



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

VITOR YUZO OBARA

**IMPORTÂNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VANCOMICINA E
DA DOSAGEM DA LIPOCALINA ASSOCIADA À
GELATINASE DE NEUTRÓFILOS HUMANOS URINÁRIO
(NGAL) NO MANEJO DE PACIENTES COM INFECÇÕES
GRAVES EM AMBIENTE DE TERAPIA INTENSIVA**

VITOR YUZO OBARA

**IMPORTÂNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VANCOMICINA E
DA DOSAGEM DA LIPOCALINA ASSOCIADA À
GELATINASE DE NEUTRÓFILOS HUMANOS URINÁRIO
(NGAL) NO MANEJO DE PACIENTES COM INFECÇÕES
GRAVES EM AMBIENTE DE TERAPIA INTENSIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como requisito para o título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Daher Alvares Delfino.

Londrina
2015

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Estadual de Londrina**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

O12i Obara, Vitor Yuzo.

Importância dos níveis séricos de vancomicina e da dosagem da lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos humanos urinário (INGAL) no manejo de pacientes com infecções graves em ambiente de terapia intensiva / Vitor Yuzo Obara. – Londrina, 2015.
xv, 63 f. il.

Orientador: Vinícius Daher Alvares Delfino.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2015.

Inclui bibliografia.

1. Insuficiência renal aguda – Teses. 2. Doentes em estado crítico – Tratamento – Teses. 3. Vancomicina – Teses. 4. Unidade de tratamento intensivo – Teses. I. Delfino, Vinícius Daher Alvares. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 616.61

VITOR YUZO OBARA

**IMPORTÂNCIA DOS NÍVEIS SÉRICOS DE VANCOMICINA E DA
DOSAGEM DA LIPOCALINA ASSOCIADA À GELATINASE DE
NEUTRÓFILOS HUMANOS URINÁRIO (NGAL) NO MANEJO DE
PACIENTES COM INFECÇÕES GRAVES EM AMBIENTE DE
TERAPIA INTENSIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como requisito para o título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Vinicius Daher Alvares
Delfino
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Décio Sabbatini Barbosa
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Sérgio Seiji Yamada
Universidade Estadual de Maringá - UEM

Londrina, 26 de maio de 2015.

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos não estão ordenadas de forma alguma, todos tiveram um papel fundamental para que eu pudesse desenvolver este trabalho. Também não quero que pareça que estou agradecendo só a um ponto que vou citar, pois não haveria papel suficiente. Mas para começar, agradeço a Deus, por moldar esta minha trilha da melhor forma possível, me apresentando às melhores pessoas a cada nova etapa desta jornada.

Agradeço ao professor dr. Décio Sabbatini Barbosa por ser um iniciador, um *primer* (tomando o termo da genética) para que eu efetivamente fizesse parte deste programa, ao apresentar-me ao meu orientador, dr. Vinicius Daher Alvares Delfino, por permitir a utilização do laboratório e por estar constantemente instigando-nos à pesquisa. Ainda me lembro de quando estava na graduação e tivemos uma reunião sobre que rumo tomar na vida, quando concluir a graduação. Segui seu conselho.

Ao meu orientador, dr. Vinicius, devo minha eterna gratidão pela sua imensa humanidade e paciência. Ao longo dos dois anos de mestrado, cada dia mais, ele ganhou meu respeito e admiração, que já era grande desde o começo. O dr. Vinicius se tornou um modelo, uma referência, um parceiro, sempre motivado e disposto, e com uma visão ampla da situação (profissional, pessoal, da pesquisa). Faltam palavras para poder expressar todo meu agradecimento.

À banca, professores dr. Vinicius, dr. Décio, dr. Sérgio Seiji Yamada pela disponibilidade em participar, considerações e contribuições ao trabalho.

À equipe das Unidades de Terapia Intensiva do Hospital Universitário de Londrina por permitir a minha presença em um ambiente tão delicado, em especial à dra. Cintia Magalhães Carvalho Grion e à dra. Lucienne Tibery Queiroz Cardoso por autorizarem o acesso para o desenvolvimento da pesquisa, assim como os plantonistas responsáveis, à enfermeira-chefe Luciane Rett pelas orientações e ao dr. André Frasson pela ajuda. À equipe do setor de coleta e laboratório de Urgências por receber as amostras e acondicioná-las.

Aos amigos do Laboratório de Pós-Graduação: Alissana Camargo, Ana Paula Michelin, Antonio Carlos Mariano, Carine Conegrian, Denise Santiago, Francis Brinholli, Geise Broto, Kamila Landucci, Laura Semeão, Luciana Higachi, professora Maria Emília Favero, Paulo Anizelli pela ajuda nos experimentos científicos e gastronômicos, pelo carinho, amizade e pelo clima de harmonia e trabalho em equipe. À Carolina Petrus pelo apoio e participação na pesquisa. À professora Helena Kaminami Morimoto pela obtenção

dos kits de NGAL e suporte na realização do teste.

Aos meus pais Jorge Akira Obara e Hideko Obara, por me apoiarem este tempo todo. Às minhas irmãs Cássia Emi Obara e Juliana Yumi Obara, pela ajuda, apoio e paciência com meus dias nublados. Ao meu sobrinho Caio Shin Obara Gouvêa por animar a família nesta reta final de mestrado. Ao Daniel Vitor Blaia Gouvêa e Letícia Nakadomari por “segurarem umas pontas”. Às minha companheiras de escrita Goda e Bituca, que não saíram do meu lado mesmo quando queriam que eu jogasse o brinquedo para elas poderem pegar. Ao meu grande amigo Paulo Sérgio Negri por “provocar” a Intencionalidade Pedagógica Significativa e o desejo pela pesquisa e pós-graduação *strictu sensus*. Também aos meus amigos Victor Vicentino Negri, Jéssica L. Ferrarese, Sônia Vitalino e Jordan Vitalino.

Às minhas amigas de longa jornada e que ainda me acompanham, Adriana Higachi, Alessandra Okino, Suzi Makuda, Vera Tatakihara. À professora Márcia Regina Eches Perugini pelas informações e formação, obrigado por mostrar que tudo acontece ao seu tempo.

Aos coordenadores do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde. À Sandra Lage, secretária de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UEL, pela assessoria técnico-científica. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Enfim, a todos que colaboraram para que fosse possível concretizar este passo.

*“Ninguém nasce feito, é experimentando-nos
no mundo que nós nos fazemos”*

Paulo Freire

OBARA, Vitor Yuzo. **Importância dos níveis séricos de vancomicina e da dosagem da Lipocalina associada gelatinase de neutrófilos humanos urinário (NGAL) no manejo de pacientes com infecções graves em ambiente de terapia intensiva.** 2015.63 p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2015.

RESUMO

INTRODUÇÃO E OBJETIVO: Vancomicina é o atual antibiótico de escolha contra infecções complicadas contra *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, frequentes em pacientes tratados em unidades de terapia intensiva (UTIs). Especialmente nestes pacientes, é essencial que níveis séricos de vancomicina sejam atingidos o mais breve possível para obtenção de melhores resultados no tratamento infeccioso. O aparecimento de cepas de *S. aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina resulta em um impacto negativo sobre desfechos terapêuticos, motivou instituições internacionais a sugerirem elevação dos níveis séricos de vale do fármaco para 15 a 20µg/mL. Alguns estudos sugerem que estes níveis mais elevados de vancomicina estão associados com maior incidência de nefrotoxicidade associada à vancomicina. Portanto, a monitorização dos níveis séricos de vancomicina é essencial em pacientes críticos para evitar subdosagens ou toxicidades excessivas. Atualmente, para a identificação de insuficiência renal aguda (IRA), o biomarcador utilizado é a creatinina, cujos níveis séricos podem demorar até 48h para se elevarem, postergando o diagnóstico de IRA e reduzindo as oportunidades de implementação de medidas destinadas a reduzir a progressão da IRA e/ou retardando a correção da dose de fármacos de excreção renal. O estudo de outros biomarcadores para o diagnóstico precoce de IRA é uma área de relevância para a pesquisa clínica. Um dos marcadores considerados promissores para aplicabilidade na rotina clínica é lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL urinária, a qual já foi mostrada apresentar boa predição de IRA em pacientes críticos). O presente estudo teve como objetivos avaliar se o protocolo de uso de vancomicina para tratamento de infecções por gram+ de pacientes em UTIs de um hospital universitário do sul do Brasil resultava em obtenção de níveis terapêuticos quando da primeira determinação da concentração sérica deste antibiótico e verificar se a utilização do doseamento da NGAL urinária em pacientes críticos em uso de vancomicina era útil para o diagnóstico mais precoce de IRA nestes pacientes. **MÉTODO:** Neste estudo descritivo prospectivo foram coletados consecutivamente amostras de urina e dados clínicos e laboratoriais de rotina de pacientes internados em duas UTIs de um Hospital Universitário localizado em Londrina – PR, Brasil. Os pacientes que tiveram prescrição de vancomicina foram acompanhados até o sexto dia de prescrição. IRA foi diagnosticada seguindo o critério KDIGO: elevação de 0,3mg/dL na creatinina sérica basal em até 48h. As variáveis foram analisadas segundo suas propriedades estatísticas, sendo os testes utilizados: t de Student, Mann-Whitney, χ^2 , ANOVA com pós teste de Tukey e Kruskal-Wallis. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** 135 pacientes foram seguidos entre setembro de 2013 a julho de 2014, sendo 52 excluídos antes da 3ª dose de vancomicina e outros 33, antes da 6ª dose, totalizando 50 pacientes acompanhados por 6 dias de utilização de vancomicina. Os resultados iniciais de níveis de vancomicina dos pacientes mostraram que 42,2% apresentavam níveis inferiores a 15µg/mL, apenas 21,7% adequados e 36,1% superiores a 20µg/mL. Observou-se uma tendência de maior níveis séricos de vancomicina em pacientes com IRA. NGAL urinária não foi maior nos pacientes que apresentaram do que naqueles que não apresentaram IRA durante a utilização de vancomicina. **CONCLUSÃO:** A monitorização de vancomicina é essencial para a utilização desta droga em pacientes em terapia intensiva. O regime terapêutico de vancomicina atualmente utilizado nas UTIs estudadas não promoveu níveis séricos suficientes em mais de 40% dos casos onde ela foi utilizada. NGAL urinária não foi um bom marcador de IRA em pacientes gravemente enfermos utilizando vancomicina; entretanto, teve correlação positiva com marcadores de gravidade da doença do paciente – necessidade de ventilação mecânica e presença de choque.

Palavras-chave: Vancomicina. Nefrotoxicidade. UTI. IRA. NGAL

OBARA, Vitor Yuzo. **Importance of human urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and serum vancomycin dosage in the management of patients with serious infections in intensive care environment.** 2015. 63 p. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2015.

ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Vancomycin is currently the antibiotic of choice against complicated caused by *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin, which are frequent in patients treated in intensive care units (ICUs). Especially in these patients, it is essential that serum levels of vancomycin are achieved as soon as possible to obtain better results in the infectious treatment. The appearance of strains of *S. aureus* with reduced sensitivity to vancomycin resulting negative impact on therapeutic outcomes, motivated international institutions to suggest elevation of trough serum levels of the drug to 15 to 20µg/mL. Some studies suggest that these higher levels of vancomycin are associated with increased incidence of nephrotoxicity associated with vancomycin. Therefore, monitoring of serum vancomycin levels is essential in critically ill patients to avoid underdosing or excessive toxicities. Currently, for the identification of acute kidney injury (AKI), the biomarker that is used is creatinine, whose serum levels can take up to 48h to mount up, delaying the diagnosis of AKI and reducing opportunities of implementation of measures aimed to reduce the progression of IRA and/or delaying the correction of doses of renal excretion drugs. The study of other biomarkers for early diagnosis of ARF is an area of importance for clinical research. One of the markers considered promising for application in clinical routine is urinary Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL, which has been shown to have good predictive value for AKI diagnosis in critically ill patients). The objectives of this study was to assess if the current vancomycin dose protocol used for the treatment of gram+ infections of ICUs patients of an university hospital in southern Brazil resulted in obtaining therapeutic levels in the first determination of the serum concentration of this antibiotic, and to verify if the measurement of urinary NGAL in critically ill patients on vancomycin use was useful for the early diagnosis of AKI in these patients. **METHODS:** In this prospective descriptive study, consecutively collected urine samples, and clinical and laboratory data of patients routinely admitted to two ICUs of a University Hospital located in Londrina, PR State, Brazil. Patients who had vancomycin prescriptions were followed until the sixth day of its prescription. AKI was diagnosed according to the KDIGO criteria of elevation of 0.3mg/dL in basal serum creatinine in 48 hours. The variables were analyzed according to its statistical properties, and the tests used: Student's t test, Mann-Whitney, χ^2 , ANOVA with post-test Tukey or Kruskal-Wallis. **Results and discussion:** 135 patients were followed from September 2013 to July 2014; 52 were exclude before the 3rd day vancomycin use, and another 33 before the 6th dose of the drug. In total, 50 patients were followed for 6 days' use of vancomycin. The results of patients' initial serum vancomycin levels showed that 42.2% of patients had levels below 15µg/mL (insufficient), 21.7% within the therapeutic level, and 36.1% greater than 20µg/mL (overdose). There was a trend for higher serum levels of vancomycin in patients with AKI. Urinary NGAL was not higher in patients with than in those without AKI during the use of vancomycin. **CONCLUSION:** Vancomycin monitoring is essential for the use of this drug in patients in intensive care. Vancomycin dosage regimen currently used in the studied ICUs did not promote sufficient serum levels in over 40% of cases where it was used. Urinary NGAL was not a good IRA marker in critically ill patients using vancomycin; however, it was positively associated with markers of the severity of patients' disease - need of mechanical ventilation and presence of shock.

Key words: Vancomycin. Nephrotoxicity. ICU. AKI. NGAL.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Bloqueio dos passos de transpeptidação e transglicosilação da biossíntese da parede celular pela vanco	04
Figura 2 –	Parâmetros farmacocinéticos.....	07
Figura 3 –	Representação do desenvolvimento da resistência a vancomicina em enterococos.....	09
Figura 4 –	Visão geral de características da parede celular de cepas VISA.....	10
Figura 5 –	Fluxograma de coleta de amostras	20
Figura 6 –	Fluxograma de acompanhamento dos pacientes e desfechos secundários.....	41
Figura 7 –	Boxplot do comportamento dos NVV em função do tempo nos pacientes que apresentaram NVV iniciais inferiores (a), adequados (b) e elevados (c)	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características clínicas e laboratoriais basais dos pacientes distribuídas pelas categorias de NVV	38
Tabela 2 –	Comparação entre parâmetros laboratoriais e clínicos basais entre pacientes com e sem IRA.....	39
Tabela 3 –	Comparação de medianas das concentrações urinárias de NGAL (ng/mL) no primeiro dia de uso de vancomicina (n=83) em função da presença de IRA, choque, ventilação mecânica e NVV	40
Tabela 4 –	Comparação de medianas das concentrações urinárias de NGAL (ng/mL) no primeiro, terceiro e sexto dia de uso de vancomicina (n=50) em função da presença de IRA, choque, ventilação mecânica e NVV	43
Tabela 5 –	Correlações (Spearman) entre NGAL urinária e NVV, Creatinina sérica e TFGe para os 50 pacientes acompanhados até o sexto dia de uso de vancomicina.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
Ala	Alanina
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II</i>
AUC	Área sobre a curva
CLSI	<i>Clinical Laboratory Standards Institute</i>
Cp-máx	Concentração de pico máxima
DRC	Doença renal crônica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Glu	Glutamato
HU-LDB	Hospital Universitário de Londrina
hVISA	<i>Staphylococcus aureus</i> com heterorresistência à vancomicina
IRA	Insuficiência renal aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes - Acute Kidney Injury Work Group</i>
Lac	lactato
Lys	Lisina
MBC	Concentração bacteriana mínima
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MIC	Concentração inibitória mínima
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina
NGAL	Lipocalina de neutrófilos humanos associada à gelatinase
NTA	Necrose tubular aguda
NVV	Níveis de vale de vancomicina
PBP	Proteína de ligação à penicilina
pH	Potencial hidrogeniônico
RNA	Ácido ribonucleico
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
SCr	Creatinina sérica
Ser	Serina
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>

T>MIC	Tempo que concentração excede a MIC
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss of function, End Stage Renal Disease</i>
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UFC	Unidades formadoras de colônia
UTI	Unidade de terapia intensiva
Vanco	Vancomicina
VISA	<i>Staphylococcus aureus</i> com resistência intermediária à vancomicina
VRE	<i>Enterococcus ssp.</i> resistente à vancomicina
VRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à vancomicina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	1
1.1.1	Vancomicina	1
1.1.2	Insuficiência Renal Aguda (IRA) em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)	12
1.1.3	Lipocalina de neutrófilos humanos associada à gelatinase (NGAL)	15
1.2	JUSTIFICATIVA	17
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
3.1	CASUÍSTICA	19
3.1.1	Delineamento	19
3.1.2	Amostragem	19
3.1.3	Considerações Éticas	19
3.1.4	Amostras	20
3.2	MÉTODOS	21
3.2.1	Diagnóstico de IRA	21
3.2.2	Dosagem de vancocinemia, Creatinina sérica e Estimativa de taxa de filtração glomerular	21
3.2.3	Escores APACHE II e SOFA	22
3.2.4	Dosagem de NGAL	22
3.3	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	22
4	RESULTADOS	23
4.1	ARTIGO ORIGINAL	23
4.2	NGAL	42
4.3	ESTUDO LONGITUDINAL	43
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
	ANEXO	53
Anexo 1 –	Esquema posológico de Vancomicina adotado no HU-LDB (61)	54
	APÊNDICE	60
Apêndice 1 –	Carta de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos	61
Apêndice 2 –	Termo de consentimento livre e esclarecido	63

1 INTRODUÇÃO

2 1.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3

4 1.1.1 Vancomicina

5

6 Histórico

7 Em 1950, devido à escassez de opções terapêuticas para tratamento de infecções
8 estafilocócicas resistentes à penicilina, Eli Lilly e cia. iniciaram um programa cujo objetivo
9 era descobrir antibióticos com atividade contra estes agentes. Em 1952, de uma amostra de
10 solo proveniente da Malásia foi isolado *Amycolatopsis orientalis* (antigo *Streptomyces*
11 *orientalis*) que produzia uma substância cuja atividade contra estafilococos resistentes à
12 penicilina era preservada *in vitro*, mesmo após várias repicagens seriadas. Testes em
13 animais demonstraram que a droga poderia ser segura para humanos; entretanto, ainda
14 precisava ser purificada. Após tentativas de purificação via reações químicas, um primeiro
15 sucesso foi obtido através de uma resina de troca iônica. A droga resultante foi chamada de
16 vancomicina (vanco), a partir da palavra inglesa “vanquish” (superar, vencer) (1).

17 Em estudo com voluntários hígidos, vanco alcançou concentrações terapêuticas
18 quantificadas por métodos microbiológicos em vários compartimentos teciduais. Em
19 seguida, em 1956, foram obtidos sucesso clínico contra infecções estafilocócicas graves em
20 8 de 9 pacientes, sendo um deles com endocardite, e 5 de 6 pacientes que haviam tido falha
21 terapêutica com outras drogas. Com a divulgação destes resultados, vanco foi amplamente
22 solicitada ao redor do mundo. Finalmente, em 1958, *Food and Drug Administration* (FDA)
23 americana, aprovou a utilização da vanco na ausência de uma alternativa efetiva (1,2).

24 Porém, não houve uma utilização tão ampla quanto esperada da droga por duas
25 razões: primeiro, as aprovações pelo FDA da primeira penicilina semissintética, a metecilina,
26 e da cefalosporina de primeira geração, a cefalotina; segundo, devido à toxicidade percebida
27 pela vanco: irritação venosa, calafrios, *rash* cutâneo, ototoxicidade e a síndrome do homem
28 vermelho devido a rápida infusão, o uso da droga foi restrito apenas para pacientes com
29 alergias sérias ou com infecções causadas por organismos resistentes aos β -lactâmicos (1).

30 Vanco passou a ser amplamente utilizada partir de 1986, quando a Eli Lilly passou a
31 produzir um princípio ativo com grau ainda maior de purificação por métodos
32 cromatográficos (3), que reduzia os efeitos colaterais inicialmente reportados. Ainda, a
33 formulação oral foi disponibilizada para tratamento de infecções intestinais, especialmente

34 enterocolite pseudomembranosa por *Clostridium difficile* e *Staphylococcus aureus* (*S.*
35 *aureus*) (1,2,4). Outro fator para a ampla utilização de vancomicina foi surgimento de
36 *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), enterococos resistentes à ampicilina
37 e *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina (1,2). Desta forma, uso clínico de
38 vanco aumentou rapidamente entre 1980 e 1990. Porém, a partir dos anos 90, teve uma
39 leve queda, refletindo a restrição de uso pelo aparecimento de bactérias resistentes a
40 vancomicina (4). Casos de enterococo resistente à vanco (VRE) foram relatados em 1988,
41 em parte devido à utilização via oral do antibiótico (1), e tornaram-se rapidamente
42 endêmicos em unidades de terapia intensiva. O primeiro caso de *S. aureus* com resistência
43 intermediária à vancomicina (VISA) foi identificado em 1996; em 2002, a existência *S.*
44 *aureus* resistentes à vanco (VRSA) tornou-se uma realidade (2), sendo que até 2014, 13
45 casos já haviam sido relatados (5).

46

47 **Espectro antimicrobiano e aplicação clínica**

48 Vanco é eficaz essencialmente contra os cocos Gram-positivos, incluindo
49 *Staphylococcus*, *Streptococcus*, e *Enterococcus*, e é considerada bactericida
50 $\left[\frac{\text{concentração bactericida mínima (MBC)}}{\text{concentração inibitória mínima (MIC)}} < 4 \right]$ contra a maioria das bactérias Gram-positivas com a
51 exceção de enterococos, um número limitado de *Streptococcus pneumoniae* tolerantes
52 (MBC/MIC>32), e estafilococos tolerantes. O *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI)
53 tem padrões de MIC para suscetibilidade de vanco contra estafilococos e enterococos. *S.*
54 *aureus*, incluindo tanto cepas sensíveis e resistentes à metilina, são geralmente sensíveis
55 a vanco com MIC₉₀ ≤2µg/mL. *Enterococcus faecalis* são tipicamente susceptíveis a vanco
56 com MIC₅₀ ≤1µg/mL, enquanto *Enterococcus faecium* geralmente não são susceptíveis com
57 MIC₅₀ ≥16µg/mL. A vanco é também eficaz contra outros *Streptococcus* spp., *Listeria*
58 *monocytogenes*, *Bacillus* spp., *Corynebacteria*, e anaeróbios tais como as espécies de
59 *Clostridium* e difteróides, incluindo *Clostridium perfringens* e *Clostridium difficile*. A vanco
60 não tem atividade contra organismos Gram-negativos, patógenos atípicos, fungos ou vírus
61 (2).

62 A vanco está disponível em sua forma de cloridrato de vancomicina para uso
63 intravenoso, pó para solução oral e cápsulas para uso oral. Seu amplo espectro contra
64 bactérias Gram-positivas faz com que o medicamento seja indicado para suspeitas de
65 infecção por este tipo de microrganismo. Entretanto, deve ser reservada apenas em casos
66 de infecções sérias, não tratáveis por β-lactâmicos, não devendo ser terapia de escolha

67 antes da falha destes. Este fato deve-se por sua atividade, tanto em relação à ação
68 bactericida como a rapidez de ação dos β -lactâmicos (2).

69 No entanto, em caso de infecções estafilocócias hospitalares sérias, cujos agentes
70 mais frequentes são cepas de MRSA ou *S. epidermidis* resistente a metilina, a vanco é a
71 terapia de escolha em casos de bacteremia, endocardite, infecções de pele e tecidos moles,
72 pneumonias, artrite séptica e meningites (2,6). Peritonite por diálise devido a estafilococos,
73 pode ser tratado com vanco intravenosa ou intraperitoneal, além de ser indicada por
74 infecções por *S. epidermidis* associadas à presença de dispositivos médicos. A remoção do
75 dispositivo deve acompanhar o uso de antibiótico na maioria dos casos. O tratamento de
76 infecções estafilocócicas sérias pode requerer até uma semana ou mais para resposta
77 clínica, podendo requerer adição de outras drogas, como a gentamicina, rifampicina ou
78 ambas (1,2,6).

79 Empiricamente, a vanco deve ser utilizada em situações limitadas, como em
80 pacientes com neutropenia febril com sinais e sintomas clínicos de infecções por Gram-
81 positivos em locais com alta prevalência para MRSA. Outras indicações para o uso empírico
82 da droga: pacientes com febre na presença de mucosite severa, colonização por MRSA ou
83 *S. pneumoniae* resistente à penicilina, infecções em pacientes sob profilaxia com
84 quinolonas, ou infecções relacionadas com cateter. Vanco profilática pode ser utilizada no
85 pré-operatório e para endocardite em pacientes alérgicos a β -lactâmicos (2).

86 Apesar do amplo espectro de infecções por Gram-positivos, o uso criterioso da droga
87 deve ser realizado para se evitar o surgimento e disseminação da resistência, como por
88 exemplo, quando houver possibilidade da utilização de β -lactâmicos. A identificação e o
89 padrão de sensibilidade do micro-organismo deve ser testada para a utilização terapêutica
90 apropriada, podendo ser necessário trocar o antibiótico caso o micro-organismo causador da
91 infecção seja resistente ao antibiótico empiricamente utilizado (2).

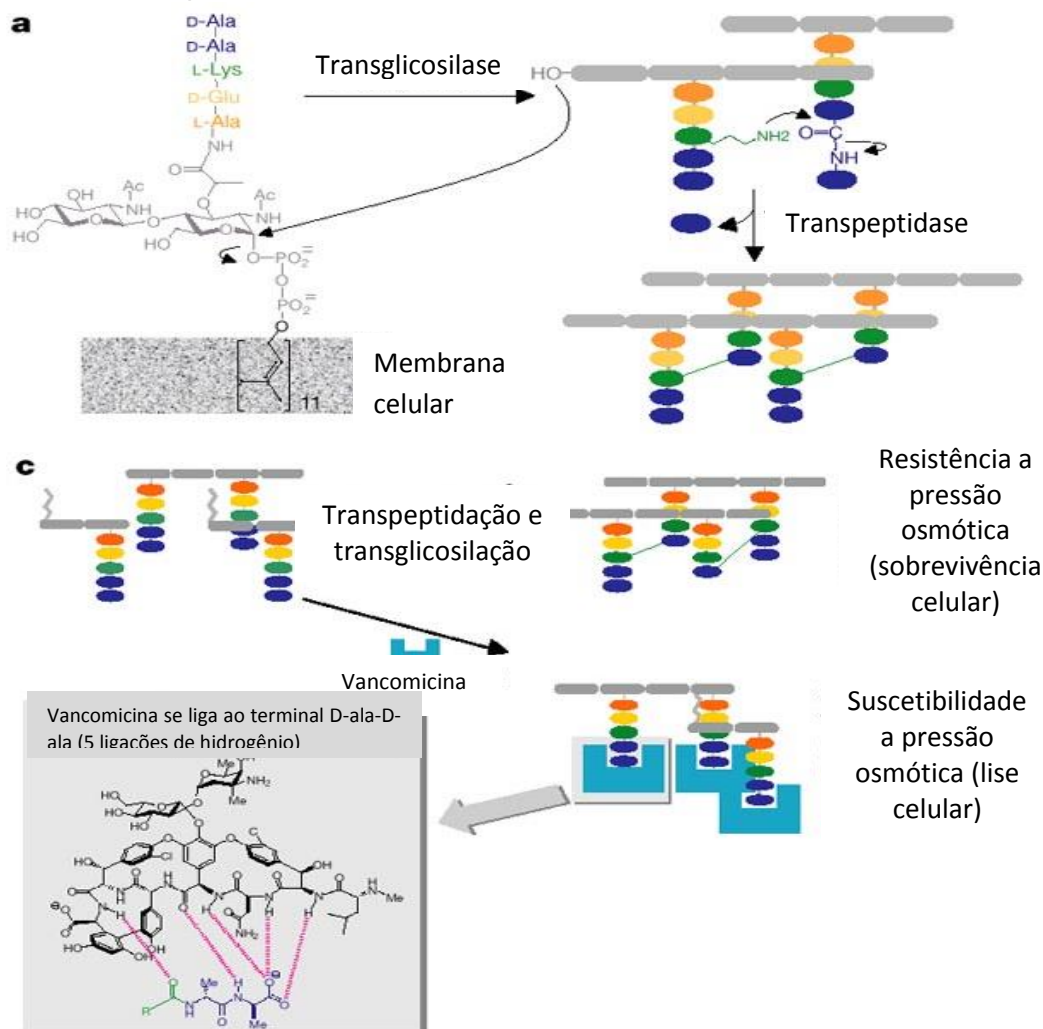
92

93 **Farmacologia**

94 A atividade antibacteriana da vanco envolve dois mecanismos principais, a saber: 1.
95 prevenção da síntese e da montagem da parede celular bacteriana em crescimento,
96 alterando a permeabilidade da membrana citoplasmática de bactérias; 2. inibição seletiva da
97 síntese de RNA bacteriano. A vanco impede a polimerização do complexo lipídio-
98 pentapeptídeo-fosfodissacarídeo da parede celular em crescimento, atuando no terminal D-
99 alanil-D-alanina do precursor peptidoglicano N-acetil-muramyl-L-Ala-D- γ -Glu-L-Lys-D-Ala-D-

100 Ala (pentapeptídeo [D-Ala]) bloqueando os passos extracelulares na síntese do
 101 peptidoglicano durante a última porção da biossíntese (Figura 1) (7).

Figura 1 – Bloqueio dos passos de transpeptidação e transglicosilação da biossíntese da parede celular pela vanco



a. A interrupção da ligação cruzada normal e enzimas que conferem força por antibióticos que inibem a enzima ou sequestram o substrato (vanco). **c.** Complexação do terminal D-Ala-D-Ala de peptidoglicanos pela vanco em uma rede de cinco ligações de hidrogênio. **Fonte:** Adaptado de Walsh, 2000 (62).

102

103 Por força de ligação da extremidade carboxila livre do peptídeo de ligação cruzada, a
 104 vanco impede estericamente a ligação da enzima peptidoglicano sintetase. Esta atividade
 105 ocorre em um ponto anterior e distinto do das penicilinas e cefalosporinas. Portanto, não há
 106 resistência cruzada ou a competição de sítios de ligação entre as classes. A fim de se obter
 107 ação bactericida da vanco, assim como dos β -lactâmicos, é necessário que as bactérias
 108 estejam em crescimento ativo. No entanto, a atividade bactericida da vanco é restrita a

109 bactérias Gram-positivas porque a molécula é muito grande para atravessar a membrana
110 celular externa de espécies Gram-negativas (2).

111 Muitos fatores parecem impedir a atividade bactericida de vanco, como por exemplo,
112 a ausência de oxigênio no ambiente, o tamanho do inóculo bacteriano, e a fase de
113 crescimento bacteriano. O antibiótico tende a eliminar bactérias em condições aeróbicas de
114 forma mais eficaz do que sob condições anaeróbicas. O fato de muitos Gram-positivos,
115 incluindo estreptococos e estafilococos, poderem crescer em condições aeróbicas e
116 anaeróbicas, pode ser problemático em situações clínicas. A atividade de vanco foi reduzida
117 para 19% e 99% com aumento do inóculo de 10^6 unidades formadoras de colônias
118 (UFC)/mL para 10^7 e 10^8 UFC/mL, respectivamente. Finalmente, a atividade é relativamente
119 pouco afetada por valores extremos de pH, no entanto, é máxima com pH entre 6,5 a 8,0
120 (2).

121

122 **Farmacocinética**

123 A farmacocinética da vanco é altamente dependente do método de modelagem
124 utilizada para caracterizar os parâmetros. Os dados presentes na literatura que caracterizam
125 a vanco utilizam modelos farmacocinéticos com um, dois, três, ou nenhum compartimento,
126 utilizam diferentes esquemas de amostragem sérica e variam na duração do estudo.
127 Conseqüentemente, a literatura varia no relato de parâmetros farmacocinéticos de vanco. A
128 absorção é completa somente quando administrado por via intravenosa, com um padrão de
129 tempo de infusão de pelo menos 1 hora, para diminuir os efeitos adversos relacionados com
130 a infusão. A absorção oral é baixa e a administração intramuscular é dolorosa e a absorção
131 é irregular. A vanco é rapidamente absorvida após administração por via intraperitoneal. A
132 distribuição de vanco é um processo complexo e é mais bem caracterizado utilizando-se
133 abordagem multicompartmental (2,8).

134 A vanco é um antibiótico hidrofílico que tem grande volume de distribuição (variando
135 de 0,4 a 0,6 L/Kg em pacientes com função renal normal e até 0,9 L/Kg em pacientes com
136 doença renal em estágio terminal). A distribuição inclui fluidos ascítico, pericárdico, sinovial
137 e pleurais, bem como ossos e rins. Penetração na bile, no entanto, é geralmente
138 considerada fraca. As concentrações no fluido cerebrospinal são mínimas, a menos que
139 uma inflamação significativa esteja presente, situação onde 10% a 15% das concentrações
140 séricas podem ser obtidas no líquor. Em voluntários saudáveis, no máximo 50% da droga
141 está ligada a proteínas, principalmente a albumina, proporcionando uma fração livre

142 relativamente elevada de droga ativa. Já em pacientes críticos, por causa das baixas
143 concentrações de albumina em comparação com a de voluntários, terão uma maior fração
144 de vancomicina livre (2,8,9). Devido a este grande volume de distribuição, a dosagem de
145 vanco é baseada no peso corporal total (9).

146 Eliminação da droga é quase exclusivamente por via da filtração glomerular com
147 80% a 90% da dose de vanco sendo excretada inalterada na urina em 24 horas em doentes
148 com função renal normal. O restante da dose é eliminada por via biliar e hepática. Quando
149 tomada por via oral, vanco é excretada principalmente nas fezes. A vanco não é
150 significativamente removida por hemodiálise convencional ou diálise peritoneal devido ao
151 seu grande peso molecular (1.485,73Da); no entanto, dialisadores de alto fluxo podem
152 remover significativamente a vanco e outras moléculas com pesos moleculares menores
153 que 20 mil Da (2,9), sendo necessário neste último caso dose de vanco pós-hemodiálise.

154 A eliminação de vanco é multicompartmental com meia-vida de distribuição α de 0,6
155 a 3 horas e uma meia-vida de eliminação β de 4 a 8 horas em indivíduos com função renal
156 normal. Insuficiência renal pode prolongar a meia-vida terminal em até 7 a 12 dias. Devido à
157 complexidade deste decaimento biexponencial, vários modelos farmacocinéticos geram
158 erros que causam hibridização das fases α e β . Assim, há uma subestimação nos cálculos
159 do parâmetro área sob a curva tempo-concentração sérica (AUC), já que afeta os cálculos
160 de volume de distribuição e depuração da droga (2).

161 Apesar destas dificuldades, para um antibiótico concentração-independente, também
162 conhecido como tempo-dependente, a vanco tem características farmacocinéticas quase
163 ideais. A droga tem um grande volume de distribuição, baixa ligação em proteínas séricas,
164 uma longa meia-vida terminal, e interações medicamentosas limitadas devido ao
165 metabolismo hepático modesto. Assim, a vanco pode ser utilizada de forma eficaz e
166 convenientemente para o tratamento de infecções na maioria dos sítios (2).

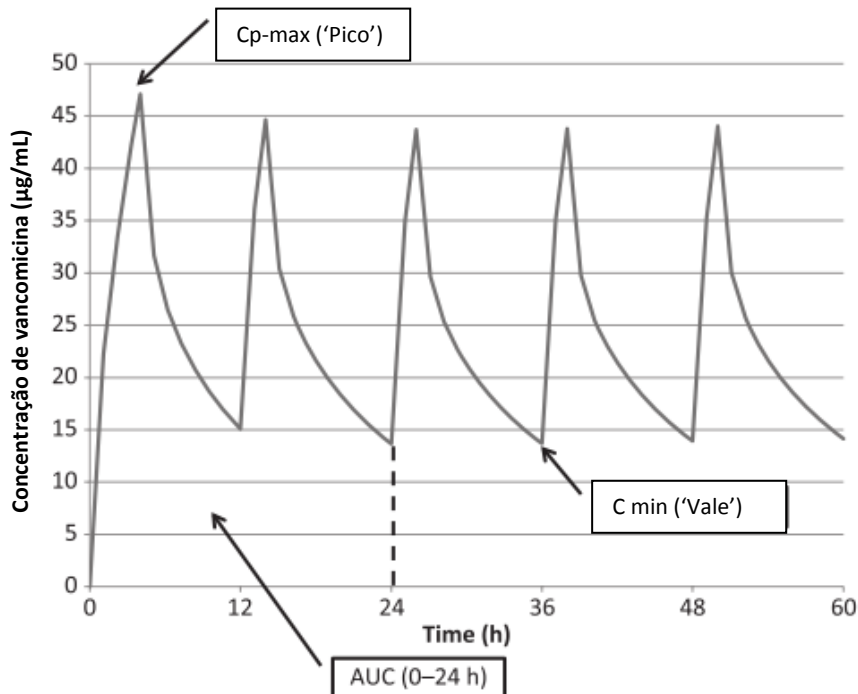
167

168 **Farmacodinâmica**

169 A avaliação da razão de parâmetros farmacocinéticos (Figura 2) e MIC, como o pico
170 sérico máximo maior que a MIC ($C_p\text{-máx}/\text{MIC}$), AUC em 24 horas/MIC e o tempo de
171 concentração que excede a MIC do agente infeccioso ($T>\text{MIC}$) foram empregados como
172 marcadores representantes dos efeitos bactericidas dos antibióticos. A consequência da
173 dificuldade em estabelecer um perfil farmacodinâmico afeta no estabelecimento de
174 estratégias posológicas de vanco, que foram baseados em uma extrapolação dos esquemas

175 para aminoglicosídeos. Partindo-se desses modelos, Cp-máx/MIC seria essencial para
 176 morte bacteriana e níveis de vale para minimizar a toxicidade, foram propostos com a
 177 suposição de que os desfechos clínicos seriam semelhantes.

178 **Figura 2 – Parâmetros farmacocinéticos.**



179 **Legenda:** Gráfico da concentração simulada de vanco (µg/mL) versus tempo (horas) num homem de 60 anos
 180 hipotético (peso =70kg, creatinina = 0,9md/dL) que recebeu uma dose de ataque de 2g intravenosa (IV) e 1g IV a
 181 cada 12 horas. Cmáx, concentração de pico máximo; C min, nível de vale, AUC₀₋₂₄, área sobre a curva (intervalo
 182 de dose de 24 horas)
 183

184

185 Porém, vanco demonstra ação bactericida concentração-independente para
 186 bactérias Gram-positivas, e as concentrações de pico não parecem correlacionar-se com a
 187 taxa ou o grau de morte bacteriana, como ocorre com aminoglicosídeos (10). A ação
 188 bactericida máxima é alcançada em concentrações séricas de quatro a cinco vezes o MIC
 189 do agente infectante e concentrações sustentadas nesses níveis ou superiores, para todos
 190 os intervalos entre as doses, provavelmente irá produzir melhor efeito antimicrobiano (2).
 191 Estratégias de dosagem devem ter como objetivo maximizar o tempo em que a
 192 concentração no local da infecção permanece acima da MIC do patógeno. Ainda é
 193 desconhecido se a ação bactericida mais eficiente é obtida por infusão contínua de vanco ou
 194 por doses intermitentes, porém, não foi demonstrada diferença significativa sobre os
 195 desfechos clínicos entre os dois métodos de administração (11). Doses contínuas podem
 196 oferecer vantagens como previsibilidade e rapidez das concentrações séricas adequadas e
 197 facilidade de administração, que podem ser vantajosas para o paciente. Por outro lado,
 198 devido à longa meia-vida de vanco e melhor tolerabilidade estarem associadas com doses

199 intermitentes, infusão contínua pode não ser necessária e até desencorajada. Uma
200 estratégia proposta para otimizar a efetividade farmacodinâmica da vanco é dar uma dose
201 inicial alta (dose de ataque). Apesar da segurança e de se obterem níveis terapêuticos mais
202 rapidamente com esta estratégia, ainda faltam dados que comprovem melhoras nos
203 desfechos clínicos (2,9,12,13). Em pacientes críticos, níveis farmacodinâmicos adequados
204 devem ser alcançados nas primeiras 48 horas, para um desfecho positivo (14).

205

206 **Resistência à vanco**

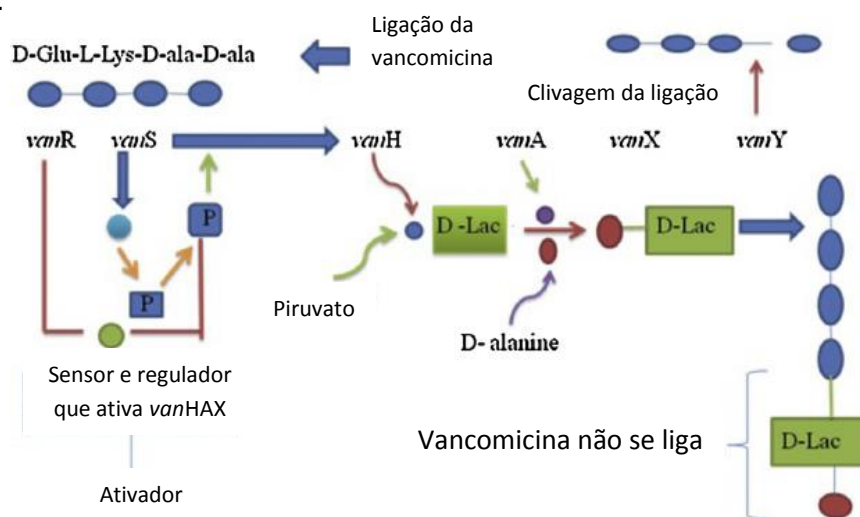
207 Os primeiros relatos de resistência à vanco ocorreram em cepas de *Enterococcus*
208 spp. em 1986, na Europa. A hipótese para o surgimento desta resistência foi devido à
209 utilização extensiva do glicopeptídeo avopacina, como suplemento animal. Porém, em
210 1988, VRE foi identificado pela primeira vez nos Estados Unidos. Neste país, a avoparcina
211 nunca foi aprovada para uso em animais, o que diminui a hipótese europeia, e, ainda, VRE é
212 mais prevalente nos Estados Unidos que Europa. Como enterococos foram capazes de
213 desenvolver resistência à vanco não é claro (2,4), porém, o uso extensivo da droga aparenta
214 ter uma relação mais forte para o desenvolvimento e disseminação da resistência.
215 Analisando o consumo anual dos Estados Unidos e Europa, observa-se um maior consumo
216 americano que europeu, assim como o impacto de VRE é maior nos EUA (4).

217 Os enterococos são parte da microbiota intestinal normal e o aparecimento de
218 resistência tem sido associado ao uso excessivo de vanco no tratamento de enterocolites.
219 Além disso, o uso parenteral de vanco tem aumentado constantemente desde o final da
220 década de 1970 e pode ter desempenhado um papel no desenvolvimento de VRE.
221 Independentemente disso, *Enterococcus* spp. foi o primeiro gênero a adquirir resistência à
222 vanco, e, atualmente, VRE é problemático tanto na Europa como nos Estados Unidos (2).
223 No Brasil, após o isolamento da primeira cepa resistente a vancomicina em 1996 (15), VRE
224 rapidamente se disseminou em serviços médicos, porém com um impacto menor quando
225 comparado aos Estados Unidos (16).

226 A base genética para a resistência dos enterococos contra o glicopeptídeos é
227 complexo e é caracterizado por vários fenótipos diferentes mediados por nove tipos de
228 *operons*. A resistência à vanco ocorre devido à aquisição de *operons* que codificam as
229 enzimas que catalisam a substituição de precursores da parede celular terminados em D-
230 alanina-D-lactato ou D-alanina-D-serina, em vez de D-alanina-D-alanina, local habitual de
231 ligação da vanco (7). Como consequência final, a alteração de um aminoácido diminui a
232 afinidade de vanco e teicoplanina para D-alanina-D-lactato em 1000 vezes, em relação à

233 ligação das drogas para D-alanina-D-alanina (Figura 3) (2,7). Seis pacientes com isolados
 234 de VRSA, identificados nos Estados Unidos, tinham um histórico de infecção por VRE
 235 previamente. O gene *vanA* de enterococos, cujo fenótipo confere uma resistência tipo MIC
 236 elevada para vanco, foi encontrado nesses isolados de VRSA, sugerindo transferência deste
 237 gene a partir do VRE (2).

238 **Figura 3** – Representação do desenvolvimento da resistência a vancomicina em
 239 enterococos.

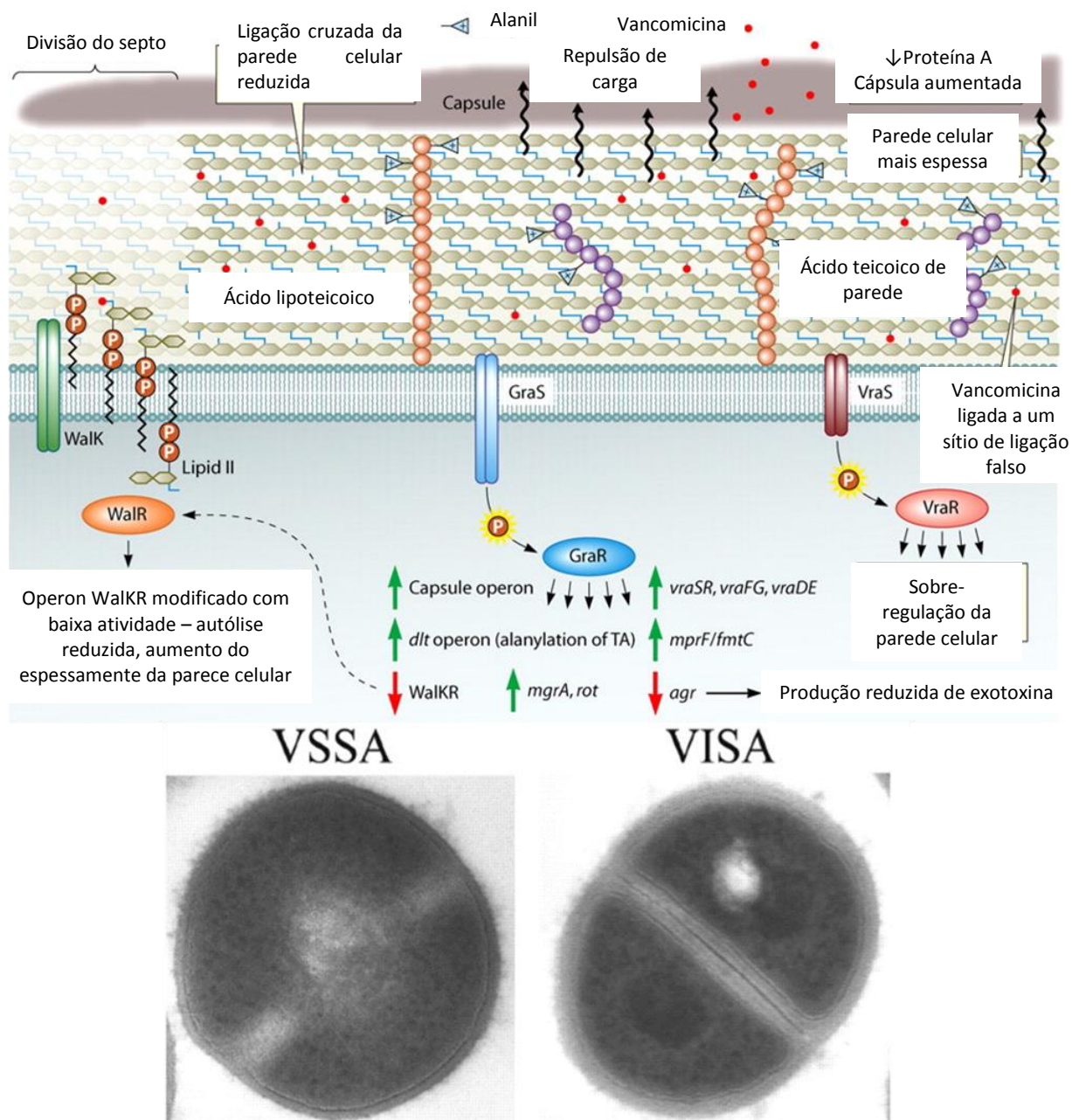


240 **Legenda:** Sistema regulador de dois componentes (VanR-VanS) regula a resistência à vancomicina em VRE.
 241 VanS é um sensor (de vancomicina) associado à membrana que controla o nível de fosforilação de VanR. VanR
 242 é um ativador da transcrição do operon que codifica VanH, VanA e VanX. VanH é uma desidrogenase que reduz
 243 piruvato a D-Lac, ao passo que VanA é uma ligase que catalisa a formação de uma ligação éster entre D-Ala e
 244 D-Lac. VanX é uma peptidase que hidrolisa o componente D-Ala-D-Ala do peptidoglicano normal. VanY é uma
 245 D,D-carboxipeptidase que hidrolisa o resíduo terminal D-Ala na etapa final de precursores de peptidoglicano que
 246 são produzidos caso a eliminação de D-Ala-D-Ala pelo VanX não for completa. Assim, D-Ala-D-Lac substitui o
 247 dipeptídeo D-Ala-D-Ala normal na síntese do peptidoglicano, resultando em resistência à vancomicina. VanZ
 248 confere resistência à teicoplanina por um mecanismo desconhecido. **Fonte:** Ranotkar e cols., 2014 (17).

250

251 Em cepas VISA, o mecanismo exato de resistência permanece em grande parte
 252 desconhecido. Nenhuma das cepas de VISA isoladas até à data tem expressado qualquer
 253 um dos *operons* *van* de enterococos. Alterações na estrutura da parede celular de VISA
 254 foram notadas e podem ser, em parte, responsáveis pela redução da sensibilidade à vanco.
 255 Esta observação foi inferida a partir de três resultados: a parede celular apareceu duas
 256 vezes mais grossa que a parede de cepas controle sobre microscopia eletrônica; houve um
 257 aumento de três vezes na produção de precursor de parede celular em comparação com
 258 cepas de MRSA suscetíveis à vanco; e houve um aumento de três vezes na produção de
 259 proteína de ligação à penicilina (PBP) 2 e PBP2' (Figura 4) (2,9).

260

261 **Figura 4** – Visão geral de características da parede celular de cepas VISA.

262
 263 **Legenda:** Cepas VISA com mutações tanto em um dos *operons* *graRS*, *vraSR*, ou *walkR* (ou em todos) que
 264 poderiam levar a seus respectivos *regulons* mantendo ativado o estado "bloqueado" ou outra forma modificada.
 265 A consequência dessa modificação inclui o espessamento da parede celular, diminuição da autólise, a produção
 266 reduzida da proteína A, o aumento da expressão da cápsula, o aumento da D-alanilação de ácido teicoico, e
 267 atividade reduzida de *agr*. **Fonte:** Adaptado de Benjamin e cols. (2010) (18).

268

269 *Staphylococcus aureus* com heterorresistência à vancomicina (hVISA) parece ocorrer
 270 imediatamente antes do desenvolvimento de uma população uniforme VISA. MIC para
 271 cepas hVISA estão dentro da faixa suscetível ($\leq 2\mu\text{g/mL}$), de acordo com CLSI, mas
 272 subpopulações de VISA existem na população bacteriana total, em torno de um para cada
 273 10^5 a 10^6 organismos. A exposição continuada a doses sub-terapêuticas de vanco favorece

274 a seleção de VISA, levando eventualmente a uma população uniforme VISA. Apesar de
275 vários relatos demonstrarem que cepas hVISA podem ser responsáveis por falhas
276 terapêuticas com vanco em *S. aureus* isolados que parecem ser suscetíveis, não existem
277 critérios padronizados de identificação hVISA, fazendo uma correlação com a evolução
278 clínica quase impossível (2,9,19).

279 MIC *creep*, ou o aumento gradativo do MIC para *S. aureus*, porém, em faixas ainda
280 suscetíveis, pode refletir, em parte, diferenças entre os testes para se determinar MIC e
281 variação entre os métodos utilizados para analisar os dados. Estudos que tratam de MIC
282 *creep* geralmente apresentam um número menor de amostras, comparados aos que não
283 desenvolveram este fenômeno (9,20). Além disso, não apresentam dados de genotipagem
284 bacteriana, limitando ainda mais a generalização (20).

285 Outra preocupação com a utilização de vanco em infecções causadas por *S. aureus*
286 é a tolerância à droga, definida como aumento da concentração bactericida mínima, mesmo
287 quando MIC não se altera. Este é mais um evento controverso, já que testá-lo é impraticável
288 no laboratório de microbiologia clínica, e verificar suas implicações além da pesquisa é, até
289 o momento, muito difícil (9).

290 MIC de vanco representa o denominador da equação dos alvos farmacodinâmicos,
291 como a AUC/MIC, e é influenciada pela metodologia escolhida para determiná-la. Por
292 exemplo, Etest geralmente fornece resultados que estão até 2 títulos acima da microdiluição
293 em caldo. O efeito final é a probabilidade do alvo AUC/MIC ser influenciado pela
294 metodologia para determinar a MIC, que não pode ser corrigida por fatores de correção
295 (multiplicar ou dividir por alguma constante) por ser imprevisível e incerto. Além disso, há
296 uma controvérsia sobre o padrão-ouro para sua mensuração. Dados disponíveis sugerem
297 que seja o Etest, já que se correlaciona melhor com o desfecho final (20).

298

299 **Toxicidade e efeitos adversos da droga**

300 A incidência de efeitos colaterais associados à vanco é relativamente baixa.
301 Entretanto, vários efeitos colaterais foram associados com o uso da vanco incluindo-se
302 febre, rash cutâneo, flebite, efeitos hematológicos, nefro e ototoxicidade, e reações
303 relacionadas à velocidade infusão da mesma, como a síndrome do pescoço vermelho (ou do
304 homem vermelho) que é uma reação anafilactóide (relacionada com a infusão rápida de
305 grandes doses, geralmente maiores que 12mg/kg/h) que habitualmente se inicia após 10
306 minutos de infusão da vanco e se resolve após 20 minutos de sua descontinuidade (2,21).

307 Muitos dos efeitos relacionados à infusão do antibiótico estavam associados com impurezas
308 das formulações iniciais da vanco. Outros efeitos adversos da vanco incluem taquicardia,
309 dor no peito, dispneia, urticária e inchaço em face, lábios e pálpebras e hipotensão (queda
310 de 25% a 50% da pressão sistólica) (2).

311 Com relação à nefrotoxicidade da vanco, apesar de uso clínico muito frequente
312 entre 1956 e 1984 apenas 40 casos foram relatados na literatura naquele período (2). Em
313 muitos destes relatos havia inconsistência no estabelecimento temporal dos eventos
314 adversos, além da presença de confundidores como o uso concomitante de outras
315 nefrotoxinas e a presença de outras causas potenciais de nefrotoxicidade como a sepse e a
316 gravidade das comorbidades subjacentes (2,21). Devido diretrizes internacionais recentes
317 recomendarem a adoção de níveis terapêuticos mais elevados (15-20µg/mL) de vanco como
318 tentativa de evitar falha terapêutica frente a infecção por VISA e hVISA – deve ser lembrado,
319 ainda, que o uso de subdoses ou uso muito prolongado de vanco favorece o aparecimento
320 destas cepas (6,22,23) - tem havido um aumento no número de relatos de insuficiência renal
321 aguda (IRA) associada ao uso de vanco nos últimos anos, especialmente em pacientes com
322 níveis séricos de vanco elevados, com função renal já previamente comprometida, ou que
323 recebem vanco por mais de 1 semana (23–25). Parece, ainda, que o uso concomitante de
324 piperacilina e tazobactam aumenta significativamente o número de casos de IRA em
325 pacientes sob tratamento com vanco (26–28). Controvérsia existe se os níveis mais
326 elevados de vanco verificados em pacientes em uso de vanco e com IRA são a causa da
327 mesma ou se se são secundários ao acúmulo da droga devido ao rebaixamento da função
328 renal (12,24,29–31).

329 A IRA associada à vanco é classicamente devido à nefrite intersticial alérgica,
330 raramente ocorrendo antes do 4º dia de uso da medicação (32). Relatos isolados recentes
331 vêm mostrando que um segundo tipo de IRA associado à vanco pode ocorrer: necrose
332 tubular aguda (NTA) (32,33). A frequência e a importância da NTA associada à vanco na
333 prática médica não se encontra estabelecida.

334

335 **1.1.2 Insuficiência Renal Aguda (IRA) em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)**

336 IRA é uma síndrome complexa que inclui diferentes quadros clínicos e etiologias
337 (34). As manifestações clínicas e laboratoriais comuns incluem a diminuição do débito
338 urinário (nem sempre presente), acúmulo de escórias nitrogenadas (creatinina e ureia, por
339 exemplo) e aumento das concentrações de potássio e fósforo. A prevalência de IRA
340 hospitalar é especialmente elevada em pacientes sépticos internados em UTIs. Estima-se

341 que cerca de 50% destes pacientes desenvolverão a síndrome durante sua internação e que
342 10% destes necessitarão de suporte dialítico (35).

343 IRA não é simplesmente um marcador de doença grave, mas é um fator de risco
344 independente para mortalidade. O mecanismo para tal não é claro, mas pode ser devido a
345 uma probabilidade aumentada de complicações, tais como hemorragia e sepse. As
346 estimativas de mortalidade variam de 10% em pacientes com IRA não complicada a 80%
347 naqueles com falência de múltiplos órgãos (36). Para pacientes de terapia intensiva que
348 apresentaram IRA o risco de morte continua aumentado por, pelo menos, dois anos (37).

349 Mais recentemente ficou bem documentado o fato de que sobreviventes de
350 episódios de IRA apresentam, também, maior probabilidade de desenvolverem doença renal
351 crônica (DRC) avançada e que este risco é maior naqueles pacientes que já apresentavam
352 certo grau de DRC, a qual é um fator de risco para desenvolvimento de IRA, no momento do
353 episódio de IRA (38), além de risco aumentado de eventos cardiovasculares, redução da
354 qualidade de vida e aparecimento de incapacidades funcionais (35).

355 A IRA em pacientes gravemente enfermos é de etiologia multifatorial estando
356 envolvidos, principalmente, hipovolemia (hipoperfusão renal), hipervolemia (edema), sepse e
357 uso de nefrotóxicos (35). Na abordagem intra-hospitalar do paciente com IRA devem ser
358 considerados dados de história tais como perdas líquidas excessivas, administração
359 excessiva de fluidos, sintomas urinários, histórico de doenças malignas, histórico dos
360 medicamentos administrados, inclusive fitoterápicos e sintomas sistêmicos sugestivos de
361 sepse. O exame clínico deve enfatizar o estado da volemia, a pressão sanguínea e a
362 frequência cardíaca, o estado da perfusão periférica, o enchimento venoso jugular, presença
363 de edema e de congestão pulmonar e sinais de obstrução urinária (presença de globo
364 vesical) (36).

365 O principal marcador bioquímico de função renal é a creatinina sérica (SCr). A
366 creatinina é um composto derivado da conversão espontânea de fosfocreatina em creatinina
367 no músculo esquelético. Apresenta baixo peso molecular (113 Da), é liberada no plasma a
368 uma taxa constante, não é metabolizada pelos rins, mas é filtrada pelos glomérulos sem
369 sofrer reabsorção tubular significativa em condições habituais. Seus níveis guardam relação
370 inversa com a taxa de filtração glomerular (TFG), ou seja, seu aumento associa-se à
371 redução da função renal (39).

372 Critérios atualmente empregados para a definição de IRA utilizam a SCr como
373 marcador de alteração da função renal. O aumento progressivo da SCr a partir de um nível
374 baixo (ou "risco" de sofrer um dano), passando por uma "lesão" real (com função reduzida,

375 mas presente) e chegando até uma "perda" (função severamente reduzida), é a ideia na
376 qual se baseia o critério RIFLE (40) Tal acrônimo convencionalmente descreve três estágios
377 de IRA com níveis de SCr progressivamente maiores e/ou com diminuições do débito
378 urinário (riscos, lesões e falha) e dois desfechos (perda de função e estágio final da doença
379 renal). Subsequentemente, o grupo da *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) sugeriu
380 pequenas, mas significativas, modificações nos critérios da classificação RIFLE (34). Mais
381 recentemente, o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) *Acute Kidney Injury*
382 *Work Group* passou a utilizar um aumento bastante pequeno ($\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas) para
383 o diagnóstico de IRA (41).

384 Apesar de amplamente utilizada para o diagnóstico de IRA, a falta de especificidade
385 e a resposta lenta às alterações na gravidade da lesão ou no tratamento são razões que
386 fazem da SCr um biomarcador tardio (as concentrações de creatinina sérica podem não se
387 alterar até que cerca de 50% de perda da função renal seja perdida) e insatisfatório para
388 doença renal, especialmente em casos de IRA. Os níveis de creatinina sérica podem alterar-
389 se por fatores alheios à doença renal, tais como idade, sexo, dieta, massa, fisiologia e
390 patologia muscular, etnia, estado de hidratação excessiva (pode diluir a SCr) e uso de certos
391 medicamentos (42).

392 Embora seu doseamento seja de baixo custo, seja um biomarcador endógeno e
393 tenha muitos anos de uso como marcador de disfunção renal, a SCr fica longe de ser um
394 marcador ideal para o diagnóstico de IRA, pois retarda o diagnóstico da IRA (39,43). Neste
395 sentido, tanto os critérios RIFLE, AKIN e KDIGO lançam mão de um segundo biomarcador:
396 o débito urinário. Deve-se, portanto, utilizar-se SCr e débito urinário em conjunto para se
397 antecipar o diagnóstico da IRA. A quadro 1 apresenta os critérios de diagnóstico de IRA
398 acima citados.

399 Mesmo com a utilização combinada de aumentos na SCr e diminuições no débito
400 urinário ainda existe grande necessidade de desenvolvimento e aplicação de novos
401 biomarcadores para que se possa detectar mais precocemente a IRA e se estabelecer mais
402 rapidamente medidas terapêuticas destinadas a reverter ou amenizar a IRA (correção de
403 depleção de volume extracelular, retirada de nefrotóxicos quando possível e correção da
404 dose de drogas com excreção predominantemente renal, como exemplos) (39).

405

406 **Quadro 1 – Critérios de diagnóstico e estagiamento de IRA.**

Sistema	Classe/estágio	Critério creatinina sérica	Critério débito urinário
RIFLE (40)	Risco (R)	Aumento de SCr em 1,5 vezes OU diminuição >25% da TFGe	<0,5mL/hk/h por 6 horas
	Lesão (I)	Aumento de SCr em 2 vezes OU diminuição >50% da TFGe	<0,5mL/kg/h por 12 horas
	Insuficiência (F)	Aumento de SCr em 3 vezes OU diminuição maior que 75% da TFGe OU SCr ≥4,0mg/dL com aumento agudo ≥0,5mg/dL	<0,3mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas
	Perda de função (L)	Insuficiência renal aguda persistente = perda completa da função renal >4 semanas	
	Doença renal terminal (E)	Doença renal terminal >3meses	
AKIN (44)	1	Aumento de SCr ≥0,3mg/dL OU aumento de 1,5 a 2 vezes o valor basal	Menos que 0,5mL/kg/h por mais de 6 horas.
	2	Aumento de SCr de 2 a 3 vezes o valor basal.	Menos que 0,5mL/kg/h por mais de 12 horas
	3	Aumento de SCr >3 vezes do valor basal OU SCr ≥4,0mg/dL com aumento agudo de, pelo menos, 0,5mg/dL	Menos que 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por mais de 12 horas.
KDIGO (45)	1	Aumento de 1,5 a 1,9 vezes o valor basal em 48h OU aumento ≥0,3mg/dL dentro de 48h	<0,5mL/kg/h por 6-12 horas
	2	Aumento de 2 a 2,9 vezes o valor basal	<0,5 mL/kg/h por ≥12h
	3	Aumento ≥3 vezes o valor basal OU Aumento da SCr para ≥4,0mg/dL OU Início da terapia renal substitutiva OU Em pacientes <18 anos, diminuição da TFGe estimada para <35mL/min/1,73m ²	<0,3mL/kg/h por ≥ 24 h OU Anúria por ≥12 horas

407 **Legenda:** RIFLE (Critério): *Risk, Injury, Failure, Loss of Function, End-stage kidney disease*. AKIN (critério):
408 *Acute Kidney Injury Network*; KDIGO (Critério): *Kidney Disease: Improving Global Outcomes: Acute Kidney Injury*
409 *Work Group* **Fonte:** Bellomo e cols., 2004 (40); Mehta e cols., 2007 (44); Kellum e cols., 2012 (45). IRA:
410 insuficiência renal aguda; Scr: creatinina sérica; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada
411

412 1.1.3 Lipocalina de neutrófilos humanos associada à gelatinase (NGAL)

413 Atualmente, busca-se um marcador de IRA que seja sensível e específico, além de
414 precoce, semelhante à troponina para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. Porém, a
415 principal dificuldade em se encontrar tal biomarcador para IRA se dá por esta síndrome não
416 ser entidade única de doença, como é a lesão cardíaca, mas um conjunto multifatorial
417 complexo. Assim, o olhar sobre os novos biomarcadores de IRA deve ser em esclarecer o
418 mecanismo patológico, para melhor compreensão desta doença heterogênea complexa,

419 melhorando a habilidade de predizer prognóstico e resposta terapêutica, como em
420 marcadores tumorais (46).

421 Um maior conhecimento sobre a utilização de novos biomarcadores para IRA
422 poderia fornecer um melhor direcionamento para conduta terapêutica, uma vez que
423 informaria o verdadeiro benefício na manutenção ou remoção de medicamentos
424 nefrotóxicos, ou a escolha terapêutica em condições desfavoráveis para o rim e recuperação
425 renal (46,47). Lipocalina de neutrófilos humanos associada à gelatinase ou lipocalina 2
426 (NGAL) é o biomarcador mais proeminente para a utilização clínica (48), com ampla
427 literatura descrita em populações heterogêneas, incluindo pacientes críticos (49,50).

428 NGAL foi purificado de grânulos de neutrófilos humanos pela primeira vez no início
429 dos anos 1990 por dois grupos escandinavos independentes. A análise por Western Blot
430 revelou que a molécula de NGAL existe em três formas moleculares diferentes no sangue e
431 na urina; como um monômero de 25 kDa, um dímero 45 kDa e como um heterodímero de
432 135 kDa covalentemente conjugado com a gelatinase (51).

433 NGAL é sintetizado na medula óssea durante a mielopoiese e armazenado nos
434 grânulos de neutrófilos, mas também é expresso em vários tecidos não-hematopoiéticos,
435 tais como cólon, traqueia, pulmão e epitélio renal. A interleucina-1 β , um mediador
436 inflamatório, estimula a síntese de NGAL em várias destas linhagens de células *in vitro*.
437 Níveis elevados no plasma foram observados durante as condições, tais como a peritonite
438 aguda, exacerbações agudas de doenças pulmonares obstrutivas e infecções bacterianas
439 agudas, apoiam o seu papel na inflamação tecidual (51).

440 A natureza da molécula NGAL é complexa e parece estar relacionada com a sua
441 origem celular. Os resultados de experimentos *in vitro* indicam que os neutrófilos ativados
442 liberam principalmente NGAL homodimérico e, em menor medida, a forma monomérica. Em
443 contraste, células epiteliais renais sob estresse segregam predominantemente NGAL
444 monomérico, aparentemente incapaz de formar dímeros. Isto é corroborado pelo achado de
445 níveis homodiméricos urinários elevados em pacientes com infecções do trato urinário e
446 uma abundância relativa de NGAL monomérica em pacientes com IRA. Embora específico
447 para células tubulares, a forma heterodimérica parece existir em concentrações muito
448 baixas, mesmo durante IRA (51).

449 A origem da amostra coletada de NGAL pode influenciar diferentemente
450 interpretação de sua da utilização. Amostras de soro e plasma podem não gerar resultados
451 equivalentes (52), assim como os observados com amostras de NGAL em urina e plasma

452 (49). Em pacientes em terapia intensiva, o marcador na urina mostrou-se superior em
453 relação ao marcador no plasma, com AUC de 0,79 para predição de IRA em pacientes
454 recém-admitidos em UTI. Em pacientes em choque séptico, NGAL urinário teve uma AUC
455 de 0,86 na predição de lesão renal (49). Uma outra forma de utilização da NGAL no
456 diagnóstico de IRA é considerar um valor de corte de forma a poder gerar interpretações.
457 Marti-Macia e cols. (53) mostraram que, em pacientes críticos, valores urinários de NGAL
458 acima de 150ng/mL estiveram mais associados com prognóstico desfavorável dos pacientes
459 do que com diagnóstico precoce de IRA. O momento da coleta do biomarcador pode,
460 também, gerar informações importantes. Matsa e cols. (50) demonstraram que, em
461 pacientes críticos sem doença renal pré-existente, NGAL plasmática e urinária foram
462 capazes de antecipar o diagnóstico IRA em até 72 horas.

463 Mesmo que os novos biomarcadores não venham substituir a creatinina e o débito
464 urinário para o diagnóstico de IRA, especialmente porque a dosagem de creatinina é muito
465 simples e barata e porque o corpo clínico já está bastante familiarizado com o uso destes
466 marcadores convencionais há bastante tempo, eles podem fornecer dados complementares
467 para a avaliação global da função renal em pacientes críticos, justificando, portanto
468 pesquisas sobre sua utilização em pacientes ao risco de IRA (39).

469

470 1.2 JUSTIFICATIVA

471 Para que se possa continuar utilizando este importante antibiótico, com eficiência
472 amplamente documentada, é muito importante a monitorização da vancocinemia durante o
473 tratamento, bem como a realização de estudos clínicos sobre a possibilidade de diagnóstico
474 precoce sobre a etiologia de sua nefrotoxicidade e sobre condições que podem resultar em
475 modificações dos NVV em pacientes gravemente enfermos. A utilização da NGAL urinário e
476 a utilização de critérios mais recentes de IRA, como KDIGO, podem ajudar na identificação
477 mais precoce da nefrotoxicidade pela vanco em pacientes em terapia intensiva. Este
478 diagnóstico mais precoce de nefrotoxicidade pode permitir, sempre que possível, a troca da
479 vanco por outro antibiótico não nefrotóxico com espectro semelhante, uma vez que o
480 desenvolvimento de IRA em pacientes internados aumenta a morbi-mortalidade, o período
481 de permanência intra-hospitalar e a probabilidade de desenvolvimento de doença renal
482 crônica no futuro (38).

483

484 **2 OBJETIVOS**

485 **2.1 OBJETIVO GERAL**

486 Avaliar se o controle da posologia de vanco, através da monitorização sérica dos
487 seus níveis de vale imediatamente antes da utilização de sua quarta dose, permite obter
488 níveis terapêuticos adequados em pacientes gravemente enfermos em ambiente de terapia
489 intensiva.

490

491 **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 492 • Estudar a utilidade da determinação da NGAL urinária para diagnóstico precoce de
493 IRA associada ao uso de vanco em pacientes internados em UTIs sob uso deste
494 antibiótico;
- 495 • Avaliar se os níveis séricos mais elevados de vanco correlacionam-se com lesão
496 renal durante os seis primeiros dias de tratamento com este antibiótico;
- 497 • Estudar possível correlação entre os níveis séricos de vanco, creatinina sérica e
498 NGAL urinária no 3º e no 6º dia de uso de vanco em pacientes internados em UTI
499 utilizando vanco.

500

501 **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

502

503 **3.1 CASUÍSTICA**

504

505 **3.1.1 Delineamento**

506 Este estudo descritivo prospectivo observacional foi realizado nas duas UTIs do
507 Hospital Universitário de Londrina (HU-LDB). O HU-LDB é um hospital terciário situado em
508 uma cidade de médio porte no norte do estado do Paraná, com duas UTIs: a unidade 1
509 comporta dez leitos e a unidade 2, sete leitos. Quando há necessidade de internação para
510 terapia intensiva, os pacientes são inicialmente encaminhados para a UTI-1 e no caso de
511 longa permanência, com colonização por bactérias multirresistentes, são transferidos para a
512 UTI-2.

513

514 **3.1.2 Amostragem**

515 A amostragem foi realizada por conveniência, incluindo consecutivamente todos os
516 pacientes com os seguintes critérios: maiores de 18 anos internados nas UTIs-HU-LDB com
517 utilização de vanco até o sexto dia de prescrição entre setembro de 2013 a julho de 2014 e
518 que depois de adequadamente esclarecidos sobre o estudo assinaram o termo de
519 consentimento livre e esclarecido – na eventualidade de não apresentarem consciência para
520 tal, o termo foi assinado pelo representante legal do paciente. Foram excluídos os pacientes
521 com ausência de creatinina basal, creatinina inicial $>2,0\text{mg/dL}$, anúricos, portadores de
522 doença renal crônica, em hemodiálise previamente à prescrição de vanco e gestantes. Pelo
523 fato de não terem sido encontrados na literatura estudos de avaliação de nível de vale
524 sérico de vanco com desenho semelhante a este até a sua realização e, considerando-se o
525 teorema central do limite (54), planejou-se incluir no estudo 50 pacientes, a partir da
526 aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade
527 Estadual de Londrina (UEL).

528

529 **3.1.3 Considerações Éticas**

530 Este projeto foi avaliado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
531 da UEL, considerando a Resolução do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde –
532 196/96; a Resolução CEPE nº 63/2003 sobre a criação e regulamentação do Comitê de

533 Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UEL (CEP/UEL); as Resoluções CEPE nº 86 e
 534 87/2003 que insere o Comitê de Ética em Pesquisa da UEL (CEP/UEL) como instância de
 535 tramitação de projetos de pesquisa encaminhados por meio das Resoluções CEPE nºs
 536 2.802/95 e 171/97.

537 A segunda versão do presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em
 538 Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina/Hospital
 539 Universitário Regional Norte do Paraná, com parecer nº 492.785/2013, Certificado de
 540 Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 17118313.0.0000.5231 (Apêndice 1). Uma
 541 correção, não relacionada ao desenho do estudo, foi realizada devido erro de digitação.

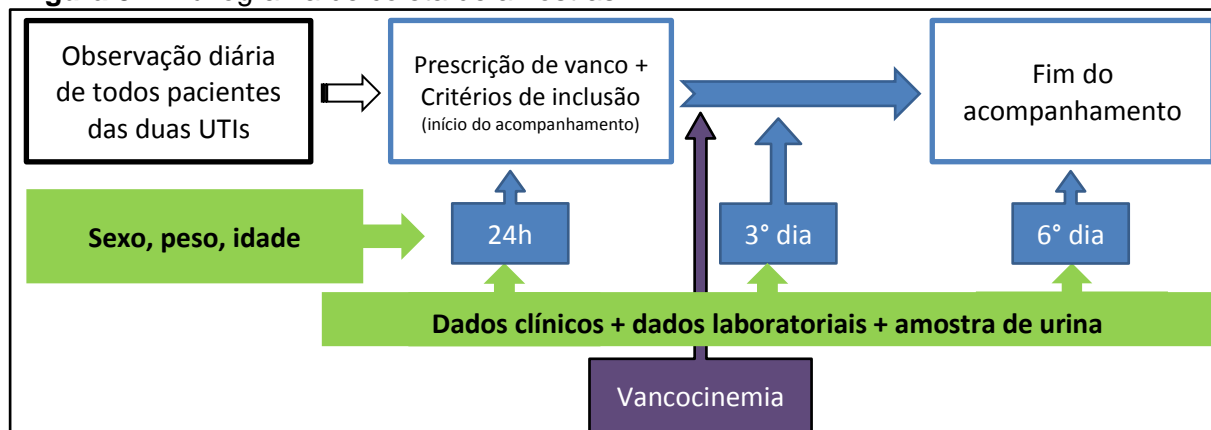
542 Todos os indivíduos ou representantes foram convidados a participar
 543 voluntariamente da pesquisa e informados, em detalhes, sobre o estudo a ser desenvolvido.
 544 Logo após tomarem ciência do projeto, o termo de consentimento livre e esclarecido foi
 545 entregue para que a assinatura destes ou de seus representantes (Apêndice 2).

546

547 3.1.4 Amostras

548 Todos pacientes internados nas duas UTIs-HU-LDB foram diariamente observados e
 549 nas primeiras 24 horas de prescrição de vanco eram registrados sexo, idade, peso
 550 estimado, dose diária de vanco, as drogas utilizadas durante o período de uso da vanco, os
 551 valores de creatinina, hemograma completo, dados clínicos e laboratoriais para cálculo de
 552 escore APACHE II e SOFA, além de uma amostra de urina (Figura 5). As fontes desses
 553 dados foram os formulários da equipe de enfermagem, prontuários médicos e a prescrição
 554 medicamentosa diária. Amostra de urina era proveniente da bolsa coletora esvaziada a cada
 555 seis horas, conforme procedimento padrão, sendo a coleta no período matutino, duas horas
 556 após troca da bolsa coletora.

557 **Figura 5** – Fluxograma de coleta de amostras



558 Vanco era prescrita empiricamente, conforme o protocolo sugerido na literatura
559 (Anexo 1) e que considerava o peso total do paciente para a dose de ataque (15mg/kg,
560 dose unitária máxima de 2,25g, dose diária máxima de 4,5g) e que corrigia as doses
561 subsequentes pelo *clearance* de creatinina quando sua estimativa pela fórmula abreviada do
562 estudo *Modified Diet Renal Disease* (MDRD) fosse menor que 90 ml/min/1,73m². As doses
563 tinham tempo de infusão dependendo da dose unitária, não podendo este ser inferior a 30
564 minutos. As vancocinemias de vale eram solicitadas pelos intensivistas de acordo com o
565 *clearance* estimado de creatinina. Caso este fosse inferior a 50ml/min/1,73m², vancocinemia
566 poderia ser realizada antes do estado estacionário (quarta dose).

567 O período observação do estudo incluiu os seis primeiros dias após o início da
568 utilização da vanco (Figura 5). Os níveis séricos iniciais de vanco foram determinados
569 imediatamente antes de suas quartas doses, conforme solicitações médicas. No terceiro e
570 sexto dia de prescrição de vanco foram registrados creatinina sérica e hemograma
571 completo, dados clínicos e laboratoriais para cálculo de escore SOFA. Todos os demais
572 exames laboratoriais foram solicitados pelos médicos responsáveis pelo tratamento dos
573 pacientes, conforme rotina estabelecida ou necessidade específica. A exceção é a amostra
574 de urina para determinação da NGAL urinária que fazia parte do protocolo do estudo.

575

576 **3.2 MÉTODOS**

577

578 **3.2.1 Diagnóstico de IRA**

579 IRA foi definida pelos critérios baseados em creatinina sérica de KDIGO (45), assim
580 como o grau da lesão a partir do primeiro dia de uso de vanco. O estagiamento pode ser
581 vista no Quadro 1.

582

583 **3.2.2 Dosagem de vancocinemia, Creatinina sérica e Estimativa de taxa de filtração** 584 **glomerular**

585 A dosagem de vancocinemia de vale e de creatinina foram realizada por kits do
586 equipamento Dimension®RxL Clinical Chemistry System (Siemens, IL USA). Os níveis de
587 vancocinemia de vale foram categorizados em baixos (menores que 15µg/mL), adequados
588 (entre 15 a 20µg/mL) e altos (acima de 20µg/mL), conforme os níveis propostos por Rybak e

589 cols. (22). A taxa de filtração glomerular foi estimada pelo cálculo de quatro variáveis, a
590 saber: a creatinina sérica, a idade, o sexo e ser da etnia negra americana (55).

591

592 **3.2.3 Escores APACHE II e SOFA**

593 Os escores *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (56) no primeiro, terceiro e
594 sexto dia de prescrição de vanco no mesmo período da coleta de amostra e *Acute*
595 *Physiology and Chronic Health disease Classification System* II (APACHE II) no momento da
596 admissão na UTI (57) foram calculados em planilha eletrônica, a partir dos registros
597 disponíveis.

598

599 **3.2.4 Dosagem de NGAL**

600 A dosagem de NGAL urinária foi realizada por quimioluminescência no equipamento
601 Architect System® (Abbott, IL, USA). Este teste foi desenhado para ter uma imprecisão
602 menor que 10% do coeficiente de variação, sendo a precisão interlaboratorial avaliada em
603 dias diferentes de análise, equipamentos diferentes, lotes de kits e calibradores diferentes.

604

605 **3.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS**

606 Os dados foram analisados por estatística descritiva sendo obtidas médias e
607 intervalo de confiança 95% como ditado pela normalidade da variável TFGe e medianas e
608 intervalos interquartílicos das variáveis idade, o peso, APACHE II, SOFA, creatinina basal,
609 dose de vanco/dia, dose de vanco/peso/dia e NGAL, normalidade verificada pelo método de
610 Kolmogorov-Smirnov. As diferenças entre os grupos foram analisadas pelos métodos de
611 Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn, Mann-Whitney e teste t não pareado, quando
612 aplicável. As proporções de pacientes que desenvolveram IRA, de gêneros dos pacientes,
613 de pacientes em uso de drogas vasoativas, de pacientes em ventilação mecânica foram
614 analisadas pelo teste de Qui-quadrado para independência e, quando cabível, qui-quadrado
615 para tendência.

616 Para as análises estatísticas, foi utilizado software GraphPad InStat versão 3.10 para
617 Windows, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com. Os gráficos
618 foram confeccionados através do software R Core Team (2015). R: A language and
619 environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna,

620 Austria. URL <http://www.R-project.org/>. Todos os testes foram bicaudais e valor de $p < 0,05$
621 foi considerado estatisticamente significativo.

622 **4 RESULTADOS**

623 **4.1 ARTIGO ORIGINAL**

624
625

626 Monitoramento dos Níveis Séricos de Vancomicina é Indispensável para Obtenção
627 de Nível Terapêutico em Pacientes Gravemente Enfermos Internados em UTIs

628

629 **Autores: Vitor Yuzo Obara ^I; Carolina Petrus Zacas ^{II}; Vinicius Daher Alvares**
630 **Delfino ^{III}.**

631 **^I Universidade Estadual de Londrina – Pós Graduação em Ciência da Saúde,**
632 **PR, Brasil**

633 **^{II} Universidade Estadual de Londrina – Graduação em Medicina; Londrina, PR,**
634 **Brasil**

635 **^{III} Universidade Estadual de Londrina – Nefrologia; Londrina, PR, Brasil**

636

637 **Endereço para correspondência:**

638 Vitor Yuzo Obara

639 vitorobara@gmail.com

640 Phone number: +55 43 3371-2451

641 Av. Robert Kock, 60, VI Operária

642 CEP: 86038-350. Londrina – PR, Brasil

643 **RESUMO**

644 **Justificativa:** Vancomicina é medicamento de escolha contra infecções complicadas por
645 gram-positivos. O uso racional deste medicamento envolve o monitoramento sérico de
646 níveis de vale de vancomicina (NVV) entre 15-20µg/mL. Entretanto, doses convencionais
647 frequentemente não atingem estes patamares, influenciando na disseminação de
648 organismos resistentes, e há relatos nefrotoxicidade induzida por superdosagem.

649 **Objetivos:** O presente estudo objetivou avaliar se as dosagens de vancomicina prescritas
650 para tratamento de infecções graves por gram-positivos em pacientes internados em duas
651 UTIs do Hospital Universitário do norte do Paraná proporcionam nível terapêutico adequado
652 de vancomicina na primeira determinação sérica do antibiótico.

653 **Métodos:** Foi realizado um estudo descritivo prospectivo com amostragem por
654 conveniência. Consecutivamente, os pacientes que seguiam os critérios de inclusão e
655 exclusão que aceitaram participar da pesquisa, tiveram dados coletados a partir de
656 formulários da enfermagem e prontuários médicos de setembro de 2013 a julho de 2014.
657 Insuficiência Renal Aguda (IRA) foi definida seguindo critério de elevação de pelo menos
658 0,3mg/dL na creatinina sérica em 48 horas. Variáveis foram analisadas conforme ditado pela
659 normalidade.

660 **Resultados:** A estratificação pelo NVV de 83 pacientes monitorados no período demonstrou
661 que 42,2% estavam inferiores, 21,7% adequados e 36,1% elevados aos recomendados.
662 Dentre os que estavam no estrato inferior, 42,8% não atingiam 10µg/mL. A proporção de
663 pacientes com IRA foi significativamente maior nos pacientes com NVV elevados ($p=0,0055$,
664 inclusive, com significância para tendência, $p=0,0023$). Observou-se uma tendência de
665 pacientes com NVV elevados apresentarem estágios mais avançados de IRA.

666 **Conclusões** Utilização de vancomicina com avaliação do nível sérico permite a utilização de
667 um antibiótico, evitando-se sub-doses e níveis indesejavelmente altos, o que faz da
668 vancomicina uma escolha sensata para o tratamento de infecções por bactéria gram+ em
669 pacientes internados em UTI. O uso de vancomicina sem o monitoramento de seu nível
670 sérico em pacientes de UTI deve ser repensado.

671

672 **Descritores:** Vancomicina: dosagem, Vancomicina: farmacocinética, Monitoramento de
673 Medicamentos, Unidade de Terapia Intensiva, Cuidados Críticos.

674

675 **ABSTRACT**

676 **Introduction:** Vancomycin is drug of choice against complicated gram-positive infections. The
677 rationale use of this medicine includes monitoring vancomycin serum trough levels (VTL)
678 between 15-20 µg/mL. However, conventional doses frequently do not reach those levels,
679 influencing the spread of resistant organisms, and there are reports nephrotoxicity induced
680 by overdose.

681 **Objectives:** This study aimed to evaluate if the prescribed dosages of vancomycin for
682 treatment of serious gram-positive patients admitted to two ICUs of Northern of Paraná
683 University Hospital provide adequate therapeutic level of serum vancomycin in the first
684 determination of this antibiotic.

685 **Methods:** We conducted a prospective descriptive study with convenience sampling.
686 Consecutively, patients who followed the criteria of inclusion and exclusion and that agreed
687 to participate of the study, had data collected from forms of nursing and medical records from
688 September 2013 to July 2014. Acute kidney injury (AKI) was defined by an increase of at
689 least 0,3 mg/dL in serum creatinine withing 48 hours . Variables were analyzed as dictated
690 by normality.

691 **Results:** Stratification by NVV of 83 patients monitored in the period showed that 42.2%
692 were lower, 21.7% adequate and 36.1% higher than the recommended. Among those in the
693 lower stratum, 18.1% did not reach 10 µg/dL. The proportion of patients with AKI was
694 significantly greater in patients with higher NVV ($p = 0.0055$, even with significance for trend,
695 $p = 0.0023$). There was a trend of patients with higher NVV to present more advanced stages
696 of AKI.

697 **Conclusions:** Vancomycin use with assessing the serum levels allow safe and effective
698 usage of thus antibiotic, avoiding sub-doses and undesirably high levels, and makes
699 vancomycin a sensible choice for the treatment of gram+ for the treatment of gram+ bacteria
700 in ICU patients. The use of vancomycin without monitoring its serum levels in ICU patients
701 must be rethought.

702
703 **Keywords:** Vancomycin dosage, Vancomycin pharmacokinetics, Drug Monitoring, Intensive
704 Care Unit, Critical Care.
705

706 INTRODUÇÃO

707 Vancomicina (Vanco), antibiótico glicopeptídeo utilizado clinicamente há mais de 50
708 anos, é recomendada como agente de primeira linha para o tratamento de infecções graves
709 por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) (1). Nos últimos anos, a
710 concentração mínima inibitória (MIC) para o tratamento das infecções causadas por esta
711 bactéria tem aumentado em algumas regiões do mundo (2,3), Brasil aqui incluído (4). Para a
712 utilização de vanco no tratamento de infecções graves causadas por MRSA com MIC
713 $>1,0\mu\text{g/mL}$, a *Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-*
714 *System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists* recomendam que
715 a razão dos parâmetros farmacocinético-farmacodinâmico entre a área sob a curva da
716 concentração sérica de 24 horas pela MIC (AUC/MIC) seja maior que 400.

717 Uma vez que a utilização de AUC/MIC, pelas dificuldades inerentes em sua
718 obtenção, é inviável na prática clínica, o monitoramento dos níveis séricos de vale de vanco
719 tem sido sugerido para guiar a terapêutica antibacteriana, tanto por sua praticidade quanto
720 por apresentar boa correlação com AUC/MIC (5). Este monitoramento deve ser realizado
721 imediatamente antes da quarta dose de vanco (6) e as concentrações séricas devem ser
722 mantidas entre $15\text{-}20\mu\text{g/mL}$, evitando-se níveis menores que $10\mu\text{g/mL}$ (5). Para a obtenção
723 destes novos níveis terapêuticos houve necessidade de aumento nos níveis séricos
724 terapêuticos anteriormente utilizados de vanco ($5\text{-}10\mu\text{g/mL}$) através do aumento da dose do
725 medicamento. Esta nova posologia foi relatada estar associada com maior incidência de
726 nefrotoxicidade em alguns estudos, porém sem consenso devido à ausência do
727 estabelecimento de uma relação temporal (6–8).

728 Dado que os estudos que recomendam a posologia de vanco foram desenvolvidos
729 em voluntários saudáveis, existe a preocupação de que esta posologia possa ser
730 insuficiente em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTIs), nos quais se
731 observa importante alteração do volume de distribuição da droga (9,10) e onde, pelas
732 infecções graves que são acometidos, existe a necessidade de obtenção de nível
733 terapêutico adequado logo nas primeiras horas do diagnóstico infeccioso (11,12), evitando-
734 se, ainda, doses excessivas com o intuito de redução de nefro e ototoxicidade (13).

735 O presente estudo objetivou avaliar se as doses atualmente prescritas de vanco para
736 o tratamento de infecções graves por bactérias gram-positivas em pacientes internados em
737 duas UTIs de um Hospital Universitário do norte do Paraná proporcionam nível terapêutico
738 adequado de vanco na primeira determinação sérica do antibiótico, bem como analisar
739 possíveis fatores que pudessem estar associados com alterações nos NVV destes
740 pacientes.

741 PACIENTES E MÉTODOS

742 Este estudo descritivo prospectivo observacional foi realizado nas duas UTIs do
743 Hospital Universitário de Londrina (HU-LDB. A amostragem foi realizada por conveniência,
744 incluindo consecutivamente todos os pacientes maiores de 18 anos internados entre
745 setembro de 2013 a julho de 2014 nas UTIs-HU-LDB com utilização de vanco até, pelo
746 menos, a documentação de sua primeira dosagem sérica.e que depois de adequadamente
747 esclarecidos sobre o estudo concordaram em participar do mesmo assinaram o termo de
748 consentimento livre e esclarecido (na eventualidade de não apresentarem consciência para
749 tal, o termo foi assinado pelo representante legal do paciente). Foram excluídos os
750 pacientes sem creatinina basal, creatinina inicial >2,0mg/dL, anúricos, portadores de doença
751 renal crônica, em hemodiálise previamente à prescrição de vanco e gestantes. Pelo fato de
752 não terem sido encontramos na literatura estudos de avaliação de nível de vale sérico de
753 vanco com desenho semelhante a este, planejou-se incluir no estudo um mínimo de 80
754 pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres
755 Humanos da UEL (protocolo 492.785 – CAAE: 17118313.0.0000.5231).

756 Vanco era prescrita empiricamente, conforme protocolo sugerido na literatura (14)
757 que considerava o peso total do paciente para a dose de ataque (15mg/kg, dose unitária
758 máxima de 2,25g, dose diária máxima de 4,5g) e que orientava correções das doses
759 subsequentes pelo *clearance* de creatinina quando sua estimativa pela fórmula abreviada do
760 estudo *Modified Diet Renal Disease* (MDRD) fosse menor que 90 ml/min/1,73m². As doses
761 tinham tempo de infusão dependendo da dose unitária, não podendo ser inferior a 30
762 minutos. As vancocinemias de vale eram solicitadas pelos intensivistas, de acordo com o
763 *clearance* de creatinina. Caso o mesmo fosse inferior a 50 ml/min/1,73m², vancocinemia
764 poderia ser realizada antes do estado estacionário (quarta dose). No dia de início de uso de
765 vanco foram anotados dados clínicos, laboratoriais, de prontuário médico e registros da
766 equipe de enfermagem para o cálculo do escore *Sequential Organ Failure Assessment* –
767 SOFA (15). Dados da admissão do pacientes nas UTIs foram utilizados para o cálculo do
768 escore *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II* – APACHE II
769 (16). O nível sérico inicial de vanco foi determinado imediatamente antes da administração
770 de sua quarta dose.

771 A vancocinemia e a dosagem de creatinina foram realizadas por kits do equipamento
772 Dimension® Clinical Chemistry System da marca Siemens. Os níveis de de vale de vanco
773 (NVV) foram categorizados em inferiores (<15µg/mL), adequados (entre 15 a 20µg/mL) e
774 elevados (> 20µg/mL), conforme os níveis propostos por Rybak e cols. (5). Insuficiência
775 renal aguda (IRA) foi definida por elevação ≥ 0,3mg/dL da creatinina sérica em 48 horas,
776 seguindo um dos critérios do *Kidney disease improving global outcomes* (KDIGO) utilizados

777 para definição de IRA (17). Foram utilizadas, também, as elevações da creatinina sérica
778 sugeridas pelo KDIGO para a definição dos estágios da IRA, a saber: estágio I (aumento
779 $\geq 0,3$ mg dentro de 48 horas); estágio II (aumento de 2-2,9 vezes do valor basal); estágio III
780 (aumento ≥ 3 vezes do valor basal, creatinina ≥ 4 mg/dL ou início de diálise).

781 Presença de choque foi avaliada indiretamente pelo uso de drogas vasoativas e
782 insuficiência respiratória, pela necessidade de ventilação mecânica. A taxa de filtração
783 glomerular foi estimada pelo cálculo de quatro variáveis de MDRD (18).

784 Os dados foram analisados por estatística descritiva sendo obtidas médias e
785 desvios-padrões da variável TFGe ou medianas e intervalos interquartílicos das variáveis
786 idade, peso, APACHE II, SOFA, creatinina basal, dose de vanco/dia, dose de
787 vanco/peso/dia, como ditado pela normalidade ou não dos dados. A diferença entre os
788 grupos foram analisadas pelos métodos de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn Mann
789 Whitney e teste t não-pareado, quando aplicável. As proporções de pacientes que
790 desenvolveram IRA, de gêneros dos pacientes, de pacientes em uso de drogas vasoativas,
791 de pacientes em ventilação mecânica foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado para
792 independência e, quando estatisticamente significativo, Qui-quadrado para tendência.

793 Para as análises estatísticas, foi utilizado software GraphPad InStat versão 3.10 para
794 Windows, GraphPad Software, San Diego Califórnia EUA, www.graphpad.com. Todos os
795 testes foram bicaudais, e valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

796 RESULTADOS

797 Vanco foi prescrita para 135 pacientes, 52 foram excluídos devido a menores de 18
798 anos (n=3), alta da UTI (n=4), hemodiálise prévia (n=7), vanco suspensa precocemente
799 (n=10), morte (n=10), creatinina basal maior que 2,0 (n=13) e outras causas (n=5). As
800 características clínicas e laboratoriais basais dos 83 pacientes estudados estratificadas em
801 função dos NVV são apresentadas na Tabela 1. Dentre aqueles que apresentaram NVV
802 inferior a 15µg/mL, a vancocinemia foi inferior a 10µg/mL em 15 pacientes (18,1% do total
803 de pacientes estudados). A proporção de homens, a idade, a presença de choque e
804 insuficiência respiratória, os escores medianos de SOFA e APACHE II, a dose mediana de
805 vanco por dia e por Kg de peso/dia, a mediana de creatinina e de TFG_e não foram
806 diferentes entres os grupos com NVV inferiores, adequados ou inferiores. A mediana de
807 peso corporal foi maior nos pacientes com NVV elevados (p=0,039). A proporção de
808 pacientes com IRA diagnosticada pelo KDQI foi significativamente maior nos pacientes com
809 NVV elevados (p=0,0055, inclusive, com significância para tendência, p=0,0023). Observou-
810 se uma tendência de pacientes com NVV elevados apresentarem estágios mais avançados
811 de IRA.

812 A comparação entre parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com e sem
813 diagnóstico de IRA é apresentada na Tabela 2. De todos os parâmetros testados, apenas o
814 NVV foi maior nos pacientes com IRA (p=0,0052).

815 DISCUSSÃO

816 Uma preocupação real em relação ao uso de vanco em pacientes graves, devido a
817 características farmacocinéticas e farmacodinâmicas da mesma, são estudos que relatam
818 frequência relativamente elevada de níveis insuficientes da droga no sítio infeccioso,
819 promovendo a falha terapêutica, e de aumento de efeitos colaterais quando de altas
820 concentrações séricas (19). Em pacientes hígidos, sabe-se que a vanco distribui-se
821 amplamente para a maioria dos tecidos, com um volume de distribuição de 0,4 L/Kg e
822 ligação proteica ao redor de 50-55% (20,21). Sua eliminação ocorre principalmente por via
823 renal, correlacionando-se com a depuração de creatinina (20). Entretanto, em pacientes com
824 infecções graves, a farmacocinética da vanco está alterada (9,19) e para o tratamento
825 destes pacientes críticos, a monitorização sérica dos níveis de vanco se mostra muito
826 importante (22), já que níveis terapêuticos adequados devem ser atingidos nas primeiras
827 horas após o seu início de uso para melhores desfechos clínicos (23).

828 No presente estudo, ao se analisarem os NVV iniciais, foi observado que em
829 apenas 21,7% dos pacientes encontravam-se dentro dos alvos atualmente propostos; em
830 36,1% dos pacientes encontravam-se acima dos NVV alvo e, preocupantemente, em 42,2%
831 deles os NVV encontravam-se abaixo dos alvos desejados. Estes resultados enfatizam a
832 dificuldade na obtenção de NVV terapêuticos em pacientes em ambiente de terapia
833 intensiva, mesmo quando se utiliza um nomograma bem estabelecido para a definição da
834 posologia da vanco (24,25). A ocorrência de NVV subterapêuticos em pacientes graves é
835 motivo de preocupação na literatura e tem sido atribuída a variáveis como peso, idade e
836 função renal (10,12,21,26,27). Quanto ao encontro de NVV elevados, Koppula e cols (28)
837 apontam quatro possíveis causas de NVV elevados, a saber: dose inapropriada, alteração
838 da função renal e anormalidades farmacocinéticas/farmacodinâmicas e coleta de sangue em
839 horário incorreto. Este último fator, pode resultar, também, na obtenção de NVV abaixo dos
840 terapêuticos.

841 Ao serem comparadas características clínicas e laboratoriais basais dos pacientes
842 em função dos NVV (Tabela 1), dentre as variáveis estudadas, pacientes com NVV mais
843 elevados eram mais pesados (75kg, IIQ 70-80) que pacientes com NVV adequados (70 kg,
844 IIQ 65-70), $p=0,0395$. Este dado, bem como a dose de vanco/Kg de peso, deve ser
845 interpretado com cautela, pois, na inexistência de camas-balança nas UTIs onde o estudo
846 foi realizado, à semelhança do que ocorre na grande maioria das UTIs dos hospitais
847 brasileiros, os pesos dos pacientes foram estimados pelos intensivistas no momento da
848 prescrição de vanco. Tal fato pode ter impactado na interpretação deste resultado no
849 presente estudo, uma vez que uma relação inversa entre peso e NVV tem sido relatada na
850 literatura (26,29). Grace (29) apontou que a obesidade altera o volume de distribuição da
851 vanco devido ao aumento do tecido adiposo, da massa muscular, do volume sanguíneo e

852 das proteínas sérica, e que destes fatores, associados ao aumento do débito cardíaco
853 verificado na obesidade, resulta uma depuração renal mais rápida da droga. Fuller et al. (30)
854 reportaram que para cada 10kg de peso a mais há um aumento de aproximadamente oito
855 vezes da probabilidade de se obter NVV abaixo dos níveis terapêuticos, reforçando o
856 conceito que peso real e não ideal sejam utilizados para o cálculo da posologia da vanco.

857 Não houve diferenças entre idade, gênero, creatinina basal, TFG estimada,
858 APACHE II, SOFA, uso de drogas vasoativas, ventilação mecânica, doses diárias de vanco,
859 e relação das doses diárias pelo peso entre os grupos classificados em função dos NVV.
860 Houve diferença significativa entre a proporção de pacientes com diagnósticos de IRA entre
861 os pacientes com NVV elevado quando comparado aos dois outros grupos ($p=0,0055$;
862 $0,0023$ para tendência). Existe preocupação que os novos NVV recomendados possam
863 estar associados à maior incidência de nefrotoxicidade (31–34). Há, entretanto, controvérsia
864 se os maiores NVV verificados em pacientes com IRA são causa ou consequência da IRA.

865 No presente estudo, uma proporção maior de pacientes com IRA apresentava NVV
866 elevados. Embora não tenha sido possível análise estatística pelo número reduzido de
867 pacientes em cada um dos estágios houve uma aparente tendência de se observarem
868 estágios mais avançados de IRA (II e III) nos pacientes com NVV elevado. Uma vez que IRA
869 já se encontrava presente no momento da determinação do primeiro NVV (cerca de 48
870 horas após o início do tratamento, na maioria dos casos), os elevados NVV no grupo IRA
871 nos levam a supor que os mesmos foram mais provavelmente decorrência da IRA que
872 causa, uma vez que IRA por vanco não é esperada ocorrer antes do 4º dia de uso do
873 antibiótico (7,13,31,32,35,36).

874 Nossos resultados ressaltam a importância de se utilizar critérios validados (como o
875 KDIGO utilizado no estudo) para o diagnóstico de IRA (37), ao invés da utilização apenas do
876 valor da creatinina sérica. De fato, as concentrações de creatinina sérica não diferiram entre
877 os grupos com ou sem IRA (Tabela 2), nem entre os grupos com NVV inferiores, adequados
878 e elevados (Tabela 1). Nem mesmo quando as TFG foram estimada a partir da creatinina
879 sérica não foram observadas diferenças entre as mesmas nos grupos de NVV. Frise-se que
880 embora frequentemente utilizada, a estimativa da TFG não é recomendada ser utilizada em
881 pacientes com função renal instável (38), como o caso de pacientes em IRA, e deve ser
882 analisada em concomitância com a observação da diurese (por exemplo, a TFG em um
883 paciente com creatinina de 1mg/dL, independentemente de gênero, idade ou peso, em
884 estado de anúria é zero!)

885 Relativo à relação idade e NVV, o estudo não encontrou alteração estatística, entre
886 as idades medianas dos pacientes com NVV inferiores, adequados e elevados (53,0, 64,5 e
887 55,5 anos, respectivamente, $p=0,0657$). Diferentemente, Legal (12) reportou que pacientes
888 jovens exibem maiores taxas de filtração glomerular, necessitando de intervalos menores (8

889 horas) para atingir níveis terapêuticos. Número relativamente pequeno de pacientes
890 incluídos e proporção menor de indivíduos jovens no presente estudo podem ter interferido
891 na avaliação desta variável.

892 As medianas dos escores para avaliar a gravidade dos pacientes na admissão às
893 UTIs (APACHE II) mostraram um comportamento similar entre os grupos de concentração
894 de antibióticos (mediana (IIQ): 17 (12-22), 21 (9-23) e 20 (4-22), inferior, adequado e
895 elevado, respectivamente, $p=0,6457$). De maneira semelhante, os escores SOFA no dia da
896 primeira determinação de NVV foram semelhantes entre os grupos de NVV (mediana (IQI):
897 7 (4-8), 8 (7-9) e 8 (7-9), $p=0,1480$, para NVV inferiores, adequados e elevados,
898 respectivamente). Há relatos demonstrando que a gravidade dos pacientes quando da
899 admissão na UTI não esteve relacionada aos NVV ou resposta clínica (39) mas,
900 aparentemente, contribuiu para a nefrotoxicidade (8,40).

901 Neste estudo, o choque foi definido pelo uso de drogas vasoativas. Não houve
902 diferença significativa entre os grupos NVV (71,4%, 77,8% e 83.3%), nos grupos inferiores,
903 adequado e elevados, respectivamente, $p=0,5213$. Este achado foi similar aos encontrados
904 por Waele et al. utilizando infusão contínua (41) e aos de Barriere et al. com infusão
905 intermitente da droga (42).

906 Não houve diferença no NVV entre os pacientes com e sem insuficiência respiratória
907 ($p=0,4577$). De Waele et al. (41) também demonstraram não haver diferenças ditadas pela
908 presença de insuficiência respiratória sobre os NVV.

909 Devido à emergência de MRSA com MIC aumentado, houve a necessidade de se
910 elevar a faixa terapêutica da vanco. Estudos retrospectivos atribuíram o aumento nos NVV
911 atualmente recomendados ao aumento da ocorrência de nefrotoxicidade. Os resultados do
912 presente estudo sugerem que, pelo menos na fase inicial de seu uso, NVV parecem ser
913 mais decorrentes de IRA não diagnosticada que de nefrotoxicidade pelo antibiótico. IRA em
914 pacientes em terapia intensiva em uso de vanco pode ser decorrente de várias outras
915 causas que não a nefrotoxicidade deste antibiótico, como, por exemplo, a gravidade dos
916 pacientes, o uso concomitante de agentes nefrotóxicos e flutuações na volemia (43).

917 A vanco é um antibiótico de baixo-custo e amplamente utilizado com efeitos-
918 colaterais conhecidos e efetividade contra bactérias gram-positivas. Os resultados deste
919 estudo confirmam que é imprescindível o monitoramento dos NVV para a obtenção de níveis
920 terapêuticos do antibiótico em pacientes gravemente enfermos em UTIs, mesmo com o
921 estabelecimento de um nomograma específico para pacientes em estado crítico (44,45). Se
922 não houver possibilidade deste monitoramento do nível sérico da droga, o fato de não se
923 atingirem níveis considerados terapêuticos em mais de 40% dos pacientes na fase crítica do
924 tratamento como verificado no presente estudo pode levar a recomendação da utilização

925 outros antibióticos para o tratamento de infecções por bactérias Gram+ em ambiente de
926 terapia intensiva.

927 **Conflitos de interesse:** Os autores declaram não haver qualquer tipo de relação
928 pessoal ou financeira com qualquer pessoa ou organização que poderia influenciar
929 inapropriadamente nosso trabalho.

930

931 **REFERÊNCIAS**

- 932 1. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical
933 practice guidelines by the infectious diseases society of america for the
934 treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults
935 and children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2014 Jul
936 11];52(3):e18–55. Available from:
937 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208910>
- 938 2. Howden BP, Peleg AY, Stinear TP. The evolution of vancomycin intermediate
939 *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogenous-VISA. *Infect Genet Evol*
940 [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;21:575–82. Available from:
941 <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2013.03.047>
- 942 3. Chen LF. The changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus*
943 *aureus*: 50 years of a superbug [Internet]. *American Journal of Infection*
944 *Control. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology,*
945 *Inc.*; 2013. p. 448–51. Available from:
946 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2012.06.013>
- 947 4. Oliveira CF, Ferreira ARM, Dier AP, Stipp AT, Pelisson M, Vespero EC, et al.
948 Detecção de *Staphylococcus aureus* com suscetibilidade diminuída a
949 vancomicina em um hospital escola do sul da região Sul do Brasil. In: Waib LF,
950 Carneiro M, Trench FJP, editors. *Journal of Infection Control. Santos*; 2012. p.
951 283–4.
- 952 5. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig W a, Billeter
953 M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus
954 recommendations from the infectious diseases Society of America, the
955 American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious
956 Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2014 Oct
957 20];49(3):325–7. Available from:
958 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19569969>
- 959 6. Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing
960 vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J*
961 *Med* [Internet]. 2010 Dec [cited 2014 Oct 30];123(12):1143–9. Available from:
962 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934310007394>
- 963 7. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-
964 induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special
965 populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2012 Sep
966 [cited 2014 Oct 30];68(9):1243–55. Available from:
967 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411630>
- 968 8. Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, Dulhunty JM, Lipman J, Whitehouse T,
969 et al. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in the Critically Ill: A Retrospective
970 Multivariate Regression Analysis. *Crit Care Med* [Internet]. 2014 [cited 2014
971 Nov 4];(c):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25083977>

- 972 9. Giuliano C, Haase KK, Hall R. Use of vancomycin pharmacokinetic-
973 pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections. *Expert Rev*
974 *Anti Infect Ther.* 2010;8(1):95–106.
- 975 10. Felton TW, Hope WW, Roberts J a. How severe is antibiotic pharmacokinetic
976 variability in critically ill patients and what can be done about it? *Diagn*
977 *Microbiol Infect Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014 Aug [cited 2014 Oct
978 30];79(4):441–7. Available from:
979 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24985764>
- 980 11. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration
981 of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical
982 determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.*
983 2006;34(6):1589–96.
- 984 12. Legal M, Wan M. Influence of age on frequency of vancomycin dosing. *Can J*
985 *Hosp Pharm.* 2010;63(1):13–9.
- 986 13. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated
987 nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J*
988 *Antimicrob Agents* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011 Mar [cited 2014 Oct
989 30];37(2):95–101. Available from:
990 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21130609>
- 991 14. Cadabar E, Ritchie D, Bain B, Bailey T. Tool Book. In: Casabar E, Portell J,
992 editors. *The Tool Book: Drug Dosing and Usage Guidelines*. 12th ed. Saint
993 Louis: The Department of Pharmacy Barnes Jewish Hospital; 2014. p. 195–
994 200.
- 995 15. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in
996 Critically Ill Patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.*
997 2001. p. 1754–8.
- 998 16. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of
999 disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818–29.
- 1000 17. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL,
1001 et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney
1002 Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.
1003 *Kidney Int* [Internet]. 2012;2:1. Available from:
1004 [http://xa.yimg.com/kq/groups/23987713/440426605/name/KDIGO+Clinical+Practice+Guideline+for+Acute+Kidney+Injury+-+Supplements+\(2012\)+2+completo.pdf](http://xa.yimg.com/kq/groups/23987713/440426605/name/KDIGO+Clinical+Practice+Guideline+for+Acute+Kidney+Injury+-+Supplements+(2012)+2+completo.pdf)
- 1007 18. Levey AS, Stevens L a, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A
1008 new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.*
1009 2009;150(9):604–12.
- 1010 19. Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al.
1011 Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a

- 1012 heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the
1013 multinational DALI study. *Crit Care* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Nov
1014 4];18(3):R99. Available from:
1015 <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4075416&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
1016
- 1017 20. Schilling A, Neuner E, Rehm SJ. Vancomycin: A 50-something-year-old
1018 antibiotic we still don't understand. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(7):465–71.
- 1019 21. Blot S, Lipman J, Roberts DM, Roberts J a. The influence of acute kidney injury
1020 on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always
1021 necessary? *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014 May [cited
1022 2014 Oct 30];79(1):77–84. Available from:
1023 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602849>
- 1024 22. Ye Z, Tang H, Zhai S. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin:
1025 A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2013 [cited
1026 2014 Nov 1];8(10). Available from:
1027 <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0077169>
- 1028 23. Jung Y, Song KH, Cho JE, Kim HS, Kim NH, Kim TS, et al. Area under the
1029 concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio as a
1030 predictor of vancomycin treatment outcome in methicillin-resistant
1031 *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* [Internet].
1032 Elsevier B.V.; 2014;43(2):179–83. Available from:
1033 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.10.017>
- 1034 24. Wong G, Sime F, Lipman J, Roberts J a. How do we use therapeutic drug
1035 monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients?
1036 *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014;14(1):288. Available from:
1037 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/288>
- 1038 25. Li J, Udy A a, Kirkpatrick CMJ, Lipman J, Roberts J a. Improving vancomycin
1039 prescription in critical illness through a drug use evaluation process: a weight-
1040 based dosing intervention study. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Elsevier
1041 B.V.; 2012 Jan [cited 2014 Oct 30];39(1):69–72. Available from:
1042 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22024354>
- 1043 26. Alvarez C a, Giuliano C a, Haase KK, Thompson K a, Frei CR, Forcade N a, et
1044 al. Empiric Weight-Based Vancomycin in Intensive Care Unit Patients With
1045 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Am J Med Sci*.
1046 2014;0(0):1–6.
- 1047 27. Campassi ML, Gonzalez MC, Masevicius FD, Vazquez AR, Moseinco M,
1048 Navarro NC, et al. Augmented renal clearance in critically ill patients:
1049 incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment. *Rev Bras
1050 Ter Intensiva* [Internet]. 2014;26(1):13–20. Available from:
1051 <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20140003>

- 1052 28. Koppula S, Ruben S, Bangash F, Szerlip HM. Pitfalls in Dosing Vancomycin.
1053 Am J Med Sci [Internet]. 2015;349(2):137–9. Available from:
1054 [http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0](http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0000441-201502000-00006)
1055 [0000441-201502000-00006](http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0000441-201502000-00006)
- 1056 29. Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese
1057 patients: what we have learned over the past 30 years. J Antimicrob
1058 Chemother [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 Oct 30];67(6):1305–10. Available
1059 from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22382471>
- 1060 30. Fuller BM, Mohr N, Skrupky L, Mueller K, McCammon C. Emergency
1061 Department vancomycin use: dosing practices and associated outcomes. J
1062 Emerg Med [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 May [cited 2014 Nov 1];44(5):910–8.
1063 Available from:
1064 [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3637841&tool=pmce](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3637841&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
1065 [ntrez&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3637841&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
- 1066 31. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of
1067 vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that
1068 maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. Antimicrob Agents
1069 Chemother [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Oct 30];57(2):734–44. Available
1070 from:
1071 [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3553731&tool=pmce](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3553731&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
1072 [ntrez&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3553731&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
- 1073 32. Contreiras C, Legal M. Identification of Risk Factors for Nephrotoxicity in
1074 Patients Receiving Extended-Duration, High-Trough Vancomycin Therapy. Can
1075 J ... [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 3];67(2):126–32. Available from:
1076 <http://cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/1340>
- 1077 33. Rostas SE, Kubiak DW, Calderwood MS. High-dose intravenous vancomycin
1078 therapy and the risk of nephrotoxicity. Clin Ther [Internet]. Elsevier; 2014 [cited
1079 2014 Dec 19];36(7):1098–101. Available from:
1080 <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.05.011>
- 1081 34. Carreno JJ, Kenney RM, Lomaestro B. Vancomycin-Associated Renal
1082 Dysfunction: Where Are We Now? Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther
1083 [Internet]. 2014 Sep 15 [cited 2014 Oct 19];34:1259–68. Available from:
1084 <http://doi.wiley.com/10.1002/phar.1488>
- 1085 35. Meaney CJ, Hynicka LM, Tsoukleris MG. Vancomycin-associated
1086 nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors.
1087 Pharmacotherapy [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Nov 3];34(7):653–61.
1088 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24700598>
- 1089 36. Moh'd H, Kheir F, Kong L, Du P, Farag H, Mohamad A, et al. Incidence and
1090 predictors of vancomycin-associated nephrotoxicity. South Med J [Internet].
1091 2014 Jun [cited 2014 Nov 3];107(6):383–8. Available from:
1092 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24945176>

- 1093 37. Lameire N. The definitions and staging systems of acute kidney injury and their
1094 limitations in practice. *Arab J Nephrol Transplant* [Internet]. 2013;6(3):145–52.
1095 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053740>
- 1096 38. Frazee EN, Personett H a., Wood-Wentz CM, Herasevich V, Lieske JC,
1097 Kashani KB. Overestimation of Glomerular Filtration Rate Among Critically Ill
1098 Adults With Hospital-Acquired Oligoanuric Acute Kidney Injury. *J Pharm Pract*
1099 [Internet]. 2014;1–7. Available from:
1100 <http://jpp.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0897190014549841>
- 1101 39. Joo J, Yamaki J, Lou M, Hshieh S, Chu T, Shriner K a, et al. Early response
1102 assessment to guide management of methicillin-resistant *Staphylococcus*
1103 *aureus* bloodstream infections with vancomycin therapy. *Clin Ther* [Internet].
1104 Elsevier; 2013 Jul [cited 2014 Nov 3];35(7):995–1004. Available from:
1105 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23829982>
- 1106 40. Ramírez E, Jiménez C, Borobia AM, Tong HY, Medrano N, Krauel-Bidwell L, et
1107 al. Vancomycin-induced acute kidney injury detected by a prospective
1108 pharmacovigilance program from laboratory signals. *Ther Drug Monit* [Internet].
1109 2013 Jun;35(3):360–6. Available from:
1110 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23666575>
- 1111 41. De Waele JJ, Danneels I, Depuydt P, Decruyenaere J, Bourgeois M, Hoste E.
1112 Factors associated with inadequate early vancomycin levels in critically ill
1113 patients treated with continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* [Internet].
1114 Elsevier B.V.; 2013 May [cited 2014 Oct 30];41(5):434–8. Available from:
1115 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23410793>
- 1116 42. Barriere SL, Stryjewski ME, Corey GR, Genter FC, Rubinstein E. Effect of
1117 vancomycin serum trough levels on outcomes in patients with nosocomial
1118 pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a retrospective, post hoc, subgroup
1119 analysis of the Phase 3 ATTAIN studies. *BMC Infect Dis* [Internet]. *BMC*
1120 *Infectious Diseases*; 2014 Jan [cited 2014 Nov 3];14(1):183. Available from:
1121 [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4101862&tool=pmce
1122 ntrez&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4101862&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
- 1123 43. Yeh DD, Kutcher ME, Lunghi K. Traditional weight-based vancomycin dosing is
1124 inadequate in critically ill trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg* [Internet].
1125 2011 Nov 15 [cited 2014 Nov 3];38(3):301–6. Available from:
1126 <http://link.springer.com/10.1007/s00068-011-0164-8>
- 1127 44. Golenia BS, Levine AR, Moawad IM, Yeh DD, Arpino PA. Evaluation of a
1128 vancomycin dosing nomogram based on the Modification of Diet in Renal
1129 Disease equation in intensive care unit patients. *J Crit Care* [Internet]. Elsevier
1130 Inc.; 2013 Oct [cited 2014 Nov 3];28(5):710–6. Available from:
1131 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499418>
- 1132 45. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al.
1133 Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: A
1134 consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese

1135 Society of Therapeutic Drug Monitoring. J Infect Chemother [Internet]. Elsevier;
1136 2013;19(3):365–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10156-013->
1137 0599-4

1138

1139

1140 **Tabela 1** – Características clínicas e laboratoriais basais dos pacientes distribuídas
 1141 pelas categorias de NVV.

	Inferior n=35	Adequado n=18	Elevado n=30	Valor de P
Idade mediana (IIQ)	53,0 (29,0-64,0)	64,5 (52,3-79,5)	55,5 (44,0-70,8)	0,0657
Gênero masculino, n(%)	24 (68,6%)	12 (66,7%)	18 (60,0%)	0,7603
Peso (Kg) mediana (IIQ)	70 (67,5-80,0)	70 (65-70)	75 (70,0-80,0)	0,0395*
Creatinina (mg/dL) mediana (IIQ)	0,90 (0,80-1,25)	1,05 (0,80-1,18)	1,00 (0,9-1,40)	0,3881
TFGe (mL/min/1.73 m²) mediana (IIQ)	84,9 (73,3-96,4)	74,8 (59,4-90,1)	70,7 (60,2-81,2)	0,1794
IRA (KDIGO) n(%)	8(22,9%)	5(27,8%)	18(60,0%)	0,0055 (0,0023 para tendência)**
Estágio da IRA n(%)	I: 6 (17,1%) II: 1 (2,9%) III: 1 (2,9%)	I: 3 (16,7%) II: 1 (5,6%) III: 1 (5,6%)	I: 8 (26,7%) II:4 (13,3%) III: 6 (20,0%)	-
APACHE II mediana (IIQ)	17 (12-22)	21(9,25-22,75)	19,5(13,5-21,75)	0,6457
SOFA mediana (IIQ)	7 (4,5-8,0)	8 (7,0-9,0)	8 (7,0-9,0)	0,1480
Choque n(%)	25 (71,4%)	14 (77,8%)	25 (83,3%)	0,5213
Insuficiência respiratória n(%)	26 (74,3%)	14 (77,8%)	26 (86,7%)	0,4577
Dose de vanco/dia mediana(IIQ)	2000 (2000-2000)	2000 (2000-2000)	2000 (2000-2000)	0,7178
Dose de vanco/Kg/dia mediana (IIQ)	32,1 (25,0-40,0)	29,3 (28,2-34,5)	27,2 (25,0-31,6)	0,3039

1142 *Teste Kruskal Wallis seguido de teste de Dunn para comparação múltipla: diferença significativa entre NVV elevado e
 1143 adequado.

1144 **Teste Qui-quadrado, diferença significativa para elevado versus adequado e inferior;

1145 NVV: níveis de vale de vanco; IRA: insuficiência renal aguda; *APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health disease*
 1146 *Classification System II*; *SOFA: Sequential Organ Failure Assessment*; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; 95%
 1147 Intervalo de confiança (CI); Intervalo Interquartilico (IQI)

1148

1149

1150 **Tabela 2** – Comparação entre parâmetros laboratoriais e clínicos basais entre pacientes
 1151 com e sem IRA.
 1152

	IRA	Sem IRA	Valor de p
NVV mediana(IIQ)	21,60 (15,15-26,55)	13,85 (10,62-19,38)	0,0052*
Idade mediana (IIQ)	58 (47-72)	57 (40-68)	0,4978
Gênero (masculino, %)	20 (65%)	34 (65%)	0,9360
Peso (kg) mediana (IIQ)	75 (70-80)	70 (65-80)	0,1022
Creatinina (mg/dL) mediana (IIQ)	1,0 (0,9-1,3)	1,0 (0,8-1,2)	0,5203
TFGe (mL/min/1.73 m²) média (IC95%)	74,22 (63,53-84,90)	79,55 (70,37-88,73)	0,4589
APACHE II mediana (IIQ)	20 (11-22)	18 (13-22)	0,8541
SOFA mediana (IIQ)	8 (6-9)	8 (6-9)	0,8305
Choque n(%)	27 (87%)	37 (71%)	0,1122
Insuficiência respiratória n(%)	26 (84%)	40 (77%)	0,5776
Dose de vanco/dia mediana (IIQ)	2000 (2000-2250)	2000 (2000-3000)	0,6567
Dose vanco/Kg/dia mediana (IIQ)	28,6 (25,0-33,2)	30,4 (26,7-38,1)	0,1639

1153 *Teste Mann-Whitney, diferença significativa entre os pacientes que desenvolveram IRA dos que não desenvolveram IRA.
 1154 NVV: níveis de vale de vanco; IRA: insuficiência renal aguda; *APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health disease*
 1155 *Classification System II*, *SOFA: Sequential Organ Failure Assessment*; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; Intervalo
 1156 de confiança 95% (IC95%); Intervalo Interquartilico (IIQ)

1157 **4.2 NGAL**

1158 Oitenta e três pacientes foram acompanhados por 3 dias após início de uso de
 1159 vanco (Figura 5). Nestes pacientes, as medianas das dosagens urinárias de NGAL não
 1160 foram diferentes entre os pacientes que apresentavam NVV inferiores, adequados ou
 1161 inferiores. De maneira semelhante, não houve diferença entre os valores medianos de
 1162 NGAL na urina entre pacientes que se apresentavam ou não com IRA (tabela 3). Dentre as
 1163 variáveis apresentadas, apenas houve diferença significativa quando comparados os
 1164 pacientes que apresentaram com os que não apresentaram choque (241,6 ng/mL, IIQ: 75,5-
 1165 1004,5 e 53,2 ng/mL, IIQ: 20,0-97,6, respectivamente, p valor = 0,0007) (Tabela 3). Neste
 1166 trabalho, portanto, as concentrações urinárias da NGAL foram significativamente maiores na
 1167 presença de choque mas não de IRA. Também na tabela 3, pode ser observado que houve
 1168 tendência (p valor = 0,0747) de se serem observados níveis de NGAL mais elevados em
 1169 pacientes sob assistência ventilatória. No presente estudo, onde a maioria dos pacientes
 1170 apresentava-se com choque séptico, basicamente, a NGAL na urina não foi capaz de
 1171 discriminar a presença de IRA. Tal fato pode refletir a eliminação urinária de NGAL
 1172 produzida em sítios extra-renais, a qual se encontra aumentada em pacientes sob estresse
 1173 sistêmico (58), como o choque séptico, mesmo na ausência de IRA, uma vez que este
 1174 aumento de síntese está relacionado com várias citocinas pró-inflamatórias, como o fator de
 1175 necrose tumoral- α , por exemplo (59).

1176 **Tabela 3** - Comparação de medianas das concentrações urinárias de NGAL (ng/mL) no
 1177 primeiro dia de uso de vancomicina (n=83) em função da presença de IRA, choque,
 1178 ventilação mecânica e NVV.

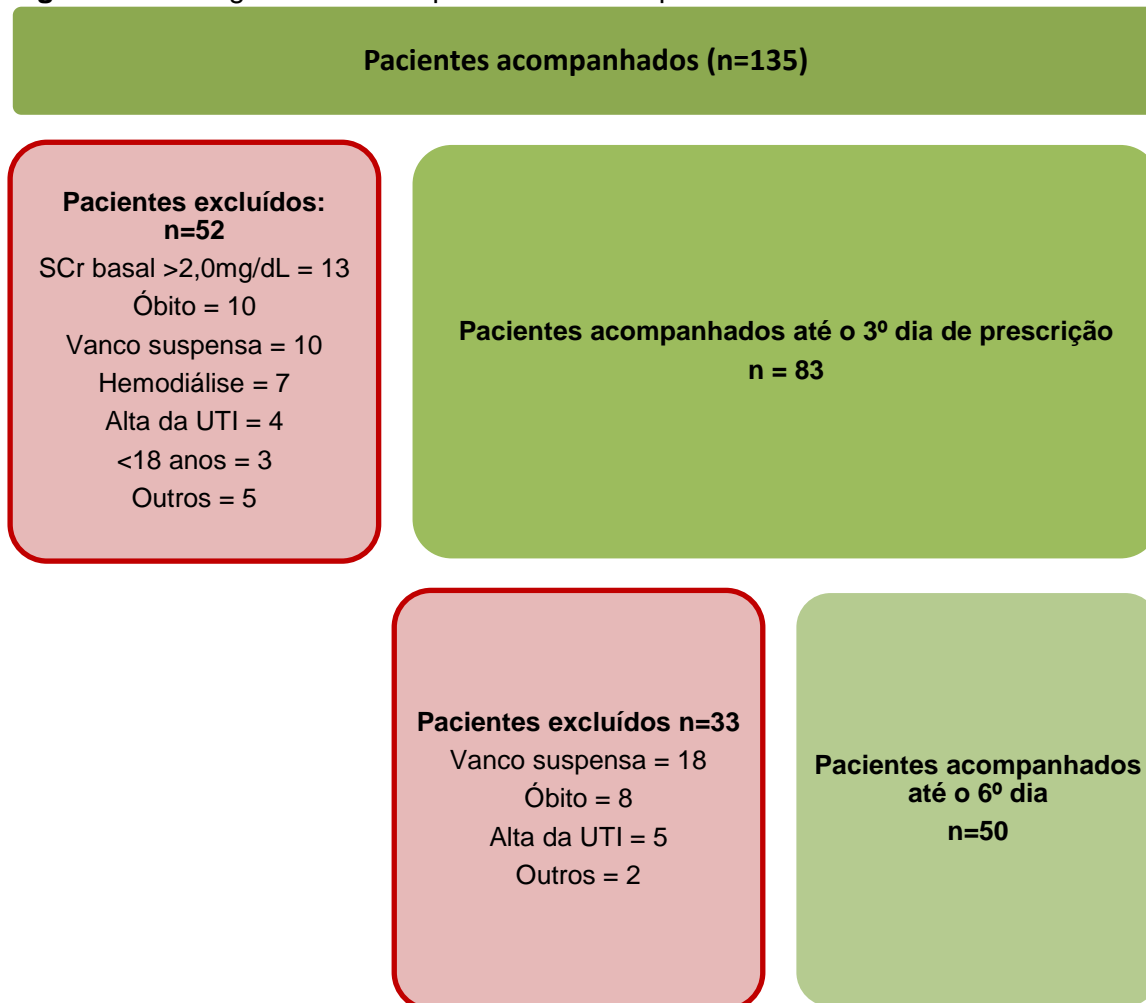
	NGAL (ng/mL)	P valor
IRA (n=52)	234,1 (111,6-885,8)	0,2547
Sem IRA (n=31)	104,1 (38,0-828,9)	
Uso de drogas vasoativas (n=64)	241,6 (75,5-1004,5)	0,0007*
Sem uso de drogas vasoativas (n=19)	53,2 (20,0-97,6)	
Ventilação mecânica (n=66)	202,4 (54,4-859,5)	0,0747
Sem insuficiência respiratória (n=17)	55,1 (22,9-137,5)	
NVV inferior (n=35)	95,50 (39,45-381,55)	0,3676
NVV adequado (n=18)	292,75 (37,55-859,475)	
NVV elevado (n=30)	202,35 (105,48-1578,88)	

1179 * Teste Mann-Whitney. IRA: Insuficiência renal aguda; NVV: Níveis de vale de vancomicina, NGAL: Lipocalina
 1180 associada a gelatinase humana urinária.

1181

1182

1183 **Figura 6** – Fluxograma de acompanhamento dos pacientes e desfechos secundários



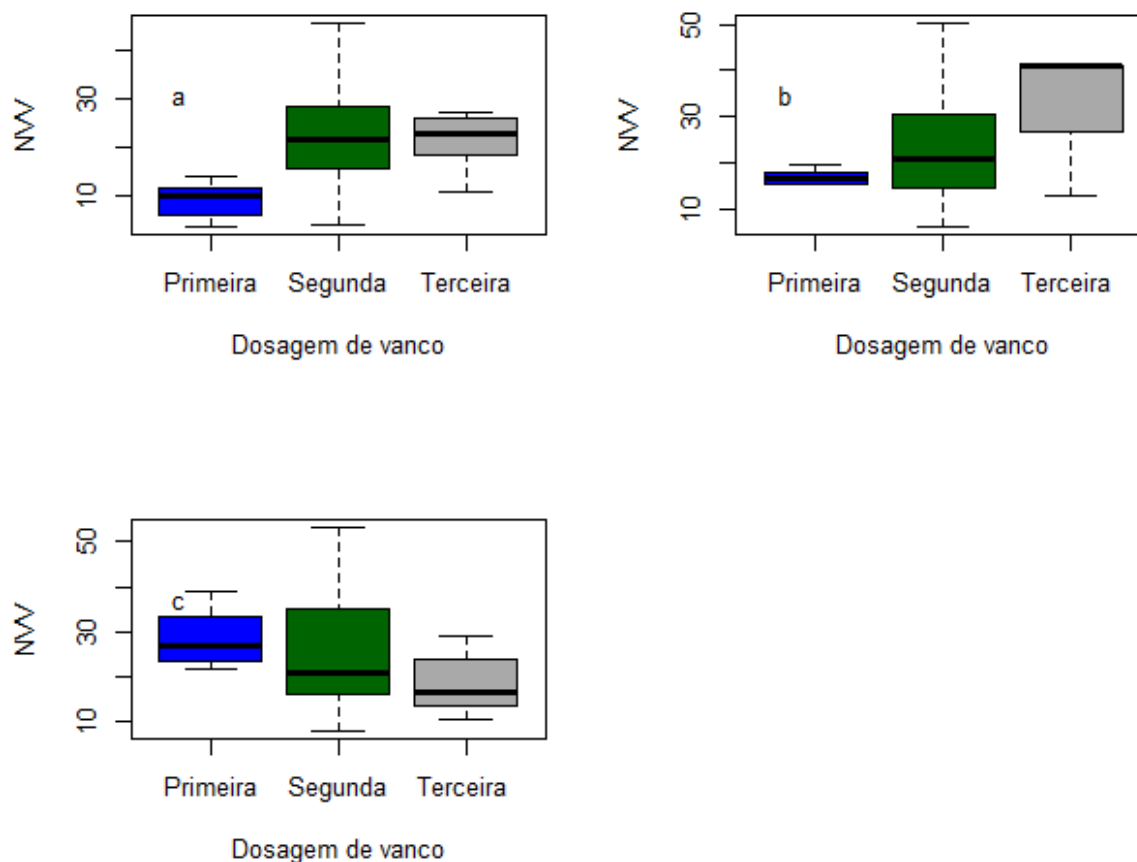
1184

1185 4.3 ESTUDO LONGITUDINAL

1186 Para 50 pacientes foi possível o acompanhamento até o 6º dia de prescrição de
 1187 vanco (Figura 6). O número de NVV inferior, adequado e elevado foram, respectivamente,
 1188 22 (44,0%), 10 (20,0%) e 18 (36,0%) na primeira dosagem, 11 (25,0%), 8 (18,2%) e 25
 1189 (56,8%), na segunda dosagem, e 6 (23,1%), 6 (23,1%) e 14 (53,8%), na terceira dosagem.
 1190 Quando as proporções de NVV inferiores são comparadas com os NVV adequados
 1191 somados aos elevados, observou-se uma tendência de redução na proporção de NVV
 1192 inferiores com o tempo: p valor = 0,0380. A figura 7 mostra o comportamento dos NVV em
 1193 função do tempo nos pacientes que apresentavam NVV iniciais inferiores (a), adequados (b)
 1194 e elevados (c).

1195

1196 **Figura 7** – Boxplot do comportamento dos NVV em função do tempo nos pacientes que
 1197 apresentaram NVV iniciais inferiores (a), adequados (b) e elevados (c).



1198 **Legenda:** NVV: Níveis de vale de vanco.
 1199

1200 Os valores de medianas de NGAL urinária não foram diferentes entre os pacientes
 1201 que apresentaram e os que não apresentaram diagnóstico de IRA, quer no primeiro, no
 1202 terceiro ou no sexto dia de uso de vanco. Os valores de NGAL urinária também não foram
 1203 influenciados pela presença de choque ou necessidade de ventilação mecânica nos dias 1,
 1204 3 e 6 de vanco. Níveis urinários de NGAL foram significativamente maiores naqueles
 1205 pacientes com NVV mais elevados tanto no primeiro quanto no terceiro dia de uso de vanco,
 1206 mas não no 6º dia. Estes dados são apresentados na tabela 4. Os valores de NGAL na urina
 1207 correlacionaram-se positivamente com os NVV no primeiro e terceiro dia de uso de vanco
 1208 ($\rho = 0,38$, $p = 0,06$ e $p = 0,41$; $p = 0,0028$, respectivamente), mas não no 6º dia. Correlações
 1209 positivas e negativas significativas foram verificadas entre níveis urinários de NGAL e os de
 1210 creatinina sérica e de TFGe nos dias 1, 3 e 6, respectivamente (dados apresentados na
 1211 tabela 5).

1212

1213 **Tabela 4** – Comparação de medianas das concentrações urinárias de NGAL (ng/mL) no
 1214 primeiro, terceiro e sexto dia de uso de vancomicina (n=50) em função da presença de IRA,
 1215 choque, ventilação mecânica e NVV.

	Dia 1	Dia 3	Dia 6
IRA	148,8 (50,3-555,2)	211,0 (83,3-1127,0)	840,6 (67,5-3050,1)
Sem IRA	242,0 (83,6-1805,4)	128,6 (44,7-823,3)	151,7 (42,3-839,0)
P valor	0,4945	0,4316	0,0887
Uso de drogas vasoativas	250,0 (51,7-1819,0)	211,0 (78,9-904,3)	561,9 (67,1-2590,0)
Sem uso de drogas vasoativas	110,2 (25,6-261,4)	128,6 (51,2-924,3)	151,7 (40,8-783,2)
P valor	0,17131	0,6120	0,0868
VM	235,4 (52,1-1717,6)	183,8 (75,6-1091,6)	383,6 (47,7-1471,4)
Sem VM	100,7 (45,5-124,8)	48,9 (35,8-113,6)	75,2 (61,8-999,6)
P valor	0,1707	0,1631	0,6100
NVV inferior	56,0* (37,8-210,8)	76,2* (36,8-180,2)	95,6 (32,6-832,0)
NVV adequado	463,2 (95,2-822,2)	343,6 (104,3-685,4)	343,6 (74,8-1181,3)
NVV elevado	542,2*(134,2-2862,8)	891,8*(143,3-3422,0)	765,4 (74,0-1762,6)
P valor	0,0157	0,0168	0,4319

1216 * Kruskal-Wallis seguido de teste de Dunn. NGAL: Lipocalina de neutrófilos humanos associada à gelatinase;
 1217 IRA: Insuficiência renal aguda; NVV: níveis de vale de vanco; VM: ventilação mecânica

1218 **Tabela 5** – Correlações de Spearman entre NGAL urinária e NVV, Creatinina sérica e TFGe
 1219 para os 50 pacientes acompanhados até o sexto dia de uso de vancomicina

	Dia 1	Dia 3	Dia 6
NVV - ρ	0,3814	0,4145	0,2083
IC95%	(0,1069-0,6019)	(0,1455 a 0,6364)	(-0,0828 a 0,4667)
P valor	0,0063	0,0028	0,1465
Creatinina - ρ	0,4109	0,3173	0,4066
IC95%	(0,1413 a 0,6237)	(0,03419 a 0,5532)	(0,1362 a 0,6206)
P valor	0,0030	p valor = 0,0248	0,0034
TFGe - ρ	-0,4905	-0,4363	-0,4578
IC95%	(-0,6811 a -0,2376)	(-0,6423 a -0,1716)	(-0,6578 a -0,1975)
P valor	0,0003	0,0015	0,0008

1220 NGAL: Lipocalina de neutrófilos humanos associada à gelatinase, NVV: nível de vale de vanco; TFGe: taxa de
 1221 filtração glomerular estimada, ρ : Correlação de Spearman, IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

1222 NGAL urinário foi demonstrado ser um bom preditor de IRA quando quantificado na
 1223 admissão da UTI (59). No presente estudo, a primeira determinação de NGAL na urina
 1224 ocorreu dentro das primeiras 24 horas da primeira dose de vancomicina, mas não
 1225 imediatamente após a admissão e isto pode explicar, em parte, o porquê dos resultados não
 1226 esperados verificados. Além disto, alguns autores sugerem existir maior relação entre os
 1227 níveis tanto plasmáticos como urinários de NGAL e desenvolvimento de quadros
 1228 inflamatórios sistêmicos com aparecimento de IRA (51,59,60). Uma vez que são descritas 3
 1229 isoformas de NGAL e os kits atualmente disponíveis podem não diferenciar entres as
 1230 mesmas (60) há necessidade de estudos para avaliar a possibilidade de existência de uma
 1231 forma molecular de NGAL mais associada à inflamação e outra(s) mais à IRA (51,60).

1232

1233 5 CONCLUSÕES

1234 Este estudo demonstrou que com o esquema posológico de vanco presentemente
1235 utilizado nas UTIs do Hospital Universitário de Londrina um pouco mais de 40% dos
1236 pacientes não atingem NVV considerados necessários para o tratamento de infecções
1237 estafilocócicas e por outros Gram-positivos em pacientes gravemente enfermos. A utilização
1238 de vanco com monitoramento dos seus níveis sérico permite a utilização de um antibiótico
1239 consagrado para uso em terapia intensiva, evitando-se subdosagens e doses
1240 potencialmente tóxicas. Para serviços que não utilizam dosagem sérica de vanco, há
1241 necessidade de repensar seu uso em pacientes em terapia intensiva ou de utilizar outras
1242 alternativas de antibióticos.

1243 Há necessidade de utilização de critérios diagnósticos para o diagnóstico da IRA
1244 (como o KDIGO, por exemplo), pois, como visto no presente trabalho, apenas a verificação
1245 da creatinina sérica ou a estimativa da TFG não discriminam entre pacientes com e sem
1246 IRA. NVV iniciais elevados (cerca de 48 horas após o início da vanco na maioria dos casos)
1247 estiveram associados à presença da IRA, sugerindo que a disfunção renal verificada pode
1248 ser a responsável pelos NVV elevados observados neste grupo de pacientes.

1249 Embora tenham sido evidenciadas correlações significativas entre marcadores de
1250 função renal (creatinina sérica e TFGe) e NVV com os valores de NGAL urinária, a
1251 determinação de NGAL na urina não contribuiu para o diagnóstico de IRA nos pacientes
1252 analisados. O uso da NGAL urinária para o diagnóstico precoce de IRA em pacientes
1253 internados em UTIs, especialmente numa população com grande proporção de pacientes
1254 com choque como a existente nos participantes do presente trabalho, necessita de maiores
1255 estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levine DP. Vancomycin : A History. *Clin Infect Dis*. 2006;42(Suppl 1):S5–12.
2. Hermsen ED, Ross GH, Rotschafer JC. Glycopeptide pharmacodynamics. In: Nightngale CH, Ambrose PG, Drusano GL, Murakawa T, editors. *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice*. 2nd ed. New York: Informa Healthcare; 2008. p. 189–216.
3. Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodriguez C a., Zuluaga AF. Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3271–9.
4. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998. p. 1303–4.
5. Stryjewski ME, Corey GR. Methicillin-resistant staphylococcus aureus: An evolving pathogen. *Clin Infect Dis*. 2014;58(SUPPL. 1).
6. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2014 Jul 11];52(3):e18–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208910>
7. Meziane-Cherif D, Stogios PJ, Evdokimova E, Savchenko A, Courvalin P. Structural basis for the evolution of vancomycin resistance D,D-peptidases. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014;111(16):5872–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711382>
8. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006;42 Suppl 1:S35–9.
9. Schilling A, Neuner E, Rehm SJ. Vancomycin: A 50-something-yearold antibiotic we still don't understand. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(7):465–71.
10. Roberts J a, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840–51; quiz 859.
11. Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Nov 4];18(3):R99. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4075416&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, Dulhunty JM, Lipman J, Whitehouse T, et al. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in the Critically Ill: A Retrospective Multivariate Regression Analysis. *Crit Care Med* [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 4];(c):1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25083977>

13. Reardon J, Lau TTY, Ensom MHH. Vancomycin Loading Doses: A Systematic Review. *Ann Pharmacother* [Internet]. SAGE Publications; 2015 May 1 [cited 2015 Apr 22];49(5):557–65. Available from: <http://aop.sagepub.com/content/49/5/557.full>
14. Lodise TP, Drusano GL, Zasowski E, Dihmess A, Lazariu V, Cosler L, et al. Vancomycin Exposure in Patients with MRSA bloodstream infections: How much is enough? *Clin Infect Dis*. 2014;(518):1–31.
15. Dalla Costa LM, Souza D, Martins L, Zanella R, Brandilone M, Bokermann S, et al. Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*: First Case in Brazil. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 1998 Jun 1 [cited 2015 May 10];2(3):160–3. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/11103003>
16. Gales AC, Sader HS, Ribeiro J, Zoccoli C, Barth A, Pignatari AC. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated in Brazilian hospitals participating in the SENTRY Program (2005-2008). *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. The Brazilian Journal of Infectious Diseases and Contexto Publishing; [cited 2015 May 10];13(2):90–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702009000200004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
17. Ranotkar S, Kumar P, Zutshi S, Prashanth KS, Bezbaruah B, Anand J, et al. Vancomycin-resistant enterococci: Troublemaker of the 21st century. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. Taibah University; 2014;2(4):205–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2014.04.002>
18. Howden BP, Davies JK, Johnson PDR, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: Resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):99–139.
19. Howden BP, Peleg AY, Stinear TP. The evolution of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogenous-VISA. *Infect Genet Evol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;21:575–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2013.03.047>
20. Van Hal SJ, Fowler VG. Is it time to replace vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Oct 17];56(12):1779–88. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3658366&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Avent ML, Vaska VL, Rogers B a., Cheng a. C, van Hal SJ, Holmes NE, et al. Vancomycin therapeutics and monitoring: A contemporary approach. *Intern Med J*. 2013;43:110–9.
22. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig W a, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2014 Oct 20];49(3):325–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19569969>

23. De Vriese AS, Vandecasteele SJ. Vancomycin: the tale of the vanquisher and the pyrrhic victory. *Perit Dial Int* [Internet]. 2014;34:154–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676741>
24. Bosso J a, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Oct 30];55(12):5475–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3232787&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
25. Cano EL, Haque NZ, Welch VL, Cely CM, Peyrani P, Scerpella EG, et al. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clin Ther* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Jan [cited 2014 Nov 1];34(1):149–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284995>
26. Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy*. Pharmacotherapy Publications Inc.; 2014;34(7):670–6.
27. Gomes DM, Smotherman C, Birch A, Dupree L, Della Vecchia BJ, Kraemer DF, et al. Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime. *Pharmacotherapy*. Pharmacotherapy Publications Inc.; 2014;34(7):662–9.
28. Meaney CJ, Hynicka LM, Tsoukleris MG. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Nov 3];34(7):653–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24700598>
29. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 Oct 30];68(9):1243–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411630>
30. Han HK, An H, Shin K-H, Shin D, Lee SH, Kim JH, et al. Trough concentration over 12.1 mg/L is a major risk factor of vancomycin-related nephrotoxicity in patients with therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2014 Oct [cited 2014 Oct 30];36(5):606–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24577126>
31. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Apr 15 [cited 2014 Oct 21];52(8):975–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21460309>
32. Shah-Khan F, Scheetz MH, Ghossein C. Biopsy-Proven Acute Tubular Necrosis due to Vancomycin Toxicity. *Int J Nephrol*. 2011;2011(Table 1):436856.
33. Wicklow BA, Ogborn MR, Gibson IW, Blydt-Hansen TD. Biopsy-proven acute tubular necrosis in a child attributed to vancomycin intoxication. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(8):1194–6.

34. Ricci Z. Acute kidney injury in ICU. *Trends Anaesth Crit Care* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;3(2):62–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tacc.2012.12.005>
35. Tao Li PK, Burdmann E a., Mehta RL. Acute Kidney Injury: Global Health Alert. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20:114–7.
36. Finlay S, Jones MC. Acute kidney injury. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;41(3):182–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2012.12.004>
37. Fuchs L, Lee J, Novack V, Baumfeld Y, Scott D, Celi L, et al. Severity of acute kidney injury and two-year outcomes in critically ill patients. *Chest*. 2013;144:866–75.
38. Chawla LS, Eggers PW, Star R a, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014;
39. Bagshaw SM, Gibney RTN. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Jul 11];36(4 Suppl):S152–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18382187>
40. Bellomo R, Ronco C, Kellum J a, Mehta RL, Palevsky P. 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* [Internet]. 2004 Aug [cited 2014 Jul 12];8(4):R204–12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=522841&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. Levi TM, de Souza SP, de Magalhães JG, de Carvalho MS, Cunha ALB, Dantas JGADO, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter intensiva* [Internet]. 2013;25(4):290–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext_plus&pid=S0103-507X2013000400290&lng=en&tlng=pt&nrm=iso
42. Edelstein CL. Biomarkers of Kidney Disease. *Biomarkers of Kidney Disease*. 2011.
43. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 Aug 26];301(4):F697–707. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21753074>
44. Mehta RL, Kellum J a, Shah S V, Molitoris B a, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Jul 14];11(2):R31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2206446&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
45. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* [Internet]. 2012;2:1. Available from: [http://xa.yimg.com/kq/groups/23987713/440426605/name/KDIGO+Clinical+Practice+Guideline+for+Acute+Kidney+Injury+--+Supplements+\(2012\)+2+completo.pdf](http://xa.yimg.com/kq/groups/23987713/440426605/name/KDIGO+Clinical+Practice+Guideline+for+Acute+Kidney+Injury+--+Supplements+(2012)+2+completo.pdf)

46. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: A Review of Mechanistic Relevance and Potential Therapeutic Implications. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014;10:147–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092601>
47. Robinson S, Larsen U, Zuncuk A, Zwiler S, Toft P. Predictors of renal recovery in critically ill patients with AKI: observations from the ongoing FBI clinical trial. 35th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine [Internet]. Brussels, Belgium; 2015. p. 105–6. Available from: <http://ccforum.com/content/pdf/cc14378.pdf>
48. Annigeri R a. Urinary biomarkers in acute kidney injury. *Apollo Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Mar [cited 2014 Aug 20];10(1):36–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0976001613000215>
49. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 2014 May [cited 2015 Apr 23];51(Pt 3):335–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4104776&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
50. Matsa R, Ashley E, Sharma V, Walden AP, Keating L. Plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin in the diagnosis of new onset acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* [Internet]. 2014;18(4):R137. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24985156>
51. Mårtensson J, Bellomo R. The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury. *Blood Purif* [Internet]. 2014;37(4):304–10. Available from: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000364937>
52. Itenov TS, Bangert K, Christensen PH, Jensen JU, Bestle MH, Jakobsen ML, et al. Serum and Plasma Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) Levels are Not Equivalent in Patients Admitted to Intensive Care. *J Clin Lab Anal*. 2014;28(2):163–7.
53. Marti-Macia C, Tomasa TM, Sancho a., Galán a., Fernández-Llamazares J, Macias V, et al. Análisis de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos en el paciente crítico. *Med Intensiva* [Internet]. SEGO; 2014;38(3):146–53. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569113001010>
54. Mourão Júnior CA. Questões em bioestatística: o tamanho da amostra. *Rev Interdiscip Estud Exp* [Internet]. 2009;26–8. Available from: [http://dv.fosjc.unesp.br/ivan/downloads/Aulas em PDF*Tamanho_da_Amostra_-_Carlos_Alberto_Mourao_Junior.pdf](http://dv.fosjc.unesp.br/ivan/downloads/Aulas%20em%20PDF*Tamanho_da_Amostra_-_Carlos_Alberto_Mourao_Junior.pdf)
55. Levey AS, Stevens L a, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12.
56. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001. p. 1754–8.
57. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–29.

58. Obermüller N, Geiger H, Weipert C, Urbschat A. Current developments in early diagnosis of acute kidney injury. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Aug 26];46(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23673775>
59. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;1826(1):129–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2012.03.008>
60. Glassford NJ, Schneider AG, Xu S, Eastwood GM, Young H, Peck L, et al. The nature and discriminatory value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients at risk of acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2013;39:1714–24.
61. Cadabar E, Ritchie D, Bain B, Bailey T. Tool Book. In: Casabar E, Portell J, editors. *The Tool Book: Drug Dosing and Usage Guidelines*. 12th ed. Saint Louis: The Department of Pharmacy Barnes Jewish Hospital; 2014. p. 195–200.
62. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature*. 2000;406(6797):775–81.

ANEXO

Anexo 1 – Esquema posológico de Vancomicina adotado no HU-LDB (61).**VANCOMYCIN**

Barnes-Jewish Hospital Antibiotic Utilization Review Subcommittee, June 2014

RESTRICTION STATUS

Unrestricted	Vancomycin 125 mg po q6h for <i>C. difficile</i> infection
Controlled, 72 hrs	Vancomycin iv
Dose restricted	Vancomycin po in doses other than 125 mg po q6h

APPROPRIATE USE CRITERIA FOR VANCOMYCIN IV

1. Treatment of serious infections due to beta-lactam resistant gram-positive bacteria
2. Treatment of infections due to gram-positive bacteria in patients with serious allergy to beta-lactam antimicrobials
3. Endocarditis prophylaxis in high risk patients allergic to ampicillin, amoxicillin or penicillin and undergoing dental, oral, upper respiratory tract, genitourinary or gastrointestinal procedures
4. Prophylaxis for select cardiothoracic, orthopedic, neurosurgical procedures given as a single dose for procedures lasting less than 6 hours. Patients undergoing procedures lasting more than 6 hours should receive one additional dose. See Surgical Prophylaxis Guidelines.
5. Treatment of healthcare-associated intra-abdominal infections in patients at risk for MRSA. See Complicated Intra-abdominal Infection Guidelines.

APPROPRIATE USE CRITERIA FOR ENTERAL VANCOMYCIN

1. Treatment of *C. difficile* infection, see *C. difficile* Guidelines.
 - a. Vancomycin is unrestricted at a dose of 125 mg po q6h. All other doses require ID approval. See *C. difficile* Guidelines for indications for higher doses.
 - b. Vancomycin per rectum is restricted and requires ID approval. See *C. difficile* Guidelines for indications for rectal vancomycin.

INAPPROPRIATE USES OF VANCOMYCIN IV AND PO

1. Prophylaxis for procedures not stated in the Surgical Prophylaxis Guidelines
2. Empirical therapy for febrile neutropenia unless there is strong evidence that the patient has a gram-positive infection (e.g., inflamed central catheter exit site). See Febrile Neutropenia Guidelines.
3. Treatment of a single positive blood culture for coagulase negative *Staphylococcus*, if other blood cultures drawn at the same time are negative
4. Continued empirical use for presumed infections in patients whose cultures are negative for beta-lactam resistant bacteria
5. MRSA decolonization
6. Primary treatment of *C. difficile* infection
7. Intravenous vancomycin is potentially nephrotoxic. Alternative therapy should be considered in patients with acute renal insufficiency.
8. Vancomycin treatment of *S. aureus* strains with a vancomycin MIC of 2 is controversial. ID consultation is recommended

VANCOMYCIN, EMPIRICAL DOSING

Barnes-Jewish Hospital Antibiotic Utilization Review Subcommittee, June 2014

VANCOMYCIN THERAPEUTIC RANGE

In April, 2011, the AUR Subcommittee updated the therapeutic range for vancomycin at BJH. These new ranges became effective July 1, 2011. These changes were a result of increasing reports of vancomycin-induced nephrotoxicity at BJH and in the medical literature. The update also reflects the changing susceptibility pattern and MIC breakpoints for methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). The new therapeutic ranges are indication specific.

TABLE 1	Trough or random vancomycin concentration
Uncomplicated skin and soft tissue infections	10-20 mcg/mL
All other infections	15-20 mcg/mL
Critical trough or random level (Chemistry Lab to contact physician)	Any value \geq 21 mcg/mL

EMPIRICAL DOSING OF VANCOMYCIN IV

Vancomycin pharmacokinetics exhibit great interpatient variability, and as a result, achieving vancomycin concentrations within a narrow therapeutic range is often difficult. The following recommendations should be considered general guidance for initial dosing only. Patient-specific factors **must** be considered to individualize initial dosing.

Calculating an initial dose

- Obtain the patient's actual body weight (kg).
 - For all patients the dose should be 15 mg/kg, up to a max single dose of 2.25 g
 - The maximum, empirical total daily dose is 4.5 g (e.g., 2.25 g q12h)
 - Round doses to the nearest 250 mg
- Using the Cockcroft-Gault equations in Table 2, estimate the patient's creatinine clearance (CrCl). Compass automatically calculates the CrCl based on the most recent serum creatinine (SCr) for a patient's admission.

TABLE 2	Equation
CrCl male	$\frac{(140 - \text{age}) \times (\text{ideal body weight in kg})}{72 \cdot (\text{Scr in mg/dL})}$
CrCl female	CrCl male x 0.85

3. Choose an interval based on the patient's estimated CrCl and age
- Because of the potential for vancomycin-induced nephrotoxicity, use iv vancomycin cautiously in patients with a CrCl < 30 mL/min who are not on dialysis. Consider alternatives in this situation.

TABLE 3**VANCOMYCIN DOSING**

CrCl (mL/min)	Suggested regimen ¹	Monitoring levels ²
> 90 age ≤35yr age >35yr	<ul style="list-style-type: none"> 15 mg/kg q8h 15 mg/kg q12h 	Draw a trough level prior to 4th dose
50-90	15 mg/kg q12h	Draw a trough level prior to 4th dose
30-49	15 mg/kg q24h	Draw a trough level prior to 3rd dose
<30	15 mg/kg x 1	Draw a random level 24 hours later
CVHDF SLEDD	<ul style="list-style-type: none"> 15 mg/kg q24h In patients on SLEDD, give first dose "now" and subsequent doses after each SLEDD 	Draw a trough level prior to the third dose
PD	15 mg/kg x 1	Draw a random level 24 hours later
IHD	<ul style="list-style-type: none"> 10-15 mg/kg to a max of 1.5 g after each IHD In patients on IHD, give first dose "now" and subsequent doses after each IHD 	Draw a trough level just prior to the third IHD session

The above recommendations should be considered general guidance only. Patient-specific factors **must** be considered to individualize dosing.

- Round dose to nearest 250 mg. Max single dose 2.25 g. Max total daily dose 4.5 g.
- Vancomycin levels are recommended in patients for whom the anticipated duration of therapy is at least 3 days. Patients on prolonged therapy should have trough levels drawn twice weekly. Vancomycin peak levels are not routinely recommended.

ADJUSTING VANCOMYCIN DOSES ONCE LEVELS RETURN

See Vancomycin Dosage Adjustments monograph

DURATION OF INFUSIONS

- At BJH, in order to prevent red man syndrome, vancomycin doses that are rounded to the nearest 250 mg are administered over the following durations for either peripheral or central intravenous lines.

TABLE 4

	Duration of infusion
≤ 500 mg	30 min
750-1250 mg	60 min
1500-1750 mg	90 min
2000-2250 mg	120 min

VANCOMYCIN DOSAGE ADJUSTMENTS

Barnes-Jewish Hospital Antibiotic Utilization Review Subcommittee, June 2014

To initiate new therapy, see Vancomycin Dosing and Monitoring monograph

ASSESSING THE APPROPRIATENESS OF DRAW TIMES

1. Before adjusting doses, verify that vancomycin levels were drawn appropriately as described in Table 1.
2. For levels drawn outside of the parameters stated in Table 1, consider contacting a pharmacist for assistance with interpreting the level.

TABLE 1	INTERPRETING VANCOMYCIN LEVELS
CrCl (mL/min)	What is considered an appropriately drawn level
> 50	Trough immediately prior to at least 4th dose
30-49	Trough immediately prior to at least 3rd dose
<30	Random level 24 hours after the dose
CVHDF SLEDD	Trough immediately prior to the third dose
PD	Random level 24 hours after the dose
IHD	Trough immediately prior to the third IHD session
Using the lab draw times and dosing administration times in Compass, verify that the level was in fact appropriately obtained in relation to the dose as stated above.	

ADJUSTING VANCOMYCIN DOSES BASED ON A LEVEL

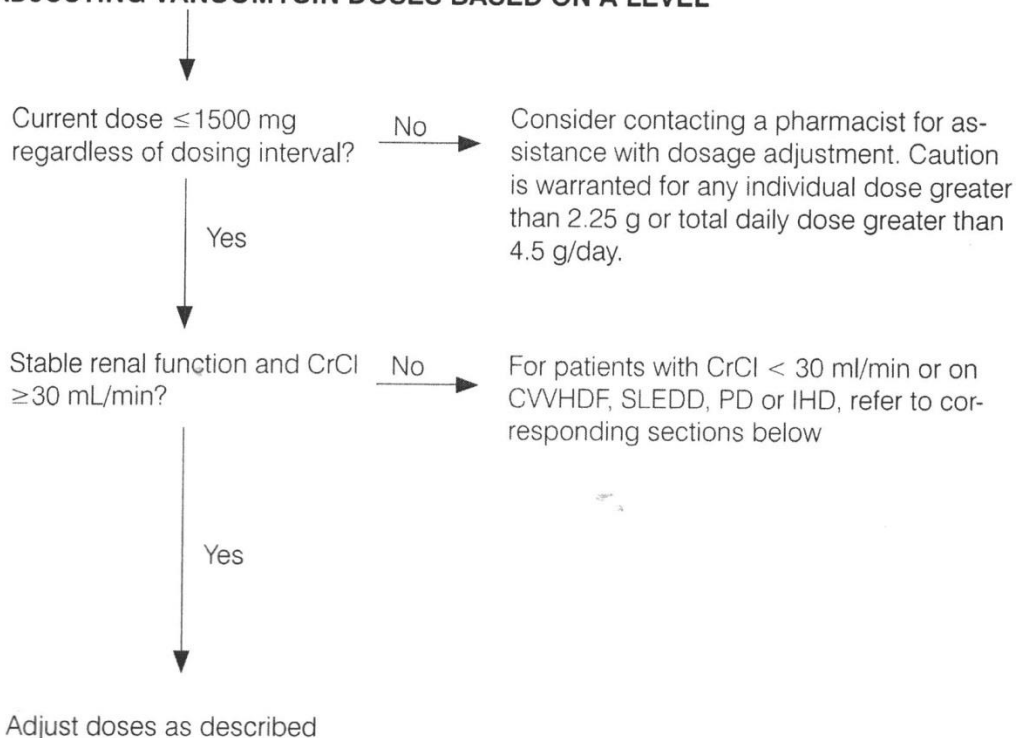


TABLE 2 ONLY FOR PATIENTS WITH INDIVIDUAL DOSES \leq 1500 MG AND CrCl \geq 30 ML/MIN

Vancomycin trough level (mcg/mL)	Currently on q8h dosing	Currently on q12h dosing	Currently on q24h dosing
\leq 5	Pursue alternative therapy ¹	Change to q8h at same dose in mg	Change to q12h at same dose in mg
5.1-10	↑ dose by 250-500 mg and keep q8h	↑ dose by 250-500 mg and keep q12	↑ dose by 250-500 mg and keep q24h
10.1-15	↑ dose by 250 mg and keep q8h (OR no change in current dose for uncomplicated skin infection)	↑ dose by 250 mg and keep q12h (OR no change in current dose for uncomplicated skin infection)	↑ dose by 250 mg and keep q24h (OR no change in current dose for uncomplicated skin infection)
15.1-20	No change in current dose	No change in current dose	No change in current dose
20.1-25	<ul style="list-style-type: none"> ↓ dose by 250 mg and keep q8h, OR Change to q12h at same dose in mg 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ dose by 250 mg and keep q12h, OR Change to q24h at same dose in mg 	↓ dose by 250 mg and keep q24h
> 25	Hold vancomycin ²	Hold vancomycin ²	Hold vancomycin ²

1. Extreme difficulty in achieving therapeutic troughs is expected; q6h dosing is impractical. ID consultation is suggested in this situation
2. Consider vancomycin-induced nephrotoxicity as the cause of the high level. Consider alternative therapy and ID consultation if nephrotoxicity has occurred. If vancomycin is to be continued, check vancomycin levels every 24 hours until $<$ 20 mcg/mL. When level $<$ 20 mcg/mL, re-dose with 15 mg/kg and check another level 24 hours after this dose.

TABLE 3 FOR PATIENTS ON CVVHDF, SLEDD

Vancomycin trough level (mcg/mL)	Dosage adjustment
\leq 10	↑ dose by 250-500 mg and keep q24h
10-15	↑ dose by 250 mg and keep q24h
15.1-20	No change in current dose
20.1-25	↓ dose by 250 mg and keep q24h
> 25	Hold vancomycin ²

1. These recommendations only apply to patients on CVVHDF or SLEDD with stable flow rates and without interruptions of chronic renal replacement therapy
2. Check vancomycin levels every 24 hours until $<$ 20 mcg/mL. Re-dose vancomycin when level $<$ 20 mcg/mL

INTERPRETING IHD LEVELS

1. Ideally, pre-dialysis vancomycin levels should be used to adjust doses in patients on IHD. A standard, 3 hour high-flux IHD session reduces pre-dialysis blood levels by approximately 40%. The following recommendations assume that the patient is receiving IHD three times weekly.

TABLE 4	FOR PATIENTS ON IHD
Pre-dialysis vancomycin level (mcg/mL)	Dosage adjustment
≤ 20	↑ dose by 250-500 mg
20-30	No change in current therapy
> 30	↓ dose by 250-500 mg

FOR PATIENTS WITH CrCL < 30 ML/MIN OR ON PD

1. Redose with 15 mg/kg when level is < 20 mcg/mL

ASSESSING FOR VANCOMYCIN-INDUCED NEPHROTOXICITY

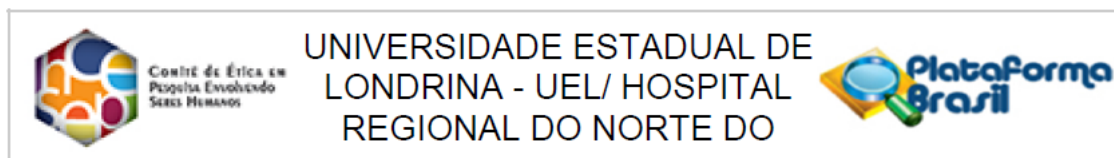
1. Because of the potential for vancomycin-induced nephrotoxicity, use iv vancomycin cautiously in patients with underlying and/or acute renal insufficiency. Consider alternative therapies in this situation. ID consultation is recommended.
2. Serum creatinine and/or trough level increases should raise suspicion for the possibility of vancomycin-induced nephrotoxicity.

MONITORING RECOMMENDATIONS

1. Twice weekly BMP and vancomycin troughs while on vancomycin.
2. Goal troughs: 15-20 mcg/mL for all infections except uncomplicated skin infections (10-20 mcg/mL). Regardless of infection site, troughs should always be ≥ 10 mcg/mL

APÊNDICE

APÊNDICE 1 – Carta de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Utilidade de Biomarcadores Séricos e Urinários para o Diagnóstico de Nefrotoxicidade por Vancomicina: Avaliação Prospectiva.

Pesquisador: Vitor Yuzo Obara

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17118313.0.0000.5231

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Londrina - UEL

Patrocinador Principal: FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP
CCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 492.785

Data da Relatoria: 13/12/2013

Apresentação do Projeto:

A vancomicina é um antibiótico muito importante contra bactérias multirresistentes causadores de infecções graves como a infecção generalizada (sepsis), porém, um dos efeitos colaterais desta droga é o risco de produzir agressão renal, que pode resultar em insuficiência renal aguda (IRA), situação clínica grave, que envolve risco de morte. Atualmente, o aumento da dosagem de creatinina no sangue e/ou a queda do volume de urina representam as formas de se detectar esta agressão renal e a ocorrência de IRA, por várias causas, inclusive a mediada pela vancomicina. O problema desta estratégia clínica é que, quando o diagnóstico de IRA é confirmado, já podem ter se passado até 48 horas do início da agressão renal e a lesão renal consequente já pode ter se instalado de forma irreversível.

Objetivo da Pesquisa:

Idem parecer anterior

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Idem parecer anterior

Endereço: AVENIDA ROBERT KOCH, 60

Bairro: VILA OPERÁRIA

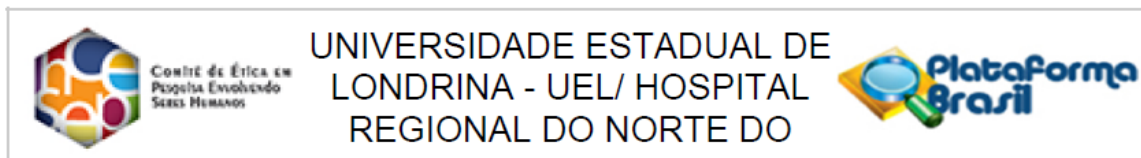
UF: PR

Telefone: (43)3371-2490

Município: LONDRINA

CEP: 86.038-440

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 492.785

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Idem parecer anterior

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram adequadamente apresentados. Incluído o TSC, conforme parecer anterior e o TCLE foi devidamente corrigido apresentando linguagem acessível ao participante da pesquisa.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer referendado.

LONDRINA, 13 de Dezembro de 2013

Assinador por:
Paula Mariza Zedu Alliprandini
(Coordenador)

Endereço: AVENIDA ROBERT KOCH, 60

Bairro: VILA OPERÁRIA

CEP: 86.038-440

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-2490

E-mail: cep268@uel.br

APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar da pesquisa **Utilidade de Biomarcadores Séricos e Urinários para o Diagnóstico de Nefrotoxicidade por Vancomicina: Avaliação Prospectiva**, realizada em “Hospital Universitário de Londrina - UEL”. A vancomicina é um antibiótico muito importante contra bactérias que causam infecções graves, mas um dos seus possíveis efeitos colaterais é que ele pode ferir o rim, e isso pode causar a morte. Esse medicamento continua a ser utilizado por que os outros antibióticos podem não ser tão bons como a vancomicina. Então, para diminuir o problema com o rim, fazemos exames de sangue, mas os resultados destes exames podem demorar muito para o médico tomar alguma atitude, fazendo com que o medicamento continue a causar este efeito colateral, até chegar ao ponto que não tenha cura. Para evitar esse problema, estamos procurando outros exames de sangue e de urina que tenham resultados mais rápidos comparados com os exames que são utilizados hoje em dia. A sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: disponibilizar uma amostra de sangue (que vai ser coletada pela equipe de coleta, junto com os exames de rotina) e uma de urina (coletada da sonda urinária), no início do tratamento, no terceiro e no sexto dia de uso desse medicamento. Serão estudados vários marcadores precoces de agressão renal nessas amostras de sangue e urina, recentemente descritos na literatura médica, para avaliarmos sua aplicabilidade em nossa população e, caso eles se mostrem úteis, usá-los na prática médica de rotina. Também, utilizar algumas informações que estão no sistema do Hospital Universitário de Londrina, como os resultados de exames solicitados pelos médicos e dados clínicos que estão no prontuário. Gostaríamos de deixar claro que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade.

Os benefícios esperados são verificar quais seriam os melhores marcadores de lesão do rim inicial quando o paciente está recebendo o antibiótico vancomicina, lembrando que este estudo não oferece riscos, pois não haverá indicação de mudança na conduta médica durante a realização do trabalho, ou seja, serão estudados apenas pacientes que recebam a prescrição exclusivamente do médico para este antibiótico.

Informamos que o(a) senhor(a) não pagará nem será remunerado por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação na pesquisa.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contactar: Vitor Yuzo Obara, nos telefones: (43) 3371-2451 (Laboratório de Pesquisa em Pós-Graduação), celular: (43) 8407-2304, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, na Avenida Robert Kock, nº 60, ou no telefone (43) 3371-2490. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada entregue a você.

Londrina, ___ de _____ de 2013.

Pesquisador Responsável

RG:: _____

_____ tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____