEXO A - ESCORE SOFA	77
	ANEXO B - FORMULÁRIO APACHE II	78

1 INTRODUÇÃO

A Monitorização Terapêutica de Fármacos (MTF) é ferramenta de extrema importância médico-sanitária e econômica, por contribuir diretamente na segurança de pacientes e profissionais de saúde ligados aos tratamentos de patologias, trazendo ao mesmo tempo economia para o setor hospitalar público e privado (WONG et al, 2014; MORRILL et al, 2016; ADAWAY et al, 2012; SLAUGHTER et al., 1998).

A nefrotoxicidade induzida por antibióticos, como os aminoglicosídeos, é causadora de 20-30% da Lesão Renal Aguda (LRA) em pacientes (KADIGO, 2012). A MTF é uma ferramenta fundamental na prevenção desses danos, auxiliando os profissionais de saúde na escolha segura das drogas e doses utilizadas. A nefrotoxicidade induzida por droga pode ser encontrada tanto em tratamento ambulatorial como hospitalar, pacientes hospitalizados geralmente são mais doentes, têm um maior risco de exposição à nefrotoxinas (MEHTA, AWDISHU, DAVENPORT et al., 2015).

A multirrestância aos antibióticos têm sido um problema mundial, causando limitações nas possibilidades de tratamento quanto à escolha de drogas para tratar infecções em pacientes hospitalizados. Para obter o benefício máximo das opções disponíveis para grupos de pacientes multi ou pan-resistentes, a dosagem de agentes antimicrobianos deve ser otimizada com base em dados farmacocinéticos (DOI et al., 2015). Alguns estudos farmacocinéticos em pacientes com limitações terapêuticas, mostraram a importância da MTF para se obter o efeito desejado, como também de se poder acompanhar os efeitos adversos, como a nefrotoxicidade (TZOUVELEKIS et al., 2012).

A falta de monitorização dos níveis plasmáticos de algumas drogas nefrotóxicas como antibióticos, podem acarretar em nefropatias (PAZHAYATTIL et al., 2014; FORSTNER et al., 2013; ALBUR et al., 2012), como também levar à falha do tratamento (YE; LI; ZHAI, 2014) e a resistência bacteriana (RIVERA; BOUCHER, 2011). YOKOYAMA et al. (2016) em um estudo prospectivo realizado entre 2009-2015 observaram que os principais medicamentos responsáveis por lesões renais

dos pacientes eram anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) em 25,1%, antineoplásicos em 18,0%, os antibióticos em 17,5%, e agentes radiocontrastes em 5,7%. Nesses casos, 54,6% das lesões renais foram lesões renais diretas.

A melhor abordagem terapêutica para os microrganismos produtores de enzimas inativadoras de antibióticos não estão estabelecidas; no entanto, tratamentos comuns baseados em testes de susceptibilidade *in vitro* mostram que a MTF desses fármacos traz a vantagem de fornecer informações importantes sobre os parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos. (ADAWAY, 2012). Com base nestes parâmetros, será possível mensurar a otimização das doses dos antibióticos e a eficácia do tratamento, prevenindo assim efeitos adversos como a nefrotoxicidade (KANDASAMY et al., 2015; DESTACHE, 2014).

Os Imunoensaios são comumente usados para monitorar as concentrações séricas de fármacos na prática clínica. A atual tecnologia dos imunoensaios para determinar a concentração sérica de fármacos utiliza anticorpos específicos e reações enzimáticas que causam alterações quantitativas na cor da solução, fluorescência ou turbidez. Uma das técnicas analíticas de dentro dos imunoensaios que ganhou extrema importância no elenco disponível para as ciências farmacêuticas é o imunoensaio enzimático ou turbidimétrico. Essa técnica fundamenta-se na competição por locais de ligação de anticorpos do fármaco no reagente, entre o medicamento na amostra e o fármaco marcado com enzima (FRYMOYER et al, 2014; SOMERVILLE et al, 1999; SHIPKOVA et al, 2014).

Os imunoensaios disponíveis comercialmente variam de acordo com a metodologia específica e incluem imunoensaios de polarização por fluorescência, imunoensaios turbidimétricos e imunoensaios quimioluminescentes. Esses imunoensaios demonstraram um potencial de reatividade cruzada com porções de outras proteínas (MCCONEGHY et al., 2014; TAYLOR et al, 2010; FRYMOYER et al, 2014; SOMERVILLE et al, 1999; SHIPKOVA et al, 2014)

Nos testes de imunoensaio turbidimétrico para a vancomicina, a velocidade de variação da absorvância do fármaco é medida fotometricamente. Quando se adiciona uma amostra contendo vancomicina, ocorre a aglutinação (reação imunoquímica com formação de complexos de antígeno/anticorpo), resultando numa variação da absorvância medida por espectrofotometria (OYAERT et al, 2015; ALLEGAERT et al, 2012).

Nos testes imunoenzimáticos mais utilizados para MTF em ambiente hospitalar para vancocinemia, está fundamentado na adição de um reagente à amostra a testar, que contém vancomicina marcada com glicose-6-fosfato desidrogenase (G6P-DH). Um segundo reagente também é adicionado, que contém anticorpo reativo à vancomicina, glicose-6-fosfato e nicotinamida adenina dinucleótido (NAD). O teste tem como base a competição entre a vancomicina na amostra e a vancomicina marcada com o G6P-DH nos locais de ligação do anticorpo. A atividade do G6P-DH diminui após a ligação ao anticorpo, podendo a concentração de vancomicina na amostra de medida em termos de atividade do G6P-DH. Um G6P-DH converte um NAD + em NADH, resultando em uma variação da absorvância que é medida pelo meio da espectrofotometria no comprimento de onda de 340 nm (BURTIS et al, 2008).

A MTF obtida através da imunoturbidimetria permite a individualização no tratamento para otimizar o benefício clínico e minimizar os efeitos colaterais dos medicamentos. Pacientes criticamente doentes em UTI representam um desafio para o tratamento antimicrobiano devido ao impacto fisiopatológico na farmacocinética das drogas. O método turbidimétrico também tem sido utilizado como técnica de escolha para o monitoramento terapêutico de antibióticos, é considerada padrão ouro para monitorar a eficácia e a toxicidade (MCWILLIAM et al., 2017; BALAKRISHNAN et al., 2016; ROBERTS et al., 2012; SAMARDZIC, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

Recife está situado entre os três maiores polos médicos do país, com diversos hospitais públicos e privados de grande porte, envolvidos em diferentes tratamentos de alta complexidade, dentre as quais: profilaxia e tratamento de diversos tipos de infecções através da antibioticoterapia.

Em muitos casos, pacientes tratados por longo tempo podem apresentar agravamento do estado patológico, necessitando de associações de medicamentos para reverter ou amenizar tal processo. Esta interação medicamentosa decorrente de uma terapia multi-drogas pode, por sua vez, levar o paciente a responder de forma diferente ao tratamento anterior a esta associação, necessitando assim de um ajuste das doses dos medicamentos a serem associados. A MTF permite a individualização da posologia dos medicamentos, de modo que se possa verificar em um paciente se a concentração plasmática da droga administrada se situa no intervalo terapêutico pré-estabelecido.

Assim, levando em consideração a relevância, e que existam poucos estudos sistemáticos sobre esse tema, este estudo visa fornecer subsídios para a formulação de estratégias que garantam segurança no tratamento medicamentoso. O principal objetivo desta abordagem é de aperfeiçoar as posologias prescritas, a fim de melhorar a eficácia terapêutica, de prevenir a toxicidade ligada a doses excessivas, e de limitar os riscos de insucesso terapêutico inerentes a uma dose insuficiente, além de proporcionar uma economia dos centros hospitalares com a otimização dos tratamentos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar o monitoramento das concentrações plasmáticas e estudo farmacocinético da vancomicina, um antibiótico com potencial nefrotoxicidade usado em uma UTI do Hospital da Restauração Gov. Paulo Guerra de Pernambuco.

3.2 Objetivos Específicos

- Verificar, através de dosagens séricas de creatinina e as alterações da função renal durante o tratamento com a vancomicina;
- Avaliação da evolução clínica dos pacientes em monitoramento terapêutico, através do SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) e APACHE II Sistema de pontuação de mortalidade estimada (*Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*) ;
- Monitoramento das concentrações séricas de vancomicina pelo método imunoenzimático;
- Análise Farmacocinética da Vancomicina e eficácia associada aos índices prognósticos;
- Analisar a relação da função renal, idade, sexo, dosagem na farmacocinética da vancomicina;
- análise multivariada da relação albumina, vancocinemia, APACHE, SOFA e nefrotoxicidade
- Analisar o uso concomitante de drogas nefrotóxicas;
- Verificar e interpretar os resultados microbiológicos;
- Analisar os níveis plasmáticos de vancomicina e comparar com protocolos clínicos, classificando em terapêutico, subterapêutico e tóxicos;
- Sugerir um protocolo de vancocinemia.

4 REFERÊNCIAL TEÓRICO

4.1 Farmacocinética dos fármacos em pacientes críticos em unidade de terapia intensiva

Farmacocinética é o estudo da inter-relação, ou processos envolvendo administração, absorção, biotransformação e eliminação, entre a dose do medicamento e as variações nas concentrações plasmáticas e teciduais ao longo do tempo. Portanto, considerações dos cenários que provavelmente alteram a farmacocinética dos antibióticos, como no casos de pacientes críticos que requerem ajuste da dose são necessárias para permitir a individualização da antibioticoterapia (SÖRGELE et al, 2017; SCHMIDT et al, 2010).

No paciente gravemente enfermo, a disfunção de quase todos os órgãos pode resultar em alterações significativas no volume de distribuição e depuração do medicamento. A disfunção dos sistemas cardiovascular e renal, em particular, são problemáticas e podem levar a concentrações potencialmente tóxicas ou subterapêuticas de antibióticos no sangue e no líquido intersticial. Em resposta à farmacocinética alterada, os regimes posológicos que mantém efetividade dos antibióticos são essenciais (ROBERTS et al , 2011; ULLDEMOLINS et al, 2011; UDY et al, 2013).

Baixos níveis séricos de albumina são muito comuns em pacientes gravemente enfermos, com incidência relatada de 40 a 50% de baixa concentração dessa proteína. Essa condição parece estar associada a alterações no grau de ligação às proteínas plasmáticas de muitos antibacterianos, que levam a farmacocinética e farmacodinâmica alteradas, embora esse tópico seja pouco considerado na prática clínica diária. Diminuições na ligação de antibacterianos às proteínas na presença de hipoalbuminemia, ou seja, altas concentrações da fração de fármaco livre, são freqüentemente observadas em pacientes críticos. Por exemplo, volume de distribuição e o clearance da ceftriaxona (ligação de 85-95% de proteína) em pacientes criticamente doentes com hipoalbuminemia foram aumentadas duas vezes, levando a diminuição da fração livre desse antibiótico (ULLDEMOLINS et al, 2011; T'JOLLYN et al, 2018; HEAVNER et al, 2018).

Os parâmetros farmacocinéticos dos antimicrobianos, em pacientes com cuidados intensivos, são significativamente diferentes daquelas em voluntários saudáveis ou em pacientes menos graves. O aumento do débito cardíaco e as mudanças de líquido intersticial na sepse resultam em um maior volume de distribuição (Vd), o que pode reduzir os níveis de antibióticos no plasma. A diminuição da ligação às proteínas pode resultar em concentrações mais altas de fármaco livre, e a disfunção orgânica pode diminuir o metabolismo e a eliminação do fármaco (VAN DALEN et al, 1990; TACCONE et al, 2010).

A sepse e choque séptico são as principais causas de morbimortalidade em unidades de terapia intensiva (UTI), sendo a antibioticoterapia apropriada e precoce fundamental para o tratamento do paciente séptico. O grau de disfunção orgânica, problemas médicos pré-existentes e anormalidades fisiológicas, correlacionando esses fatores com a alteração farmacocinética da antibioticoterapia, acarreta em prognósticos importantes (CUNHA, 1995; SEYMOUR, 2017). A gravidade das doenças pode levar à diminuição da perfusão de órgãos, o que pode levar à falha do tratamento ou toxicidade relacionada à exposição. Os antimicrobianos mais comuns utilizados na unidade de terapia intensiva são classificados pelos princípios farmacodinâmicos de dependentes do tempo, dependentes da concentração e dependentes da concentração com a dependência do tempo (OWEN et al, 2018).

Várias alterações nos parâmetros farmacocinéticos podem ocorrer devido doenças e pelo seu agravamento, como por exemplo, o aumento no volume de distribuição e concentrações subterapêuticas dos fármacos, muitas vezes são observadas nas primeiras 48h, sendo necessário doses de ataque. A depuração reduzida de antibióticos é comum e pode levar à toxicidade do medicamento . Em resumo, as doses altas de antibiótico durante as primeiras 24 h de terapia devem explicar os aumentos prováveis no volume de distribuição de antibióticos. Posteriormente, a dosagem de manutenção deve ser orientada pela liberação do fármaco e ajustado ao grau de disfunção orgânica (ULLDEMOLINS , 2011; ELBARBRY, 2018; ALOBAID et al, 2016).

Os pacientes na unidade de terapia intensiva geralmente possuem profundas alterações fisiopatológicas que podem complicar a terapia antimicrobiana. Embora muitos antimicrobianos tenham perfis farmacodinâmicos conhecidos, doenças críticas podem causar grandes variações em sua farmacocinética. Estudos demonstraram a importância de se afastar de uma abordagem de “uma dose serve

para todos” à terapia antimicrobiana. Em vez disso, houve um movimento em direção a uma abordagem individualizada que leva em consideração as variabilidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas que podem ocorrer em pacientes críticos (SHAW et al, 2016; HEAVNER et al, 2018).

De acordo com as propriedades químicas dos antimicrobianos, os hidrofílicos (β -lactamas, aminoglicosídeos, glicopeptídeos) devem ser considerados com risco muito maior de variações farmacocinéticas inter e intraindividuais do que os antimicrobianos lipofílicos (macrolídeos, fluoroquinoliformes) em pacientes críticos, com flutuações frequentes significativas das concentrações plasmáticas que podem exigir ajustes posológicos significativos. Por exemplo, a subexposição pode ocorrer devido ao aumento do volume de distribuição (como resultado de edema em sepse e trauma, derrame pleural, ascite ou fluidoterapia) e / ou aumento da depuração renal (como resultado de queimaduras, abuso de drogas, condições hiperdinâmicas durante a sepse, leucemia aguda ou uso de drogas vasoativas) (PEA et al, 2005).

O aumento da depuração do medicamento pode exigir um aumento da dose para alcançar um efeito comparável com pacientes que apresentam depuração normal. O alto grau de variabilidade na depuração renal identificados nos estudos realizados em pacientes críticos, torna difícil extrapolar esses dados para o leito. Como tal, é imperativo que os médicos estejam familiarizados com a MTF, para evitar subdosagem ou superdosagem de fármacos selecionados com extensa eliminação renal. A individualização da dosagem através do MTF deve ser usada quando disponível (aminoglicosídeos e vancomicina) para minimizar a toxicidade e maximizar a eficácia (BOUCHER et al, 2006; HOBBS et al, 2015).

Pacientes com infecções gram-negativas multidrogas resistentes são uma das principais causas de choque séptico na UTI. Os pacientes nessa situação podem alterar significativamente a farmacocinética dos antibióticos e requerem ajustes na dosagem para atingir níveis ótimos de medicamentos. Uma compreensão das propriedades farmacocinética e farmacodinâmicas desses agentes antimicrobianos ajudará a maximizar a eficácia terapêutica enquanto minimiza os efeitos tóxicos (HEAVNER et al, 2019).

Durante a utilização de antimicrobianos em UTI, o clínico deve considerar os princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Antes de iniciar a antibioticoterapia em altas doses, o monitoramento terapêutico do medicamento precisa ser

considerado para ajudar o clínico a otimizar o tratamento e minimizar a potencial toxicidade (STEWART et al, 2019).

4.2 Monitoramento terapêutico de Fármacos

4.2.1 ASPECTOS GERAIS

A Monitorização Terapêutica de Fármacos (MTF) é ferramenta de extrema importância médico-sanitária e econômica, por contribuir diretamente na segurança de pacientes e profissionais de saúde ligados aos tratamentos de patologias, trazendo ao mesmo tempo economia para o setor hospitalar público e privado (WONG et al, 2014; MORRILL et al, 2016; ADAWAY et al, 2012; SLAUGHTER et al., 1998).

Um ponto importante da falha terapêutica em pacientes críticos em unidade de terapia intensiva (UTI) parece está associada à exposição inadequada ao antibiótico pelo uso de doses derivadas de regimes posológicos de pacientes não críticos. Estudo de ROBERTS et. al (2012) avaliaram pacientes em estado crítico, encontrando exposições subterapêutica de doses, quando utilizadas observando protocolos clínicos padronizados em hospitais, em diferentes classes de antibióticos, incluindo aminoglicosídeos e glicopeptídeos . Isso pode ser uma consequência direta das alterações farmacocinéticas que surgem dos processos fisiopatológicos associados a infecções graves. Graças aos avanços tecnológicos na área analítica, atualmente esses problemas podem ser amenizados. Hoje, utilizando técnicas analíticas, podemos entender melhor a relação entre a dose de um fármaco e sua resposta farmacológica (WONG et al, 2014; SIMA et al, 2019; LIM et al, 2020; ROBERTS et al , 2012).

A MTF tem caráter pluridisciplinar que envolve especialidades, como a farmacologia clínica, a patologia clínica, a química analítica, a toxicologia, a medicina e a farmácia. Entender porque uma dose fixa de um fármaco produz um efeito terapêutico em alguns pacientes, mas não em outros, sempre suscitou interesse entre clínicos e farmacologistas. Durante anos, os regimes posológicos de drogas foram baseados em ensaios empíricos, ou em tentativas erráticas de ajuste de dose de acordo com a massa corporal de pacientes (KOVACEVIC et al., 2016; VERINGA et al, 2016; ADAWAY et al, 2012).

A MTF é definido como a concentração medida de fármacos combinada com uma interpretação médica adequada para influenciar a terapia medicamentosa em pacientes e uma importante ferramenta em farmacoterapia. O objetivo do MTF é individualizar o regime terapêutico do paciente para obter o benefício ideal com a menor toxicidade. As pesquisas atuais mostraram que amostras de sangue para fins de MTF nem sempre são coletadas corretamente e nem protocolos clínicos são inadequados ou inexistentes, como também nem sempre são seguidos, o que pode levar a regimes posológicos incorretos e perda da eficácia terapêutica e de recursos, especialmente nos países em desenvolvimento (DU TOIT, 2019; ADAWAY et al, 2012; SLAUGHTER et al., 1998).

Schjøtt et al (2019) em um estudo com MTF em 466 pacientes idosos, mostraram que essa ferramenta é promissora para evitar RAMs (reações adversas a medicamentos) em pacientes críticos. O MTF nessa pesquisa pôde fornecer estratégias de dosagem quando um medicamento foi adicionado ou removido de um regime de fármacos. Também pôde ser útil em combinação inadequada de medicamentos. As estratégias de dosagem com o uso de MTF estão relacionadas a intervalos terapêuticos definidos que refletem eficácia e segurança ideais, ou intervalos de referência que refletem expectativas de concentrações de medicamentos para uma dada dose. A vancomicina, um tipo de antibiótico glicopéptido, bem como os aminoglicosídeos administrados sistemicamente (por exemplo, amicacina, gentamicina, tobramicina) são amplamente utilizados no tratamento de doenças infecciosas e dos antibióticos mais frequentemente monitorados devido aos seus estreitos índices terapêuticos e aos potenciais efeitos adversos (CHOI et al, 2019).

As doses adequadas dos antibióticos, estão associadas a melhora dos resultados clínicos de pacientes com infecções graves. No entanto, em pacientes gravemente enfermos, vários fatores fisiopatológicos e / ou iatrogênicos podem afetar a farmacocinética dos agentes anti-infecciosos, levando a uma exposição subterapêutica do fármaco, especialmente durante a fase inicial da terapia. O MTF pode ajudar a superar esse problema, pois visa melhorar o resultado clínico ajustando individualmente a dose de um fármaco, com base nas concentrações medidas em fluidos biológicos (por exemplo, plasma, soro, urina, saliva etc.) (JAGER et al, 2016; ULLDEMOLINS, 2011; ROBERTS et al, 2009).

O MTF depende da medição direta das concentrações séricas de antibióticos, com feedback oportuno ao clínico, que interpretaria esse resultado no contexto de um intervalo terapêutico de concentração do fármaco. A adequação da concentração medida pode ser interpretada comparando diretamente um valor de concentração único, com a concentração terapêutica desejada. O resultado da concentração do ensaio também deve ser disponibilizado em tempo hábil, para que seja possível fazer um rápido ajuste da dose. Dada a natureza dinâmica da farmacocinética nesses pacientes, atrasos muito longos podem resultar em ajuste inadequado da dose (ZELENITSKY et al, 2013; ROBERTS et al, 2014; FELTON et al, 2014; DENNY et al, 2016).

4.2.2 MONITORAMENTO TERAPÊUTICO E NEFROTOXIDADE DE ANTIBIÓTICOS

Alguns dos antibióticos administrados sistemicamente, tem uma janela terapêutica estreita e/ou são nefrotóxicos, conseqüentemente, o MTF tem sido parte integrante do manejo de pacientes durante o tratamento com um fármaco nefrotóxico. O MTF ajudou a reduzir a incidência de eventos adversos observados com antibacterianos nefrotóxicos, e em alguns países a maioria dos pacientes que recebem longos dias de terapia com esses agentes, necessitam ter seu níveis séricos monitorados pelo MTF (OLIVEIRA et al, 2009; BEGG et al, 1995; MOORE et al, 1997).

Para aumentar ainda mais a eficácia clínica dos antibióticos e diminuir sua toxicidade, o MTF é recomendado e realizado rotineiramente em pacientes críticos. Alguns estudos sobre aminoglicosídeos demonstraram menor hospitalização em pacientes submetidos a MTF (KOVACEVIC et al, 2016; ELIOPOULOS et al, 2007). Se o uso de doses de amicacina acima do padrão for necessária para otimizar sua atividade antibacteriana, a principal preocupação está relacionada ao potencial desenvolvimento de dano renal. Os aminoglicosídeos são eliminados pelos rins e a captação de drogas pelas células tubulares é um mecanismo saturável quando as concentrações de drogas excedem 15 µg / mL (KOVACEVIC et al, 2016; ELIOPOULOS et al, 2007; DUSZYNSKA et al, 2013).

A monitorização terapêutica é particularmente importante em pacientes internados em unidade de terapia intensiva onde o quadro clínico e suas funções

fisiológicas estão sujeitas a alterações diárias o que pode afetar a disposição de vários fármacos incluindo antibióticos. O regime de dosagem uma vez ao dia, adotado nos últimos anos para amicacina, por exemplo, está relacionado ao pressuposto de que o pico de concentração será adequado para a maioria das infecções e os níveis de pico não são solicitados rotineiramente. Contudo, existem evidências indicando que o tempo de internação hospitalar e a nefrotoxicidade, é reduzida quando se utilizada a MTF, individualizando as doses desses antibióticos nefrotóxicos (WARGO et al, 2014; KATO et al, 2017; D'ARCY et al, 2012; BURDET et al, 2015).

Nas últimas décadas, a vancomicina tem sido fármaco de primeira escolha e amplamente utilizada em ambientes hospitalares devido ao aumento da incidência de sepse e choque séptico. Sepse pode levar à falência de múltiplos órgãos; é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA), com uma taxa de mortalidade geral em torno de 45%, que pode atingir a surpreendente taxa de 70% com a combinação de LRA e sepse. Considerando a alta taxa de mortalidade por sepse e seus custos relacionados à hospitalização e tratamento, medidas específicas devem ser adotadas (LIANG et al, 2018; SMITH et al, 2016; MOGLE et al, 2018).

Vários estudos durante os últimos anos foram realizados sobre o uso de vancomicina, como sobre sua dosagem, administração e monitoramento, sendo extremamente importantes, considerando o risco de nefrotoxicidade e o surgimento de *Staphylococcus aureus* em UTI (MOGLE et al, 2018; HOLMES et al, 2013). Recomenda-se o monitoramento do nível sérico de vancomicina em pacientes com alto risco de insuficiência renal: pacientes gravemente enfermos, em uso de altas doses de medicamentos ou em tratamento por mais de 3 a 5 dias, fazendo uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos, pacientes com obesidade ou baixo peso corporal, pacientes com grandes flutuações no volume de distribuição de medicamentos, como mulheres grávidas e crianças, pacientes com doença renal crônica prévia ou lesão renal aguda ou naqueles que estão em terapia de diálise (ZAMONER et al, 2019; FINCH et al, 2017).

O MTF é o método mais aceito e prático para orientar o uso de esquemas de vancomicina. Tanto a Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde quanto a Sociedade Japonesa de Quimioterapia recomendam uma meta de

concentração sérica mínima > 10 µg/mL de vancomicina para pacientes adultos e 15–20 µg/mL para infecções graves ou complicadas. A Sociedade Farmacológica Chinesa recomenda 10–15 µg/mL como meta de concentração mínima para pacientes adultos e 10–20 µg/mL para infecções graves por MRSA (STOESSEL et al, 2019; LIANG et al, 2018; RYBAK et al, 2009; MATSUMOTO et al, 2013; YE et al, 2016).

A nefrotoxicidade associada à amicacina está ligada a hospitalizações prolongadas, necessidade de terapia renal substitutiva e aumento da mortalidade (ZASOWSKI et al, 2017). Para pacientes com insuficiência renal, recomenda-se o ajuste da dose com base na filtração glomerular estimada. Para depuração de 10-50 mL / min / 1,73 m², a dose de 15 mg / kg é recomendada a cada 24-96 horas, e em valores de depuração inferiores a 10 mL / min / 1,73 m², a dose de 7,5 mg / kg a cada 48-72 horas (IMAI et al, 2019; VAN HAL et al, 2013).

4.3 Antibióticos com potencial nefrotoxicidade mais utilizados em UTI

4.3.1 AMICACINA

Vários antibióticos aminoglicosídeos foram introduzidos na prática clínica desde a descoberta histórica da estreptomicina por Waksman em 1943. A toxicidade da neomicina impediu a administração sistêmica e a canamicina (isolada em 1957) tornou-se o aminoglicosídeo de escolha até a descoberta de gentamicina em 1963, e da amicacina um antibiótico semissintético aminoglicosídeo derivado da canamicina, sendo introduzida na prática clínica em 1972 (EDSON et al, 1999; BEGG et al, 1995).

Devido à sua propriedade de ser refratária à maioria das enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, a amicacina foi usada com sucesso no tratamento de infecções resistentes aos demais aminoglicosídeos e é o aminoglicosídeo semissintético mais amplamente utilizado. Sua farmacocinética é semelhante à da gentamicina e tobramicina naturais, 30 a 60 minutos após a infusão intravenosa lenta, há um pico na concentração sérica. Os efeitos antibacterianos ideais ocorrem quando a concentração máxima no soro é 8 a 10 vezes maior que a concentração inibitória mínima (CIM). A amicacina sozinha ou em combinação com outros antibióticos é usada para tratar uma variedade de infecções graves causadas

por bactérias Gram-negativas aeróbicas. A dosagem para infecções gram-negativas graves de amicacina é maior que dos demais antibióticos da classe, geralmente 7,5 mg / kg administrada a cada 8 a 12 horas, ou em dose única 15mg / kg, com pico sérico alvo concentrações de 30 a 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e níveis séricos mínimos $<10 \mu\text{g}/\text{mL}$ (RADIGAN et al, 2010; SÍMA et al 2018; RAMIREZ ET AL, 2017)

A amicacina se liga irreversivelmente à subunidade do ribossomo bacteriano 30S, resultando em interferência na leitura do código genético e na inibição da síntese de proteínas. Os aminoglicosídeos se ligam às bactérias, causando a leitura incorreta do t-RNA, deixando as bactérias incapazes de sintetizar proteínas vitais para o seu crescimento. São úteis principalmente no tratamento de infecções que envolvem bactérias Gram-negativas aeróbicas, como *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e *Enterobacter*. Além disso, algumas micobactérias, incluindo as que causam tuberculose, são suscetíveis a aminoglicosídeos. Algumas infecções causadas por bactérias Gram-positivas também podem ser tratadas com aminoglicosídeos (BRUTON et al, 2018; LAYEUX et al, 2010; DU TOIT et al, 2019; STEWART et al, 2015).

4.3.2 VANCOMICINA

Os antibióticos glicopeptídeos estão atualmente entre os principais membros dos produtos naturais clinicamente importantes descobertos através do isolamento de metabólitos bacterianos. Eles possuem um amplo espectro de atividade antibacteriana contra patógenos Gram-positivos. A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo ativo contra estafilococos, estreptococose outras bactérias gram-positivas. É o medicamento de escolha para o tratamento de infecções causadas por estafilococos resistentes à meticilina, *Corynebacterium jeikeium* e cepas resistentes de *Streptococcus pneumoniae* (LEVINE, 2006; MATZKE et al, 1986; BUTTERFIELD et al, 2011).

A vancomicina é um tratamento alternativo para infecções estafilocócicas e estreptocócicas graves, incluindo endocardite, quando a alergia impede o uso de penicilinas e cefalosporinas. A vancomicina é bactericida contra a maioria das cepas de estafilococos e estreptococos. Embora tenham sido relatadas cepas raras de estafilococos e enterococos resistentes à vancomicina, a resistência

bacteriana ainda não emergiu como um grande problema clínico, apesar do uso generalizado da vancomicina (HOLUBAR et al, 2016; OKANO et al, 2017; BUTTERFIELD et al, 2011).

Os antibióticos glicopeptídeos são incomuns, pois não têm como alvo uma proteína ou ácido nucleico específico dentro de bactérias como a maioria das outras classes de antibióticos (por exemplo, β -lactamas), mas, em vez disso, se ligam aos precursores peptidoglicanos necessários para a construção da parede celular. A ação bactericida da vancomicina resulta principalmente da inibição da biossíntese da parede celular. Especificamente, a vancomicina impede a incorporação das subunidades do peptídeo N-acetilmurâmico (NAM) e N-acetilglicosamina (NAG) na matriz peptidoglicana, que constitui o principal componente estrutural das paredes celulares Gram-positivas (OKANO et al, 2017; REARDON et al, 2015).

A vancomicina é pouco absorvida por via oral, sendo indicada administração por via intravenosa. Uma dose de 1g administrada por via intravenosa em pacientes adultos leva a uma concentração plasmática de 15-30 $\mu\text{g/mL}$ uma hora depois de uma infusão de 1-2 horas. Cerca de 30% da vancomicina se encontra ligada a proteínas plasmáticas, sendo a α -glicoproteína a maior responsável pelo grau de ligação à vancomicina, resultando em meia-vida de aproximadamente quatro horas (MORITA; YAMAJI, 1995).

Com o surgimento do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), a vancomicina tem sido amplamente utilizada na clínica como tratamento. Originalmente restrita a hospitais, hoje mais de 60% das infecções de UTI (unidade de terapia intensiva) e de *Staphylococcus aureus* adquiridas na comunidade são MRSA, e foram responsáveis por mais de 12.000 mortes nos Estados Unidos apenas em 2011 (RELLO et al, 2016; JEFFRES, 2017; JOVETIC et al, 2010). Em pacientes graves pode se optar por realizar uma dose de ataque de 25 a 30 mg/kg para a obtenção mais rápida dos níveis séricos adequados, quando as doses individuais excederem um grama (ex. 1,5 ou 2 gramas), o tempo de infusão necessita ser estendido para 1,5 a 2 horas. A vancomicina, em todos os casos mencionados, deve ser diluída em concentração máxima de 5 $\mu\text{g/mL}$ (RYBAK et al., 2009).

A eficácia da vancomicina está ligada a dose correta, que deve ter como objetivo atingir uma razão área sobre da curva (AUC) /CIM de ≥ 400 ; níveis séricos mínimos de 15 a 20 $\mu\text{g/mL}$ são considerados um marcador substituto de uma relação AUC / CIM ≥ 400 para uma CIM $\leq 1 \mu\text{g/mL}$. Para Cepas de *Staphylococcus aureus* apresentando CIM $> 1 \mu\text{g/mL}$, um agente alternativo deve ser considerado. As doses de vancomicina devem ser ajustadas de acordo com o peso corporal e os níveis plasmáticos mínimos do medicamento. As principais recomendações das diretrizes são administrar doses de 15 a 20 mg / kg de peso corporal a cada 8 a 12 h para atingir níveis mínimos de 15 a 20 $\mu\text{g/mL}$ e começar a monitorar a concentração mínima de vancomicina antes da quarta dose (RYBACK et al, 2009; KULLAR et al, 2012).

4.3.3 MECANISMO DA NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTIBIÓTICOS

A nefrotoxicidade induzida por antibióticos é cada vez mais reconhecida como um importante contribuinte para a doença renal, incluindo lesão renal aguda (LRA) e doença renal crônica (DRC). A nefrotoxicidade possui diversas causas, refletindo danos a diferentes segmentos de néfrons com base em mecanismos individuais de medicamentos. As lesões glomerulares e tubulares são alvos reconhecidos para a toxicidade de medicamentos e podem resultar em alterações funcionais agudas ou crônicas (UCHINO et al, 2005; JOYCE et al, 2017; MENON et al, 2014).

Os modelos e definições conceituais para LRA e DRC têm muitas semelhanças. Ambas as condições são caracterizadas principalmente pela diminuição da função renal, que pode levar à insuficiência renal e morte, além de complicações fatais e não fatais em outros sistemas orgânicos. No entanto, o tempo de início e a duração da anormalidade funcional são importantes para distinguir a LRA da DRC (CHAWLA et al, 2017; SOARES et al, 2018). A Diretriz de prática clínica para Doença Renal: Melhorar os Resultados Globais (KDIGO) definiu a LRA como uma diminuição abrupta da função renal que ocorre por um período de sete dias ou menos e a DRC como anormalidades na estrutura ou função renal que persistem por > 90 dias (KDIGO-CKD GROUP, 2012; SOARES et al, 2018). O atendimento ao paciente deve adotar procedimentos para minimizar os danos

induzidos por drogas relacionados ao uso de drogas nefrotóxicas e fornecer cuidados de suporte (POZZOLI et al, 2018; SOARES et al, 2018).

Pacientes em estado crítico recebem antibióticos de amplo espectro para eliminar bactérias gram-positivas e gram-negativas . A vancomicina geralmente é combinada com um betalactâmico, como piperacilina-tazobactam ou meropenem. Foi relatada toxicidade renal associada à vancomicina, e o risco de LRA pode ser maior naqueles que receberam terapia combinada com antibióticos betalactâmicos antipseudomonais(KANG et al, 2019).

Nos últimos anos, houve uma mudança no perfil epidemiológico da LRA, com causas secundárias de isquemia , medicações nefrotóxicas e sepse ganhando destaque sobre a doença renal primária , com a nefrotoxicidade por drogas causando até 16% de LRA em pacientes pediátricos hospitalares . Entre 20% e 33% das crianças que recebem aminoglicosídeos ≥ 5 dias desenvolvem LRA (ZAPPITELLI et al, 2011; MENON et al, 2014).

Há um aumento constante e exponencial da nefrotoxicidade induzida por fármacos, com ênfase especial na terapia antimicrobiana em um momento de crescente resistência farmacológica no caso de infecções bacterianas graves. Muitas espécies bacterianas produzem enzimas eficazes necessárias para a autoproteção, mas isso leva a resistência intratável e progressão de condições críticas com o desenvolvimento de LRA séptico. Além disso, muitos antibióticos, imunossupressores e analgésicos apresentam nefrotoxicidade considerável por diferentes mecanismos fisiopatológicos (PETEJOVA et al, 2019; CANO et al, 2012; HOSTE et al, 2015).

No caso de pacientes hospitalizados, uma avaliação retrospectiva da nefrotoxicidade quase sempre revela a prescrição de fármacos nefrotóxicos adicionais concomitantes à droga causal (isto é, anti-inflamatórios prescritos para um paciente que recebe amicacina e vancomicina). Minimizar essas exposições pode mitigar o desenvolvimento da lesão LRA. Até 50% dos adultos com lesão renal induzida por fármacos podem apresentar danos permanentes nos rins (MEHTA et al, 2017; WU et al, 2018; HOSTE et al, 2015).

Falhas no tratamento após terapia com vancomicina, em pacientes com infecção por *Staphylococcus aureus*, resistentes à metilicina, levaram a usar doses

mais altas desse antibiótico para atingir concentrações mínimas de 10 a 20 µg / mL, recomendadas pelas práticas clínicas da Sociedade de Doenças Infecciosas da América. No entanto, muitas questões permanecem sobre a segurança de doses tão altas de vancomicina, com efeitos nefrotóxicos (ELYASI et al, 2012).

Estudos mais recentes e diretrizes internacionais indicam que a concentração mínima, isto é, no vale de vancomicina ≥ 15 µg/mL e altas doses diárias (≥ 4 g) estão independentemente associadas a um risco aumentado de exposição a outras drogas com potencial nefrotoxicidade. Segundo alguns estudos os pacientes de UTI tiveram um risco três vezes maior do que os pacientes de não UTI (CANO et al, 2012; ELYASI et al, 2012; WANG et al, 2019).

A nefrotoxicidade relacionada à vancomicina pode variar de LRA leve a grave necessitando do início da terapia renal substitutiva (TRS). A nefrotoxicidade da vancomicina pode depender do uso de outros fármacos associados, idade avançada, uma concentração mínima de vancomicina no estado estacionário de 15 µg / mL ou mais, com uma incidência relatada de 8,1% somente para vancomicina e 16,3% para terapia concomitante com piperacilina/tazobactam. Estudos experimentais *in vitro* demonstraram que os princípios fisiopatológicos da nefrotoxicidade induzida por vancomicina nas células tubulares proximais ampara-se na indução da despolarização da membrana mitocondrial com produção de espécies reativas de oxigênio mitocondrial (ERO) e na peroxidação da cardiolipina fosfolipídica mitocondrial. A ativação da caspase-9 e caspase-3/7 é acompanhada por morte celular apoptótica induzida por vancomicina (SAKAMOTO et al, 2017; ARIMURA et al 2012; PETEJOVA et al, 2019; WU et al, 2018).

A toxicidade da vancomicina não se limita aos túbulos proximais renais, mas pode envolver a região medular do néfron. Um estudo toxicogenômico analisando respostas à alta dose de vancomicina em camundongos relatou alterações na expressão gênica, na inflamação e na resposta da via do complemento. Essas alterações sugerem uma ligação entre a nefrotoxicidade induzida pela vancomicina e a ativação do complemento (DIETERICH et al, 2009; HAZLEWOOD et al, 2010).

A nefrotoxicidade por antibióticos resulta em aumento da morbidade durante e após o tratamento e pode causar insuficiência renal aguda. Após o uso sistêmico, os aminoglicosídeos são localizados principalmente nas células epiteliais que revestem

os túbulos proximais do néfron. Pesquisas *in vitro* mostraram que as células dos túbulos distais também absorvem os aminoglicosídeos, mas sobrevivem em concentrações de drogas que matam as células dos túbulos proximais. Já estudos *in vivo*, os aminoglicosídeos interrompem a função distal dos túbulos, bloqueando reversivelmente os canais catiônicos luminiais, levando à perda de cátion na urina. A citotoxicidade renal é reversível devido à proliferação de células epiteliais dos túbulos proximais (KARASAWA et al, 2011; FAUGHT et al, 2015; MCDANIEL et al, 2015).

Alguns antimicrobianos nefrotóxicos migram para o citosol e atuam nas mitocôndrias para induzir apoptose e necrose. Além disso, eles inibem vários transportadores no túbulo proximal, o que afeta a reabsorção tubular e compromete a viabilidade celular. Os primeiros sinais de que estão ocorrendo danos são aumentos na excreção urinária de cálcio, magnésio, proteínas e outros ânions orgânicos, algumas vezes resultando em hipocalcemia, hipomagnesemia e proteinúria. À medida que os danos continuam, pode ser observada uma excreção aumentada de potássio e sódio, juntamente com aumentos na creatinina sérica (WARGO et al, 2014; MARTINEZ-SALGADO et al, 2007)

Nos últimos anos, o grupo Iniciativa de Qualidade da Diálise Aguda (ADQI) e a Rede de Lesões Renais Agudas (AKIN) publicaram critérios de diagnóstico para a LRA. A definição de ADQI é baseada no esquema de classificação de doença renal em risco-lesão-falha-perda-fase terminal (RIFLE). O risco é definido por um aumento na creatinina sérica (Scr) de $\geq 50\%$ ou uma redução no débito urinário para $<0,5$ ml / h / kg de peso corporal por 6 h. A nefrotoxicidade induzida por medicamentos é responsável por até um terço dos casos de LRA hospitalar. Tradicionalmente, a nefrotoxicidade induzida por drogas tem sido definida na literatura publicada como um aumento de $\geq 0,5$ mg / dl (ou um aumento de 50%) no Scr em relação ao nível basal (MINEJIMA et al, 2011; BELLOMO et al, 2004; CRUZ et al, 2009).

5 MATERIAL E MÉTODO

5.1 DESENHO E LOCAL DO ESTUDO

Foi realizado um estudo clínico, de avaliação da monitorização terapêutica de antibióticos com potencial nefrotoxicidade na UTI do Hospital da Restauração Gov. Paulo Guerra. A pesquisa foi fundamentada em dados obtidos por coletas de amostras de plasma dos pacientes críticos hospitalizados.

O Hospital de Restauração Governador Paulo Guerra é a maior unidade de saúde pública de Pernambuco. É uma unidade de referência para atender casos de queimaduras graves, intoxicação exógena e por animais peçonhentos, ameaças de violência - agressões por arma de fogo e arma branca - e acidentes de trânsito, pessoas afetadas por todo o Nordeste. Por mês, uma unidade realiza uma média de 180 atendimentos / dia na emergência e cerca de 130 atendimentos/ mês de pessoas vítimas de queimaduras.

5.2 SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Foram selecionados 70 pacientes no período de agosto a dezembro de 2019 pacientes em uso de vancomicina, maiores de 18 anos, hospitalizados em terapia intensiva, e que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão.

Os fatores de exclusão foram: mortalidade nas primeiras 48 horas de internação, alta da unidade ou suspensão do antibiótico nas primeiras 48 horas e pacientes com Doença Renal Crônica em hemodiálise ou diálise peritoneal. Um total de 16 pacientes foram excluídos, 4 por óbito e 12 tiveram suspensão da antibioticoterapia.

5.3 COLETA DE DADOS

Foram realizadas coletas de sangue de acordo com o protocolo definido e descrito a seguir, através de acessos venosos, para a determinação das concentrações plasmáticas no intervalo das doses. As coletas foram realizadas por profissional treinado da enfermagem conforme descrito a seguir.

- Primeira amostra de sangue (3-5 mL) foi coletada meia hora antes da quarta ou quinta dose da administração do antibiótico. Ambas as amostras de sangue foram armazenadas para o Laboratório da Instituição e posteriormente encaminhadas para o Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosméticos da Universidade Federal de Pernambuco-NUDFAC.

- As amostras foram armazenadas de -20 a -80 ° C até análise.

5.4 MÉTODO BIOANALÍTICO

A marca de vancomicina adquirida pelo hospital do estudo foi a Novamicin[®] (Novafarma Pharmaceutical Industry Ltda). O regime de dosagem foi determinado pelo médico assistente de acordo com protocolos institucionais, que recomendam o uso de 2g / dia (1g a cada 12 horas) para a maioria das condições. Foram avaliados os níveis mínimos de vancomicina medidos na terceiro dia de tratamento (após a quarta ou quinta dose, correspondente ao estado estacionário).

Todas as amostras de sangue foram coletadas até uma hora antes da administração da dose de vancomicina. Os níveis de vancomicina foram medidos usando VANC VITROS[®] (Chemistry Products, Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Raritan, Buckinghamshire, Reino Unido) de acordo com as recomendações do fabricante. As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa e transferidos para tubos Vacuette[®] 4 mL para sorologia com gel separador (Campinas, SP, 20 Brasil) e imediatamente transferidas ao Laboratório de Patologia Clínica do Hospital da Restauração onde foram centrifugadas a 4000 rpm por dois minutos e analisadas no equipamento VITROS Fusion 5.1 FS[®] Chemistry Systems,

através do reagente VANC VITROS ChemistryProducts® em conjunto com o kit calibrador VITROS ChemistryProducts® Johnson & Johnson (Buckinghamshire, Reino Unido).

5.5 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E FARMACOTERAPÊUTICO

Realizou-se acompanhamento clínico e laboratorial dos participantes do estudo através do formulário de acompanhamento farmacoterapêutico (APÊNDICE), no qual se registrarão os exames bioquímicos e bacteriológicos, como também anotações da prescrição dos medicamentos em uso.

Foram avaliados os dados clínico-laboratoriais que caracterizam cada doente (idade, peso, altura, creatininemia, uremia) e outros dados disponíveis como diagnóstico de infecção. Quanto à terapêutica, foi estudada a administração da antibioticoterapia (dose inicial, concentrações observadas) utilizando informações das prescrições e evolução médica. Para avaliação de outras drogas nefrotóxicas uma droga foi considerada nefrotóxica quando citada por pelo menos uma das quatro fontes de informação de drogas selecionadas: Micromedex® (2014), Medscape® (2014) e UpToDate® (2014).

As concentrações plasmáticas de vancomicina determinadas em cada paciente foram comparadas com a faixa terapêutica recomendada pela Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde e pela Sociedade Japonesa de Quimioterapia (MATSUMOTO et al, 2013 ; RYBAK et al ,2009) .

Para avaliação da função renal será utilizada a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), segundo preconiza a *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), através dos dados da creatinina sérica (SCR: 0,6 a 1,3 mg/dL valor de referência, faixa de normalidade).

$$TGF = 141 \times \min\left(\frac{SCR}{k}, 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{SCR}{k}, 1\right) - 1,209 \times 0,993 IDADE \\ \times 1,018[SE MULHER] \times 1,159[NEGRO]$$

Onde TFG corresponde a taxa de Filtração Glomerular, SCR creatinina sérica (mg/dL), k é de 0,7 e 0,9 para mulheres e homens respectivamente, α é -

0,329 e -0,411 para mulheres e homens respectivamente, min indica o mínimo de SCR/k ou 1, e máx indica o máximo de SCR/k ou 1.

5.6 AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE E MORTALIDADE

Índices de gravidade são definidos como classificação numérica relacionada a determinadas características apresentadas pelos pacientes e que proporcionam meios para avaliar as probabilidades de mortalidade e morbidade resultantes de um quadro patológico. Estes permitem uma análise objetiva do tratamento e da assistência em UTI (TERZI, 2006).

- *SOFA*

Monitorou-se o escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) na avaliação da falência orgânica na admissão dos participantes. O SOFA, descreveu quantitativamente o grau de disfunção orgânica ao longo do tempo e avalia morbidade em pacientes críticos sépticos. Nos dias atuais é escore muito utilizado em pesquisas científicas de terapia intensiva por avaliar as mudanças no processo da doença e quantificar como parâmetro da gravidade do paciente.

Para o cálculo do SOFA (ANEXO 1) são avaliados seis sistemas orgânicos: respiratório, cardiovascular, renal, hematológico, hepático e neurológico. A disfunção respiratória é avaliada pela medida do Índice de Oxigenação, considerando o suporte ventilatório. A disfunção cardiovascular é avaliada pela medida da pressão arterial média ($PAm \leq 69\text{mmHg}$) e sua falência pelo uso de drogas vasoativas como a dopamina, noradrenalina e dobutamina. Os sistemas renal, hematológico e hepático são avaliados pela medida de suas variáveis laboratoriais.

- *APACHE II*

O *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) é o escore de avaliação de gravidade de doença mais utilizado nas unidades de terapia intensivas (UTI) de adultos. Os escore APACHE foi quantificado

através dos dados clínicos, fisiológicos e laboratoriais observados na admissão e durante as primeiras 24 horas de internação na UTI para estimar a gravidade da doença aguda para um dado paciente, por meio de um escore em pontos e a respectiva probabilidade de óbito hospitalar. Requereu 12 variáveis clínicas (anexo): 1) frequência cardíaca, 2) frequência respiratória, 3) pressão arterial média, 4) temperatura, 5) oxigenação, 6) pH arterial, 7) sódio, 8) potássio 9) creatinina, 10) hematócrito, 11) leucócitos, 12) escala de coma de Glasgow. Emprega os piores valores registrados nas primeiras 24h após a admissão na UTI1

5.7 INTERPRETAÇÃO DOS ACHADOS DA MTF E SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os resultados obtidos nas amostras de sangue coletado foram confrontados com as informações previamente coletadas no formulário de acompanhamento e com aquelas provenientes do prontuário de cada paciente aplicado em cada visita. A interpretação farmacocinética foi realizada para cada antibiótico baseada em diretrizes e literatura disponível na área, assim como nos achados clínicos e discussões fomentadas junto à equipe multidisciplinar de cada serviço.

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos dados foi construído um banco na planilha Microsoft Excel o qual foi exportado para o software SPSS, versão 18, onde foi realizada a análise. Para avaliar o perfil demográfico e clínico dos pacientes, foram calculadas as frequências percentuais e construídas as respectivas distribuições de frequência. Ainda, foram construídas as distribuições de frequência das variáveis: Motivos de internamento, Comorbidades apresentadas, medicamentos nefrotóxicos, microbiologia, Ffoco de infecção e sensibilidade. Para as variáveis quantitativas foi avaliada a normalidade pelo teste Kolmogorov-Smirnov. Uma vez indicada a normalidade foram obtidas as estatísticas: mínimo, máximo, média e desvio padrão. A comparação da média de TFG entre o momento basal e momento pós uso de antibiótico foi feito pelo teste t de Student para amostras pareadas.

Para avaliar quais os fatores que possui influência na diminuição da TFG/Lesão renal (TFG) foi construída a tabela de contingência e aplicado o teste

Exato de Fisher. Nas variáveis quantitativas a comparação das médias foi feita pelo teste t de Student para amostra independentes. Todas as conclusões foram tiradas considerando o nível de significância de 5%.

Para avaliar quais os fatores que conjuntamente influenciam na diminuição/redução da TFG foi ajustado um modelo multivariado de Poisson com variância robusta. As variáveis que apresentam significância estatística de até 20% (0,2) na análise bivariada foram incluídas no modelo inicial. Para permanência das variáveis no modelo foi considerado o nível de significância de 5% no teste de Wald. Ainda, foram calculadas as razões de prevalências para comparar o risco de diminuição/redução da TFG.

5.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (2012), sobre pesquisa envolvendo seres humanos, determina que qualquer investigação científica deve se processar após aprovação de um comitê de ética em pesquisa e da assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido dos sujeitos envolvidos. Para a realização desta pesquisa foi solicitada a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da respectiva instituição. O termo de consentimento livre e esclarecido-TCLE foi apresentado aos pacientes que participarem da pesquisa/Representantes legais, e os mesmos tiveram seus anonimatos garantidos, no tocante aos participantes impossibilitados de assinarem, ficou-se a critério do responsável direto em assinar ou não o TCLE.

- *Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)*

Este protocolo foi submetido ao CEP do Hospital da Restauração Gov. Paulo Guerra e aprovado sob CAAE 05041218.2.0000.5198. A coleta de dados foi só realizada após a aprovação do estudo pelo CEP.

- *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*

Conforme ainda a referida resolução é de responsabilidade do pesquisador obter o consentimento, por escrito, do participante da pesquisa ou responsável (no caso, dos indivíduos impossibilitados de assinar), em participar deste estudo (APÊNDICES B e C), após ter sido esclarecido sobre o escopo da pesquisa, objetivos, benefícios para seu tratamento, riscos potenciais ou danos decorrentes da pesquisa. O participante e/ou responsável foram devidamente esclarecidos sobre o seu direito de se recusar a participar do estudo, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que haja para tanto qualquer condição além de sua própria vontade.

- *Termo de Confidencialidade e Carta com Autorização para uso de Dados*

Os dados deste estudo são considerados como propriedade conjunta das partes envolvidas e conseqüentemente, não devem ser comunicados a terceiros por uma das partes, sem autorização das outras. Fica, no entanto, comprometido a tornar público os resultados sejam favoráveis ou não. As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos participantes, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação.

Os dados provenientes da execução deste estudo serão armazenados por um período de 5 anos em pastas de arquivo em sala dedicada no Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético (NUDFAC), localizado no Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), sob responsabilidade da pesquisadora principal.

A autorização do uso de dados foi condicionada ao cumprimento do pesquisador responsável aos requisitos das Resoluções do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, comprometendo-se o/a mesmo/a utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades como já mencionado acima.

- *Riscos e Benefícios*

Análise crítica de riscos e benefícios (diretos e indiretos): desconforto dos pacientes e/ou responsáveis diretos, no caso do paciente ser impossibilitado de responder, com esclarecimentos de informações não encontradas no prontuário, para minimizar será realizada entrevista em local reservado. Os benefícios deram-se diretamente para os pacientes e setor onde está inserida a pesquisa, através do monitoramento terapêutico da vancomicina, prevenindo nefrotoxicidades e/ou eventos adversos gerais.

No que diz respeito à coleta de amostras biológicas, as amostras de sangue obtidas por punção venosa foram coletadas juntamente às coletas realizadas no procedimento de acompanhamento laboratorial de rotina por profissional qualificado. Ou seja, apenas mais um tubo de coleta (aproximadamente 5 mL de sangue) adicionado em função de nosso estudo, logo não implicou em um desconforto adicional ao participante.

No geral, os riscos deste estudo foram gerenciáveis e, geralmente, os participantes não sentiram qualquer dano significativo ou duradouro.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa por meio de coleta de dados em prontuários ficarão armazenados em computador pessoal sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço: Av. Prof. Artur de Sá, 1078 - Cidade Universitária, Recife - PE, 50740-520 ; pelo período de no mínimo 5 anos.

6 RESULTADOS

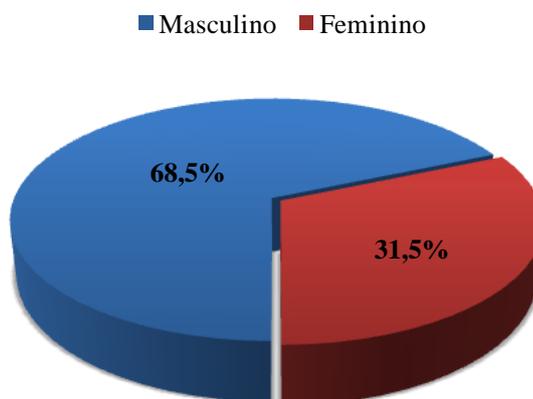
6.1 Caracterização e distribuição dos pacientes

Conforme apresentado na tabela 1 verifica-se que 68,5% dos pacientes foram do sexo masculino, 29,6% apresentaram idade entre 31 a 45 anos, e quase a totalidade fizeram uso de ventilação mecânica (98,1%). O teste de comparação de proporção foi significativo para o sexo (p-valor = 0,006) e ventilação mecânica (p-valor < 0,001), indicando que o número de pacientes do sexo masculino é relevantemente maior do que o número de pacientes do sexo feminino, assim como o número de pacientes em ventilação mecânica é mais relevante do que o número de pacientes sem ventilação mecânica. Para faixa etária o teste de comparação de proporção não foi significativo (p-valor = 0,739), indicando que o número de pacientes em cada faixa etária é semelhante.

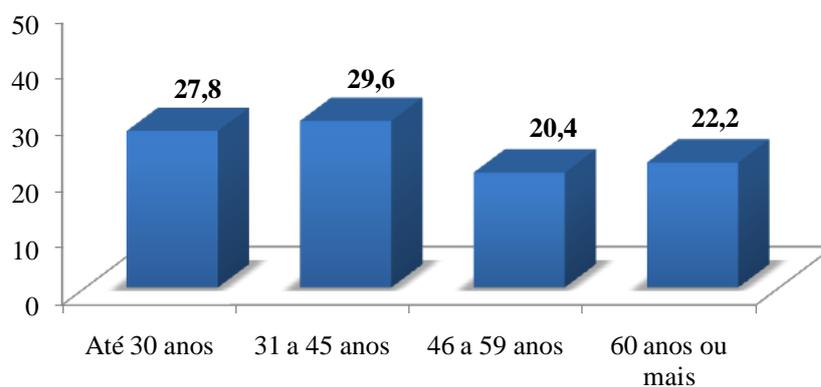
Tabela 1. Distribuição do sexo, faixa etária e necessidade da ventilação mecânica dos pacientes avaliados.

Fator avaliado	n	%	p-valor
Sexo			
Masculino	37	68,5	0,006
Feminino	17	31,5	
Idade			
Até 30 anos	15	27,8	0,739
31 a 45 anos	16	29,6	
46 a 59 anos	11	20,4	
60 anos ou mais	12	22,2	
Ventilação mecânica			
Sim	51	98,1	<0,001
Não	1	1,9	

¹p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção. **FONTE:** autoria própria.

Figura 1. Distribuição dos pacientes segundo o sexo.

FONTE: autoria própria

Figura 2. Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária.

FONTE: autoria própria

A distribuição dos motivos para internamento dos pacientes avaliados pode ser encontrada na tabela 2. Verifica-se que o politraumatismo foi o motivo mais prevalente (39,3%), seguido de neurocirurgia (25,0%).

Tabela 2. Distribuição dos motivos de internamento.

Motivos de internamento	n	%
Politraumatismo	22	39,3
Neurocirurgia	14	25,0

Cardiovascular	5	8,9
Cirurgia geral	3	5,4
Grande queimado	2	3,6
Meningite	2	3,6
Cirurgia vascular	1	1,8
Gastrointestinal	1	1,8
Oncologia	1	1,8
Ortopedia	1	1,8
Sepse foco abdominal	1	1,8
TCE	1	1,8
Abdomen agudo	1	1,8
Respiratório	1	1,8

¹p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção. **FONTE:** autoria própria.

Na tabela 3 encontra-se a distribuição das comorbidades apresentadas pelos pacientes avaliados. Observa-se que a hipertensão arterial é a mais frequente (42,9%), seguida da diabetes (21,4%).

Tabela 3. Distribuição das comorbidades apresentadas pelos pacientes.

Comorbidades apresentadas	n*	%
Hipertensão arterial	13	46,4
Diabetes	6	21,4
Asma	2	7,1
Doença pulmonar crônica obstrutiva	2	7,1
AIDS	1	3,6
Depressão	1	3,6
Doença renal crônica	1	3,6
Fibrilação atrial crônica	1	3,6
Hipotiroidismo	1	3,6

¹p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção. *O número total de observações não

coincide com o tamanho da amostra pois alguns pacientes não apresentaram comorbidades. **FONTE:** autoria própria.

6.2 Medicamentos nefrotóxicos utilizados

Na tabela 4 obtêm-se a distribuição dos medicamentos nefrotóxicos utilizados em conjunto com a vancomicina. Entre os medicamentos nefrotóxicos o mais prevalente é o Meropenem (15,83%, seguido do Fentanil (14,75%) e Omeprazol (8,63%). Os menos utilizados são: Ácido valpróico, Amiodarona, Clinidina, Clonidina, Diazepam, Espirolactona, Fentanila, Levofloxacino, Propofol e Sulfato de magnésio.

Tabela 4. Distribuição dos medicamentos utilizados comitaneamente com a vancomicina.

Medicamentos Nefrotóxicos	n	%
Meropenem	44	15,83
Fentanil	41	14,75
Omeprazol	24	8,63
Amicacina	17	6,12
Noradrenalina	15	5,40
Polimixina b	13	4,68
Furosemida	12	4,32
Captopril	10	3,60
Anlodipino	9	3,24
Losartana	8	2,88
Tramadol	8	2,88
Cefepima	7	2,52
Fenitoina	7	2,52
Metronidazol	7	2,52
Nitroprussiato de sódio	6	2,16
Norepinefrina	5	1,80
Piperacilina/tazobactam	5	1,80
Dobutamina	3	1,08
Hidralazina	3	1,08
Anfotericina b	2	0,72
Ceftriaxona	2	0,72
Clindamicina	2	0,72
Gentamicina	2	0,72
Sinvastatina	2	0,72
Ácido valpróico	1	0,36
Amiodarona	1	0,36
Clinidina	1	0,36

Clonidina	1	0,36
Diazepam	1	0,36
Espiro lactona	1	0,36
Fentanila	1	0,36
Levofloxacino	1	0,36
Propofol	1	0,36
Sulfato de magnésio	1	0,36

FONTE: autoria própria.

6.3 Microbiologia dos pacientes

Na tabela 5 pode-se visualizar a distribuição dos microrganismos encontrados nos pacientes avaliados. Os microrganismos mais frequentes foram a *Acinetobacter baumannii* (38,0%) seguida da *Pseudomonas aeruginosa* (18,0%).

Tabela 5. Distribuição dos microrganismos encontrada nos pacientes avaliados.

Microrganismos	n	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19	38,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	18,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	8,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	4,0
<i>Candida albicans</i>	2	4,0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	4,0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	4,0
<i>Candida dubliniensis</i>	1	2,0
<i>Candida parapsilosis</i>	1	2,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	2,0
<i>Morganella morgani</i>	1	2,0
<i>Providencia stuartii</i>	1	2,0
<i>Pseudomas aeruginosa</i>	1	2,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2,0
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	2,0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	2,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2,0

FONTE: autoria própria.

Na tabela 6 identifica-se a distribuição dos focos de infecção encontrado nos pacientes avaliados. Verifica-se que o mais frequente é o respiratório (51,2%) seguido do SNC (16,7%).

Tabela 6. Distribuição do foco de infecção encontrado nos pacientes avaliados.

Foco de infecção	n	%
Respiratório	43	51,2
SNC	14	16,7
Choque séptico	6	7,1
Urinário	5	6,0
Corrente sanguínea	3	3,6
Interminado	3	3,6
Abdominal	3	3,6
Cateter	2	2,4
Ferida respiratória	1	1,2
Otológica	1	1,2
Pele	1	1,2
Pulmonar	1	1,2
Sepse grave	1	1,2

FONTE: autoria própria.

Quanto a distribuição da sensibilidade microbiana detectada nos pacientes avaliados pode-se analisar a tabela 7. Quanto a sensibilidade dos microrganismos encontrados nas amostras biológicas analisadas aos antibióticos observa-se Aminoglicosídeos (21,6%), Polimixina b (19,6%) e Tigeciclina (18,9%).

Tabela 7. Distribuição da sensibilidade microbiana detectada nos pacientes avaliados.

Sensibilidade	n	%
Aminoglicosídeo	32	21,6
Polimixina b	29	19,6
Tigeciclina	28	18,9

Colistina	9	6,1
Carbapenemicos	8	5,4
Fluoroquinolonas	8	5,4
Vancomicina	7	4,7
Cefalosporina 5 geração	5	3,4
Linezolida	5	3,4
Cefalosporina	4	2,7
Daptomicina	4	2,7
Teicoplanina	4	2,7
Piperacilina/tazobactam	3	2,0
Ceftarolina	1	0,7
Penicilinas	1	0,7

FONTE: autoria própria.

6.4 Análise da vancocinemia

A tabela 8 contém a avaliação da vancomicina, onde verifica-se que a maioria dos pacientes utilizou a vancomicina por 14 dias, sendo a dose mais frequente a de 2000 mg/dia, ainda, observa-se que o valor mínimo de vancomicina é de 5,0 mcg/mL e o maior é de 50,0 mcg/mL. Em média, os pacientes apresentam níveis de concentrações plasmáticas de vancomicina de 21,6 mcg/mL com desvio padrão de 10,6 mcg/mL. O teste de comparação de proporção foi significativo para os dias de uso e dose utilizada (ambos com p-valor < 0,001), indicando que o uso de 14 dias com dosagem de 2000 mg/dia é, relevantemente, o esquema mais prevalente no grupo de paciente avaliados.

Tabela 8. Avaliação da Vancomicina

Fator avaliado	n	%	p-valor
Dias de uso			
10 dias	18	33,3	
14 dias	35	64,8	<0,001
31 dias	1	1,9	
Dose utilizada			
500 mg/dia	4	7,4	<0,001

2000 mg/dia	45	83,3
3000 mg/dia	4	7,4
4000 mg/dia	1	1,9

Nível de Vancomicina

(mcg/mL)

Mínimo - Máximo	5,0 - 50,0	-
Média±DP	21,6±10,6	-

Nota: DP = Desvio padrão

¹p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção.

FONTE: autoria própria.

6.5 Índices prognósticos

Na tabela 9 verifica-se a análise descritiva dos valores de SOFA, albumina e APACHE II dos pacientes avaliados. Verifica-se que, em média, o valor de SOFA é de 7,61 pontos com desvio padrão de 2,94 pontos. Para a albumina e APACHE II foi observada mediana de 2,30 mg/dL e 25,50 pontos, respectivamente. O teste indica normalidade para albumina e APACHE II (ambos com p-valor maior que 0,05).

Tabela 9. Análise descritiva dos valores SOFA, Albumina e APACHE II dos pacientes avaliados

Fator avaliado	Mínimo	Máximo	Média±DP	p-valor¹
SOFA	3,00	14,00	7,61±2,94	0,153
Albumina	1,26	3,20	2,26±0,40	0,957
APACHE II	150	36,00	25,79±4,97	0,900

Nota: DP = Desvio padrão

¹p-valor do teste de Kolmogorovo-Smirnov

FONTE: autoria própria.

6.6 Análise da lesão renal através da taxa de filtração glomerular

A análise do nível da TFG, segundo o momento de avaliação encontra-se na Tabela 10. Em média, o grupo de pacientes apresenta menor valor da TFG- após o uso do antibiótico (média = 98,20) quando comparado com o momento basal (média = 107,02), porém, é perceptível um maior valor de desvio padrão para o momento pós uso do ATB (desvio padrão = 47,53), indicando maior dispersão da medida neste momento de avaliação. Na figura 3 é confirmado que a distribuição da TFG para o momento pós uso do ATB apresenta comportamento inferior à TFG basal. O teste de comparação de média entre os dois momentos de avaliação foi significativo (p-valor = 0,022), indicando que ocorre uma redução significativa da média do TFG-Creatinina após o uso do ATB.

Tabela 10. Análise do nível de TFG CKD-EPI, segundo o momento de avaliação

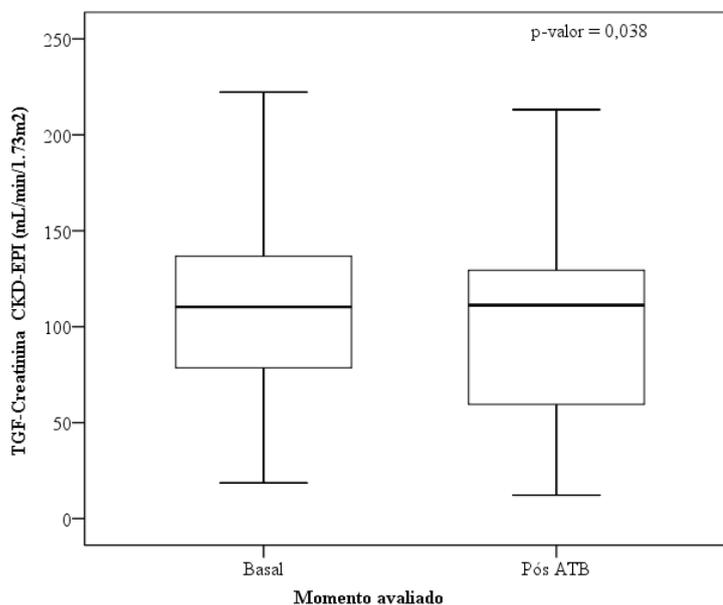
Momento da avaliação	Média±DP	p-valor ¹	Classificação da TFG CKD-EPI		
			≥90mL /min/1.73m ²	<90mL /min/1.73m ²	p-valor ²
Basal	107,02±46,08	0,022	38(70,4%)	16(29,6%)	0,679
Pós ATB	98,20±47,53		36(66,7%)	18(33,3%)	

¹p-valor do teste t de Student para amostras pareadas.

²p-valor do teste Qui-quadrado para homogeneidade.

FONTE: autoria própria.

Figura 3. Box-plot do TFG-Creatinina, segundo o momento de avaliação



FONTE: autoria própria.

A tabela 11 apresenta a distribuição da classificação da TFG após o uso da vancomicina, segundo as variáveis avaliadas no estudo. Verifica-se maior prevalência de diminuição/insuficiência de TFG ($<90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) no grupo de pacientes do sexo masculino (35,1%), com idade de 60 anos ou mais (58,3%), que utilizou vancomicina por 31 dias (100,0%) com dose de 500 mg/dia (100,0%). Mesmo sendo encontrada maior prevalência da diminuição/insuficiência de TFG no grupo de pacientes com o perfil descrito o teste foi significativo apenas para o fator dose utilizada (p-valor = 0,011).

Para as medidas avaliadas verifica-se maior média de vancomicina, SOFA e APACHE II no grupo de pacientes com diminuição da TFG $<90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (média = 30,57 mcg/dL; 9,43 pontos e 27,43; respectivamente). Para albumina foi verificada maior média no grupo de pacientes com classificação de TFG $>90\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (média = 2,28). Mesmo sendo encontrados valores médios diferentes em cada grupo de classificação da TFG, o teste de comparação de média foi significativo apenas para vancomicina (p-valor $< 0,001$) e sofa (p-valor = 0,005).

Tabela 11. Avaliação dos fatores relacionados à diminuição da TFG após o uso de ATB.

Fator avaliado	Classificação da TFG após ATB		p-valor
	<90mL/min/1.73m ²)	≥90mL/min/1.73m ²	
Sexo			
Masculino	13(35,1%)	24(64,9%)	0,679 ¹
Feminino	5(29,4%)	12(70,6%)	
Idade			
Até 30 anos	3(20,0%)	12(80,0%)	0,183 ²
31 a 45 anos	4(25,0%)	12(75,0%)	
46 a 59 anos	4(36,4%)	7(63,6%)	
60 anos ou mais	7(58,3%)	5(41,7%)	
Dias de uso de			
Vancomicina			
10 dias	6(33,3%)	12(66,7%)	0,490 ²
14 dias	11(31,4%)	24(68,6%)	
31 dias	1(100,0%)	0(0,0%)	
Dose utilizada			
500 mg/dia	4(100,0%)	0(0,0%)	0,011 ²
2000 mg/dia	14(31,1%)	31(68,9%)	
3000 mg/dia	0(0,0%)	4(100,0%)	
4000 mg/dia	0(0,0%)	1(100,0%)	
Medidas avaliadas			
Vancomicina	30,57±11,29	18,51±8,49	<0,001 ³
SOFA	9,43±3,06	6,92±2,62	0,005 ³
Albumina	2,21±0,38	2,28±0,41	0,620 ³
Apache	27,43±4,18	25,18±5,15	0,150 ³

¹p-valor do teste Qui-quadrado para independência.

²p-valor do teste Exato de Fisher.

³p-valor do teste t de Student para amostras independentes.

FONTE: autoria própria.

6.7 Análise multivariada

Na tabela 12 evidencia-se o ajuste de modelo multivariado de Poisson para diminuição da TFG após o uso de vancomicina. Para a análise multivariada foram incluídas as variáveis que apresentaram significância estatística menor que 0,2 na

análise bivariada: idade, dias de uso de vancomicina, dose utilizada, nível de vancomicina, escore de SOFA e escore de APACHE II.

No ajuste final do modelo as variáveis que apresentaram significância estatística de até 0,05 foram: nível de vancomicina (p-valor < 0,001) e escore de SOFA (p-valor = 0,026). Ainda, observa-se que, com o aumento de uma unidade no nível de vancomicina ocorre o aumento de 6% (RP = 1,06) no risco para diminuição da TFG. Para o escore de SOFA observa-se que o aumento de uma unidade deste escore aumento de 19% (RP = 1,19) no risco para diminuição da TFG.

Na figura 4 encontra-se a curva ROC a qual apresenta uma área = 0,849, com significância estatística $p < 0,001$ e intervalo de confiança de 95% para área entre 0,708 e 0,991, indicando que o modelo ajustado apresenta boa qualidade (sensibilidade e especificidade) para a estimativa da diminuição da TFG após o uso de vancomicina.

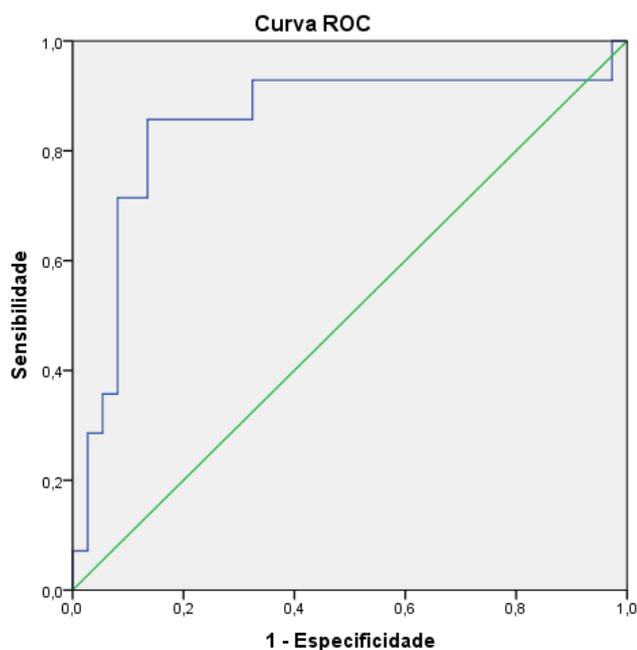
Tabela 12. Ajuste de modelo multivariado de Poisson para diminuição/insuficiência da TFG após o uso de ATB.

Fator avaliado	RP	IC (95%)	p-valor¹
Vancomicina	1,06	1,03 - 1,09	<0,001
SOFA	1,19	1,02 - 1,39	0,026

NOTA: RP = Razão de Prevalência; IC = Intervalo de confiança; ¹p-valor do teste de Wald.

FONTE: autoria própria.

Figura 4. Curva ROC para estimativa da redução/insuficiência da TFG.



FONTE: autoria própria.

Na tabela 13 observa-se a distribuição da vancocinemia. A maioria dos pacientes apresenta mais de 20 mcg/mL (50,0%), seguido do grupo com 10 a 15 mcg/mL (22,2%) e 15 a 20 mcg/mL (20,4%) (p-valor < 0,001).

Tabela 13. Distribuição dos valores de concentração da vancomicina

Classificação da vancomicina	n	%	p-valor
< 10 mcg/mL	4	7,4	<0,001
10 a 15 mcg/mL	12	22,2	
15 a 20 mcg/mL	11	20,4	
>20 mcg/mL	27	50,0	

¹p-valor do teste Qui-quadrado para comparação de proporção.

FONTE: autoria própria.

Tabela 14. Valores de concentração de vancomicina por paciente

Número de ordem	Paciente	Concentração Vancomicina (mcg/dL)	Número de ordem	Paciente	Concentração Vancomicina (mcg/dL)
1	AHB	21,66	28	JF	35,55
2	ACS	19,11	29	JAS	24,51
3	AMS	18,59	30	JAS	17,17
4	AMSS	20,78	31	JCB	30,40
5	ALS	12,67	32	JEMA	13,55
6	ASS	20,80	33	JEOS	13,22
7	AJS	35,28	34	JJBS	15,06
8	APF	28,52	35	JSS	7,70
9	CVS	26,93	36	LF	20,34
10	CFSC	12,79	37	LGF	22,35
11	CCM	50,00	38	LMS	13,57
12	CLF	24,67	39	LLB	36,72
13	DFS	15,20	40	MJS	16,33
14	DFO	25,51	41	MVVL	21,51
15	DNT	16,44	42	MML	17,24
16	DAC	41,32	43	OLA	31,20
17	DEO	30,49	44	RSJ	17,08
18	EDS	30,94	45	RFL	15,03
19	EVL	25,70	46	RFSG	47,83
20	EJV	9,04	47	RJSC	5,00
21	ELS	10,76	48	SA	10,49
22	EMB	6,41	49	SPS	12,97
23	GMV	23,21	50	VB	22,37
24	HIF	13,07	51	WAF	11,45
25	IJS	46,60	52	WAF	12,48
26	IPA	35,55	53	WML	26,10
27	JLB	10,77	54	ZMC	18,32
Média ± Desvio Padrão		21,64±10,62			

FONTE: autoria própria.

7 DISCUSSÃO

A vancomicina é um glicopeptídeo antibiótico ativo contra infecções causadas por estafilococos, estreptococose, dentre outras bactérias gram-positivas. É o medicamento de escolha para o tratamento de infecções causadas por estefilococos resistentes à meticilina, *Corynebacterium jeikeium* e cepas resistentes ao *Streptococcus pneumoniae*. Com o surgimento de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), uma vancomicina tem sido utilizada na clínica como tratamento, principalmente no ambiente intensivo de cuidados (LEVINE, 2006; MATZKE et al, 1986; BUTTERFIELD et al, 2011).

Nesse estudo verificou-se que a maioria das pessoas eram do sexo masculino (68,5%), possuíam idade entre 31 a 45 anos (29,6%) e estava em ventilação mecânica (98,1%), para o sexo (p -valor = 0,006) e ventilação mecânica (p -valor < 0,001). Pan et al (2019) em um estudo de MTF na China, também encontraram valores semelhantes (62%) eram do sexo masculino, e a maioria em ventilação mecânica. Em outra pesquisa Bosso et al (2011) em um estudo multicentro, também observaram predominância do sexo masculino (57%), com idade média foi de 55 (\pm 17) anosUm estudo tem destacado fatores de risco para o acometimento da nefrotoxicidade por vancomicina, entre eles estão a idade, necessidade de cuidados intensivos como ventilação mecânica e a polimedicação (HIRAI et al , 2019).

No que se refere aos motivos de internamento em UTI, verifica-se que o politraumatismo foi o motivo mais prevalente (39,3%), seguido de Neurocirurgia (25,0%). No estudo de Bakke et al (2017) foi observada uma incidência semelhante por causas neurológicas e por politraumatismo. Por se tratar de um hospital de referência em urgências no estado, justifica-se a maior prevalência dessas causas de internamento, também a longa permanência desses pacientes no ambiente intensivo de cuidados devido as complicações das mesmas. Quanto às comorbidades que os pacientes eram portadores, observa-se que a hipertensão arterial é a mais frequente (42,9%), seguida da diabetes (21,4%). No estudo de kang

et al (2019), a hipertensão (46%) e diabetes (24%) também foram as comorbidades mais prevalentes.

Em relação a prevalência de medicamentos nefrotóxicos mais utilizados foi visto que o mais prevalente é o Meropenem (15,83%), seguido do Fentanil (14,75%) e Omeprazol (8,63%). O papel da terapia medicamentosa no desenvolvimento de danos nos rins é relevante, mas muitas vezes ignorado como causa evitável de LRA e ainda não foi claramente explorado. Nesse estudo os antibióticos nefrotóxicos mais utilizados foram meropenem (15, 83%), amicacina (6,12%) e polimixina B (4,68). Estudo de Soares et al (2018) corroboram com esses valores ao observarem que os antibióticos nefrotóxicos foram representados por vancomicina (37; 30,3%), polimixina (25,4%), amicacina (10,7%). No mesmo estudo, segundo a lista de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, o fentanil foi o medicamento mais utilizado (70,5%). O uso de drogas potencialmente nefrotóxicas pode comprometer a segurança do paciente, induzindo eventos adversos. Em pacientes gravemente enfermos, foi relatado que drogas nefrotóxicas contribuem com 14% a 21% dos casos de LRA (BERNIEH et al, 2004 ; MEHTA et al, 2004).

Em outra pesquisa de MTF de vancomicina, os fatores nefrotóxicos associados de Pan et al (2019), mostram que, dentre os diuréticos (hidroclorotiazida, espironolactona, furosemida), apenas o uso de furosemida foi significativamente maior nos pacientes com LRA (60,9% ; $P = 0,001$) do que em outros. Comparando os antibióticos com potencial nefrotóxicos eles viram que os pacientes com LRA, estavam utilizando mais meropenem (78,9% $P = 0,001$), o que fortalece os dados encontrados nessa pesquisa. A vancomicina geralmente é associada a antibióticos beta-lactâmicos, como piperacilina-tazobactam ou com meropenem. Alguns pesquisadores relataram toxicidade renal associada à vancomicina, e o risco de LRA pode ser maior naqueles que receberam terapia combinada com antibióticos betalactâmicos antipseudomonais (KANG et al, 2019).

Na análise microbiológica os microrganismos gram negativos estavam mais presentes, sendo identificados *Acinetobacter baumannii* (38,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (18,0%) e *Klebsiella pneumoniae* (8,0%), sendo o foco mais frequente o respiratório (51,2%) seguido do SNC (16,7%). Quanto à sensibilidade a antibióticos apresentaram: Aminoglicosídeo (21,6%), Polimixina b (19,6%) e Tigeciclina (18,9%). Feretzakis et al (2019) em um estudo de prevalência de bactérias gram negativas

resistentes a antibióticos, também encontraram esses mesmos patógenos em maior prevalência na UTI. A rápida disseminação de infecções Gram-negativas resistentes a antibióticos constitui um problema mundial com um crescente ônus econômico e de saúde (Potron et al, 2015).

Na sensibilidade dos microrganismo analisada, encontrou-se cepas sensíveis a aminoglicosídeos, polimixina b e tigeciclina, também é condizente à prevalência de bactérias multirresistentes, uma vez que esses antibióticos são considerados de última escolha para tratamento de infecções. Em um estudo Europeu, estimou-se que cerca de 33.000 pessoas morrem a cada ano como consequência direta de uma infecção devido a bactérias resistentes a antibióticos (CASSINI et al, 2019).

Nesse estudo, em média, o valor de SOFA é de $7,61 \pm 2,94$; para albumina e APACHE II foi observada média de 2,26 mg/dL e 25,50, respectivamente, sendo que o teste indicou normalidade somente para albumina e Apache (ambos com p-valor maior que 0,05). Poucos estudos foram encontrados que associassem essas variáveis, somente encontrou-se estudo relacionando albumina e APACHE II separadamente. Hirai et al (2019), analisando a correlação entre fatores associado a nefrotoxicidade da vancomicina, observaram valores médios de albumina de 2,26 mg/dL $\pm 0,5$, ainda, viram associação entre esses níveis e o acometimento renal quando associados a altas doses de vancomicina. Kang et al (2019) avaliaram valores de APACHE II para paciente em UTI em uso de vancomicina e outros antibióticos, encontraram valores médios semelhantes, também na mesma pesquisa identificaram a correlação desses valores com aumento da nefrotoxicidade da vancomicina quando associada a carbapenêmicos ou betalactâmicos, as variáveis efetivas foram os escores do APACHE II, grupos de tratamento com antibióticos, status de sepse e uso de norepinefrina.

Ulldemolins et al (2011) observaram alguns parâmetros farmacocinéticos, como volume de distribuição e o clearance de antibióticos, e viram que essas alterações farmacocinéticas podem resultar no menor alcance dos alvos farmacodinâmicos, especialmente para antibacterianos dependentes do tempo, resultando em tratamento subótimo, o que se traduz em exposições antibacterianas mais baixas que podem comprometer os efeitos farmacodinâmicos, especialmente para antibacterianos. Assim, valores mais baixos de albumina sérica estariam

correlacionados a maiores valores de APACHE II, uma vez que esse índice quanto maior pior será o prognóstico do paciente.

Observamos nesse estudo, quando se avalia a filtração glomerular basal após uso de vancomicina que, em média, os pacientes apresentam menor valor da TFG após o uso do antibiótico (média = 98,20) quando comparado com o momento basal (média = 107,02). Para as variáveis avaliadas verifica-se maior média das concentrações plasmáticas de vancomicina, SOFA e APACHE II no grupo de pacientes com diminuição da TFG $<90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (média = 30,57 mcg/dL; 9,43 pontos e 27,43; respectivamente). Moffett et al (2018), em um estudo sobre lesão renal induzida por vancomicina, analisaram um total de 7.095 pacientes e desses, mais de 20% apresentaram redução da TFG após uso de vancomicina concomitante ao aumento de mortalidade. Em outro estudo de monitoramento de vancomicina, Lodise et al (2008) afirmaram que doses acima de 4 g/dia estavam associadas à diminuição progressiva da TFG, concordando com nossos dados.

Muitas espécies bacterianas produzem enzimas eficazes necessárias para a autoproteção, mas isso leva a resistência intratável e progressão de condições críticas com o desenvolvimento de LRA séptico. Além disso, muitos antibióticos, imunossupressores e analgésicos apresentam nefrotoxicidade considerável por diferentes mecanismos fisiopatológicos (PETEJOVA et al, 2019; CANO et al, 2012; HOSTE et al, 2015).

No que se diz respeito a vancocinemia estudada nos participantes desse estudo, observa-se que o valor mínimo de vancomicina é de 5,0 mcg/mL e o valor máximo é de 50,0 mcg/mL. Em média, os pacientes apresentaram nível de vancomicina de 21,6 mcg/mL $\pm 10,6$ mcg/mL. O esquema posológico de administração da vancomicina foi de 15mg/kg, equivalente a 2000mg a cada 12h, sendo um protocolo de instituição que acompanha diretrizes internacionais. Ainda, quando observamos a distribuição dos pacientes seguindo níveis subterapêuticos, terapêuticos e consideravelmente elevados de vancomicina, respectivamente, verifica-se que os pacientes que apresentaram níveis $<10\text{mcg}$ (7,6%), 10 a 15 mcg/mL (22,2%), 15 a 20 mcg/mL (20,4%) e acima de 20 mcg/mL (50,0%), (p-valor $< 0,001$). Dados também encontrados por Almeida et al (2019) evidenciaram que a maioria dos pacientes apresentaram níveis subterapêuticos ($<10\text{mcg}/\text{mL}$) ou níveis elevados ($> 20\text{mcg}/\text{mL}$) de vancomicina; 42,9% e 15,3%, respectivamente, desses

um total de 19 (19,4%) desenvolveram LRA. Ainda, a pesquisa de Kullar et al (2019), em que a mediana do nível inicial de vancomicina dos pacientes foi de 14,6 mcg / mL (10,4-23,7 mcg / mL); desses 30,3% apresentavam níveis mínimos acima de 20 mcg / mL.

Segundo a Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde e a Sociedade Japonesa de Quimioterapia, é recomendado uma meta de concentração sérica mínima > 10 mcg / mL de vancomicina para pacientes adultos e 15–20 mg / mL para infecções graves ou complicadas. A Sociedade Farmacológica Chinesa recomenda 10–15 mcg / mL como meta de concentração mínima para pacientes adultos e 10–20 mcg / mL para infecções graves por MRSA (STOESSEL et al, 2019; LIANG et al, 2018; RYBAK et al, 2009; MATSUMOTO et al, 2013; YE et al, 2016). Vale salientar que estudos mais recentes e diretrizes internacionais indicam que os níveis mínimos de vancomicina ≥ 15 mg / L e altas doses diárias (≥ 4 g) estão independentemente associadas a um risco aumentado de exposição concomitante de nefrotoxicidade (CANO et al, 2012; ELYASI et al, 2012; WANG et al, 2019).

8 CONCLUSÃO

Pode-se concluir através dos resultados desse estudo, como também corroborar com dados já publicados, que, o monitoramento terapêutico de antibióticos contribui na segurança de pacientes e pode trazer, ao mesmo tempo, economia para o setor hospitalar.

Mesmo não sendo avaliado nesse estudo o desfecho clínico pós antibioticoterapia, os pacientes que apresentaram níveis terapêuticos ideais de vancomicina, segundo diretrizes clínicas, tiveram menos complicações, menor número de eventos adversos e menor índices prognósticos de mortalidade.

A nefrotoxicidade estudada nessa pesquisa evidenciou que os fatores relacionados ao paciente são: idade avançada, função renal reduzida, sexo, hipoalbuminemia, e sepse; enquanto os fatores de risco relacionados a medicamentos incluem administração concomitante a outras drogas nefrotóxicas como: aminoglicosídeos, carbapenêmicos, diuréticos, pilimixina B, e vasopressores.

Esse estudo mostrou que as doses usuais de vancomicina podem não atingirem os níveis séricos terapêuticos recomendados de vancomicina, ou alcançarem níveis elevados, podendo causar nefrotoxicidade, demonstrando ser a MTF uma ferramenta essencial para garantir segurança, qualidade e eficácia na utilização de medicamentos em pacientes críticos em terapia intensiva.

REFERÊNCIAS

- ADAWAY, J. E.; KEEVIL, B. G. (2012). Therapeutic drug monitoring and LC-MS/MS. **Journal of Chromatography B**, 883, 33-49.
- ALBUR, M. S., BOWKER, K., WEIR, I. Factors influencing the clinical outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 31, p. 295-301, 2012.
- Allegaert, K., van den Anker, J. N., Meibohm, B., Phelps, S. J., Mehrotra, N., & Tang, L. (2012). Creatinine-Based Vancomycin Dosing Regimens in Neonates: There Is More to Consider Than the Variation in Drug Assay. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 32(9), e174-e175.
- ALOBAID, A. S., HITES, M., LIPMAN, J., TACCONE, F. S., & ROBERTS, J. A. (2016). Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: a structured review. **International journal of antimicrobial agents**, 47(4), 259-268.
- ARIMURA, Y., YANO, T., HIRANO, M., SAKAMOTO, Y., EGASHIRA, N., & OISHI, R. (2012). Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis. **Free Radical Biology and Medicine**, 52(9), 1865-1873.
- AWDISHU, Linda; MEHTA, Ravindra L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. **BMC nephrology**, v. 18, n. 1, p. 124, 2017.
- BALAKRISHNAN, Indran; SHORTEN, Robert J. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. **Annals of clinical biochemistry**, v. 53, n. 3, p. 333-346, 2016.
- BEDOR, D. C. G. Desenvolvimento e validação de métodos bioanalíticos para dosagem de antimicrobianos em plasma humano. 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2007.
- BEGG, EJ E BARCLAY, ML (1995). Aminoglicosídeos - 50 anos depois. **British Journal of Clinical Pharmacology** , 39 (6), 597-603.
- BELLOMO R., RONCO C., KELLUM J. A., MEHTA R. L., PALEVSKY P. 2004. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and

information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Crit. Care** 8:R204–R212

- Boucher, B. A., Wood, G. C., & Swanson, J. M. (2006). Pharmacokinetic changes in critical illness. *Critical care clinics*, 22(2), 255-271.
- BRUNTON, L. L., & KNOLLMANN, B. C. (2018). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13*. Artmed Editora.
- BURDET, C., PAJOT, O., COUFFIGNAL, C., ARMAND-LEFÈVRE, L., FOUCRIER, A., LAOUÉANAN, C., & MENTRÉ, F. (2015). Population pharmacokinetics of single-dose amikacin in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia. **European journal of clinical pharmacology**, 71(1), 75-83.
- Burtis, Carl A., Ashwood, Edward R., Bruns, David E. - Tietz, Fundamentos de Química Clínica, 6ª Edição. Brasil: Sauders / Elsevier, 2008.
- BUTTERFIELD JM, PATEL N, PAI MP, ROSANO TG, DRUSANO GL, LODISE TP. Refining vancomycin protein binding estimates: identification of clinical factors that influence protein binding. **Antimicrob Agents Chemother**. 2011 Sep;55(9):4277-82.
- CANO, E. L., HAQUE, N. Z., WELCH, V. L., CELY, C. M., PEYRANI, P., SCERPELLA, E. G., ... & Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Study Group. (2012). Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. **Clinical therapeutics**, 34(1), 149-157.
- Cassini A., Högberg L.D., Plachouras D., Quattrocchi A., Hoxha A., Simonsen G.S., Colomb-Cotinat M., Kretzschmar M.E., Devleeschauwer B., Cecchini M., et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis*. 2019;19:56–66.
- Choi R, Woo HI, Park HD, Lee SY. A nationwide utilization survey of therapeutic drug monitoring for five antibiotics in South Korea. *Infect Drug Resist*. 2019 Jul 18;12:2163-2173.
- CUNHA, B. A. (1995). Antibiotic treatment of sepsis. **The Medical clinics of North America**, 79(3), 551-558.
- D'ARCY, D. M., CASEY, E., GOWING, C. M., DONNELLY, M. B., & CORRIGAN, O. I. (2012). An open prospective study of amikacin pharmacokinetics in critically ill

patients during treatment with continuous venovenous haemodiafiltration. **BMC Pharmacology and Toxicology**, 13(1), 14.

- de Almeida, C. D. C., e Silva, A. C. S., de Queiroz Oliveira, J. A., Batista, I. S. F., Pereira, F. H., Gonçalves, J. E., ... & Martins, M. A. P. (2019). Vancomycin-associated nephrotoxicity in non-critically ill patients admitted in a Brazilian public hospital: A prospective cohort study. *PloS one*, 14(9).
- DENNY, K. J., COTTA, M. O., PARKER, S. L., ROBERTS, J. A., & LIPMAN, J. (2016). The use and risks of antibiotics in critically ill patients. **Expert opinion on drug safety**, 15(5), 667-678.
- DERUNGS, A. [Drug-induced acute kidney injury]. **Ther Umsch**. 2015.
- DESTACHE, Christopher J. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity—a focus on monitoring: a review of literature. **Journal of pharmacy practice**, v. 27, n. 6, p. 562-566, 2014.
- DIETERICH, C., PUEY, A., LIN, S., SWEZEY, R., FURIMSKY, A., FAIRCHILD, D., MIRSALIS, J. C., & NG, H. H. (2009). Gene expression analysis reveals new possible mechanisms of vancomycin-induced nephrotoxicity and identifies gene markers candidates. **Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology**, 107(1), 258–269.
- DOI, Yohei; PATERSON, David L. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. In: **Seminars in respiratory and critical care medicine**. Thieme Medical Publishers, 2015. p. 074-084.
- DU TOIT, M., BURGER, J. R., RAKUMAKOE, D. M., & RHEEDERS, M. (2019). Standards of aminoglycoside therapeutic drug monitoring in a South African private hospital: perspectives and implications. **Ghana medical journal**, 53(1), 8-12.
- DUSZYNSKA, W., TACCONE, FS, HURKACZ, M., KOWALSKA-KROCHMAL, B., WIELA-HOJEŃSKA, A. & KÜBLER, A. (2013). Monitoramento terapêutico de amicacina em pacientes sépticos. **Cuidados críticos (Londres, Inglaterra)**, 17 (4), R165.
- EDSON, R. S.; TERRELL, C. L.: Os aminoglicosídeos. *Mayo Clin Proc*. Maio de 1999; 74 (5): 519-28
- ELBARBRY, F. (2018). Vancomycin dosing and monitoring: critical evaluation of the current practice. **European journal of drug metabolism and pharmacokinetics**, 43(3), 259-268.

- ELIOPOULOS, G. M., DRUSANO, G. L., AMBROSE, P. G., BHAVNANI, S. M., BERTINO, J. S., NAFZIGER, A. N., & LOUIE, A. (2007). Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. **Clinical Infectious Diseases**, 45(6), 753-760.
- ELYASI, S., KHALILI, H., DASHTI-KHAVIDAKI, S., & MOHAMMADPOUR, A. (2012). Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. **European journal of clinical pharmacology**, 68(9), 1243-1255.
- FELTON, T. W.; HOPE, W. W.; & ROBERTS, J. A. (2014). How severe is antibiotic pharmacokinetic variability in critically ill patients and what can be done about it?. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 79(4), 441-447.
- Feretzakis G, Loupelis E, Sakagianni A, Skarmoutsou N, Michelidou S, Velentza A, Martsoukou M, Valakis K, Petropoulou S, Koutalas E. A 2-Year Single-Centre Audit on Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* Strains from an Intensive Care Unit and Other Wards in a General Public Hospital in Greece. *Antibiotics (Basel)*. 2019 May 15;8(2):62.
- FINCH, N. A., ZASOWSKI, E. J., MURRAY, K. P., MYNATT, R. P., ZHAO, J. J., YOST, R., POGUE, J. M., & RYBAK, M. J. (2017). A Quasi-Experiment To Study the Impact of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve-Guided Dosing on Vancomycin-Associated Nephrotoxicity. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 61(12), e01293-17.
- FORSTNER, C.; DUNGL, C.; TOBUDIC, S. et al. Predictors of clinical and microbiological treatment failure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: a retrospective cohort study in a region with low MRSA prevalence. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, n. 7, p. E291-E297, 2013.
- Frymoyer, A., Hersh, A. L., El-Komy, M. H., Gaskari, S., Su, F., Drover, D. R., & Van Meurs, K. (2014). Association between vancomycin trough concentration and area under the concentration-time curve in neonates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(11), 6454–6461. <https://doi.org/10.1128/AAC.03620-14>.

- HAZLEWOOD, K. A., BROUSE, S. D., PITCHER, W. D., & HALL, R. G. (2010). Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination?. **The American journal of medicine**, 123(2), 182.e1–182.e1827.
- Heavner, M. S., Claeys, K. C., Masich, A. M., & Gonzales, J. P. (2018). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations of Antibiotics of Last Resort in Treating Gram-Negative Infections in Adult Critically Ill Patients. *Current infectious disease reports*, 20(5), 10.
- Hobbs, A. L., Shea, K. M., Roberts, K. M., & Daley, M. J. (2015). Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: a focus on antibiotics. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 35(11), 1063-1075.
- HOLMES, N. E., TURNIDGE, J. D., MUNCKHOF, W. J., ROBINSON, J. O., KORMAN, T. M., O'SULLIVAN, M. V., ... & HOWDEN, B. P. (2013). Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 57(4), 1654-1663.
- HOLUBAR, M.; MENG, L.; DERESINSKI, S. Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: new therapeutic approaches. *Infect Dis Clin N Am*. 2016;30(2):491–507.
- HOSTE, E. A., BAGSHAW, S. M., BELLOMO, R., CELY, C. M., COLMAN, R., CRUZ, D. N., ... & HONORÉ, P. M. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. **Intensive care medicine**, 41(8), 1411-1423.
- IMAI, S., YAMADA, T., KASASHI, K., NIINUMA, Y., KOBAYASHI, M., & ISEKI, K. (2019). Construction of a risk prediction model of vancomycin-associated nephrotoxicity to be used at the time of initial therapeutic drug monitoring: A data mining analysis using a decision tree model. **Journal of evaluation in clinical practice**, 25(1), 163-170.
- JAGER, N. G., VAN HEST, R. M., LIPMAN, J., TACCONE, F. S., & ROBERTS, J. A. (2016). Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. **Expert review of clinical pharmacology**, 9(7), 961-979.
- JEFFRES M. N. (2017). The Whole Price of Vancomycin: Toxicities, Troughs, and Time. **Drugs**, 77(11), 1143–1154.

- JOVETIC S, ZHU Y, MARCONE GL, MARINELLI F, TRAMPER J. β -Lactam and glycopeptide antibiotics: first and last line of defense? **Trends Biotechnol.** 2010; 28:596–604.
- JOYCE, E. L., KANE-GILL, S. L., FUHRMAN, D. Y., & KELLUM, J. A. (2017). Drug-associated acute kidney injury: who's at risk?. **Pediatric Nephrology**, 32(1), 59-69.
- KANDASAMY, Karthikeyan et al. Prediction of drug-induced nephrotoxicity and injury mechanisms with human induced pluripotent stem cell-derived cells and machine learning methods. **Scientific reports**, v. 5, p. 12337, 2015.
- Kang, S., Park, J., Yu, Y. M., Park, M. S., Han, E., & Chang, M. J. (2019). Comparison of acute kidney injury and clinical prognosis of vancomycin monotherapy and combination therapy with beta-lactams in the intensive care unit. *PLoS one*, 14(6).
- KIM, S. Y.; MOON, A. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. **Biomolecules & therapeutics**, v. 20, n. 3, p. 268, 2012.
- KOVACEVIC, T., AVRAM, S., MILAKOVIC, D. et al. Therapeutic monitoring of amikacin and gentamicin in critically and noncritically ill patients. **Journal of Basic and Clinical Pharmacy**, v. 7, n. 3, p. 65, 2016.
- KULLAR, R.; DAVIS, S.L.; TAYLOR, T.N.; KAYE, K. S.; RYBAK, M. J. Effects of targeting higher vancomycin trough levels on clinical outcomes and costs in a matched patient cohort. **Pharmacotherapy**. 2012;32(3):195–201.
- LAYEUX, B., TACCONE, F. S., FAGNOUL, D., VINCENT, J. L., & JACOBS, F. (2010). Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 54(11), 4939-4941.
- LEVINE, D. P. (2006). Vancomycin: a history. **Clinical Infectious Diseases**, 42(Supplement_1), S5-S12.
- LI, Zhongyu et al. Drug absorption related nephrotoxicity assessment on an intestine-kidney chip. **Biomicrofluidics**, v. 11, n. 3, p. 034114, 2017.
- LIANG, X., FAN, Y., YANG, M., ZHANG, J., WU, J., YU, J., ... & WEN, X. (2018). A prospective multicenter clinical observational study on vancomycin efficiency and safety with therapeutic drug monitoring. **Clinical Infectious Diseases**, 67(suppl_2), S249-S255.
- LIM, W. X. S., CHUA, W. B. B., CHUA, J. M., LEE, Q., CHAN, J. W., SULTANA, R., & POH, B. H. (2020). A Retrospective Review of the Efficiency of First-Dose

Therapeutic Drug Monitoring of Gentamicin, Amikacin, and Vancomycin in the Pediatric Population. **The Journal of Clinical Pharmacology**, 60(1), 7-15.

- Lodise, T. P., Lomaestro, B., Graves, J., & Drusano, G. L. (2008). Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 52(4), 1330-1336.
- MATSUMOTO, K., TAKESUE, Y., OHMAGARI, N., MOCHIZUKI, T., MIKAMO, H., SEKI, M., ... & OKADA, K. (2013). Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. **Journal of Infection and Chemotherapy**, 19(3), 365-380.
- MATZKE, G. R., ZHANEL, G. G., & GUAY, D. R. P. (1986). Clinical pharmacokinetics of vancomycin. **Clinical pharmacokinetics**, 11(4), 257-282.
- McConeghy, K. W., Liao, S., Clark, D., Worboys, P., Barriere, S. L., & Rodvold, K. A. (2014). Variability in telavancin cross-reactivity among vancomycin immunoassays. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(12), 7093–7097. <https://doi.org/10.1128/AAC.03785-14>.
- MCWILLIAM, Stephen J. et al. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. **Pediatric Nephrology**, v. 32, n. 11, p. 2015-2025, 2017.
- MEHTA, R. L., AWDISHU, L., DAVENPORT, A. et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. **Kidney international**, v. 88, n. 2, p. 226-234, 2015.
- MENON, S., KIRKENDALL, E. S., NGUYEN, H., & GOLDSTEIN, S. L. (2014). Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. **The Journal of pediatrics**, 165(3), 522-527.
- MINEJIMA, Emi et al. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 55, n. 7, p. 3278-3283, 2011.
- Moffett, B. S., Morris, J., Kam, C., Galati, M., Dutta, A., & Akcan-Arikan, A. (2018). Vancomycin associated acute kidney injury in pediatric patients. *PloS one*, 13(10)
- MOGLE, B. T., STEELE, J. M., SEABURY, R. W., DANG, U. J., & KUFEL, W. D. (2018). Implementation of a two-point pharmacokinetic AUC-based vancomycin therapeutic drug monitoring approach in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. **International journal of antimicrobial agents**, 52(6), 805-810.

- MOORE, R. D., LIETMAN, P. S., & SMITH, C. R. (1987). Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. **Journal of Infectious Diseases**, 155(1), 93-99.
- MORRILL, H. J., CAFFREY, A. R., GAITANIS, M. M., & LAPLANTE, K. L. (2016). Impact of a prospective audit and feedback antimicrobial stewardship program at a veterans affairs medical center: a six-point assessment. **PloS one**, 11(3), e0150795.
- OKANO A, ISLEY NA, BOGER DL. Total Syntheses of Vancomycin-Related Glycopeptide Antibiotics and Key Analogues. **Chem Rev.** 2017 Sep 27;117(18):11952-11993.
- OWEN, E. J.; GIBSON, G.A.; BUCKMAN, S. A. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobials in Critically Ill Patients. **Surg Infect (Larchmt)**. 2018;19(2):155–162.
- Oyaert, M., Peersman, N., Kieffer, D., Deiteren, K., Smits, A., Allegaert, K., ... & Pauwels, S. (2015). Novel LC–MS/MS method for plasma vancomycin: Comparison with immunoassays and clinical impact. *Clinica Chimica Acta*, 441, 63-70.
- PAZHAYATTIL, George Sunny; SHIRALI, Anushree C. Drug-induced impairment of renal function. **International journal of nephrology and renovascular disease**, v. 7, p. 457, 2014.
- Pea, F., Viale, P., & Furlanut, M. (2005). Antimicrobial therapy in critically ill patients. *Clinical pharmacokinetics*, 44(10), 1009-1034.
- PEREIRA, A.S., BICALHO, B., LILLA, S., DE NUCCI, G. Desafios da química analítica frente às necessidades da indústria farmacêutica. *Química Nova*, 28 (Suplemento), S107-S111, 2005.
- PETEJOVA, N., MARTINEK, A., ZADRAZIL, J., & TEPLAN, V. (2019). Acute toxic kidney injury. **Renal failure**, 41(1), 576–594.
- Potron, A., Poirel, L., & Nordmann, P. (2015). Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *International journal of antimicrobial agents*, 45(6), 568-585.
- PRINS, J. M., WEVERLING, G. J., DE BLOK, K., VAN KETEL, R. J., & SPEELMAN, P. (1996). Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 40(11), 2494-2499.

- RADIGAN, E. A., GILCHRIST, N. A., & MILLER, M. A. (2010). Management of aminoglycosides in the intensive care unit. **Journal of intensive care medicine**, 25(6), 327-342.
- RAMIREZ, M. S., & TOLMASKY, M. E. (2017). Amikacin: uses, resistance, and prospects for inhibition. **Molecules**, 22(12), 2267.
- REARDON, J., LAU, T. T. Y., & ENSOM, M. H. H. (2015). Vancomycin Loading Doses: A Systematic Review. **Annals of Pharmacotherapy**, 49(5), 557–565.
- RELLO J, NIETO M, SOLE-VIOLAN J, WAN Y, GAO X, SOLEM CT, et al. Nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with linezolid or vancomycin: a secondary analysis of resource use from a Spanish perspective. **Med Intensiva**. 2016;40(8):474–482.
- RIVERA, A. M.; BOUCHER, H. W. Current concepts in antimicrobial therapy against select gram-positive organisms: methicillin-resistant staphylococcus aureus, penicillin-resistant pneumococci, and vancomycin-resistant enterococci. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2011. p. 1230-1243.
- ROBERTS, J. A. Using PK/PD to optimize antibiotic dosing for critically ill patients. **Curr Pharm Biotechnol**. 2011;12(12):2070–2079.
- ROBERTS, J. A., & LIPMAN, J. (2009). Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. **Critical care medicine**, 37(3), 840-851.
- ROBERTS, J. A., ABDUL-AZIZ, M. H., LIPMAN, J., MOUTON, J. W., VINKS, A. A., FELTON, T. W., ... International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2014). Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. **The Lancet. Infectious diseases**, 14(6), 498–509.
- ROBERTS, Jason A. et al. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. **British journal of clinical pharmacology**, v. 73, n. 1, p. 27-36, 2012.
- RYBAK, M., LOMAESTRO, B., ROTSCHAFER, J. C., MOELLERING, R., CRAIG, W., BILLETER, M., ... & LEVINE, D. P. (2009). Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **American Journal of Health-System Pharmacy**, 66(1), 82-98.

- SAKAMOTO, Y., YANO, T., HANADA, Y., TAKESHITA, A., INAGAKI, F., MASUDA, S., & OHDO, S. (2017). Vancomycin induces reactive oxygen species-dependent apoptosis via mitochondrial cardiolipin peroxidation in renal tubular epithelial cells. **European journal of pharmacology**, 800, 48-56.
- Samardzic, J., Smits, A., Spriet, I., Soldatovic, I., Atkinson, A., Bajcetic, M., Van Den Anker, J. N., & Allegaert, K. (2016). Different Vancomycin Immunoassays Contribute to the Variability in Vancomycin Trough Measurements in Neonates. *BioMed research international*, 2016, 1974972. <https://doi.org/10.1155/2016/1974972>.
- Schjøtt P, Šutovská M, Schjøtt J. The Possibility of Therapeutic Drug Monitoring of the Most Important Interactions in Nursing Homes. *Curr Clin Pharmacol*. 2019;14(2):152-156.
- SCHMIDT, S., GONZALEZ, D., & DERENDORF, H. (2010). Significance of protein binding in pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Journal of pharmaceutical sciences**, 99(3), 1107-1122.
- SEYMOUR, C. W., GESTEN, F., PRESCOTT, H. C., FRIEDRICH, M. E., IWASHYNA, T. J., PHILLIPS, G. S., ... & LEVY, M. M. (2017). Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. **New England Journal of Medicine**, 376(23), 2235-2244.
- Shaw, A. R., Chaijamorn, W., & Mueller, B. A. (2016, July). We underdose antibiotics in patients on CRRT. In *Seminars in dialysis* (Vol. 29, No. 4, pp. 278-280).
- Shipkova, M., Petrova, D. T., Rosler, A. E., Orth, M., Engelmayer, J., Wieland, E., ... & Oellerich, M. (2014). Comparability and imprecision of 8 frequently used commercially available immunoassays for therapeutic drug monitoring. *Therapeutic drug monitoring*, 36(4), 433-441.
- ŠÍMA, M., BAKHOUCHE, H., HARTINGER, J., CIKÁNKOVÁ, T., & SLANAŘ, O. (2019). Therapeutic drug monitoring of antibiotic agents: evaluation of predictive performance. **Eur J Hosp Pharm**, 26(2), 85-88.
- ŠÍMA, M., HARTINGER, J., CIKÁNKOVÁ, T., & SLANAŘ, O. (2018). Estimation of once-daily amikacin dose in critically ill adults. **Journal of Chemotherapy**, 30(1), 37-43.
- SLAUGHTER, Richard L.; CAPPELLETY, Diane M. Economic impact of aminoglycoside toxicity and its prevention through therapeutic drug monitoring. **Pharmacoeconomics**, v. 14, n. 4, p. 385-394, 1998.

- SMITH, A. P., MILLARES-SIPIN, C. A., JAMES, M., & COHEN, H. (2016). Impact of a pharmacist-initiated vancomycin monitoring program. **The Consultant Pharmacist®**, 31(9), 505-510.
- Somerville, A. L., Wright, D. H., & Rotschafer, J. C. (1999). Implications of vancomycin degradation products on therapeutic drug monitoring in patients with end-stage renal disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 19(6), 702-707.
- SÖRGEL, F., HÖHL, R., GLASER, R., STELZER, C., MUNZ, M., VORMITTAG, M., ... & CHRIST, M. (2017). Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antibiotika in der Intensivmedizin. **Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin**, 112(1), 11-23.
- STEWART, A., GRAVES, B., HAJKOWICZ, K., TA, K., & PATERSON, D. L. (2015). The use of therapeutic drug monitoring to optimize treatment of carbapenem-resistant *Enterobacter* osteomyelitis. **Microbial Drug Resistance**, 21(6), 631-635.
- Stewart, S. D., & Allen, S. (2019). Antibiotic use in critical illness. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29(3), 227-238.
- STOESSEL, A. M., HALE, C. M., SEABURY, R. W., MILLER, C. D., & STEELE, J. M. (2019). The impact of AUC-based monitoring on pharmacist-directed vancomycin dose adjustments in complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. **Journal of pharmacy practice**, 32(4), 442-446.
- T'jollyn, H., Vermeulen, A., Van Bocxlaer, J., & Colin, P. (2018). A physiologically based pharmacokinetic perspective on the clinical utility of albumin-based dose adjustments in critically ill patients. *Clinical pharmacokinetics*, 57(1), 59-69.
- TACCONE, F. S., LATERRE, P. F., SPAPEN, H., DUGERNIER, T., DELATTRE, I., LAYEUX, B., ... & JACOBS, F. (2010). Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Critical care*, 14(2), R53.
- Taylor, M. E., & Allon, M. (2010). Practical vancomycin dosing in hemodialysis patients in the era of emerging vancomycin resistance: a single-center experience. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 55(6), 1163–1165. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.03.016>
- TERZI, C. B.; LAGE, S. G.; DRAGOSAVAC, D.; TERZI, R. G. G. Insuficiência cardíaca grave em unidade de terapia intensiva: existe um índice prognóstico

- ideal?. **Arq. Bras. Cardiol.** [online]. 2006, vol.87, n.3 [citado 2018-06-26], pp.344-351.
- TZOUVELEKIS, L. S. et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. **Clinical microbiology reviews**, v. 25, n. 4, p. 682-707, 2012.
 - UCHINO S, KELLUM JA, BELLOMO R, et al. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study. *JAMA*. 2005;294(7):813–818.
 - UDY, A. A.; ROBERTS, J. A.; & LIPMAN, J. (2013). Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. **Intensive care medicine**, 39(12), 2070-2082.
 - ULLDEMOLINS, M., ROBERTS, J. A., LIPMAN, J., & RELLO, J. (2011). Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. **Chest**, 139(5), 1210-1220.
 - ULLDEMOLINS, M.; ROBERTS, J. A.; RELLO, J.; PATERSON, D.L.; LIPMAN, J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. **Clin Pharmacokinet**. 2011;50(2):99–110.
 - VAN DALEN, R., & VREE, T. B. (1990). Pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients. **Intensive care medicine**, 16(3), S235-S238.
 - VAN HAL, S. J., PATERSON, D. L., & LODISE, T. P. (2013). Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 57(2), 734–744.
 - VERINGA, A., STURKENBOOM, M. G., DEKKERS, B. G., KOSTER, R. A., ROBERTS, J. A., PELOQUIN, C. A., ... & ALFFENAAR, J. W. C. (2016). LC-MS/MS for therapeutic drug monitoring of anti-infective drugs. **Trends in Analytical Chemistry**, 84, 34-40.
 - WANG L, YUAN Q, TAN M, XIE S, WU J, SONG X, WANG C. Evaluation of efficacy and nephrotoxicity during vancomycin therapy: A retrospective study in China. **Exp Ther Med**. 2019 Mar;17(3):2389-2396.
 - WARGO, K. A., & EDWARDS, J. D. (2014). Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. **Journal of pharmacy practice**, 27(6), 573-577.
 - WILHELM, M. P. (1991, November). Vancomycin. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 66, No. 11, pp. 1165-1170). Elsevier.

- WONG, G., SIME, F. B., LIPMAN, J., & ROBERTS, J. A. (2014). How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients?. *BMC infectious diseases*, 14(1), 288.
- WU, H., & HUANG, J. (2018). Drug-induced nephrotoxicity: pathogenic mechanisms, biomarkers and prevention strategies. *Current drug metabolism*, 19(7), 559-567.
- XU, R.N., FAN, L., RIESER, M.J., EL-SHOUBAGY, T.A. Recent advances in high-throughput quantitative bioanalysis by LC-MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 44, 342-355, 2007.
- YE, Z. K., CHEN, Y. L., CHEN, K., ZHANG, X. L., DU, G. H., HE, B., ... & ZHAI, S. D. (2016). Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(11), 3020-3025.
- YE, Z.; LI, C.; ZHAI, S. Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review. *Plos one*, v. 9, n 6,8 páginas, 2014.
- YOKOYAMA, H., NARITA, I., SUGIYAMA, H. et al. Drug-induced kidney disease: a study of the Japan Renal Biopsy Registry from 2007 to 2015. *Clinical and experimental nephrology*, p. 1-11, 2015.
- ZAMONER, W., PRADO, I. R. S., BALBI, A. L., & PONCE, D. (2019). Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 46(4), 292-301.
- ZAPPITELLI, M., MOFFETT, B. S., HYDER, A., & GOLDSTEIN, S. L. (2011). Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(1), 144-150.
- ZASOWSKI, E. J., MURRAY, K. P., TRINH, T. D., FINCH, N. A., POGUE, J. M., MYNATT, R. P., & RYBAK, M. J. (2017). Identification of Vancomycin Exposure-Toxicity Thresholds in Hospitalized Patients Receiving Intravenous Vancomycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(1), e01684-17.
- ZELENITSKY, S.; RUBINSTEIN, E.; ARIANO R, et al. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(3):255–60.

ANEXO A

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO**
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
NÚCLEO DE DESENVOLVIMENTO
FARMACÊUTICO E COSMÉTICO



Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score *

Organ System, Measurement	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
<i>Respiration</i> PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	Normal	<400	<300	<200 (with respiratory support)	<100 (with respiratory support)
<i>Coagulation</i> Platelets x10 ³ /mm ³	Normal	<150	<100	<50	<20
<i>Liver</i> Bilirubin, mg/dL (μmol/l)	Normal	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (<204)
<i>Cardiovascular</i> Hypotension	Normal	MAP<70 mmHg	Dopamine ≤5 or dobutamine (any dose)**	Dopamine >5 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1
<i>Central Nervous System</i> Glasgow Coma Score	Normal	13-14	10-12	6-9	<6
<i>Renal</i> Creatinine, mg/dL (μmol/l) or Urine output	Normal	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440) or <500 mL/day	>5.0 (>440) or <200 mL/day

*FONTE: Vincent et al., 1996.

** Observação: Todas as doses calculadas conforme diluição padrão, sendo dopamina 5 ampolas + 200ml de soro e noradrenalina 4 ampolas + 234ml de soro, infusões calculadas com base em um paciente de 70Kg.

ANEXO B

APACHE - Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation

a) ESCORE FISIOLÓGICO AGUDO									
Variáveis fisiológicas	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura retal (C)	> 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 29,9
Pressão arterial média mmHg	>160	139-159	110-129		70-109		50-69		< 40
Frequência cardíaca bpm	> 180	140-179	110-139		70-109	55-69	40-54	< 39	
Frequência respiratória irpm (ventilados ou não)	> 50	35-49	25-34	12-24	10-11	6-9		< 5	
Oxigenação A-aDO2									
a) FiO2 > 0,5 A-aDO2	>500	350-499	200-349		< 200				
b) FiO2< 0,5 PaO2					>70	61-70		55-60	< 55
pH Arterial	> 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Sódio sérico (mEq/L)	> 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 110
Potássio sérico (mEq/L)	> 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina sérica (mg/dL) dobrar pontos se IRA	> 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematócrito (%)	> 60		50-50,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Número de leucócitos	> 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Escala de Glasgow para o coma Escore = (15-escore atual)									
Total do escore fisiológico agudo									
Bicarbonato sérico (mEq/L) (usar se não coletar gasometria)	> 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	< 15
b) PONTOS PARA A IDADE									
Pontos		0	2	3	5	6			
idade (anos)		< 44	45-54	55-64	65-74	> 75			
c) PONTOS PARA DOENÇA CRÔNICA									
Se o paciente tem uma história de insuficiência grave de órgãos ou é imunocomprometido; assinale pontos como se segue:									
a) Para pacientes não-cirúrgicos ou pós-operatórios de emergência: 5 pontos									
b) Para pacientes de pós-operatórios eletivos: 2 pontos									
Definições: a insuficiência de órgão ou o estado de imunodepressão deve ser evidente antes da									

admissão hospitalar e deve obedecer o seguinte critério:
Fígado: Cirrose comprovada por biópsia, hipertensão portal documentada; episódios passados de hemorragia gastrointestinal atribuídos à hipertensão portal; episódios anteriores de insuficiência hepática, encefalopatia ou coma
Cardiovascular: New York Association classe IV
Respiratória: Doença crônica restritiva, obstrutiva ou vascular resultando em grave restrição ao exercício, isto é, incapaz de subir escadas ou fazer serviços domésticos; hipóxia crônica documentada, hipercapnia, policitemia secundária, hipertensão pulmonar grave (> 40 mmHg); dependência de prótese ventilatória
Renal: Recebendo diálise cronicamente
Imunocomprometido: Paciente tem recebido terapia que suprime a resistência à infecção, isto é, imunossupressores, quimioterapia, radioterapia, corticóides cronicamente ou recente em altas doses; doença que é suficientemente avançada para suprimir a resistência à infecção, isto é, leucemia, linfoma, AIDS
ESCORE APACHE II = A + B + C

Avaliação da mortalidade

Escore (pontos)	Risco de mortalidade
0-4	aproximadamente 4%
5-9	aproximadamente 8%
10-14	aproximadamente 15%
15-19	aproximadamente 25%
20-24	aproximadamente 40%
25-29	aproximadamente 55%
30-34	aproximadamente 75%
> 34	aproximadamente 85%