

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE**

**Graziella Gasparotto Baiocco**

**Protocolo de Vancocinemia: os  
impactos sobre a segurança dos  
pacientes**

**UFCSPA**  
Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre  
2022**

#### Catálogo na Publicação

Baiocco, Graziella Gasparotto

Protocolo de Vancocinemia : os impactos sobre a segurança dos pacientes / Graziella Gasparotto Baiocco. -- 2022.

101 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2022.

Orientador(a): Profa. Dra. Helena Maria Tannhauser Barros ; coorientador(a): Profa. Dra. Cecília Dias Flores.

1. Vancomicina. 2. Nefrotoxicidade. 3. Insuficiência Renal Aguda. 4. Segurança do paciente. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**Graziella Gasparotto Baiocco**

# **Protocolo de Vancocinemia: os impactos sobre a segurança dos pacientes**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor.

Orientadora: Dra Helena Maria Tannhauser Barros.

Co Orientadora: Dra Cecília Dias Flores.

**Porto Alegre  
2022**

# **Protocolo de Vancocinemia: os impactos sobre a segurança dos pacientes**

## **Banca Avaliadora**

---

Prof.Dr. Paulo José Zimmermann Teixeira  
Departamento de Clínica Médica – Pneumologia  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

---

Profa. Dra.Rita Catalina Aquino Caregnato  
Departamento de Enfermagem  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

---

Prof.Dr. Márcio Neres dos Santos  
Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde no Grupo Hospitalar  
Conceição, Ministério da Saúde (GHC/MS)

---

Prof.Dr. Mário Borges Rosa  
Presidente do Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos  
(ISMP/Brasil)

**Porto Alegre  
2022**

*Dedico esse trabalho ao meu filho amado Davi e ao meu Pai Danilo, ambos (in memoriam), por terem iluminado meus caminhos.*

## **AGRADECIMENTOS**

À UFCSPA e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde pela oportunidade.

À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Helena Maria Tannhauser Barros, pelo incentivo à ciência e pela oportunidade.

À minha Co Orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Cecília Dias Flores, pelo incentivo e apoio.

À minha família por sempre estarem por perto nos momentos mais difíceis, principalmente ao meu Esposo e Companheiro Marcelo.

Aos Colegas de trabalho pelo apoio na coleta dos dados.

À Equipe da Gestão de Riscos do hospital do estudo pelo excelente trabalho que executam e pelo tempo que atuei no setor. Em nome do Marco Antônio Fish, agradecer a disponibilização dos dados e por acreditar que a segurança do paciente deve ser priorizada nas instituições de saúde.

## RESUMO

O uso da vancomicina está associado à nefrotoxicidade, e juntamente com outros fatores pode aumentar o risco de Insuficiência Renal Aguda (IRA). O Nível Sérico da Vancomicina (NSV) acima de 20 µg/mL tem sido associado a um aumento na incidência de nefrotoxicidade, sendo maior o risco quanto maior o NSV do medicamento. Esta tese foi composta por dois estudos, onde um deles avaliou a incidência de insuficiência renal aguda (IRA) em pacientes em uso de vancomicina e determinou a acurácia de uma fórmula simples para detectar a dose diária com maior risco de causar a IRA. Um estudo de coorte retrospectivo em um hospital público brasileiro que analisou 930 cursos de terapia com vancomicina em 2016. As fórmulas foram desenvolvidas usando a relação entre a dose diária de vancomicina e o produto da depuração de creatinina endógena calculada do paciente e peso. O outro estudo objetivou avaliar a incidência de IRA em pacientes em uso de vancomicina antes e após a implantação de um protocolo institucional de vancocinemia em um hospital público, terciário do sul do Brasil e descreveu a metodologia de implantação do protocolo. Um estudo transversal foi realizado no ano de 2021 e analisou os dados dos prontuários eletrônicos de 422 pacientes que utilizaram a vancomicina divididos em dois grupos, antes e após a implantação do protocolo. Quando analisados os desfechos clínicos e comparados através de um estudo de intervenção em dois anos diferentes, os resultados para o surgimento da IRA, a incidência foi de 38,4% no grupo 1 (pré protocolo) e 20,9% no grupo 2 (pós protocolo). Na abordagem do NSV através de sua classificação (até 20 µg/mL e acima de 20 µg/mL), verificou-se que no ano pré protocolo os pacientes que desenvolveram IRA associaram-se significativamente ( $p < 0,001$ ) a faixa acima de 20 µg/mL, totalizando 81,5% da amostra dos pacientes no ano pré protocolo. A vancomicina é um importantíssimo antibiótico prescrito para o tratamento de pacientes críticos e deve ser utilizada com segurança, buscando-se minimizar o risco de insuficiência renal. Continua sendo um grande desafio atingir o alvo adequado de nível sérico de vancomicina nos pacientes e o uso de diretrizes e protocolos de prática clínica permitem um melhor ajuste e controle de doses. O protocolo institucional implantado representou um impacto significativo e de baixo custo no que tange a garantia da dosagem terapêutica adequada, redução de eventos adversos, tais como a nefrotoxicidade e o desfecho de óbito ou alta dos pacientes.

**Palavras-chave:** vancomicina, nefrotoxicidade, insuficiência renal aguda, segurança do paciente.

## ABSTRACT

The administration of vancomycin is associated with nephrotoxicity, and together with other factors may increase the risk of Acute Renal Failure (ARF). A Serum Vancomycin Level (SVL) > 20 µg/mL has been associated with an increased incidence of nephrotoxicity, with the greater the risk the higher the SVL of the drug. This thesis consisted of two studies, one of which assessed the incidence of ARF in patients using vancomycin and determined the accuracy of a simple formula to detect the daily dose with the highest risk of causing ARF. A retrospective cohort study in a Brazilian public hospital that analyzed 930 courses of vancomycin therapy in 2016. Formulas were developed using the relationship between the daily dose of vancomycin and the calculation of the patient's endogenous creatinine clearance and weight. The other study aimed to assess the incidence of ARF in patients using vancomycin before and after the implementation of an institutional protocol for vancomycin administration in a public, tertiary hospital in southern Brazil and described the protocol implementation methodology. A cross-sectional study was conducted in 2021 and analyzed data from the electronic medical records of 422 patients who used vancomycin, divided into two groups, before and after implementation of the protocol. When the clinical outcomes were analyzed and compared through an intervention study in two different years, the results for the occurrence of ARF, the incidence was 38.4% in group 1 (pre-protocol) and 20.9% in group 2 (post protocol). In approaching the SVL through its classification ( $\leq 20$  µg/mL and  $> 20$  µg/mL), it was found that in the pre-protocol year patients who developed ARF were significantly associated ( $p < 0.001$ ) with levels  $> 20$  µg/mL, totaling 81.5% of the patient sample in the pre-protocol year. Vancomycin is a very important antibiotic prescribed for the treatment of critically ill patients and must be used safely, seeking to minimize the risk of renal failure. It remains a major challenge to achieve the appropriate target vancomycin serum level in patients and the use of clinical practice guidelines and protocols allows for better adjustment and control of doses. The institutional protocol implemented represented a significant and low-cost impact in terms of ensuring adequate therapeutic dosage, reduction of adverse events such as nephrotoxicity, and the outcome of death or discharge of patients.

**Keywords:** vancomycin, nephrotoxicity, acute renal failure, patient safety.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
AUC – Area sob a Curva  
CG - Equação de *Cockcroft-Gault*  
CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*  
ClCr - Clearance de creatinina  
Cr - Creatinina  
eTFG – estimativa da Taxa de Filtração Glomerular  
FDA - *Food and Drug Administration*  
ICMRA - Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos  
IRA – Insuficiência Renal Aguda  
LRA – Lesão Renal Aguda  
LRA-HD – Lesão Renal Aguda com Hemodiálise  
MDRD – Estudo de Modificação da Dieta em Doenças Renais  
MIC - Concentração Inibitória Mínima  
MRSA - *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*  
NSV – Nível Sérico de Vancomicina  
NTA - Necrose Tubular Aguda  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
OR - *Odds Ratio*  
PCR – Proteína C Reativa  
PGA – Programa de Gerenciamento dos Antimicrobianos  
PPS Health - *Power and Sample Size for Health Researchers*  
ROC – *Receiver Operating Characteristic*  
UTI – Unidade de Terapia Intensiva

## LISTA DE TABELAS

### INTRODUÇÃO

Tabela 1 - Medicamentos Nefrotóxicos .....27

### ARTICLE I - THE IMPACT OF IMPLEMENTING A VANCOMYCIN PROTOCOL TO REDUCE KIDNEY TOXICITY: A COMPARATIVE STUDY

Table 1 - Sociodemographic and clinical characterization data of the study participants by year of assessment .....57

Table 2 - General sociodemographic and clinical characterization of the AKI-related sample .....59

Table 3 - Sociodemographic and clinical characterization of the sample in relation to serum level .....61

Table 4 - Binary logistic regression models to analyze the incidence of AKI .....64

## LISTA DE FIGURAS

### INTRODUÇÃO

Figura 1- Estrutura química da vancomicina.....18

### ARTICLE I - THE IMPACT OF IMPLEMENTING A VANCOMYCIN PROTOCOL TO REDUCE KIDNEY TOXICITY: A COMPARATIVE STUDY

Figura 1- Flowchart of patients charts inclusion criteria.....51

Figure 2- AKI incidence in relation to VSL .....62

Figure 3 - ROC Curve of the Regression Model.....65

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	14
1.1 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E USO DA VANCOMICINA .....	14
1.2 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA VANCOMICINA E EVENTOS ADVERSOS	16
1.2.2 Indicação Terapêutica .....	19
1.3 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS .....	20
1.3.1 Nefrotoxicidade .....	24
1.3.2 Ototoxicidade .....	27
1.4 PARÂMETROS FARMACODINÂMICOS .....	28
1.5 PROTOCOLOS DE CONTROLE DA VANCOCINEMIA .....	30
1.5.1 Protocolo Institucional De Vancocinemia .....	34
1.6 JUSTIFICATIVA .....	38
2 OBJETIVOS .....	48
2.1 OBJETIVO GERAL .....	48
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	48
3 ARTIGOS CIENTÍFICOS E CONTRIBUIÇÕES .....	49
3.1 ARTICLE I - THE IMPACT OF IMPLEMENTING A VANCOMYCIN PROTOCOL TO REDUCE KIDNEY TOXICITY: A COMPARATIVE STUDY. ....	49
INTRODUCTION.....	51
METHOD.....	52
RESULTS.....	56
DISCUSSION.....	65
3.2 ARTIGO II – AVALIAÇÃO DA NEFROTOXICIDADE E CÁLCULO DE DOSE DIÁRIA DE VANCOMICINA EM UM HOSPITAL BRASILEIRO.....	74
3.3 ARTIGO DE DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA: PUBLICADO NO GLOSSÁRIO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA EM MARÇO DE 2022:.....	91
4 CONCLUSÕES .....	93
5 ANEXOS .....	95

ANEXO A .....	95
Parecer Comitê De Ética E Pesquisa.....	95
ANEXO B .....	101
Aceite De Submissão Artigo II.....	101

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA E USO DA VANCOMICINA

A Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, publicada no ano de 2017, teve como objetivo orientar os profissionais da área na elaboração e na implementação de programas. Já em 2019, a Anvisa iniciou o *Projeto Stewardship Brasil*, que tem o objetivo de avaliar o panorama nacional desses programas de gerenciamento em hospitais com Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) adulto. Além disso, a Anvisa trabalha continuamente na elaboração de materiais e na promoção de ações educativas sobre o assunto. No Brasil, o monitoramento da resistência microbiana é feito em 2.200 hospitais com leitos de UTI (ANVISA, 2019).

Dentre os antibióticos amplamente utilizados no ambiente hospitalar está a vancomicina, que foi isolada da bactéria *Amycolatopsis orientalis* em 1953 e demonstrou atividade contra bactérias gram-positivo, incluindo algumas espécies de bactérias anaeróbias. Foi o primeiro antibiótico do grupo dos glicopeptídeos a ser introduzido na prática clínica sendo utilizado no tratamento de infecções por microorganismos gram positivos suscetíveis, sendo tempo dependente (WISHER D., 2012).

Na década de 50 a Europa enfrentava grande problema de saúde pública com a resistência bacteriana aos antimicrobianos, principalmente das bactérias gram-positivas, e havia poucas opções terapêuticas capazes de enfrentar o problema (LEVINE, 2006). Havia urgência de medicamentos eficazes no tratamento de infecções estafilocócicas que ultrapassassem a resistência bacteriana. Este fato fez com que a *Food and Drug Administration (FDA)* aprovasse a comercialização da vancomicina em 1958 (RUBINSTEIN ETHAN, 2014). A vancomicina é um antibiótico de uso recorrente no tratamento de infecções graves por germes gram positivos multirresistentes e deve ser administrada com segurança, buscando minimizar o risco de nefrotoxicidade e garantir a sua eficácia. Estudos que avaliaram a monitorização de seu nível plasmático e sua associação com desfechos clínicos, como desenvolvimento de insuficiência renal aguda e óbito são escassos. O impacto dos níveis séricos de vancomicina com o desfecho

clínico, é de suma importância, sendo necessário aprimorar os conhecimentos tanto sobre o seu uso, monitoramento da dose, nefrotoxicidade, bem como sobre uso seguro e eficaz da vancomicina (ZANCHETTA; EID, 2018).

A versatilidade da vancomicina talvez seja a principal razão de sua manutenção no arsenal terapêutico moderno. Contudo, poucos antimicrobianos suscitaram tanta controvérsia ao longo dos anos quanto esse. Os principais pontos polêmicos sobre a vancomicina dizem respeito a sua eficácia e segurança (RYBAK, M. J. *et al*, 2020). Quanto à eficácia, a preocupação no paciente crítico é a alteração da sua farmacocinética, geralmente relacionada à distribuição, metabolismo e eliminação da droga (LEWIS, MUELLER, 2016; EYLER RF, MUELLER BA, 2011), o que pode levar a concentrações subterapêuticas, cursando com surgimento da resistência bacteriana pela ineficácia do tratamento, e conseqüentemente, levando à maior mortalidade (HIRAMATSU K, 1998). Em relação à segurança, ênfase tem sido dada ao principal efeito colateral da medicação: a nefrotoxicidade, a qual pode agravar o quadro clínico e contribuir para o desfecho desfavorável.

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

Na prática clínica, é inviável o cálculo rotineiro da relação AUC/MIC para avaliar a efetividade do tratamento. Conforme a última Diretriz publicada pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas para o tratamento de doenças infecciosas causadas

por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, do inglês *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*, a concentração de vale é o método mais preciso e prático para orientar a dosagem de vancomicina no cotidiano. As coletas de sangue para análise das concentrações mínimas devem ser obtidas em condições de estado estacionário, antes da quarta ou quinta dose. Já o monitoramento das concentrações máximas de vancomicina não é recomendado (KISHK *et al.*, 2017; LIU *et al.*, 2011). Estudos adicionais são necessários para verificar o alvo  $AUC/MIC > 400 \text{ mg.h/L}$ , mas, com base nos dados atualmente disponíveis, são necessárias concentrações mínimas de vancomicina de 15-20 $\mu\text{g/mL}$ .

Doses elevadas de vancomicina, associadas à condição de inflamação sistêmica e insultos isquêmicos no paciente séptico, aumentam o risco de nefrotoxicidade e causam consequente piora do prognóstico desses pacientes (KISHK *et al.*, 2017). A vancomicina tem praticamente eliminação renal exclusiva, entretanto o mecanismo pelo qual a nefrotoxicidade ocorre ainda não está bem esclarecido.

## 1.2 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DA VANCOMICINA E EVENTOS ADVERSOS

A Organização Mundial da Saúde (OMS) conceitua como um efeito adverso de um medicamento “qualquer resposta prejudicial e indesejada a um medicamento que ocorre com doses habitualmente usadas na prevenção, diagnóstico ou tratamento, ou para modificação de funções fisiológicas” (WHO, 2017).

Os rins possuem diversos papéis dentro da fisiologia humana, que são caracterizados por filtração, reabsorção, secreção, manutenção da homeostase, além de funções metabólicas e endócrinas (SODRÉ *et al.*, 2007). Devido a seu papel como via de eliminação de muitos fármacos, torna-se órgão vulnerável à ação tóxica destes medicamentos, sobretudo por algumas de suas características como alta vascularização e túbulo renal proximal com grande área para transporte de toxinas para o próprio epitélio renal (KHALILI, HOSSEIN *et al.*, 2013; MOREIRA, 2012).

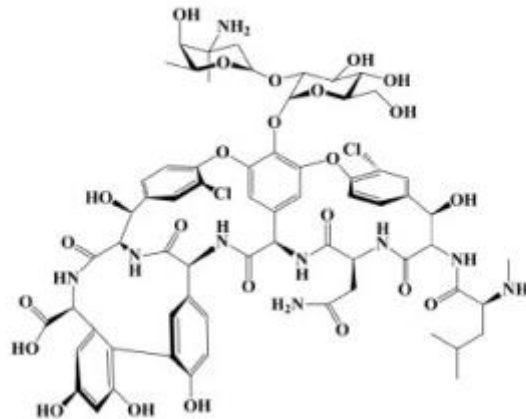
A IRA induzida por drogas está associada em 8 a 60% de todos os casos de IRA, sendo uma importante causa de Necrose Tubular Aguda (NTA) (KHALILI, HOSSEIN *et al.*, 2013). As formas de lesão induzida por drogas atingem tanto a função tubular quanto a glomerular renal, podendo resultar em alterações agudas ou crônicas. Entretanto, o

reconhecimento da injúria renal por drogas ainda é muito difícil, sobretudo quando a exposição dura pouco tempo (AWDISHU; MEHTA, 2017).

No que tange os antibióticos, eles estão entre as drogas mais utilizadas no mundo, sendo prescritos a mais da metade dos pacientes hospitalizados (PICARD *et al.*, 2014). Os efeitos adversos associados a estas drogas atingem diversos sistemas orgânicos, causando efeitos gastrintestinais (diarreia, náuseas, vômitos), hematológicos (leucopenia, anemia, hemorragia), neurológicos (ototoxicidade, convulsões, encefalopatia), cardiovasculares (hipotensão), dentre outros (JOHANSSON; CHRISTENSEN; THORSMARK, 2016).

A IRA é o efeito adverso mais comum associado à antibioticoterapia, podendo a incidência de nefrotoxicidade chegar a 36% (GUPTA, A. *et al.*, 2011). Qualquer classe de antibióticos pode causar efeitos adversos. A toxicidade renal associada às terapias com aminoglicosídeos, por exemplo, pode variar de 5% até 58% dos pacientes em uso (MOREIRA, 2012; GUPTA, A. *et al.*, 2011; KIM *et al.*, 2015) tendendo a ser maior quando o tempo de tratamento é prolongado (HIRAMATSU K, 1998; KISHK *et al.*, 2017). Antibióticos glicopeptídeos, como a vancomicina, também têm seu papel na indução de LRA, podendo variar entre taxas de incidência de 1% a 40%, a depender da população estudada (KHALILI, HOSSEIN *et al.*, 2013). Essa incidência tende a ser maior na terapia combinada de vancomicina + piperacilina/tazobactam, associação comum em pacientes hospitalizados (KIM *et al.*, 2015).

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico complexo de elevado peso molecular que atua na inibição da síntese da parede celular, amplamente prescrita no tratamento de infecções graves em pacientes no âmbito da terapia intensiva, como meningite, osteomielite, endocardite, infecção da corrente sanguínea, pneumonia e infecções de pele e tecidos moles (BURTON M, 2006).



**Figura 1** - Estrutura química da vancomicina (TAN *et al.*, 2016; WONG-BERINGER *et al.*, 2011).

### 1.2.1 Mecanismo De Ação E Resistência

A parede celular das bactérias é constituída por peptidoglicano, que possui uma estrutura altamente reticulada, composta por polissacarídeos lineares de ácido N-acetilmurâmico (NAM) e N-acetilglicosamina (NAG), unidos por ligações glicosídicas. As cadeias de polissacarídeos formam ligações cruzadas entre si através de peptídeos formados por quatro a cinco aminoácidos (SCHUMANN, 2011).

O mecanismo de ação da vancomicina consiste na inibição da síntese da parede celular bacteriana, impedindo o segundo passo da síntese do peptidoglicano. Estudos indicam a formação de ligações de hidrogênio entre a vancomicina e as terminações D-alanina-Dalanina do pentapeptídeo precursor do peptidoglicano da membrana celular. Este efeito produz de imediato a inibição da síntese da parede celular, com alterações secundárias na membrana citoplasmática. Portanto, a vancomicina exerce o seu efeito por ligação aos precursores da parede celular das bactérias, evitando a síntese, que resulta no efeito antibacteriano, que inclui não só alteração da permeabilidade da parede da célula bacteriana, como também a inibição seletiva na síntese do ácido ribonucleico. Com o enfraquecimento da parede celular, esta não é mais capaz de suportar a pressão

osmótica positiva dentro da célula, levando à lise celular e, conseqüentemente, à morte da bactéria (ASHFORD; BEW, 2012).

O mecanismo de resistência parece dever-se a aquisição, por parte das bactérias, de genes designados “Van”, que modificam o alvo da vancomicina (terminal D-alanil-D-alanina) para outros aminoácidos, para os quais o antibiótico apresenta atividade reduzida. Identificou-se vários genes Van, sendo mais conhecidos os genes Van A, Van B e Van C, dos quais se sabe que o Van A confere o maior nível de resistência, enquanto o Van C confere um nível baixo de resistência à vancomicina, porque provavelmente a modificação do terminal D-alanil-D-alanina ocorre em menor escala na presença desse gene (FARON; LEDEBOER; BUCHAN, 2016).

O EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) estabelece como sensíveis à vancomicina *Staphylococcus* spp. e microrganismos anaeróbios, incluindo algumas estirpes de *C. difficile*, onde a concentração inibitória mínima (MIC) seja igual ou inferior a 2 mg/L, e *Enterococcus* spp. cuja MIC seja igual ou inferior a 4 mg/L (CHMP, 2017).

O intervalo alvo é derivado em grande parte de estudos observacionais de pacientes com bacteremia por MRSA. Entre as limitações de tais estudos está que a maioria utilizou fórmulas de depuração que consideram apenas a dose diária de vancomicina e função renal estimada para determinar os valores de AUC. Em geral, tais fórmulas superestimam a depuração da vancomicina (em 40 a 50 por cento), fornecendo estimativas imprecisas da AUC (LODISE *et al.*, 2020)

Estudos sugerem que metas de AUC/CIM mais altas (>600 mg.hora/L) podem ser necessárias em pacientes com endocardite devido a MRSA (CASAPAO *et al.*, 2015). No entanto, tais alvos são controversos porque sua obtenção nem sempre está associada a um resultado clínico bem-sucedido e seu uso está associado a um risco aumentado de nefrotoxicidade (JEFFRES *et al.*, 2006).

### 1.2.2 Indicação Terapêutica

Teve seu uso intensificado a partir de 1980 com o aumento de estirpes bacterianas resistentes aos antibióticos, principalmente *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA - methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) e *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina (LEVINE, 2006). Devido a sua eficácia

também no tratamento da enterocolite pseudomembranosa, infecção causada por *Clostridium difficile*, é um antibiótico que tem-se mantido na prática clínica hospitalar, considerado a primeira linha no tratamento de infecções por MRSA e *Enterococcus* resistente à ampicilina.

Vancomicina apresenta um amplo espectro de ação, sendo ativa contra todas as bactérias do gênero *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp., e ainda, *Listeria monocytogenes* e *Actinomyces* spp (CHMP, 2017). Apesar disso, as infecções por *S. aureus* constituem as principais causas da sua utilização clínica. Portanto, há a necessidade de cada instituição definir a aplicação clínica.

A dose e frequência de administração apropriada de vancomicina dependem do patógeno e sua suscetibilidade, tipo e gravidade da infecção, peso do paciente e função renal (RYBAK et al., 2020a). A abordagem ideal para dosagem e monitoramento de vancomicina para infecções invasivas por MRSA é um assunto ainda controverso que exige estudo contínuo (PRYKA KEITH A RODVOLD; ERDMAN, 1991). Os desafios incluem a melhor forma de otimizar a eficácia clínica, particularmente no que tange o cenário de resistência emergente, minimizando a nefrotoxicidade (LODISE; DRUSANO, 2021).

A via intramuscular não é uma via de administração recomendada, pois além de dolorosa, é irritante para os tecidos e pode provocar necrose no local da administração (AVENT, M L *et al.*, 2013).

Vancomicina deve ser diluída a uma concentração não superior a 5 mg/mL e infundida endovenosamente a uma taxa de 10 a 15 mg/minuto. Para pacientes que desenvolvem reação à infusão (rubor mediado por histamina durante ou imediatamente após a infusão de vancomicina), é necessária uma taxa de infusão mais lenta (incluindo a consideração de infusão contínua de 24 horas) ou redução na dose.

### 1.3 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS

A vancomicina é um glicopeptídeo tricíclico constituído por sete aminoácidos (heptapeptídeo), cinco dos quais aromáticos. Portanto, por ser pouco lipofílica indica uma depuração mais rápida, meia-vida plasmática mais curta, menor ligação às proteínas plasmáticas e menor penetração nos tecidos (SOUSA J.C, 2006).

Devido às suas características físico-químicas, a vancomicina não é absorvida após administração por via oral, sendo, portanto, administrada intravenosamente no tratamento de infecções sistêmicas graves. Nos casos de uso oral a vancomicina, que não é absorvida devido à sua elevada polaridade, exerce uma ação tópica sendo utilizada no tratamento de casos de colite pseudomembranosa e colite estafilocócica (GOLPER, T A *et al.*, 1988).

As indicações para a infusão contínua incluem pacientes com doença crítica (particularmente aqueles em terapia de substituição renal contínua), pacientes que recebem terapia antimicrobiana ambulatorial e aqueles que não toleram infusão intermitente (RYBAK *et al.*, 2020a). As vantagens dessa modalidade incluem a obtenção rápida do alvo farmacocinético, menos variabilidade na concentração no estado de equilíbrio, facilidade de monitoramento da concentração sérica do fármaco, devido a menor dependência do tempo de amostragem para calcular a área sob a curva de concentração de tempo de 24 horas [AUC] e menor risco potencial de nefrotoxicidade (AKERS, KEVIN S *et al.*, 2012). As desvantagens incluem a necessidade de uma linha intravenosa dedicada ou compatibilidade com outros medicamentos administrados pela mesma linha.

Dados comparando a administração da vancomicina intermitente com contínua são limitadas. Até agora, não é possível tirar conclusões definitivas sobre a eficácia ou segurança comparativa da infusão contínua versus infusão intermitente, dadas as diferenças no desenho do estudo, controle e/ou contabilização de fatores de confusão e falta de poder estatístico adequado (VUAGNAT, A *et al.*, 2004; INGRAM *et al.*, 2009)

A infusão intermitente recomenda-se um período mínimo de perfusão de uma hora para minimizar os efeitos de uma infusão excessivamente rápida. Quando a dose exceder 1 grama, a duração da infusão deve ser superior a 1,5-2 h (RYBAK, 2009).

Uma revisão sistemática e metanálise demonstrou que pacientes adultos tratados com administração contínua de vancomicina tiveram incidência significativamente mais baixa de nefrotoxicidade do que pacientes que receberam o fármaco de forma intermitente, sem diferença na incidência de falhas do tratamento ou mortalidade de pacientes (HAO; CHEN; ZHOU, 2016).

Após a administração, a biodistribuição da vancomicina é complexa sendo descrita com modelos monocompartimental, bicompartimental e tricompartmental (KIRBY WM, DIVELBISS CL, 1956). Verificando-se que a meia-vida da primeira fase

distributiva é curta e que a da fase distributiva final está altamente dependente da função renal do doente. Por exemplo, num modelo tricompartmental, a meia-vida da fase inicial é de aproximadamente 7 a 8 minutos, a da segunda fase varia entre 0,5 e 1,5 h, enquanto a meia-vida de eliminação varia de 3 a 9 h em doentes com função renal normal. Na prática clínica usual utiliza-se o modelo bicompartimental que considera a existência de dois compartimentos - o central, em que há uma distribuição rápida do fármaco pelos tecidos mais irrigados, e o periférico em que a distribuição é mais lenta. É um modelo complexo, pois ao contrário do modelo monocompartimental, não existe apenas um valor para a meia-vida, um valor para o volume de distribuição e um valor de clearance. Considerando o modelo bicompartimental, o volume do compartimento central em adultos é de aproximadamente 0,10 a 0,15 L/kg, que corresponde ao volume sanguíneo, enquanto o volume de distribuição no estado de equilíbrio estacionário varia entre 0,39 e 0,97 L/kg (MATZKE, G R *et al.*, 1986). Não parece existir correlação entre o volume de distribuição e a taxa de filtração glomerular. Valores de ligação às proteínas plasmáticas são variáveis (10-55%); em doentes saudáveis, com função renal normal, têm sido estimados valores de 30-55% para concentrações de vancomicina de 10 a 100 mg/L (BURTON M, 2006). A vancomicina atinge concentrações terapêuticas nos líquidos ascítico, pericárdico, sinovial e pleural, atravessa a placenta e distribui-se no leite materno, mas as concentrações obtidas dependem do grau de inflamação. Se as meninges não se apresentarem inflamadas, este antibiótico praticamente não atinge níveis terapêuticos no líquido cefalorraquidiano (RYBAK MJ, 2006).

Após administração intravenosa, a vancomicina é amplamente distribuída para vários tecidos e fluidos corporais, com um volume de distribuição variando de 0,4 a 1 L/kg (RODVOLD, K A *et al.*, 2006) a perfusão da vancomicina varia de acordo com o local e o estado da doença (SKHIRTLADZE *et al.*, 2006). Por exemplo, a perfusão no líquido cefalorraquidiano pode ser aumentada pela presença de meninges inflamadas. A perfusão da vancomicina nos tecidos moles pode ser prejudicada em pacientes com diabetes. A perfusão da vancomicina no tecido pulmonar é limitada em relação à concentração sérica, a razão da concentração entre o tecido pulmonar e a concentração sérica é de cerca de 0,25 (CRUCIANI *et al.*, 1996).

A vancomicina praticamente não é metabolizada, tendo-se verificado que 80 a 100% das doses intravenosas de 1 g e 2 g são excretadas inalteradas na urina nas primeiras 24 h após a administração. A taxa de eliminação está diretamente relacionada

à depuração de creatinina, porém estimativas precisas da depuração de drogas com base em equações que estimam a função renal (principalmente taxa de filtração glomerular e/ou depuração de creatinina) são imprecisas (MATZKE, *et al.*, 1984).

Entre os pacientes adultos com depuração de vancomicina alterada estão aqueles com doença crítica, queimaduras, pacientes em diálise e idosos. O tempo de meia-vida de eliminação para adultos com função renal normal é de 6 a 10 h, podendo alcançar 7,5 dias em doentes com insuficiência renal (BURTON M, 2006). Apenas uma pequena porcentagem do fármaco é encontrada na biliar (<5%) após uma administração intravenosa, pelo que, na grande maioria das vezes, a insuficiência hepática não afeta a farmacocinética da vancomicina.

Existe grande preocupação em relação à nefrotoxicidade da vancomicina. Define-se como nefrotoxicidade induzida por vancomicina a documentação de 2 ou 3 níveis consecutivos de creatinina sérica (Cr) em aumento (aumento de 0,5 mg/dL ou 50% na Cr de base), ou uma redução no Clearance de creatinina (ClCr) de 50% a partir da linha de base em dois dias consecutivos na ausência de outro motivo definido.

A farmacocinética refere-se ao transporte dos fármacos no organismo após sua administração. Divide-se em absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Os subcomponentes dessas atividades farmacocinéticas incluem transporte, metabolismo de primeira passagem após a absorção e meia-vida durante a excreção do fármaco (FORD, SUSAN M., 2019).

**Absorção:** a vancomicina tem baixa absorção pelo trato gastrointestinal. Deve ser administrada por infusão intravenosa para o tratamento de infecções sistêmicas (LAWRENCE, A. TRISSEL, 2013). A dose usual em um paciente adulto com função renal normal é de 1 g (10 a 15 mg/kg) a cada 12 horas, administrada por infusão intravenosa durante no mínimo 60 minutos. O regime de doses de vancomicina ideal é aquele em que a concentração plasmática de pico (logo após infusão) seja menor que 40 a 50 µg/mL e a concentração de equilíbrio esteja entre 5 a 15 µg/mL, já que a concentração inibitória mínima para bactérias suscetíveis é < 5 µg/mL. Concentrações plasmáticas de pico maiores que 50 µg/mL foram relacionadas a ototoxicidade.

**Distribuição:** o volume de distribuição está entre 0,5 e 1 L/kg, sendo 0,7 L/kg o valor mais utilizado em cálculos. A distribuição da vancomicina é complexa, pois ocorre o fenômeno de redistribuição, que dificulta a medição da concentração plasmática de pico e sofre influência de variáveis como, por exemplo, idade do indivíduo. Após

administração intravenosa de vancomicina, são encontradas concentrações inibitórias nos líquidos pleural, pericárdico, ascítico e sinovial, assim como na urina, no líquido de diálise peritoneal e também nos tecidos que circundam o átrio. A vancomicina não penetra prontamente o líquido cerebrospinal, a menos que as meninges estejam inflamadas.

**Eliminação:** a meia-vida plasmática média é de aproximadamente 6 horas (faixa de 4 a 11 horas) para pacientes com função renal normal, porém em pacientes com função renal diminuída (oligúria ou anúria) a meia-vida plasmática é de aproximadamente 7 dias (faixa de 6 a 10 dias). Portanto pacientes com função renal normal podem receber uma dose de vancomicina a cada 8 a 12 horas, e pacientes com função renal diminuída devem receber uma dose por semana. A vancomicina é eliminada de 75-90% pela via renal por filtração glomerular, apenas cerca de 5% da dose é metabolizada. Uma pequena parte é eliminada na bile. O clearance da vancomicina é próximo ao clearance da creatinina. A vancomicina é muito pouco eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal, porém para pacientes que fazem diálise peritoneal ambulatorial contínua essa perda é significativa, sendo necessários ajustes de doses, como administrar o medicamento em uma frequência maior (geralmente a cada 3 a 5 dias) do que a realizada em pacientes com doença renal em estágio terminal. O mesmo ocorre em pacientes que fazem hemodiálise de alto fluxo ou de alta eficiência, que removem 17% da vancomicina.

### 1.3.1 Nefrotoxicidade

O mecanismo de nefrotoxicidade induzida pela vancomicina ainda não é bem conhecido, alguns estudos verificaram que este antibiótico provoca stress oxidativo e isquemia no túbulo proximal renal e alteração da função mitocondrial e, além disso, acumula-se a nível renal, o que contribui para a nefrotoxicidade (ZAMONER, WELDER *et al.*, 2019).

Os primeiros casos relatados de nefrotoxicidade causada pela vancomicina foram associados com as impurezas encontradas na produção do medicamento. Embora melhorias no processo de produção, a nefrotoxicidade é o efeito secundário concentração-dependente mais associado à vancomicina (RUBINSTEIN ETHAN, 2014).

A incidência de nefrotoxicidade é altamente variável, podendo ser quase nula em muitas situações e atingir os 40% quando se administra concomitantemente com outros agentes nefrotóxicos como, por exemplo, a gentamicina. Esta associação é frequentemente utilizada no tratamento de endocardites causadas por *Enterococcus* e requer monitorização (GUPTA, A *et al.*, 2011). Para a população geral, a idade avançada, função renal, obesidade, hipoalbuminemia, neutropenia e doença hepática são fatores que predispõem à ocorrência de nefrotoxicidade (MERGENHAGEN KA, BORTON AR, 2014).

Nos pacientes em uso de vancomicina, em particular com concentrações > 20 mg/L ou dosagens superiores a 4 g/dia, tratamento concomitante com outros agentes nefrotóxicos, terapêutica superior a sete dias e estadia prolongada em unidades de terapia intensiva são os fatores mais relevantes para a ocorrência de nefrotoxicidade. Apesar do potencial nefrotóxico da vancomicina, quando administrada isoladamente, a função renal do doente volta geralmente à normalidade após a sua suspensão (GARAZZINO *et al.*, 2013).

As doses de vancomicina devem ser ajustadas em pacientes com disfunção renal. Para monitorar o risco de nefrotoxicidade em pacientes com insuficiência renal ou que estejam recebendo terapia concomitantemente com aminoglicosídeo, deve ser feita uma monitorização contínua da função renal e cuidados especiais devem ser tomados seguindo esquemas de doses apropriadas (THOMSON PDR, 2007).

Salienta-se a classificação de IRA de acordo com as Diretrizes Globais de Melhoria da Doença Renal (KHWAJA, A., 2012), a IRA foi definida como um aumento na creatinina  $\geq 0,3$  mg / dL em 48 horas após o uso da vancomicina.

A idade, o peso e a função renal são variáveis que condicionam, em maior ou menor extensão, a farmacocinética da vancomicina. Em doentes críticos a farmacocinética da vancomicina também pode sofrer grandes alterações devido à instabilidade clínica que estes apresentam (GUAY, D R *et al.*, 1993). Em relação à idade, não existem diferenças significativas na ligação às proteínas plasmáticas, mas nos idosos pode observar-se variabilidade no volume de distribuição da vancomicina, porque, se por um lado apresentam condições que aumentam esse volume (edema, insuficiência cardíaca, etc.), por outro, também é nos idosos que há mais casos de desnutrição e de desidratação, o que resulta numa diminuição do volume de distribuição. Além da idade, o peso corporal condiciona a cinética da vancomicina, na medida em que se observam

TFG mais elevadas em doentes com excesso de peso (sobretudo obesidade) devido à hipertrofia renal (REVILLA *et al.*, 2010)

Doentes obesos podem apresentar alterações consideráveis no volume de distribuição e uma dificuldade acrescida para atingir os níveis terapêuticos, por isso a monitorização dos níveis séricos e o cálculo dos parâmetros cinéticos individuais são de especial relevância neste grupo de pacientes (MONTEIRO *et al.*, 2018).

Sendo a vancomicina eliminada via renal sob a forma inalterada, a função renal é outro fator determinante da farmacocinética deste antibiótico. Enquanto o tempo de meia-vida de eliminação descrito para um doente com função renal normal é de aproximadamente 6 a 10 h, num doente com função renal diminuída este parâmetro poderá alcançar os 7 dias, o que mostra claramente que a diminuição da função renal conduz ao aumento significativo da meia-vida de eliminação da vancomicina (BURTON M, 2006).

Em idosos pode-se observar um acúmulo deste medicamento devido a redução da função renal, que conseqüentemente leva a um aumento do tempo de meia-vida. Por isso, o monitoramento em pacientes idosos é recomendado e podem se beneficiar com doses de manutenção mais baixas (KIRBY WM, DIVELBISS CL, 1956).

Estudos indicam que pacientes críticos possuem um volume de distribuição e clearance renal aumentados e, portanto, apresentam concentrações subterapêuticas para a mesma dose administrada. Explica-se pela elevada taxa metabólica consequência da condição clínica. Nesses casos é fundamental o monitoramento, pois pode ser necessário realização de ajustes no aprazamento, reorganização dos horários, para atingir o alvo (CHMP, 2017).

**Na tabela 1** estão os medicamentos nefrotóxicos, baseados em estudos que contém informações atualizadas sobre cada medicamento.

Tabela 1 - Medicamentos Nefrotóxicos

<b>Categoria farmacológica</b>	<b>Medicamentos nefrotóxicos</b>
<b>Antimicrobiano</b>	Ampicilina, Ampicilina / Sulbactam, Amicacina, Anfotericina B, Penicilina, Cefazolina, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefuroxima, Cefalexina, Cefalotina, Ciprofloxacina, Gentamicina, Imipenem / Cilastatina, Levofloxacino, Meropenem, Norfloxacino, Oxacilina, Piperacilina / Tazobactam, Rifampicina, Rifampicina / Isoniazida, Rifampicina / Isoniazida / Pirazinamida / Etambutol, Sulfadiazina, Sulfametoxazol Trimetoprim.
<b>Anticoagulante</b>	Varfarina
<b>Antidepressivo</b>	Carbonato de Lítio
<b>Inibidor da enzima conversora da angiotensina</b>	Captopril, Enalapril, Losartana
<b>Betabloqueadores</b>	Propranolol
<b>Antiinflamatórios não-esteróides</b>	Ácido acetilsalicílico, diclofenaco, cetoprofeno, Biperideno, hioscina (butilbrometo de escopolamina), ranitidina
<b>Anticholinérgico</b>	Ácido acetilsalicílico, diclofenaco, cetoprofeno, Biperideno, hioscina (butilbrometo de escopolamina), ranitidina
<b>Antiviral</b>	Aciclovir, Atazanavir, Ciclosporina, Tenofovir, Tenofovir / Lamivudina, Tenofovir / Lamivudina / Efavirenz
<b>Broncodilatador</b>	Brometo de ipratrópio
<b>Diurético</b>	Acetazolamida, Furosemida, Hidroclorotiazida, Espironolactona
<b>Inibidor da Bomba de próton</b>	Omeprazol
<b>Derivado de bisfosfonato</b>	Pamidronato
<b>Agente antigotoso</b>	Alopurinol
<b>Vasopressor</b>	Dopamina, Adrenalina
<b>Suplemento de Cálcio</b>	Fluido de reposição de cálcio, carbonato de cálcio

Fonte: Perazella (2005) Micromedex (Greenwood Village, 2021) e banco de dados Uptodate (UpToDate, 2022), acesso em 15 jan. 2022.

### 1.3.2 Ototoxicidade

A incidência de ototoxicidade é geralmente baixa, de 1% a 9% e resulta de uma lesão direta no nervo auditivo (ZAMONER, WELDER *et al.*, 2019). Este efeito é raro quando as concentrações sanguíneas de vancomicina são inferiores a 40-50 mg/L, surgindo mais frequentemente em doentes com insuficiência renal ou com perda auditiva pré-existente. As queixas mais comuns são vertigens e perda de acuidade auditiva para altas frequências. A hipoacusia pode ou não ser reversível após a interrupção do tratamento, sendo que concentrações superiores a 80 mg/L podem conduzir a dano irreversível (PUTEIKIS; ÈERNECKIS; KAUBRYS, 2016). Não há indicação para monitorização da ototoxicidade quando a vancomicina é administrada em monoterapia, justificando-se apenas quando há uma associação deste antibiótico a aminoglicosídeos (LOMAESTRO BM, 2011). Portanto, o uso de vancomicina deve ser evitado em doentes com perda auditiva diagnosticada previamente e também nos idosos, que constituem

uma população particularmente suscetível às lesões auditivas (BRUNIERA, F R *et al.*, 2015).

A posologia para pacientes adultos deve ser a dose intravenosa usual de 2 g/dia divididos em: 500 mg a cada 6 horas ou 1 g a cada 12 horas. Outros fatores tais como idade ou obesidade, podem requerer modificação na dose usual diária (WINTER, M.E., 2013).

A vancomicina apresenta uma janela terapêutica estreita e uma dosagem inadequada tende a levar a uma falha do tratamento, proporcionando um aumento de episódios de resistência bacteriana e nefrotoxicidade. Nesse sentido, o monitoramento terapêutico da vancomicina ou vancocinemia, é um parâmetro farmacológico de suma importância no gerenciamento da terapia medicamentosa, utilizado para acompanhar sua eficácia clínica, especialmente em pacientes com infecções graves (WILCOX, M. *et al.*, 2019).

#### 1.4 PARÂMETROS FARMACODINÂMICOS

Inicialmente pensava-se que a vancomicina teria propriedades farmacodinâmicas semelhantes aos antibióticos beta-lactâmicos, cuja atividade antibacteriana é tempo dependente, e cuja eficácia depende do tempo que a concentração está acima da MIC. Verificou-se, porém, que para a vancomicina, a relação entre a área sob a curva no período de 24 h (AUC<sub>24</sub>) e a MIC predizem melhor a eficácia que o tempo acima da MIC, o que mostra que a sua atividade antimicrobiana depende não somente do tempo em que a concentração de antibiótico é superior à MIC, mas também da extensão de exposição bacteriana ao antibiótico (SONG *et al.*, 2015).

Avaliações *in vitro* e *in vivo* de modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos (PK/PD) demonstram que a atividade bactericida (ou seja, uma redução de 1 a 2 log no inóculo bacteriano em modelos animais) pode ser alcançada quando relação da área sob a curva de concentração de 24 horas até a concentração inibitória mínima determinada pela razão de microdiluição (AUC/MIC) se aproximar ou exceder 400 mg.hora/L (RYBAK *et al.*, 2020b)

Portanto, a fim de otimizar a terapêutica com vancomicina, vários autores e *guidelines* preconizam valores de AUC<sub>24</sub> superiores a 400 mg.h/L (com MIC = 1 mg/L).

Assim, a relação AUC/ MIC, para uma MIC = 1 mg/L, deve ser igual ou superior a 400 (ÁLVAREZ *et al.*, 2016; BEL KAMEL, ANIS *et al.*, 2017).

$$\frac{AUC_{24}}{MIC} \geq 400$$

Uma vez que a AUC não é estimada na prática clínica de rotina, se verifica uma correlação entre a concentração mínima no estado de equilíbrio estacionário (CminSS) e a AUC24, utilizam-se geralmente como alvo terapêutico as concentrações no “*steady state*” que determinam uma AUC24 superior a 400 mg.h/L. Um estudo verificou que, embora a correlação encontrada para a AUC24 e CminSS fosse fraca para a população em estudo, uma CminSS superior a 15 mg/L assegura, na maioria dos casos, uma AUC24 igual ou superior ao pretendido. Uma CminSS superior a 10.8 mg/L foi a determinada como ótima para alcançar uma AUC de 400 mg.h/L (BEL KAMEL, ANIS *et al.*, 2017), portanto, a janela terapêutica assume o valor mínimo de 10 mg/L para infecções não graves e de 15 mg/L para infecções graves.

Além disso, estudos *in vitro* sugerem que uma AUC <400 mg.hora/L potencializa o surgimento de resistência a *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e cepas de *S. aureus* intermediárias à vancomicina.

Ainda que a vancomicina seja amplamente utilizada no tratamento de infecções graves e a sua eficácia esteja apoiada nos diversos estudos já publicados, é de grande relevância quantificar o risco e os fatores que levam ao surgimento de complicações relacionadas ao seu uso, principalmente em situações em que o estado de saúde do paciente esteja crítico (AL-SULAITI, F. K. *et al.*, 2019).

Os pacientes que se encontram em estado crítico de saúde apresentam alterações fisiológicas que podem interferir nas propriedades farmacocinéticas dos antimicrobianos, podendo levar a alterações no volume aparente de distribuição, depuração plasmática e redução da meia-vida biológica, o que interfere na otimização do regime posológico da vancomicina. Nesse sentido, a vancocinemia é extremamente necessária para otimização da farmacoterapia, a fim de minimizar as concentrações sub terapêuticas ou tóxicas (ALVES, G. C. S. *et al.*, 2019).

Quanto à eficácia, sabe-se que há alterações na farmacocinética de pacientes sépticos, o que pode levar a concentrações séricas subterapêuticas e emergência de resistência bacteriana, com um possível aumento da mortalidade. Em relação à segurança, a ênfase é dada às suas principais garantias de efeito, nefrotoxicidade, com riscos de IRA e complicações a curto e longo prazo (ZAMONER, W. *et al.*, 2020).

### 1.5 PROTOCOLOS DE CONTROLE DA VANCOCINEMIA

A Monitorização Farmacocinética Clínica (MFC) é a prática clínica que usa as concentrações dos fármacos, os princípios farmacocinéticos e os princípios farmacodinâmicos na individualização da posologia e na otimização da terapêutica farmacológica de cada doente, mantendo assim as concentrações do fármaco dentro da janela terapêutica (WONG *et al.*, 2014).

Na MFC medem-se as concentrações do fármaco em vários fluidos biológicos e interpretam-se estas concentrações em termos de parâmetros clínicos relevantes. Fatores determinantes para o sucesso da MFC é a confiabilidade dos dados tanto clínicos do paciente quanto analíticos das amostras, bem como a qualidade de coleta e horários. A MFC é uma prática instituída para um grupo restrito de fármacos, para os quais há uma relação direta entre a concentração e o efeito farmacológico. Usualmente são fármacos que apresentam uma margem terapêutica estreita, observando-se toxicidade acima do limite superior e inefetividade abaixo do limite inferior de concentrações plasmáticas (KANG; LEE, 2009).

Os parâmetros farmacocinéticos variam substancialmente entre os pacientes. Portanto, a individualização da dosagem e a reavaliação frequente são necessárias para otimizar a eficácia do medicamento, minimizar a toxicidade e mitigar o surgimento de resistência. Independentemente, a justificativa para a continuação da terapia com vancomicina deve ser reavaliada frequentemente pela equipe multidisciplinar, e a vancomicina deve ser descontinuada se não for mais indicada.

Diversos critérios farmacocinéticos e farmacodinâmicos têm sido propostos para a vancomicina na tentativa de otimizar a terapêutica, incluindo o tempo em que a concentração da vancomicina permanece acima da MIC ( $T > MIC$ ), a razão entre a AUC do fármaco e a MIC (AUC/MIC) e a relação entre a  $C_{max}$  e a MIC ( $C_{max}/MIC$ ) (RYBAK, M J *et al.*, 2009).

Recomenda-se, para a vancomicina no tratamento de infecções graves causadas por MRSA, um alvo de farmacocinética e farmacodinâmica que implica uma área sob a curva de concentração sérica após 24 horas e CIM superior a 400 (RYBAK, M J *et al.*, 2009). Os mesmos autores ainda citam que devido às dificuldades inerentes à obtenção da AUC/ CIM, foi sugerido, pela *Infectious Diseases Society of America (ISDA)*, pela *American Society of Health-System Pharmacists*, e pela *Infectious Diseases Society of Pharmacists*, o monitoramento dos níveis de vale plasmáticos de vancomicina para orientar a terapia antibacteriana, tanto por sua praticidade como por apresentar boa correlação com AUC/CIM. A recomendação é que se mantenha o monitoramento dos níveis de vale plasmáticos de vancomicina entre 15 e 20µg/mL, evitando níveis inferiores a 10µg/mL.

A ISDA, assim como outros, recomenda que o nível sérico da vancomicina deve ser medido dentro de 30 minutos antes da infusão da quarta ou da quinta dose do antibiótico, após a dose inicial ou ajuste da dose (LIU *et al.*, 2011). Os autores da revisão sistemática e metanálise concluíram que a adesão a estes níveis terapêuticos recomendados se associou a melhores resultados clínicos e menos nefrotoxicidade (YE; TANG; ZHAI, 2013). No entanto, os pacientes nas unidades de terapia intensiva apresentam alteração na depuração do fármaco e necessitam de uma análise individualizada (BLOT; PEA; LIPMAN, 2014). Além do que, a farmacocinética da vancomicina em pacientes críticos frequentemente está alterada, em razão do aumento do volume de distribuição, o que pode levar à redução dos níveis séricos deste antibiótico (BLOT *et al.*, 2014).

Os dados para apoiar o uso do ajuste de dose pela concentração sérica no vale para otimizar a eficácia do medicamento são escassos. Em uma revisão sistemática que incluiu mais de 2.000 pacientes com infecção invasiva por MRSA, nenhuma diferença na mortalidade foi observada entre pacientes com concentrações mínimas de <15 mcg/mL versus ≥15 mcg/mL (STEINMETZ *et al.*, 2015). Outro estudo, uma metanálise incluindo mais de 1.600 pacientes com bacteremia por *S. aureus* não observou correlação entre concentrações >15 mcg/mL e taxas de falha do tratamento, bacteremia persistente ou mortalidade (PRYBYLSKI, JP, 2015).

O doseamento sérico no vale representa um único ponto de exposição no final do intervalo de dosagem, e, portanto, pode estar associado a uma ampla gama de perfis de concentração-tempo (HAESEKER, MICHIEL *et al.*, 2016). Além disso, as concentrações

mínimas são frequentemente obtidas em momentos inapropriados uma vez que a coleta deve estar perfeitamente alinhada com o momento prévio à administração e frequentemente são realizados por profissionais distintos. A menor falha na comunicação pode gerar uma coleta em momento equivocado, resultando em resultado de nível sérico que não pode ser interpretado.

O uso do nível sérico no vale pode estar associado a maior probabilidade de lesão renal aguda do que a dosagem guiada pela AUC. Entre os adultos com função renal normal gerenciados com software Bayesiano para atingir AUC  $\geq 400$ , espera-se que aproximadamente 60% tenham concentração mínima de vancomicina abaixo do alvo mínimo tradicional de 15 mg/L, reduzindo a probabilidade de nefrotoxicidade (NEELY *et al.*, 2014). Enquanto AUCs  $\geq 400$  mg.h/L são geralmente obtidos em pacientes com vales de estado de equilíbrio de 15 a 20 mg/L (MOHR; MURRAY, 2007), tais vales raramente são necessários para atingir esta meta de AUC e podem exceder a meta de AUC superior a 600 mg.h/L (LEWIS P., 2018).

Em um estudo retrospectivo comparando a incidência de nefrotoxicidade com dosagem guiada por AUC versus monitoramento de vale entre 1.280 pacientes em uso de vancomicina, o uso de dosagem realizada por AUC foi associado a uma menor probabilidade de lesão renal aguda (FINCH *et al.*, 2017).

Outro estudo prospectivo incluindo 252 pacientes em uso de vancomicina monitorados através de vales de 10 a 20 mg/L ou valores de AUC estimados por Bayesianos de  $\geq 400$  mg.h/L, a probabilidade de nefrotoxicidade foi de 8 por cento versus 0 a 2 por cento, respectivamente (NEELY *et al.*, 2018).

Entre os pacientes com IRA, a concentração mediana do vale de vancomicina foi de 15,7 mg/L e a AUC mediana foi de 625 mg.h/L. Entre os pacientes sem IRA, a concentração mediana do vale de vancomicina foi de 8,7 mg/L e a AUC mediana foi de 423 mg.h/L.

Os desafios de implementação associados ao monitoramento realizado pela AUC incluem a necessidade de educação da equipe, desenvolvimento de protocolos, consideração de aquisição de software e integração de fluxo de trabalho para profissionais de saúde, equipe do laboratório e farmacêuticos. Apesar de seus desafios, essa abordagem de estimativa da AUC foi adotada com sucesso por alguns hospitais nos Estados Unidos.

As diretrizes mais recentes, publicadas em 2020 pela American Society of Health-System Pharmacists, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Disease Society e Society of Infectious Disease Pharmacists (RYBAK *et al.*, 2020a). e a Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde (CADTH, 2020) recomendam uso dosagem pela AUC do que pelo nível sérico no vale, a fim de atingir a concentração ideal e reduzir o risco de nefrotoxicidade induzida por vancomicina para os pacientes com infecção grave por MRSA e função renal estável. No entanto, até agora faltam dados para estabelecer a superioridade desta abordagem para os resultados do tratamento (LODISE *et al.*, 2020).

Dada a crescente disponibilidade e experiência com o uso de calculadoras AUC (incluindo ferramentas Bayesianas e não Bayesianas), é indicado o monitoramento pela AUC em pacientes com infecção grave por *S. aureus* e função renal estável, sendo que esta abordagem requer o envolvimento de um farmacêutico. Não sendo viável a realização do monitoramento pela AUC, deve-se seguir o monitoramento pelo nível sérico no vale, sendo esse validado. (LODISE *et al.*, 2020).

Ainda os mesmos autores referem que a dosagem pela AUC não deve ser usada em pacientes para os quais os dados que suportam essa abordagem são escassos; essas categorias incluem pacientes com função renal instável, pacientes em terapia de substituição renal, pacientes com infecções não graves (como infecção da pele e da estrutura da pele ou do trato urinário) ou infecções não-MRSA e pacientes com infecções do sistema nervoso central (ou seja, meningite e ventriculite).

O protocolo institucional elaborado pela Equipe Multiprofissional do Hospital Nossa Senhora da Conceição em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, objetivou definir as indicações e condutas na monitorização da vancocinemia, utilizado na prática clínica. Como não há neste hospital o programa para apresentar valores de AUC estimados por ferramentas Bayesianas a proposta foi a de usar concentrações de vancomicina monitorados através de concentrações no vale (RYBAK, *et al.*, 2009; LODISE *et al.*, 2020; RYBAK *et al.*, 2020a). A Equipe Multiprofissional teve como objetivos, estabelecer normas, definir indicações, orientar coletas e condutas da monitorização da vancocinemia. Ressalta-se que este protocolo já foi revisado e segue sendo atualizado a cada 3 anos.

	<b>GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO</b>			
	HOSPITAL N.S. DA CONCEIÇÃO S.A. (Matriz) HOSPITAL CRIANÇA CONCEIÇÃO HOSPITAL CRISTO REDENTOR HOSPITAL FÊMINA	CNPJ 92.787.118/0001-20 - Av. Francisco Trein, 596 CNPJ 92.787.118/0004-72 - Rua Álvares Cabral, 653 CNPJ 92.787.118/0003-91 - Rua Domingos Rubbo, 20 CNPJ 92.787.118/0002-00 - Rua Mostardeiro, 17	F.(51) 3357.2000 - Porto Alegre - RS - CEP. 91350-200 F.(51) 3357.2000 - Porto Alegre - RS - CEP. 91350-250 F.(51) 3357.4100 - Porto Alegre - RS - CEP. 91040-000 F.(51) 3314.5200 - Porto Alegre - RS - CEP. 90430-001	
Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 99.244/90				

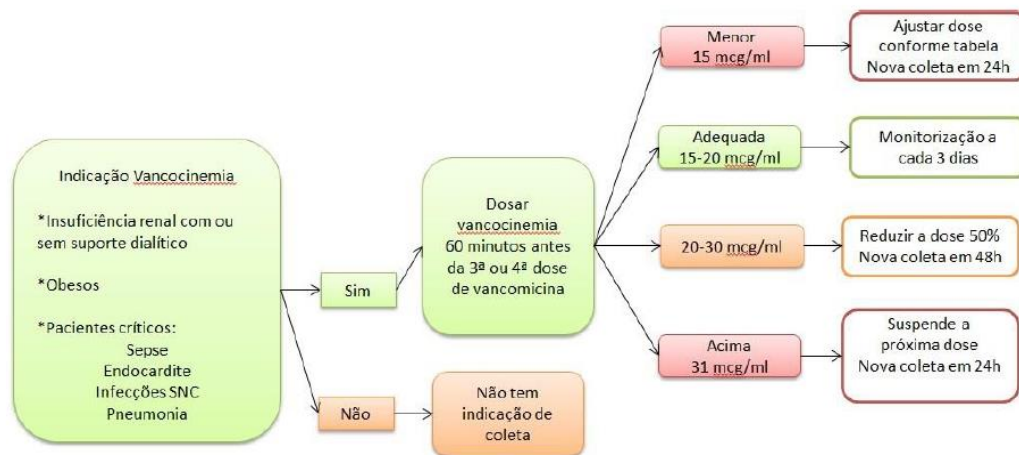
### 1.5.1 Protocolo Institucional De Vancocinemia

Ano da Última Revisão:	Revisão:	Data da Vigência:
<b>2016</b>	<b>10/06/2019</b>	<b>10/06/2022</b>
<b>PROTOCOLO DE VANCOCINEMIA</b> <b>HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO</b>		

#### Objetivos

Estabelecer normas, definir indicações, orientar coletas e condutas da monitorização da vancocinemia. A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo tradicionalmente utilizada no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram positivas, principalmente o *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina (MRSA) e é de suma importância adequação da dose aos pacientes a fim de garantir sua eficácia terapêutica. O exame da vancocinemia torna-se uma ferramenta importante nesse processo. O nível sérico da vancomicina deve permanecer entre 15-20 mcg/ml.

#### Fluxograma



#### Posologia

- Dose inicial: 12-20 mg/Kg a cada 12h (não excedendo 2g/dose)
- Manutenção: 15 - 20 mg/kg/dose, EV, 12/12hrs (pacientes com função renal normal - ClCr = 50-90ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
- Infecções graves: 25 - 30 mg/kg/dose, EV, 12/12hrs (sem exceder 2g/dose)



**GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO**

HOSPITAL N.S. DA CONCEIÇÃO S.A. (Matriz) CNPJ 92.787.118/0001-20 - Av. Francisco Trein, 596 F.(51) 3357.2000 - Porto Alegre - RS - CEP. 91350-200  
 HOSPITAL CRIANÇA CONCEIÇÃO CNPJ 92.787.118/0004-72 - Rua Álvares Cabral, 653 F.(51) 3357.2000 - Porto Alegre - RS - CEP. 91350-250  
 HOSPITAL CRISTO REDENTOR CNPJ 92.787.118/0003-91 - Rua Domingos Rubbo, 20 F.(51) 3357.4100 - Porto Alegre - RS - CEP. 91040-000  
 HOSPITAL FÊMINA CNPJ 92.787.118/0002-00 - Rua Mostardeiro, 17 F.(51) 3314.5200 - Porto Alegre - RS - CEP. 90430-001

Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 99.244/90



- Obesidade: é apropriado administrar uma dose inicial de 15 a 20 mg/kg.
- Hemodiálise: uma única dose de 15-20mg/kg deve ser administrada após a hemodiálise.

Tempo de infusão: administrar cada 500mg em no mínimo 60 minutos.

Sugere-se dividir a dose total de 8/8 horas para evitar doses individuais maiores que 2g.

Ajuste para função renal:

ClCr ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Peso Atual (kg)			
	<60 kg	60 - 80 kg	81 - 100 kg	>100 kg
>90	750 mg 8/8 hrs	1000 mg 8/8 hrs	1250 mg 8/8 hrs	1500 mg 8/8 hrs
50 a 90	750 mg 12/12 hrs	1000 mg 12/12 hrs	1250 mg 12/12 hrs	1000 mg 8/8 hrs
15 a 49	750mg 24/24 hrs	1000 mg 24/24 hrs	1250 mg 24/24 hrs	1500 mg 24/24 hrs
<15	750 mg	1000 mg	1250 mg	1500 mg

Golightly 2013

A fim de padronizar condutas o horário de coleta pelo laboratório é 9h, por isso os horários de aprazamento da vancomicina padrão são:

12/12h: 22h e 10h  
8/8h: 18h, 02h, 10h

Obs: Situações onde o paciente recebeu dose de Vancomicina fora dos horários preconizados recomenda-se a adequação ao aprazamento na sequência.

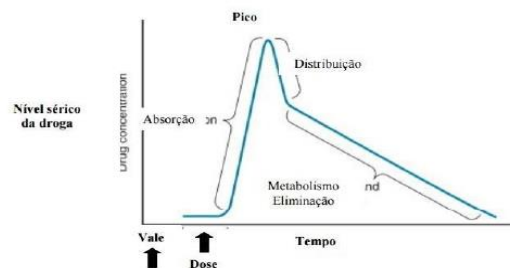
### Nefrotoxicidade e Hemodiálise

A incidência de nefrotoxicidade secundária a monoterapia com vancomicina é entre 5-7%, mas pode aumentar para 43% com uso concomitante com outros medicamentos nefrotóxicos. Define-se nefrotoxicidade o aumento de 0,5 mg/dL ou >50% na creatinina sérica em relação à dosagem basal da creatinina durante a terapia com vancomicina. A frequência da ototoxicidade tem sido relatada em 1 a 9% dos pacientes com concentrações séricas acima de 40mcg/mL.

	<b>GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO</b>			
	HOSPITAL N.S. DA CONCEIÇÃO S.A. (Matriz)	CNPJ 92.787.118/0001-20 - Av. Francisco Trein, 596	F.(51) 3357.2000 - Porto Alegre - RS - CEP. 91350-200	
	HOSPITAL CRIANÇA CONCEIÇÃO	CNPJ 92.787.118/0004-72 - Rua Álvares Cabral, 653	F.(51) 3357.2000 - Porto Alegre - RS - CEP. 91350-250	
	HOSPITAL CRISTO REDENTOR	CNPJ 92.787.118/0003-91 - Rua Domingos Rubbo, 20	F.(51) 3357.4100 - Porto Alegre - RS - CEP. 91040-000	
HOSPITAL FÊMINA	CNPJ 92.787.118/0002-00 - Rua Mostardeiro, 17	F.(51) 3314.5200 - Porto Alegre - RS - CEP. 90430-001		
Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 99.244/90				

### Nível Sérico da Vancomicina (vancocinemia)

A coleta deverá ocorrer em tempo menor que 60 minutos antes da terceira ou quarta dose em nova punção venosa periférica. Dessa forma é possível avaliar a concentração da vancomicina do vale quando há a estabilidade farmacocinética do medicamento no organismo do paciente e capacidade analítica do laboratório.



Antes da realização da coleta deverá ser verificado o último horário de administração do medicamento. Os coletadores do laboratório estão orientados e autorizados a não coletar a amostra caso não esteja em horário adequado.

### Ajuste de dose e frequência de monitorização:

- 1) Deve-se recalcular a fim de verificar se a dose e frequência estão de acordo com a função renal do paciente (tabela 1);
- 2) Confirmando dose e frequência correta, deve-se ajustar conforme tabela abaixo:

Resultado da vancocinemia	Ajuste de dose	Monitorização
<9 mcg/ml	Aumentar a dose 50%	Nova coleta em 24 horas
10-15 mcg/ml	Aumentar a dose em 250mg	Nova coleta em 24 horas
15-20 mcg/ml	Sem alterações na posologia	Nova coleta em 3 dias
20-30 mcg/ml	Diminuir a dose pela metade mantendo o aprazamento	Nova coleta em 48 horas
≥ 31 mcg/ml	Suspende até a realização da próxima vancocinemia	Nova coleta em 24 horas

	<b>GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO</b>			
	HOSPITAL N.S. DA CONCEIÇÃO S.A. (Matriz)	CNPJ 92.787.118/0001-20 - Av. Francisco Trein, 596	F.(51) 3357.2000 - Porto Alegre - RS - CEP. 91350-200	
	HOSPITAL CRIANÇA CONCEIÇÃO	CNPJ 92.787.118/0004-72 - Rua Álvares Cabral, 653	F.(51) 3357.2000 - Porto Alegre - RS - CEP. 91350-250	
	HOSPITAL CRISTO REDENTOR	CNPJ 92.787.118/0003-91 - Rua Domingos Rubbo, 20	F.(51) 3357.4100 - Porto Alegre - RS - CEP. 91040-000	
HOSPITAL FÊMINA	CNPJ 92.787.118/0002-00 - Rua Mostardeiro, 17	F.(51) 3314.5200 - Porto Alegre - RS - CEP. 90430-001		
Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 99.244/90				

### Comunicação de resultado crítico:

O Laboratório HNSC passará a comunicar valores maiores ou iguais a 35mcg/ml como resultado crítico. O resultado crítico será comunicado para a unidade de internação via telefone e o sistema do laboratório registra a execução dessa tarefa. Cada unidade de internação terá uma forma do resultado comunicado chegar ao corpo clínico.

### Referências:

1. Rybak, M.J., 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, 2009.
2. Ye Zj, Tang Hl, Zhai Sd. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. Plos One. 2014; 9 (6): 1-8. PubMed; PMID 24932495.
3. Ybak M, Lomaestro B, RotschaferJc, MoelleringJr R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. American Journal of Health-System Pharmacy. 2009; 66 (1): 82-98. PubMed; PMID 19106348
4. Golightly LK, Teitelbaum I, Kiser TH, et al, eds. Renal Pharmacotherapy. New York, NY: Springer Science; 2013
5. Schilling, A., E. Neuner, and S.J. Rehm, Vancomycin: a 50-something-year-old antibiotic we still don't understand. Cleve Clin J Med, 2011. 78(7): p. 465-71

## 1.6 JUSTIFICATIVA

A adequação da dose aos pacientes a fim de garantir sua eficácia terapêutica é de suma importância e o exame da vancominemia torna-se uma ferramenta importante nesse processo. O nível sérico da vancomicina deve permanecer entre 15-20 µg/mL evitando assim danos ocasionados pela terapêutica prescrita (RYBAK, M.J., *et al.*,2009b).

A vivência profissional da pesquisadora como enfermeira intensivista e nefrologista nos últimos anos com enfoque na segurança dos pacientes, despertaram o interesse na temática. Também o fato de que a instituição do estudo, onde a pesquisadora atuou como enfermeira durante 12 anos, participar do Projeto Paciente Seguro do Ministério da Saúde e uma das Metas Internacionais de Segurança visam a redução de danos provocados pelos erros no uso de medicamentos.

Nesse contexto, o estudo do impacto da implantação de um protocolo institucional de vancominemia avaliando os dados clínicos dos pacientes antes e após a implantação se torna imprescindível para a tomada de decisão clínica, enfocando a segurança da terapêutica com mitigação dos eventos adversos relacionados ao uso da vancomicina.

## REFERÊNCIAS

AL-SULAITI, F. K. *et al.* Clinical and Pharmacokinetic Outcomes of Peak–Trough-Based Versus Trough-Based Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Approaches: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. Paris, v. 44, n. 5, p. 639-652, mar. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13318-019-00551-1>. Acesso em: 18 jun. 2022.

ÁLVAREZ, R. *et al.* Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 60, n. 5, p. 2601–2609, maio 2016. Disponível em: [https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.03147-14?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.03147-14?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed). Acesso em: 8 jul. 2022.

ALVES, G. C. S.; CHEQUER, F. M. D.; SANCHES, C. Effective vancomycin concentrations in children: a cross-sectional study. *Einstein*. São Paulo, v. 17, n. 1, p. 1-7, fev. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30785491/>. Acesso em 18 jun. 2022.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/resistencia-antimicrobiana-e-ameaca-global-diz-oms>. Acesso em: 16 jun. 2022.

ASHFORD, P. A.; BEW, S. P. Recent advances in the synthesis of new glycopeptide antibiotics. *Chemical Society Reviews*, v. 41, n. 3, p. 957–978, 17 jan. 2012. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2012/cs/c1cs15125h>. Acesso em: 8 jul. 2022.

AWDISHU, L.; MEHTA, R. L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrology*. BioMed Central Ltd., 3 abr. 2017. Disponível em: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12882-017-0536-3.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2022.

BLOT, S. *et al.* Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Critical Care*. 2014;18(3):R99. Disponível em: <http://ccforum.com/content/18/3/R99>. Acesso em: 7 jul.2022.

BLOT, S. I.; PEA, F.; LIPMAN, J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient - Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X14001471?via%3Dihub>. Acesso em: 8 jul. 2022.

BURTON M, S. L. S. J. E. W. *Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring*. 4. ed. MICHAEL E B et al: 4th ed., 2006.

CASAPAO, A. M. *et al.* Association between vancomycin day 1 exposure profile and outcomes among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 59, n. 6, p. 2978–2985, 1 jun. 2015.

CHMP. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report*. may.2017. Disponível em: <[www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)>. Acesso em: 8 jul.2022.

CRUCIANI, M. *et al.* Penetration of vancomycin into human lung tissue *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1996; 38:865. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article/38/5/865/704684>>. Acesso em: 9 jul.2022.

DRUG INFORMATION FOR THE HEALTH CARE PROFESSIONAL – USP DI, 27 th Edition, 2007, Thomson –Micromedex.

EID, KARINA, ZANCHETTA CARDOSO. Impact of serum vancomycin level on the prognosis of septic patients admitted to an intensive care unit. Botucatu, São Paulo, 2018. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/152994?locale-attribute=es>. Acesso em: 18 jun. 2022.

EYLER RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrol*, v. 7, p. 226-235, abr. 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2011.12#citeas>. Acesso em: 18 jun. 2022.

FARON, M. L.; LEDEBOER, N. A.; BUCHAN, B. W. Resistance mechanisms, epidemiology, and approaches to screening for vancomycin-resistant *Enterococcus* in the health care setting. *Journal of Clinical Microbiology American Society for Microbiology*, 1 out. 2016.

FINCH, N. A. *et al.* A Quasi-Experiment To Study the Impact of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve-Guided Dosing on Vancomycin-Associated Nephrotoxicity 2017. Disponível em: <https://journals.asm.org/journal/aac>. Acesso em: 9 jul.2022.

FORD, Susan M. Farmacologia clínica / Susan M. Ford; tradução Patricia Lydie Voeux ; revisão técnica Lenita Wannmacher. - 11. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

GARAZZINO, S. *et al.* New antibiotics for paediatric use: A review of a decade of regulatory trials submitted to the European Medicines Agency from 2000—Why aren't we doing better? *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 42, n. 2, p. 99–118, 1 ago. 2013.

GOLIGHTLY L.K. *et al.* *Renal pharmacotherapy*. dosage adjustment of medications eliminated by the kidneys. New York, NY: Springer Science; 2013.

GUPTA, A. *et al.* Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *The Netherlands journal of medicine*, v.69, n.9, p. 379-83, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21978980/>. Acesso em: 17 jun. 2022.

HAO, J. J.; CHEN, H.; ZHOU, J. X. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 47, n. 1, p. 28–35, 1 jan. 2016.

HAESEKER M, CROES S, NEEF C, *et al.* Evaluation of Vancomycin Prediction Methods Based on Estimated Creatinine Clearance or Trough Levels. *Ther Drug Monit* 2016; 38:120.

HIRAMATSU K. Vancomycin resistance in Staphylococci. *Drug Resistance Updates*, v.1, p.135-150, 1998, Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1368764698800290>. Acesso em: 15 jun. 2022.

INGRAM, P. R. *et al.* Nephrotoxicity of continuous versus intermittent infusion of vancomycin in outpatient parenteral antimicrobial therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 34, n. 6, p. 570–574, dez. 2009.

JEFFRES, M. N. *et al.* Predictors of Mortality for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Health-Care–Associated Pneumonia: Specific Evaluation of Vancomycin Pharmacokinetic Indices. *Chest*, v. 130, n. 4, p. 947–955, out. 2006.

DE SOUSA, J.C. Manual de antibióticos antibacterianos / - 2ª ed. - Porto: Universidade Fernando Pessoa: Fundação Fernando Pessoa, cop. 2006. - 686 p. 92-103 - Contém bibliografia. - ISBN 972-8830-49-1.

JOHANSSON, S.; CHRISTENSEN, O. M.; THORSMARK, A. H. A retrospective study of acute kidney injury in hip arthroplasty patients receiving gentamicin and dicloxacillin. *Acta Orthopaedica*, v. 87, n. 6, p. 589–591, nov. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5119441/>. Acesso em: 15 jun. 2022.

JORGENSEN, S. C. J. *et al.* Should Therapeutic Drug Monitoring Based on the Vancomycin Area Under the Concentration-Time Curve Be Standard for Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections? – NO. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(9), 1502–1506, may. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33740050/>. Acesso em: 9 jul.2022.

KANG, J.-S.; LEE, M.-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. [s.d.].

KHALILI H, Bairami S, Kargar M. Antibiotics Induced Acute Kidney Injury: Incidence, Risk Factors, Onset Time and Outcome. *Acta Medica Iranica*, v.51, n.12, p.871-8, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24442542/>. Acesso em: 17 jun. 2022.

KHWAJA, A. KDIGO. Clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*, Sheffield, v. 120, n. 4, p. c179-c184, Oct. 2012. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/339789>. Acesso em: 15 dez. 2021.

KIM, T. *et al.* Risk factors for kidney injury during vancomycin and piperacillin/tazobactam administration, including increased odds of injury with combination therapy Infectious Diseases. *BMC Research Notes*, v. 8, n. 1, 17 out. 2015. Disponível em: <https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-015-1518-9>. Acesso em: 15 jun. 2022.

KISHK, O. A. *et al.* Vancomycin AUC/MIC and Corresponding Troughs in a Pediatric Population. *J Pediatr Pharmacol Ther*, v. 22, n. 1, p. 41–47, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5341531/pdf/i1551-6776-22-1-41.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2022.

LAWRENCE A. TRISSEL, Handbook on Injectable Drugs. *American Society of Health-System Pharmacists*. 17th Edition, 2013.

LEVINE DP. Vancomycin: a history. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 42 (Suppl 1): S5-12, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16323120/>. Acesso em: 15 jun. 2022.

LEWIS SJ, MUELLER BA. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: “Enough But Not Too Much”. *Intensive Care Med*, p.164-176, Oct. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326429/>. Acesso em: 18 jun. 2022.

LIU, C. *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. *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, n. 3, fev. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208910/>. Acesso em: 18 jun. 2022.

LODISE TP, ROSENKRANZ SL, FINNEMEYER M, *et al.* The Emperor's New Clothes: Prospective Observational Evaluation of the Association Between Initial Vancomycin Exposure and Failure Rates Among Adult Hospitalized Patients With Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (PROVIDE). *Clin Infect Dis* 2020; 70:1536.

LODISE, T. P.; DRUSANO, G. POINT Clinical Infectious Diseases Vancomycin Area Under the Curve-Guided Dosing and Monitoring for Adult and Pediatric Patients With Suspected or Documented Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: Putting the Safety of Our Patients First. *Clin Infect Dis* 2021.

MATZKE, G. R. *et al.* Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrobial agents and chemotherapy* v.25,4 p.433-7 1984. Disponível em: <https://journals.asm.org/journal/aac>. Acesso em: 9 jul. 2022.

MICROMEDEX 2.0 [Aplicativo]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2021.

MOHR, J. F.; MURRAY, B. E. Point: Vancomycin Is Not Obsolete for the Treatment of Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*, v. 44, p. 1536–1578, 2007.

MONTEIRO, J. F. *et al.* Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. 2018.

MOREIRA MM. Efeitos Hepatotóxicos e Nefrotóxicos dos Antibacterianos [Trabalho de Conclusão de Curso]. *Porto: Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Mestrado integrado de Ciências Farmacêuticas*, 2012. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/3566>. Acesso em: 18 jun.2022.

NEELY, M. N. *et al.* Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 58, n. 1, p. 309–316, jan. 2014.

NEELY, M. N. *et al.* Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 62, n. 2, 1 fev. 2018.

PERAZELLA, MARK A. Drug-induced nephropathy: an update. Expert opinion on drug safety, *New Haven*, v. 4, n. 4, p. 689-706, jul. 2005. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.4.4.689>. Acesso em: 11 dez. 2021.

PICARD, W. *et al.* Propensity-based study of aminoglycoside nephrotoxicity in patients with severe sepsis or septic shock. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 58, n. 12, p. 7468–7474, 1 dez. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4249539/>. Acesso em: 18 jun. 2022.

PRYBYLSKI JP. Vancomycin Trough Concentration as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis of Observational Studies. *Pharmacotherapy* 2015.

PUTEIKIS, K.; ÈERNECKIS, J.; KAUBRYIS, D. A Review of Antibiotic-Induced Ototoxicity. 2016.

REVILLA, N. *et al.* Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/ pharmacodynamic simulation Keywords. *Br J Clin Pharmacol*, v. 70, 2010.

RUBINSTEIN ETHAN, K. Y. Vancomycin Revisited – 60 Years Later. *Frontiers in Public Health*, v. 2, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25401098/>. Acesso em: 18 jun. 2022.

RYBAK MJ, LOMAESTRO B, ROTSCHAFER JC, *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American journal of health-system pharmacy*. v. 66, n1, p.82–98, jan. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19106348/>. Acesso em: 18 jun. 2022.

RYBAK MJ, LOMAESTRO BM, ROTSCHAFER JC, *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. v. 29, n.1, p. 1275-9, nov. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19873687/>. Acesso em: 18 jun. 2022.

RYBAK, M. J. *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 71, n. 6, p. 1361-1364, July 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/71/6/1361/5870833?login=true>. Acesso em: 31 dez. 2021.

SCHILLING, A., E. NEUNER, AND S.J. REHM. Vancomycin: a 50-something-year-old antibiotic we still don't understand. *Cleve Clin J Med*, 2011. 78(7): p. 465-71.

SCHUMANN, P. Peptidoglycan Structure. *Methods in Microbiology*, v. 38, p. 101–129, 1 jan. 2011.

SKHIRTLADZE, K. *et al.* Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 50, n. 4, p. 1372–1375, abr. 2006.

SODRÉ, F.L. *et al.* Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 43, n. 5 p. 329-337, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442007000500005>. Acesso em: 18 jun. 2022.

SONG, K. H. *et al.* Impact of area under the concentration–time curve to minimum inhibitory concentration ratio on vancomycin treatment outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 46, n. 6, p. 689–695, 1 dez. 2015.

STEINMETZ, T. *et al.* Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 21, n. 7, p. 665–673, 1 jul. 2015.

TAN, G.-Y. *et al.* Recent advances in the elucidation of enzymatic function in natural product biosynthesis [version 1; peer review: 2 approved]. p. 1399, 2016.

UpToDate. Waltham, MA: Post TW, UpToDate, Waltham, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. Acesso em: 15 jan. 2022.

WILCOX, M. *et al.* Reporting elevated vancomycin minimum inhibitory concentration in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: consensus by an International Working Group. *Future microbiology*. London, v.14, n.4, p.345–352, mar. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30724113/>. Acesso em: 18 jun. 2022.

WINTER, M.E., *Basic Clinical Pharmacokinetics*, 4 th edition, Lippincott Williams & Wilkins, p 451-455, 2003.

WISHER D. Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, v.100(1), p.75–76. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257481/?report=classic>. Acesso em: 9 jul.2022.

WONG, G. *et al.* How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infectious Diseases*. BioMed Central Ltd., 28 nov. 2014.

WONG-BERINGER, A. *et al.* Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 37, n. 2, p. 95–101, 1 fev. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antimicrobial Resistance fact sheets- What is antimicrobial resistance? *Genebra: WHO*, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/features/qa/75/en/>. Acesso em: 15 jun. 2022.

YE ZJ, TANG HL, ZHAI SD. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. *Plos One*. 2014; 9 (6): 1-8. PubMed; PMID 24932495.

ZAMONER, W. *et al.* Serum concentration of vancomycin is a diagnostic predictor of nephrotoxic acute kidney injury in septic patients in clinical and surgical wards. *Infection and drug resistance*. São Paulo, v. 13, p. 403, Feb. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7020928/>. Acesso em: 21 dez. 2022.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto sobre a incidência de Insuficiência Renal Aguda em pacientes que utilizaram vancomicina antes e após a implantação de um Protocolo Institucional de Vancocinemia.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a metodologia utilizada para a implantação do protocolo da vancocinemia;
- Avaliar a incidência de IRA em pacientes em uso de vancomicina antes da implantação do protocolo institucional e determinar a precisão de uma ferramenta clínica que avalia a função renal e o peso do paciente para calcular a dose diária de vancomicina;
- Analisar os dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes que utilizaram a terapêutica com a vancomicina antes e após a implantação do protocolo de controle de vancocinemia; e
- Comparar se teve repercussão no desfecho dos pacientes e diferença entre o ano antes e após a implantação do protocolo institucional.

### 3 ARTIGOS CIENTÍFICOS E CONTRIBUIÇÕES

#### 3.1 ARTICLE I - THE IMPACT OF IMPLEMENTING A VANCOMYCIN PROTOCOL TO REDUCE KIDNEY TOXICITY: A COMPARATIVE STUDY.

(To be submitted to the Scientific Journal Antimicrobial Agents and Chemotherapy)

Impact Factor

5.758

5 year Impact Factor

6.051

Graziella Gasparotto Baiocco<sup>1,2</sup>, Stephanie Greiner<sup>3</sup>, Cecília Dias Flores<sup>1</sup>, Helena Maria Tannhauser Barros<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>2</sup> Centro de Ciências da Vida, Universidade do Vale do Taquari, Lajeado, Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>3</sup> Gestão de Risco Assistencial do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

#### **Abstract**

**Introduction:** Vancomycin is an antibiotic of recurrent use in the treatment of serious infections caused by multidrug-resistant, gram-positive pathogens and must be administered safely, seeking to minimize the risk of nephrotoxicity and ensure its effectiveness. The impact of vancomycin serum levels on clinical outcome is of paramount importance, and it is necessary to improve knowledge about its use, dose monitoring, nephrotoxicity, as well as the safe and effective administration of vancomycin.

**Objective:** To assess the incidence of Acute Kidney Insufficiency (AKI) in patients receiving vancomycin before and after the implementation of an institutional protocol for vancomycin administration in a public tertiary hospital in southern Brazil.

**Method:** This is a cross-sectional study, analyzing data from the electronic medical records of 422 patients who used vancomycin divided into two independent moments, 2016 and 2018, before and after the implementation of the institutional protocol for safe vancomycin administration.

**Results:** There were 211 patients in each year of assessment. Patients from both survey years had the same Charlson Comorbidity Index (CCI) score of 4, with older individuals in the post-protocol year and a mean age of 62.8 years. The patients' previous creatinine level was higher in the year post-protocol, as well as being hospitalized in the Intensive Care Unit (ICU) and the use of vasopressors. In the pre-protocol year, the patients had more days of prescribed vancomycin therapy. When the clinical outcomes were analyzed and the results for the onset of AKI were compared through an intervention study in two different years, the incidence was 38.4% in group 1 and 20.9% in group 2, with a significant reduction ( $p < 0.001$ ) in the post-protocol group ( $p < 0.001$ ). A logistic regression model to predict AKI was developed. For the selection of the robust model, on the set of variables with real prediction potential, the variables that in the bivariate analysis, when compared to AKI, presented a minimum significance level lower than or equal to 0.250 ( $p \leq 0.250$ ), as well as those recognized in the literature as important factors for AKI, such as days of therapy, vancomycin serum level, and hospitalization in the ICU. The performance of the logistic regression classification was investigated through a ROC curve, and the AKI was estimated by the probability predicted by the model, where the area under the curve was 0.738, that is, there is evidence that the discrimination of the regression model was acceptable.

**Conclusion:** The institutional protocol implemented represented a significant and low-cost impact in terms of ensuring adequate therapeutic dosage, reduction of adverse events (such as nephrotoxicity), and the clinical outcome of patients.

**Keywords:** vancomycin; nephrotoxicity; Acute Kidney Insufficiency; patient safety; protocol; public health.

## INTRODUCTION

The wide use of vancomycin in clinical practice as the glycopeptide antibiotic of choice in the treatment of infections caused by gram-positive bacteria, especially methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), brings concerns about its use, efficacy, and safety concerns continually to permeate the daily life of health professionals<sup>1</sup>. Vancomycin requires individualized dosing and monitoring of serum drug levels to ensure it is efficacious, to minimize toxicity, and to limit the development of antibiotic resistance. Prescription practices try to guarantee achievement of the desired effect, and avoiding its nephrotoxicity, reducing the risks of AKI and short- and long-term complications<sup>2</sup>. The adequacy of the dose to patients to ensure its therapeutic efficacy and safety is of paramount importance and monitoring of vancomycin levels is an important tool. In this process the serum concentration of vancomycin should remain between 15-20 µg/mL<sup>3,4,5</sup>. According to the 2020 review of the consensus guidelines for therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients published in 2020, the most accurate and optimal way to manage dosing should be through the AUC of vancomycin serum levels in course of therapy<sup>5</sup>. According to the 2020 Consensus understanding of the drug's exposure-effect and exposure-toxicity links are required. The pharmacodynamic index for vancomycin use is the AUC/MIC ratio of  $\geq 400$  when bactericidal activity is achieved for MRSA. Despite this consensus from a few years ago, many hospitals still have not changed their processes, maintaining the monitoring of the trough serum concentration of vancomycin, due to difficulties in implementing the Bayesian modeling techniques needed to determine the AUC/MIC for vancomycin. Serum trough concentrations of 15 to 20 mg/L are used as a surrogate marker for the optimal vancomycin AUC/MIC. Serum trough concentrations higher than 20 µg/mL have been associated with an increase in the incidence of nephrotoxicity, the greater the risk with higher the concentrations of the drug<sup>5,6</sup>. Patients who have acute worsening of kidney function while using vancomycin have a higher risk of hospital mortality, requiring hemodialysis more frequently and with longer hospital stays and costs<sup>2</sup>. The general objective of the study was to assess the incidence of Acute Kidney Insufficiency (AKI) in patients using vancomycin before and after the implementation of an institutional protocol for Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in a general hospital in Brazil. The specific

objective of the study was to compare the differences in safety outcomes between the years before and after the protocol implementation. In this context, the study of the impact of implementing an institutional protocol for safe vancomycin use, can assist clinical decision-making in choosing the best way to prescribe and monitor vancomycin levels, focusing on mitigation of risks for adverse events related to the use of vancomycin.

## **METHOD**

**Study design:** The methodology used was that of a cross-sectional study that analyzed data from the electronic medical records of 422 patients who used vancomycin, divided into two independent groups, before and after the implementation of the institutional Protocol for Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring. **Setting:** The study took place in a large general hospital, which serves adult clinical and surgical patients, in the city of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. **Period:** The elaboration of the Institutional Protocol took place between 2016 and 2017, and its implementation took place during 2017. For this study, we searched for charts of hospitalized patients in the year before and in the year after the implementation of the protocol. Therefore, the data collected involved the years of 2016 (pre-protocol implementation) and of 2018 (post-protocol implementation). The collection of data took place retrospectively in 2021. **Population and sample:** The list of all patients who were prescribed vancomycin in 2016 and 2018 was provided by the Information Technology department and the charts of the patients were randomly selected for data collection. The sample size calculation was carried out with the aim of detecting differences between the proportions of nephrotoxicity between patients before and after the implementation of the protocol, using the Power and Sample Size for Health Researchers (PSS Health) software, version 2021<sup>7</sup>. Considering the proportion of nephrotoxicity before the implementation of the protocol of 39%, based on statistics in the same hospital in 2016<sup>8</sup>, and the risk of nephrotoxicity in a Brazilian hospital where a monitoring protocol was in place, of 19% (Almeida et al., 2021<sup>9</sup>), the sample size was of 422 patients divided into 2 independent groups, for a power of 90%, and a significance level of 1%. **Inclusion criteria:** The medical records of adult patients who received intravenous vancomycin therapy for at least 48 hours, had a creatinine collection 48 hours before and 48 hours after the start of treatment, and a measurement of serum vancomycin concentration during treatment, being dosed one hour before the third or fourth vancomycin dose (see **Figure 1**). Patients who had kidney function insufficiency (acute or chronic) up to 48 hours before the use of vancomycin use were excluded from

the analysis. All variables were collected from the electronic medical records through data mining, which explores data for consistent patterns, such as association rules, to detect systematic relationships between variables, thereby identifying new subsets of data. Data that could not be obtained automatically were collected manually for completion of information by trained researchers. The following variables were included: vancomycin prescription days, maximum daily antibiotic dose, serum creatinine levels prior to and 48 hours after vancomycin infusion, vancomycin serum level, weight, the Charlson Comorbidity Index (CCI) determined at patient's admission, gender, ethnicity, age, use of noradrenaline, use of nephrotoxic drugs, and mortality during hospitalization. The CCI score<sup>10</sup> is composed of 20 variables, associated with 10-year mortality, and used as an indicator of disease burden. Other variables of interest were AKI (through creatinine measurement during hospitalization), admission to the Intensive Care Unit (ICU). The definition of AKI was according to the classification of the Global Guidelines for Amelioration of Kidney Disease, AKI was defined as an increase in creatinine of  $\geq 0.3$  mg/dL within 48 hours after the use of vancomycin<sup>11</sup>.

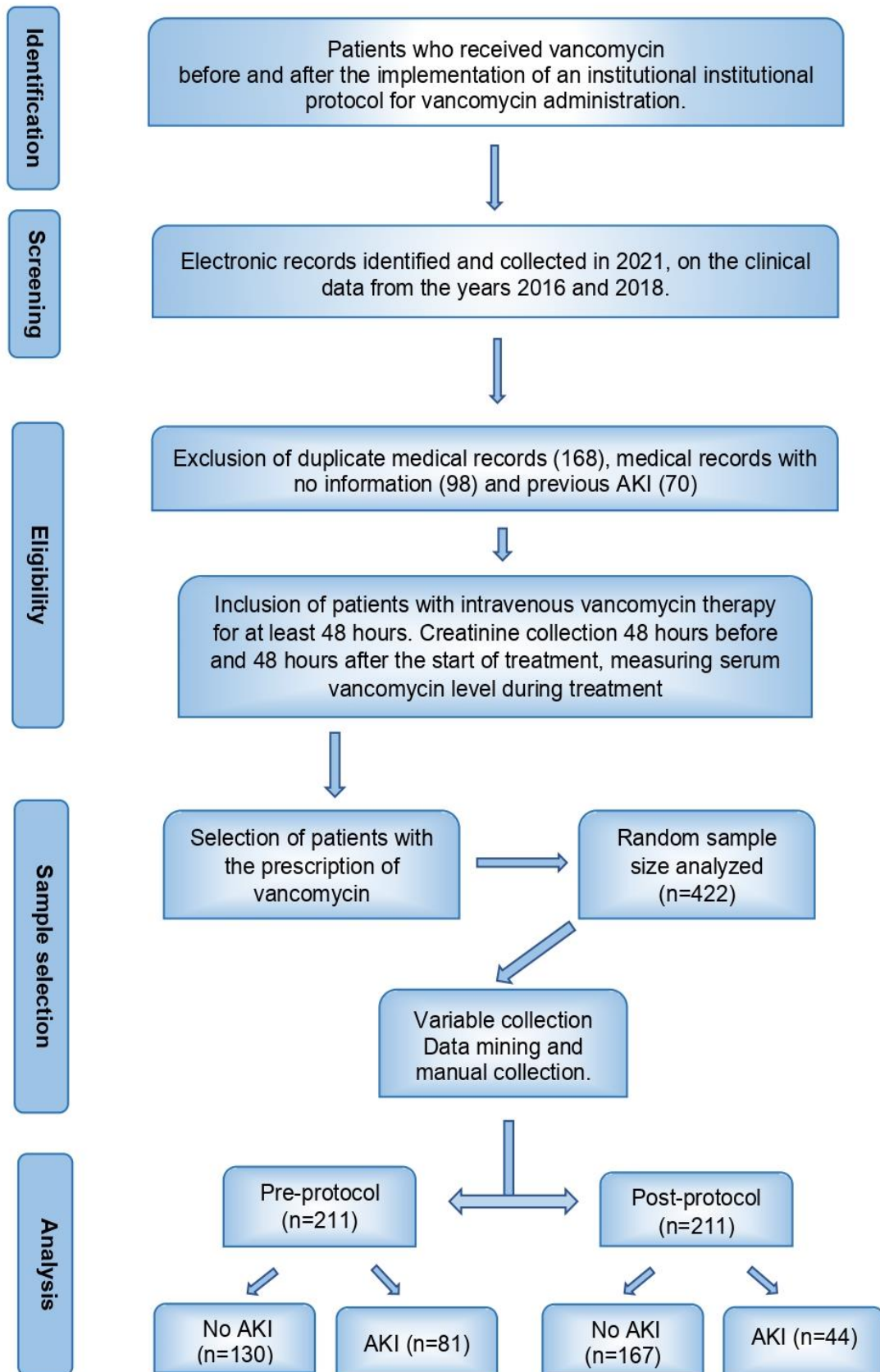


Figure 1 - Flowchart of patients charts inclusion criteria

**Protocol for Vancomycin Administration:** The objective of the protocol was to establish norms for vancomycin use, defining clinical indications and guiding blood collection and actions for the proper monitoring of vancomycin. The focus group methodology was used for the elaboration and implementation of the institutional protocol for safe vancomycin administration. Professionals working in the hospital, from different areas of expertise (Risk Management and Patient Safety, Hospital Infection Control Commission [HICC], prescribing physicians, clinical pharmacists, biochemists from the Clinical Analysis Laboratory, Informatics Management) were invited to compose the working group and to organize multiprofessional rounds, aiming at the elaboration and implementation of an institutional protocol for safe vancomycin administration in 2017. To elaborate the protocol, there was an initial review of the scientific evidence on the subject; revision of the criteria for use of vancomycin; definition of the standard dose administration time; definition of the standard blood collection time for vancomycin serum level determination (fundamental for adequate control); dose-adjustments according to kidney function; definition of the value of the critical result; communication of the critical result – alert to the prescriber; elaboration of the protocol; training for support teams; and institutional dissemination.

The protocol established that vancomycin would be prescribed to patients accordingly to the HICC, in an initial dose of 12-20 mg/kg with 12 hours of interval (maximum 2 g/dose). The protocol also described dose adjustments in severe infection cases, obesity, kidney or hemodialysis. It was also determined that the first collection of a blood sample for the determination of the Vancomycin Serum Level (VSL) would be less than 60 min before the third or fourth dose. Dosing adjustments, according to the VSL results were also described in the protocol. The validation of the proposed protocol was via rounds of discussions with inpatient clinical and surgical units and ICU specialists. Several rounds were carried out among the professionals involved. There was no previous vancomycin administration protocol in the study institution.

After all these steps, training began early in 2017 and continued throughout the year, in the areas of the institution (theoretical-practical training) with a focus on prescribing vancomycin, adjusting the time of collection of serum levels, communicating critical results, and adjusting the antibiotic dose.

**Data analysis:** The statistical treatment of the data was performed with the help of the Statistical Package for Social Sciences software, version 25.0. For statistical decision

criteria, a significance level of 0.05 was adopted. The study of the symmetry of continuous distributions was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov test. The treatment of missing data (maximum of 5.2% of the information) was performed by direct imputation (mean or median scores), depending on the symmetry of data distribution. For the bivariate analysis between categorical variables, Pearson's chi-square test ( $\chi^2$ ) was used, with estimation of the measure of effect performed by the crude Odds Ratio (OR). For continuous variables, Student's t test or Mann-Whitney U test were used for the comparison between two independent groups. The comparison of continuous variables between more than two independent groups was carried out through analysis of variance for two factors (Anova Two-Way) – Post Hoc Bonferroni. In order to identify the independent variables with predictive/explanatory capacity for AKI, the Multivariate Binary Logistic Regression technique was used. The representative variables in the model were listed by the Backward Conditional Method from the saturated model. The association was assessed with the likelihood ratio test  $-2\log$  and the Nagelkerke and Hosmer-Lemeshow  $R^2$  estimators were considered to assess the goodness of fit. The probability of gradual entry of the variables to the model was 0.05 and for removal it was 0.10. Over the cut-off point, the significance was 0.50 for a maximum of 20 interactions. Furthermore, the estimation of the ROC was considered to assess the predictive capacity of the final regression model<sup>12,13,14</sup>.

**Ethical aspects:** The study is part of an umbrella project, which was approved through *Plataforma Brasil*, Research Ethics Committee of the Institution under the Opinion number 3.911.811. Patient data were kept confidential and only accessed by research members.

## RESULTS

The results presented refer to the comparison between data from patients stratified according to the time of their hospitalization, i.e. before and after the implementation of the institutional protocol for safe vancomycin administration. **Table 1** shows the general characterization of the sample with their sociodemographic data, separated in pre-protocol (2016) and post-protocol (2018), stratified according to severity markers and outcome markers.

Patients in pre- and post-protocol years were mostly white, more than 50% were females, had similar body weight and the same mean CCI severity score of 4 when arriving at the hospital. The post-protocol group of patients were significantly older, the mean age was 3 years higher. The creatinine level previous to vancomycin use was significantly higher in the year post-protocol, and this group was also more frequently in the ICU and where prescribed vasopressors, demonstrating that were in more severe clinical conditions at the time when vancomycin was prescribed. In the pre-protocol year, patients had 25% more days of prescribed vancomycin therapy. The data that stands out the most, considering that the patients in the post-protocol year were more severe, is that significantly less patients (50% less) developed AKI in the post-protocol year. against 38.4% in the pre-protocol year. On the other hand, there was no change in mortality.

Table 1 - Sociodemographic and clinical characterization data of the study participants by year of assessment

Characterization of the sample	Pre-protocol (n=211)	Post-protocol (n=211)	P
Female gender	125 (59.2%)	129 (61.1%)	0.246 <sup>D</sup>
White race <sup>C</sup>	172 (81.5%)	160 (76.2%)	0.096 <sup>E</sup>
Age (years)	59.0±17.3	62.8±15.4	0.018 <sup>G</sup>
<b>Severity markers</b>			
Previous creatinine (mg/dL) <sup>B</sup>	0.879 (0.64 – 1.17)	1.14 (0.76-1.84)	<0.001 <sup>F</sup>
Hospitalized in the ICU (yes)	62 (29.4%)	87 (41.2%)	0.011 <sup>D</sup>
Vasopressors use	48 (22.7%)	78 (37.0%)	0.001 <sup>D</sup>
Weight (kg) <sup>C</sup>	67.9±16.8	68.7±18.2	0.328 <sup>G</sup>
CCI <sup>B</sup>	4.0 (3.0-6.0)	4.0 (2.0-5.0)	0.253 <sup>F</sup>
CCI > 3 (number)	123 (58.3%)	131 (62.1%)	0.426
Nephrotoxic Drugs prescribed	211 (100.0%)	208 (98.6%)	0.073 <sup>E</sup>
<b>Outcome Markers</b>			
Days of vancomycin therapy (number) <sup>B</sup>	8 (6-12)	6 (4-9)	<0.001 <sup>F</sup>
AKI (yes)	81 (38.4%)	44 (20.9%)	<0.001 <sup>D</sup>
Vancomycin Serum Level (mcg/ml) <sup>B</sup>	24.5 (16.80-33.60)	26.95 (20.70-32.60)	0.119 <sup>F</sup>
Outcome (death)	69 (32.7%)	79 (37.4%)	0.308 <sup>D</sup>

Percentages obtained based on the total number of valid cases and each year;

B: Asymmetric distribution (Kolmogorov Smirnov;  $p < 0.05$ ), estimates presented by (median [1st-3rd quartile]);

C: Missing data: Ethnicity [2018 – 1(0.5%)];

D: Pearson's chi-square test.

E: Fisher's Exact Test.

F: Mann-Whitney U test.

G: Student's t test for independent groups

The main outcomes of the study were to verify the incidence of AKI and vancomycin serum levels ( $\leq 20 \mu\text{g/mL}$  and  $> 20 \mu\text{g/mL}$ ), when comparing the pre- and post-protocol years. Intervening factors were the variables of the general profile of the patients in the samples, in each year of assessment. According to the results presented in **Table 2**, the factors related to AKI incidence in the periods were: having higher pre-protocol vancomycin serum levels; serum level classification higher than  $20 \mu\text{g/mL}$ ; and more days of therapy with vancomycin. Was observed that age, sex, and being white did not vary in a representative way in relation to the pre-post-protocol year and AKI levels.

Regarding the severity markers of clinical conditions and the use of noradrenaline (vasopressor), the results showed that patients who did not have AKI were associated with not using vasopressors, while in cases of patients who had AKI were associated with the use of vasopressors.

Hospital discharge was significantly associated with non-AKI patients, as 76.2% of patients with this outcome were related to not having AKI and the cases in which the outcome was death, 46.9% were related to having AKI. Equivalent results occurred in both protocol-years.

Hospitalization in the ICU showed a significant association with AKI ( $p < 0.001$ ) in the pre-protocol year, where 50.6% ( $n=41$ ) of the patients who had AKI were associated with hospitalization in the ICU, while in the post-protocol year, 26.2 % ( $n= 22$ ) of those who had AKI were hospitalized in the ICU.

Table 2 - General sociodemographic and clinical characterization of the AKI-related sample

Characterization of the sample	Year and AKI <sup>A</sup>			
	Pre-protocol		Post-protocol	
	Non AKI (n=130)	AKI (n=81)	Non AKI (n=167)	AKI (n=44)
Age (years)	58.8±17.2	29.3±17.7	63,1±15,7	61,9±14,7
<i>Effects</i>	year (p=0.060); AKI (p=0.867); Interaction (p=0.676)			
Vancomycin Serum Level (µg/mL)	21.8±10.0 (20.3)	33.3±13.9 (32.5)	28,2±13,7 (26,9)	29,6±13,1 (26,9)
<i>Effects</i>	Year (p=0.324); AKI (p<0.001); Interaction (p<0.001)			
Serum Level – classification				
≤ 20 µg/mL	64 (42.9%)	15 (18.5%)	41 (24,6%)	7 (15,9%)
> 20 µg/mL	66 (50.8%)	66 (81.5%)	126 (75,4%)	37 (84,1%)
<i>p<sup>D</sup></i>	<0.001		0.224	
Use of vasopressor				
Not Used	112 (86.2%)	51 (63.0%)	113 (67,7%)	20 (45,5%)
Used	18 (13.8)	30 (37.0)	54 (32,3%)	24 (54,5%)
<i>p<sup>D</sup></i>	<0.001		0.007	
Outcome				
Hospital discharge	99 (76.2%)	43 (53.1%)	112 (67,1%)	20 (45,5%)
Death	31 (23.8%)	38 (46.9%)	55 (32,9%)	24 (54,5%)
<i>p<sup>D</sup></i>	0.001		0.008	
Days of therapy <sup>J</sup>	9.5±5.9 (8.0)	10.8±6.8 (9.0)	7,4±5,6 (6,0)	8,6±6,5 (6,0)
<i>Effects</i>	Year (p=0.001); AKI (p=0.069); Interaction (p=0.873)			
CCI scores <sup>J</sup>	4.4±2.5	4.6±3.2	4,1±2,5	3,9±2,1
<i>Effects</i>	Year (p=0.105); AKI (p=0.939); Interaction (p=0.612)			
CCI classification				
≤ 3	51 (39.2%)	37 (45.7%)	59 (35,3%)	21 (47,7%)
> 3	79 (60.8%)	44 (54.3%)	108 (64,7%)	23 (52,3%)
<i>p<sup>D</sup></i>	0.356		0.132	
Previous creatinine (mg/dL) <sup>J</sup>	1.11±0.76 (0.88)	0.99±0.56 (0.90)	1,55±1,84 (1,04)	2,18±2,08 (1,71)
<i>Effects</i>	Year (p<0.001); AKI (p=0.103); Interaction (p=0.018)			
Hospitalization in the ICU				
Was not in the ICU	109 (83.8)	40 (49.4)	103 (61,7%)	21 (47,7)
Was in the ICU	21 (16.2)	41 (50.6)	64 (38,3%)	23 (52,3%)
<i>p<sup>D</sup></i>	<0.001		0.094	

A: Percentages obtained based on the total number of valid cases and each year.

D: Pearson's chi-square test.

Effects: Analysis of Variance (2 factors) – Post Hoc Bonferroni. Effects estimates for Year, AKI, and Year\*IRA interaction

J: Results presented as mean ± standard deviation (median)

In **Table 3**, the results presented are related to the comparisons of the variables of the patients' profile with the classification for the vancomycin serum level (≤ 20 µg/mL and > 20 µg/mL), pre- and post-protocol years, it was found that for age a significant effect

was detected [ $F(1; 418) = 6.092$ ;  $p=0.014$ ] and for the serum level [ $F(1; 418) = 6.349$ ;  $p=0.012$ ]. Our results indicate that the mean age in the post-protocol year was significantly higher than in the pre-protocol year (regardless of serum level). As for the representative effect on the classifications for the serum level, patients with a serum level  $> 20 \mu\text{g/mL}$  have a higher mean age than cases of patients with a serum level  $\leq 20 \mu\text{g/mL}$ . Therefore, the older the patients, the higher the concentration of the serum level.

Regarding the use of noradrenaline (vasopressor), when compared with the serum level classification in each year, there was a significant association in the pre-protocol year ( $p<0.001$ ), indicating that patients with levels  $\leq 20 \mu\text{g/mL}$  were associated the fact of not using vasopressors - 91.1% ( $n=72$ ); while, in cases of patients with serum levels  $> 20 \mu\text{g/mL}$ , the association occurred with the use of vasopressor - 31.1% ( $n=41$ ). In the post-protocol year, a significant association was not achieved. Therefore, the use of vasopressor was present in most patients who had a serum level outside the appropriate range.

The characterization of the outcome was significantly associated with the serum level, in the two years of assessment. There is evidence that before the protocol ( $p=0.018$ ) patients discharged from the hospital had serum levels  $\leq 20 \mu\text{g/mL}$ , 77.2% ( $n=99$ ); and in the cases that resulted in death, the patients had a serum level  $> 20 \mu\text{g/mL}$ , 38.6% ( $n=51$ ). A similar result occurred in the post-protocol ( $p<0.001$ ), which denotes the influence of serum levels within the normal range for an adequate recovery and outcome such as hospital discharge.

Regarding the days of prescribed vancomycin therapy, compared to the serum level and the year, a significant effect was detected exclusively on the pre-protocol assessment year [ $F(1; 418) = 10.472$   $p<0.001$ ], indicating that the pre-protocol year concentrated a greater number of days of prescribed therapy, when compared to the post-protocol year.

Regarding the previous creatinine levels, there was a significant effect for year [ $F(1; 418) = 7.852$ ;  $p=0.005$ ] and serum level [ $F(1; 418) = 10.956$ ;  $p=0.001$ ]. These findings indicated that the mean pre-protocol creatinine level in the post-protocol year was significantly higher than the pre-protocol year (regardless of the serum level). This data refers to the patients' previous creatinine value, which we cannot modify, as they were clinical data of the patients prior to the prescribed therapy. As for the representative effect on the classifications for the serum level, it was found that patients with a serum level  $>$

20 µg/mL had higher mean levels of previous creatinine than cases of patients with a serum level ≤ 20 µg/mL, which may demonstrate the influence of patients' kidney function on the vancomycin serum level in the blood.

Being hospitalized in the ICU, when compared to AKI, showed a significant association ( $p=0.004$ ) only in the pre-protocol year, so that patients with a serum level ≤ 20 mcg/ml were associated with not being hospitalized in the ICU, 82.3 % ( $n=65$ ), while the cases of patients whose serum level was > 20 mcg/ml associated to hospitalization in the ICU, 36.4% ( $n=48$ ). In the post-protocol year, the variations were not representative.

Table 3 - Sociodemographic and clinical characterization of the sample in relation to serum level

Characterization of the sample	Year and Serum Level (µg/mL) <sup>A</sup>			
	Pre-protocol		Post-protocol	
	≤ 20 (n=79)	> 20 (n=132)	≤ 20 (n=48)	> 20 (n=163)
Age (years)	54.3±16.0	61.8±17.3	61.7±16.2	63.1±15.2
<i>Effects</i>	Year ( $p=0.014$ ); Serum level ( $p=0.012$ ); Interaction ( $p=0.083$ )			
Use of vasopressor				
Did not use	72 (91.1%)	91 (68.9%)	36 (75.0%)	97 (59.5%)
Used	7 (8.9%)	41 (31.1%)	12 (25.0%)	66 (40.5%)
$p^D$	<0.001		0.051	
Outcome				
Hospital discharge	61 (77.2%)	81 (61.4%)	42 (87.5%)	90 (55.2%)
Death	18 (22.8%)	51 (38.6%)	6 (12.5%)	73 (44.8%)
$p^D$	0.018		<0.001	
Days of therapy <sup>J</sup>	9.3±5.5 (8.0)	10.4±6.8 (8.0)	7.8±5.0 (7.0)	7.7±5.8 (6.0)
<i>Effects</i>	Year ( $p=0.001$ ); Serum level ( $p=0.510$ ); Interaction ( $p=0.318$ )			
CCI classification				
≤ 3 points	35 (44.3%)	53 (40.2%)	20 (41.7%)	60 (36.8%)
> 3 points	44 (55.7%)	79 (59.8%)	28 (58.3%)	103 (63.2%)
$p^D$	0.554		0.543	
CCI (scores) <sup>J</sup>	4.3±2.6 (4.0)	4.6±2.9 (4.0)	3.6±2.1 (4.0)	4.2±2.5 (4.0)
<i>Effects</i>	Year ( $p=0.065$ ); Serum level ( $p=0.130$ ); Interaction ( $p=0.630$ )			
Previous creatinine (mg/dL) <sup>J</sup>	0.92±0.54 (0.77)	1.15±0.76 (0.94)	1.07±0.82 (0.88)	1.85±2.09 (1.25)
<i>Effects</i>	Year ( $p=0.005$ ); Serum level ( $p=0.001$ ); Interaction ( $p=0.071$ )			
Hospitalization in the ICU				
Was not hospitalized in the ICU	65 (82.3%)	84 (63.6%)	33 (68.8%)	91 (55.8%)
Was hospitalized in the ICU	14 (17.7%)	48 (36.4%)	15 (31.2%)	72 (44.2%)
$p^D$	0.004		0.110	

A: Percentages obtained based on the total number of valid cases of each severity classification and in each year. D: Pearson's chi-square test.

Effects: Analysis of Variance (2 factors) – Post Hoc Bonferroni. Effects Estimates for Year, Serum Level, and Interaction Year\*Serum Level. J: Results presented as mean ± standard deviation (median)

When stratifying patients by Serum Vancomycin Level as  $<15$ ,  $15-20$ ,  $20-29$  and  $>30$   $\mu\text{g/mL}$ , the incidence of AKI was higher in the pre-protocol year, although this difference was statistically significant when compared patients with VSL  $>30$   $\mu\text{g/mL}$  ( $P<0.001$ ) (Figure 2). Considering the association between AKI and serum level, in the same year a statistically significant association was detected ( $p<0.001$ ), which did not occur in the post-protocol year ( $p=0.632$ ). In the information referring to the post-protocol year, the different ranges for the serum level were not related to AKI.

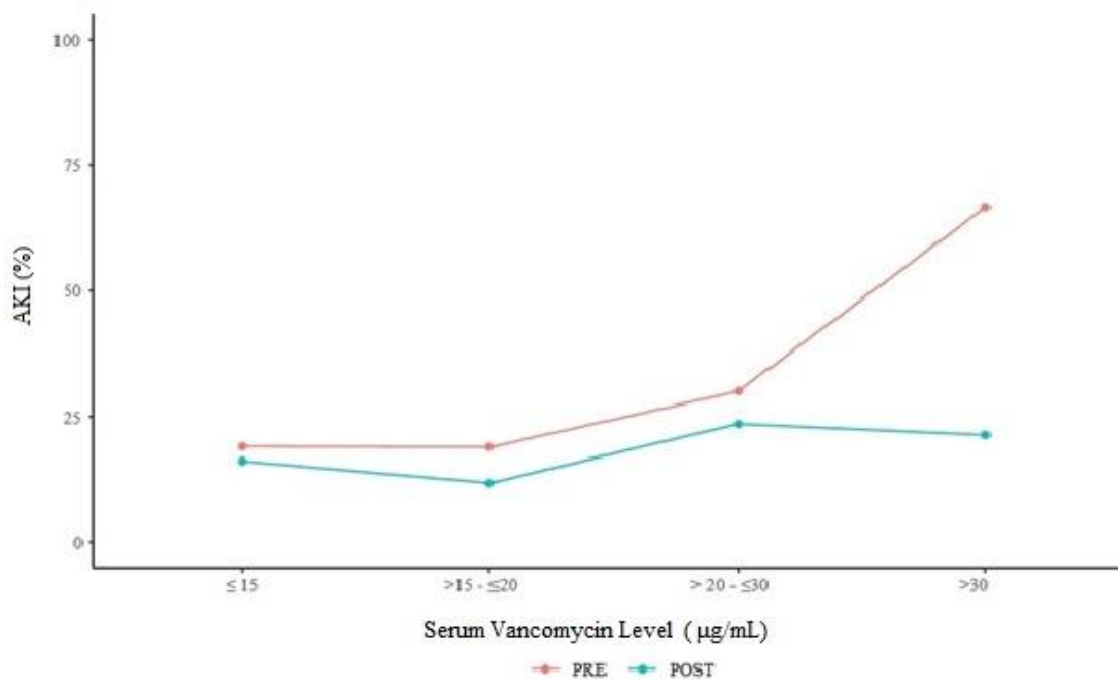


Figure 2 - AKI incidence in relation to VSL

According to **Figure 2**, it may be seen that in the pre-protocol year there were many patients with VSL higher than  $30$   $\mu\text{g/mL}$  which is related to higher risk of AKI. The differences between the proportions of patients who had AKI in the pre- and post-protocol assessments stood out with more relevance in the classification for a serum level greater than  $30$   $\mu\text{g/mL}$ . This result can be better understood through risk estimates (gross odds ratio - gOR). According to the results obtained, in the pre-protocol assessment, the risk for AKI in patients with a serum level greater than  $30$   $\mu\text{g/mL}$  was 8.5 times higher (CI 95%

= 3.412 - 21.177) when compared to patients with a serum level  $\leq 15$ . In the post-protocol assessment, this estimate was not significant (gOR = 1.408; 95%CI: 0.452 – 4.388).

The initial Multivariate Logistic Regression model comprised the variables that, in the bivariate analysis (when compared to AKI), had a minimum level of significance lower than or equal to 0.250 ( $p \leq 0.250$ ), as well as those recognized in the literature as key factors for AKI. The previous creatinine variables and the CCI score did not compose the model, even though they were significant, as it was our objective to study the variables that were controlled by the protocol in study. We were aware that the patients' previous characteristics, before they started vancomycin therapy are relevant for risk of AKI.

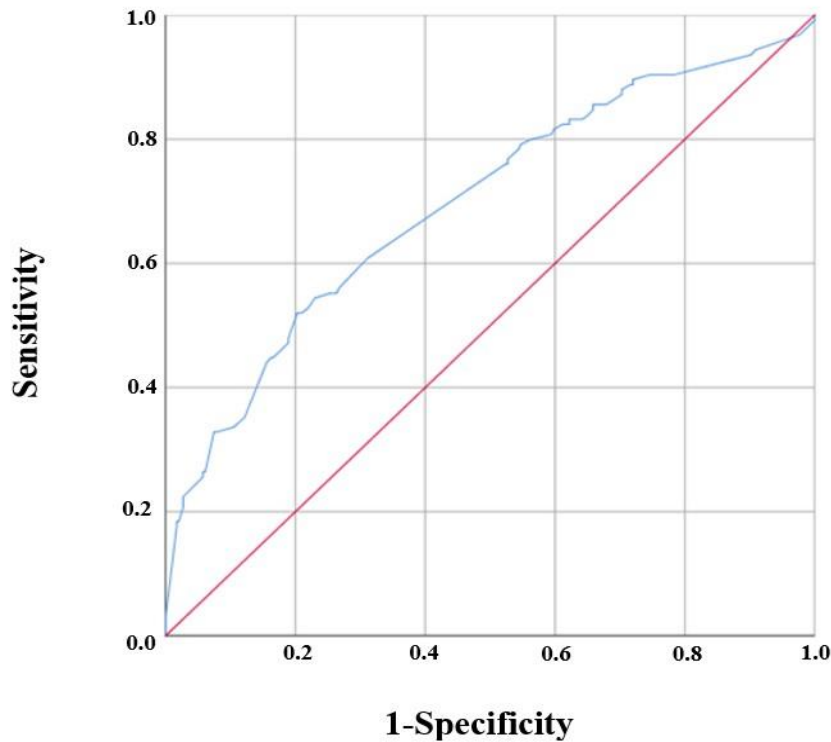
According to **Table 4**, the ideal model was established in 5 steps, that is, of the total number of variables initially entered into the model, four were excluded because they did not contribute in a representative way to the other variables (use of vasopressor, age, ethnicity, gender). Regarding the model considered representative, the greatest effect was identified in the year of patients enrollment, where patients belonging to the pre-protocol year were 2.997 [95%CI: 1.842 - 4.878] times more likely to have AKI, when compared to cases in the post-protocol year. The second factor with the greatest impact to account for the occurrence of AKI was hospitalization in the ICU, where patients who have been treated in this unit were 2.200 [CI95%: 1.334 – 3.626] times more likely to have AKI, when compared to patients who were not in the ICU. The vancomycin serum level remained representative in the model, indicating that high VSL implied a greater chance of having AKI [OR: 1.032; 95%CI: 1.011 – 1.098], when compared to those with lower levels. Also, the days of prescribed therapy with vancomycin stood out as representative, where patients with longer therapy were more likely to develop AKI [OR: 1.042; 95%CI: 1.009 - 1.086].

Table 4 - Binary logistic regression models to analyze the incidence of AKI

Independent variables	Model for analyzing the incidence of AKI			
	<i>p</i>	Odds Ratio	IC95% Odds Ratio	
			Lower	Higher
<i>Early model</i>				
Year (pre-protocol)	<0.001	3.012	1.689	5.371
Days of therapy	0.115	1.030	0.993	1.068
Age	0.271	0.992	0.977	1.006
Vancomycin serum level	<0.001	1.033	1.014	1.051
Hospitalization in the ICU (yes)	0.051	2.039	0.996	4.173
Vasopressor use (yes)	0.770	1.122	0.517	2.438
Gender (female)	0.802	0.911	0.438	1.893
Outcome (death)	0.009	2.023	1.188	3.443
Ethnicity (white race)	0.645	0.876	0.499	1.538
Constant	<0.001	0.077		
<i>Final model</i>				
Year (pre-protocol)	<0.001	2.997	1.842	4.878
Days of therapy	0.035	1.042	1.009	1.086
Vancomycin serum level	0.011	1.032	1.011	1.098
Hospitalization in the ICU (yes)	0.002	2.200	1.334	3.626
Outcome (death)	0.007	1.998	1.211	3.296
Constant	<0.001	0.042		

Initial model - Regression model parameters: Nagelkerke's  $R^2 = 0.294$ ; Cox & Nel = 0.198; 2LL = 444.008; Hosmer-Lemeshow test - Chi square (8) = 10.451;  $p = 0.235$ ; Confusion matrix: Total 74.6%  
 Final model - Regression model parameters: Nagelkerke's  $R^2 = 0.307$ ; Cox & Nel = 0.217; 2LL = 445.805; Hosmer-Lemeshow test - Chi square (8) = 13.2859;  $p = 0.102$ ; Confusion matrix: Total 77.28%.

The classification performance of this logistic regression was investigated through the ROC curve, that shows how well the model created distinguished between individuals who had AKI and who did not have AKI. **See Fig 3.**



**Figure 3.** ROC Curve of the Regression Model

The estimation of the prediction of the probability of high vancomycin serum levels, more days of therapy, hospitalization in the ICU is associated with AKI is 0.738 ( $p < 0.001$ ).

Sensitivity is understood as the AKI classification and, in the actual sample, the patient actually had AKI; and Specificity is understood as the No AKI classification and, in the real sample, the patient did not have AKI. Specificity is understood in the model as absence of AKI and, in the actual sample, in fact the patient did not have AKI.

## **DISCUSSION**

The objectives of the study were to compare the incidence of AKI in hospitalized patients receiving vancomycin before and after the implementation of an institutional protocol for vancomycin administration and to analyze the contributing factors related to nephrotoxicity risks.

In the pre-protocol year, the prescription of vancomycin would occur with/without dose adequacy and previous creatinine levels were not used to determine dose or interval. The protocol established that vancomycin would be prescribed to patients, in a dose of 12 a 20 mg/kg not exceeding 2 grams per day, with 12 hours of interval. It was also determined that the collection of blood sample for the determination of VSL would be less than 60 minutes before the third or fourth dose and according to the result, dose and frequency should be adjusted according to the protocol recommendation.

And this study shows that number of days of therapy were reduced, which may have contributed to a lower incidence of AKI, less hospitalization days, less ICU admissions, and lower mortality rates. These outcomes were improved in spite of having older patients with higher creatinine levels before starting vancomycin treatment.

Corroborating the data found in this study, in the pre-protocol year, patients who had AKI had significantly higher mean vancomycin serum levels than those who did not have AKI, while in the post-protocol year the difference between the means of the vancomycin serum level was inexpressive. In approaching the vancomycin serum level through its classification ( $\leq 20$  and  $> 20$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), it was found that in the pre-protocol year, patients who had AKI were significantly associated ( $p < 0.001$ ) to the  $> 20$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  range, 81.5% ( $n=66$ ). Regarding the cases of patients that did not have AKI, the association occurred with  $\leq 20$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  levels, 42.9% ( $n=64$ ). In the post-protocol year, there was no significant result.

Vancomycin serum level monitoring and appropriate dose adjustment are of extreme importance as they aim to limit toxicity. Education and training measures such as the implementation of a vancomycin control protocol are directly related to interventions that provide guidance, education, or dissemination of resources that seek to improve vancomycin dosage and limit toxicity. A systematic review<sup>16</sup> showed that by providing guidance on the proper use of vancomycin and by properly prescribing and monitoring it, the chances of adverse events can be reduced, with an antibiotic that has been used for more than half a century and is still effective.

Dosage individualization and frequent reassessments are necessary to optimize drug efficacy, minimize toxicity, and mitigate the emergence of resistance. Regardless, the rationale for continuing vancomycin therapy should be reassessed frequently by the multidisciplinary team, and vancomycin administration discontinued if it is no longer indicated. The optimal approach to monitoring the serum concentration of vancomycin for

the management of invasive MRSA infections is the object of ongoing studies and active debate<sup>17,18</sup>.

It is recommended, for vancomycin in the treatment of serious infections caused by MRSA, a pharmacokinetics and pharmacodynamics target that results in, after 24 hours, a serum concentration AUC and a Minimum Inhibitory Concentration (MIC) greater than 400 3. Also, according to the same authors, due to the inherent difficulties in obtaining the AUC/MIC, the Infectious Diseases Society of America (ISDA), the American Society of Health-System Pharmacists, and the Infectious Diseases Society of Pharmacists suggested monitoring vancomycin trough plasma levels to guide antibacterial therapy, both for its practicality and for its good correlation with AUC/MIC. The recommendation is to maintain vancomycin trough plasma levels between 15 and 20µg/mL, avoiding levels ≤ 10µg/mL.

The same societies mentioned above, as well as others, recommends that the plasma level should be measured within 30 minutes before the infusion of the fourth or fifth dose of the antibiotic, after the initial dose or adjustment<sup>19</sup>. The authors of a systematic review and meta-analysis concluded that adherence to these recommended therapeutic levels was associated with better clinical outcomes and less nephrotoxicity<sup>20</sup>. This corroborates with our study and with the institutional protocol implemented as mentioned above.

Longer administrations of vancomycin also showed a substantial increase in nephrotoxicity<sup>21</sup> in a study<sup>15</sup> carried out with critically ill adult patients, on average, nephrotoxicity occurred between 4 and 17 days after initiation of vancomycin therapy, which corroborates our study where there was a reduction in days of therapy with vancomycin after the implementation of the institutional protocol and consequently the reduction of nephrotoxicity.

A cohort study with more than 12,700 patients from Hong Kong developed by Qin et al.<sup>22</sup> pointed out that patients with previous baseline creatinine above normal and with concomitant use of nephrotoxic drugs, finding of our study too, especially diuretics, piperacillin-tazobactam, meropenem, need special attention in monitoring vancomycin serum level during therapy, reinforcing the finding of our study, which also pointed to almost 100% of patients using nephrotoxic drugs concomitantly with the prescribed vancomycin therapy.

Nephrotoxicity remains the most severe adverse effect associated with

vancomycin, as reported by many studies, and is associated with increased mortality, hospital stay and increased medical expenses<sup>23</sup>. Risk factors for nephrotoxicity include the dose and duration of vancomycin treatment, serum concentration through serum level, patient characteristics, and continuous administration of nephrotoxic drugs<sup>15,23</sup>.

The variables of the patients that were selected to compose the ideal logistic regression model were established in 5 steps, that is, of the total of variables initially inserted into the model, four were excluded because they did not contribute to the other variables in a representative way (vasopressor use, age, ethnicity, and gender). Regarding the model estimated as representative, the greatest effect was identified in the year of investigation, where patients belonging to the pre-protocol year were 2.997 times more likely to have AKI, when compared to cases in the post-protocol year. The second factor with the greatest impact to account for the occurrence of AKI was hospitalization in the ICU, where patients who were treated this unit were 2.200 times more likely to have AKI, when compared to patients who were not hospitalized in the ICU. Vancomycin serum levels remained representative in the model, indicating that high levels implied a greater chance of having AKI, when compared to those with lower levels. Still, the days of prescribed therapy stood out as representative, where patients with longer therapy were more likely to develop AKI.

This study has some limitations, such as studying nephrotoxicity in clinical patients hospitalized in wards and critically ill patients hospitalized in the ICU, since there are many exclusion variables, such as the presence of AKI of other etiologies or at the time of hospitalization in the ICU or the introduction of vancomycin.

## **CONCLUSION**

The conclusion of this study may show the impact of an educational, low-cost institutional intervention that aimed to change the culture in relation to the mitigation of adverse drug-related events. Through an institutional protocol for safe vancomycin administration, aiming at prescribing the appropriate dose, at the correct time, monitoring vancomycin serum levels at the correct time, with the appropriate routine of communication of critical results regarding vancomycin serum levels, it is possible to identify early detection of toxic levels, enabling appropriate therapeutic interventions, such as dose adjustment or administration interval, in order to prevent AKI, implying a possible reduction in mortality.

The management of vancomycin remains difficult, due to several factors

associated with the adequacy of the dose, related to both the patient and the pharmacokinetics of the drug, especially in critically ill patients, where factors related to the severity of the case interfere with vancomycin kidney function, biodistribution, and elimination. The incidence of AKI was high before the implementation of the institutional protocol, in addition to vancomycin serum levels, as shown in the results. There was a significant and statistically proven reduction after the implementation of the protocol, which is considered an effective measure regarding the safety of drug therapy.

The institutional protocol implemented represented a significant and low-cost impact in terms of ensuring adequate therapeutic dosage, reduction of adverse events (such as nephrotoxicity), and positive patient outcomes.

Further studies are recommended, comparing the profile of patients who received vancomycin therapy and the association with their individual comorbidities.

## REFERENCES

1. ZAMONER W, PRADO IRS, BALBI AL, PONCE D. Vancomycin dosing, monitoring and toxicity: Critical review of the clinical practice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019; 46:292–301. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13066>. Access: 30 jan. 2022.
2. ZAMONER W, GONÇALVES PIERRI I, ZANCHETTA CARDOSO EID K, MARIA BELLAVER DE ALMEIDA L, DOS SANTOS A, LUÍS BALBI A, PONCE D. Serum Concentration of Vancomycin Is a Diagnostic Predictor of Nephrotoxic Acute Kidney Injury in Septic Patients in Clinical and Surgical Wards. *Infect Drug Resist*. 2020 Feb 10; 13:403-411. doi: 10.2147/IDR.S219989. PMID: 32104012; PMCID: PMC7020928. Accessed on: 30 jan. 2022.
3. RYBAK, M. *et al*. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Detroit, v. 66, n. 1, p. 82-98, Jan. 2009. Available: <https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/66/1/82/5130248>. Access: 02 fev. 2022.
4. RYBAK, M. J. *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. *Clinical infectious diseases*, Chicago, v. 49, n. 3, p. 325-327, Aug. 2009. Available: <https://academic.oup.com/cid/article/49/3/325/496155?login=true>. Access: 03 jan. 2022.
5. RYBAK, M. J. *et al*. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 71, n. 6, p. 1361-1364, July 2020. Available: <https://academic.oup.com/cid/article/71/6/1361/5870833?login=true>. Access: 29 dec. 2021.
6. GYAMLANI, G. *et al*. Vancomycin-associated acute kidney injury in a large veteran population. *American journal of nephrology*, Basel, v. 49, n. 2, p. 133-142, Feb. 2019. Available: <https://www.karger.com/Article/Pdf/496484>. Access: 02 fev. 2022.

7. BORGES, R. B. *et al.* Power and Sample Size for Health Researchers: uma ferramenta para cálculo de tamanho amostral e poder do teste voltado a pesquisadores da área da saúde. *Clinical & Biomedical Research*, [S.l.], v. 40, n. 4, apr. 2021. ISSN 2357-9730. Available: <<https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/109542>>. Access: 11 dec. 2021.
  8. HELENA DIAS PEREIRA DOS SANTOS ULBRICH, A.; BOTH PINTO, C.; MEDEIROS TURRA, K.; GASPAROTTO BAIOTTO, G.; DIAS PEREIRA DOS SANTOS, H.; REGINA AMES, C.; PANDOLFO, J.; DE BORBA OLIVEIRA FREIRE, M.; RICARDO MOTTIN ROSA, P. Nephrotoxicity assessment and calculation of the daily dose of vancomycin in a Brazilian hospital. *Cadernos de Ensino e Pesquisa em Saúde*, v. 2, n. 1, p. 186-202, 30 jun. 2022.
  9. DE ALMEIDA CDC, SIMÕES E SILVA AC, DE QUEIROZ OLIVEIRA JA, BATISTA ISF, PEREIRA FH, GONÇALVES JE, *et al.* (2019) Vancomycin-associated nephrotoxicity in non-critically ill patients admitted in a Brazilian public hospital: A prospective cohort study. *PLoS ONE* 14(9): e0222095. Available: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222095>. Access: 15 apr. 2022.
  10. CHARLSON, M. E. *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*, Elmsford, v. 40, n. 5, p. 373-383, Sep. 1987. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021968187901718>. Access: 28 nov. 2021.
  11. KHWAJA, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*, Sheffield, v. 120, n. 4, p. c179-c184, Oct. 2012. Available: <https://www.karger.com/Article/Pdf/339789>. Access: 30 jan. 2022.
  12. HAIR, JOSEPH F., WILLIAM C. BLACK, BARRY J. BABIN, E RONALD L. TATHAM. 2009. *Multivariate Data Analysis*. 6th ed. Sao Paulo: Bookman.
  13. HOSMER, D. W., & LEMESHOW, S. (2000). *Applied Logistic Regression*. Wiley
  14. ZWEIG, M. H., CAMPBELL, G. "Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine." *Clin Chem*, v. 39, n. 4, pp. 561 –577, Apr 1993.
- 2.7.4

15. VAN HAL SJ, PATERSON DL, LODISE TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Feb;57(2):734-44. doi: 10.1128/AAC.01568-12. Epub 2012 Nov 19. PMID: 23165462; PMCID: PMC3553731. Access: 15 mar. 2022.
16. PHILLIPS CJ, WISDOM AJ, MCKINNON RA, WOODMAN RJ, GORDON DL. Interventions Targeting the Prescribing and Monitoring of Vancomycin for Hospitalized Patients: A Systematic Review Protocol. *Infect Dis Ther.* 2017 Dec;6(4):557-563. doi: 10.1007/s40121-017-0177-7. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29080067; PMCID: PMC5700897. Access : 15 mar. 2022.
17. LODISE, T. P.; DRUSANO, G. P O I N T Clinical Infectious Diseases Vancomycin Area Under the Curve-Guided Dosing and Monitoring for Adult and Pediatric Patients With Suspected or Documented Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: Putting the Safety of Our Patients First. *Clin Infect Dis* 2021.
18. JORGENSEN, S. C. J. et al. Should Therapeutic Drug Monitoring Based on the Vancomycin Area Under the Concentration-Time Curve Be Standard for Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections? – NO. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(9), 1502–1506, may. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33740050/>. Access: 9 jul.2022.
19. LIU, C. *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. *Clinical Infectious Diseases*, v. 52, n. 3, fev. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208910/>. Access: 18 jun.2022.
20. YE ZJ, TANG HL, ZHAI SD. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. *Plos One.* 2014; 9 (6): 1-8. PubMed; PMID 24932495.
21. REZENDE RQ, DIAS CAG, RICACHINEVSKY CP, DE LUCENA CAPELARI JP. Impact of the Implementation of a Vancomycin Protocol on Trough Serum Vancomycin Concentrations

in a Pediatric Intensive Care Unit. *Paediatr Drugs*. 2021 May;23(3):299-305. doi: 10.1007/s40272-021-00445-3. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33830468. Access: 15 marc. 2022.

22. QIN, X., TSOI, MF., ZHAO, X. *et al.* Vancomycin-associated acute kidney injury in Hong Kong in 2012–2016. *BMC Nephrol* 21, 41 (2020). Available: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-1704-4>. Access: 03 apr. 2022.

23. JEFFRES MN. The whole price of vancomycin: toxicities, troughs, and time. *Drugs*. 2017; 77:1143–1154. doi:10.1007/s40265-017-0764-7. Access: 12 apr. 2022.

## 3.2 ARTIGO II – AVALIAÇÃO DA NEFROTOXICIDADE E CÁLCULO DE DOSE DIÁRIA DE VANCOMICINA EM UM HOSPITAL BRASILEIRO.



Cadernos de Ensino e Pesquisa em Saúde  
ISSN: 2764-2550  
<https://revista.ghc.com.br/>

### Avaliação da nefrotoxicidade e cálculo da dose diária de vancomicina em um hospital brasileiro

Assessment of the nephrotoxicity and calculation of the daily dose of vancomycin in a Brazilian hospital

Evaluación de la nefrotoxicidad y cálculo de la dosis diaria de vancomicina en un hospital brasileño

<sup>1</sup> Doutora em química pela UFRGS. Farmacêutica clínica do Hospital Nossa Senhora da Conceição/RS e diretora do Instituto de Inteligência Artificial na Saúde. Contribuição de autoria: concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, análise estatística, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6910-8210>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1034512411568788>

E-mail: [anaulbrich@ghc.com.br](mailto:anaulbrich@ghc.com.br)

<sup>2</sup> Mestre em cardiologia e ciências cardiovasculares pela UFRGS. Residente de terapia intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS.

Contribuição de autoria: concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, análise estatística, redação do manuscrito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6507-4292>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2091060940596786>

E-mail: [clarissabpinto@gmail.com](mailto:clarissabpinto@gmail.com)

<sup>3</sup> Doutorando em ciências farmacêuticas pela USP.

Contribuição de autoria: análise e interpretação dos dados, análise estatística, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2087-9724>

E-mail: [kely.turra@gmail.com](mailto:kely.turra@gmail.com)

<sup>4</sup> Mestre em Ciências da Saúde pela PUCRS. Docente da Universidade do Vale do Taquari – Univates/RS.

Contribuição de autoria: concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4204-0521>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4152704612491644>

E-mail: [graziagasparotto@gmail.com](mailto:graziagasparotto@gmail.com)

Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich <sup>1</sup>

Clarissa Both Pinto <sup>2</sup>

Kely Medeiros Turra <sup>3</sup>

Graziella Gasparotto Baiocco <sup>4</sup>

Henrique Dias Pereira dos Santos <sup>5</sup>

Cláudia Regina Ames <sup>6</sup>

Jaqueline Pandolfo <sup>7</sup>

Marina de Borba Oliveira Freire <sup>8</sup>

Paulo Ricardo Mottin Rosa <sup>9</sup>

#### RESUMO

Este estudo avaliou a incidência de lesão renal aguda em pacientes em uso de vancomicina e determinou a acurácia de uma fórmula simples para detectar a dose diária com maior risco de causar a lesão renal aguda. Um estudo de coorte retrospectivo em um hospital público brasileiro que analisou 930 cursos de terapia com vancomicina em 2016. As fórmulas foram desenvolvidas usando a relação entre a dose diária de vancomicina e o produto da depuração de creatinina endógena calculada do paciente e peso: F-MDRD, F-CKD-EPI e F-CG. A precisão das fórmulas e os níveis séricos no vale de vancomicina foram avaliadas e comparadas para prever os resultados de lesão renal aguda com e sem necessidade de hemodiálise. A incidência de lesão renal aguda foi de 39,1% e com necessidade de diálise foi de 7,0%. A mortalidade dos pacientes que desenvolveram lesão renal aguda foi de 49,7%, enquanto dos pacientes que não desenvolveram lesão renal aguda foi de 26,7%. Comparando as curvas ROC [95% CI], as fórmulas F-CKD-EPI e F-MDRD, e o valor máximo de nível sérico no vale de vancomicina teve precisões equivalentes (0,79 [0,76-0,81]; 0,79 [0,76-0,81]; 0,76 [0,73-0,79]), enquanto o F-CG teve o pior desempenho de todos (0,72 [0,69-0,75]). Neste estudo, o nível sérico no vale de vancomicina foi um fator independente para o desenvolvimento de nefrotoxicidade. Desenvolveu-se uma equação simples que pode ser utilizada como ferramenta clínica alertando para necessidade de ajuste da dose de vancomicina, o que pode prevenir a nefrotoxicidade relacionada ao erro de prescrição.

**Palavras-chave:** vancomicina; injúria renal aguda; saúde pública; segurança do paciente.

#### ABSTRACT

This study assessed the incidence of acute kidney injuries in patients using vancomycin and determined the accuracy of a simple formula to detect the daily dose with the highest risk of causing acute kidney injury. This was a retrospective cohort study at a Brazilian public hospital that analyzed 930 courses of therapy with vancomycin in 2016. The formulas were developed using the ratio between the daily dose of vancomycin and the product of the endogenous creatinine clearance calculated for the patient and weight: F-MDRD, F-CKD-EPI, and F-CG. The precision of the formulas and the serum levels at the vancomycin valley were assessed and compared to predict the acute kidney injury results with and without the need for hemodialysis. The incidence of acute kidney injury was 39.1%, and that with the need for dialysis was 7.0%. The mortality of the patients who developed acute kidney injuries was 49.7%, while that for those who did not develop acute kidney injury was 26.7%. Comparing the ROC curves [95% CI], the F-CKD-EPI and F-MDRD formulas and the maximum serum level at the vancomycin valley had equivalent precisions (0.79 [0.76–0.81]; 0.79 [0.76–0.81]; 0.76 [0.74–0.79]), while the F-CG had the worst performance of all (0.72 [0.69–0.75]). In



this study, the serum level at the vancomycin valley was an independent factor in the development of nephrotoxicity. A simple equation that may be used as a clinical tool alerting to the need to adjust the vancomycin dose was developed that may prevent nephrotoxicity related to prescription errors.

**Keywords:** vancomycin; acute kidney injury; public health; patient safety.

## RESUMEN

Este estudio evaluó la incidencia de lesión renal aguda en pacientes en uso de vancomicina y determinó la exactitud de una fórmula simple para detectar la dosis diaria con mayor riesgo de causar lesión renal aguda. Un estudio de cohorte retrospectivo en un hospital público brasileño que analizó 930 cursos de terapia con vancomicina en 2016. Las fórmulas fueron desarrolladas usando la relación entre la dosis diaria de vancomicina y el producto de la depuración de creatinina endógena calculada del paciente y peso: F-MDRD, F-CKD-EPI y F-CG. La precisión de las fórmulas y los niveles séricos en el valle de vancomicina fueron evaluados y comparados para prever los resultados de lesión renal aguda con y sin necesidad de hemodiálisis. La incidencia de lesión renal aguda fue del 39,1% y con necesidad de diálisis fue del 7,0%. La mortalidad de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda fue del 49,7%, mientras que los pacientes que no desarrollaron lesión renal aguda del 26,7%. Comparando las curvas ROC [95% CI], las fórmulas F-CKD-EPI y F-MDRD, y el valor máximo de nivel sérico en el valle de vancomicina tuvo precisiones equivalentes (0,79 [0,76-0,81]; 0,79 [0,76-0,81]; 0,76 [0,73-0,79]), mientras que el F-CG tuvo el peor desempeño de todos (0,72 [0,69-0,75]). En este estudio, el nivel sérico en el valle de vancomicina fue un factor independiente para el desarrollo de nefrotoxicidad. Se desarrolló una ecuación simple que puede ser utilizada como herramienta clínica alertando sobre la necesidad de ajuste de la dosis de vancomicina, lo que puede prevenir la nefrotoxicidad relacionada al error de prescripción.

**Palabras-clave:** vancomicina; injuria renal aguda; salud pública; seguridad del paciente.

## INTRODUÇÃO

A vancomicina é um antibiótico de primeira linha no tratamento de infecções nosocomiais causadas por bactérias gram-positivas resistentes a beta-lactâmicos, sendo o mais relevante o *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (ALVAREZ *et al.*, 2016). Por esse motivo, a vancomicina costuma fazer parte dos esquemas empíricos iniciais para o tratamento da sepse hospitalar sem foco evidente e da pneumonia hospitalar (TRUONG; LEVKOVICH; PADIGLIONE, 2012; LEONE *et al.*, 2018). Para que os níveis séricos mínimos de vancomicina sejam alcançados com mais segurança e rapidez, estudos sugerem o uso de dose de ataque em pacientes críticos (TRUONG; LEVKOVICH; PADIGLIONE, 2012) e o uso de nomogramas baseados no peso e na função renal para definir tal dose (LEONE *et al.*, 2018). De acordo com a revisão das diretrizes de consenso para monitoramento terapêutico da vancomicina em pacientes adultos publicada em 2020, a maneira mais precisa e ideal de gerenciar a dosagem deve ser por meio da área sob a curva (AUC). Apesar dessa nova recomendação, muitos hospitais ainda não alte-

<sup>5</sup> Doutor em Informática pela PUCRS. Técnico administrativo da UFRGS e presidente do Instituto de Inteligências Artificial na Saúde. Contribuição de autoria: obtenção de dados, limpeza, tratamento, compilação, análise e interpretação dos dados e análise estatística. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-3536>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3339071169068613>  
E-mail: [henrique@noharm.ai](mailto:henrique@noharm.ai)

<sup>6</sup> Residência em Clínica Médica pelo Hospital Nossa Senhora da Conceição. Médica do Hospital Nossa Senhora da Conceição/RS. Contribuição de autoria: concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito, revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4196-9825>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7311425563381809>  
E-mail: [claudia.r.ames@gmail.com](mailto:claudia.r.ames@gmail.com)

<sup>7</sup> Residência em Clínica Médica pelo Hospital Nossa Senhora da Conceição/RS. Médica do Hospital Vida e Saúde em Santa Rosa/RS. Contribuição de autoria: concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito, revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0966-3914>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1521943520236977>  
E-mail: [jaquelinempanolfo@gmail.com](mailto:jaquelinempanolfo@gmail.com)

<sup>8</sup> Mestre em Epidemiologia pela UFPel. Professora da UCPel e médica concursada do Hospital Escola UFPel/Ebserh. Contribuição de autoria: concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito, revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4337>  
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9077544290993062>  
E-mail: [deborbamarina@gmail.com](mailto:deborbamarina@gmail.com)

<sup>9</sup> Mestre em Epidemiologia pela UFRGS. Médico preceptor da Residência em Clínica Médica do Hospital Nossa Senhora da Conceição/RS e supervisor de PRM em Clínica Médica do Hospital Moinhos de Vento/RS. Contribuição de autoria: concepção e desenho da pesquisa, análise e interpretação dos dados, análise estatística, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7373-0627>  
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0330273931585924>  
E-mail: [paulo.mottin.rosa@gmail.com](mailto:paulo.mottin.rosa@gmail.com)



raram seus processos, mantendo o monitoramento por meio do nível sérico no vale de vancomicina (ELYASI; KHALILI, 2016; RYBAK *et al.*, 2020).

O nível sérico no vale de Vancomicina acima de 20 µg / mL tem sido associado a um aumento na incidência de nefrotoxicidade, sendo maior o risco quanto maior o nível sérico no vale do medicamento (RYBAK *et al.*, 2020; GYAMLANI *et al.*, 2019). Pacientes com piora aguda da função renal apresentam maior risco de mortalidade hospitalar, necessitam de hemodiálise com maior frequência e maior tempo de internação e custos (ZAMONER *et al.*, 2020; KHWAJA, 2012). Assim, justifica-se o uso racional desse medicamento e o monitoramento adequado da função renal desses pacientes.

A vancomicina é um antibiótico direcionado para o Programa de Gerenciamento dos Antimicrobianos (PGA) devido ao seu uso generalizado, juntamente com a capacidade de monitorar e ajustar as doses com base na farmacocinética (ZAMONER *et al.*, 2020; KHWAJA, 2012; JEFFRES, 2017; ZONOZI *et al.*, 2019). Os PGAs representam um aspecto essencial de uma iniciativa de segurança do paciente para reduzir a nefrotoxicidade associada à vancomicina. Fodero *et al.* (2016) relataram que 31% da intervenção da equipe PGA foi para ajuste de dose. Evento adverso a medicamento é qualquer dano que ocorra durante o tratamento medicamentoso, seja pelo seu uso adequado ou não. A proporção de pacientes com eventos adversos aos medicamentos durante a internação varia de 1,7 a 15,6%, e uma proporção considerável desses eventos poderia ser evitada (COUNCIL OF EUROPE, 2005).

O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência de LRA em pacientes em uso de vancomicina. Além disso, foi determinada a precisão de uma ferramenta clínica que avalia a função renal e o peso do paciente para calcular a dose diária de vancomicina. A capacidade de prever o desenvolvimento de LRA e LRA que exigiria hemodiálise (LRA-HD) das fórmulas geradas foi comparada ao monitoramento do nível sérico no vale.

## MÉTODOS

Um estudo de coorte com coleta retrospectiva de dados foi realizado em um hospital terciário, clínico e cirúrgico do sul do Brasil. O presente estudo analisou 1.816 cursos de terapia com vancomicina em 2016 do Hospital Nossa Senhora da Conceição do Grupo Hospitalar Conceição de Porto Alegre-RS.

Pacientes adultos que receberam terapia com vancomicina intravenosa por pelo menos 48 horas, que apresentavam uma medição de creatinina 48 horas antes e 48 horas após o início do tratamento (ou até 48 horas após o curso) e uma medição do nível sérico no vale de vancomicina durante o tratamento foram incluídos. Pacientes com lesão renal (aguda ou crônica) antes de 48 horas de uso de vancomicina foram excluídos da análise.

Todas as variáveis foram coletadas de prontuários eletrônicos por meio de mineração de dados, que explora os dados em busca de padrões consistentes, como regras de associação, para detectar relações sistemáticas entre as variáveis, identificando assim novos subconjuntos de dados. Foi gerada



uma planilha com os dados para posterior análise da ocorrência de LRA em todos os pacientes que usaram vancomicina no período do estudo. Os dados que não puderam ser obtidos automaticamente foram coletados por quatro médicos residentes e um farmacêutico a partir de uma ficha de coleta para padronização da extração de dados.

As seguintes variáveis foram coletadas: data inicial de prescrição de vancomicina, dose máxima diária, níveis de creatinina sérica, o nível sérico no vale de vancomicina, peso, índice de comorbidade de Charlson, sexo, raça, idade, contagem de leucócitos, bastões, proteína C reativa, uso de noradrenalina, número de drogas nefrotóxicas e mortalidade. O escore de Charlson é composto por 20 variáveis e está associado à mortalidade em 10 anos. Outras variáveis de interesse foram LRA, internação na unidade de terapia intensiva (UTI), LRA-HD 48 horas após o início do curso de vancomicina até 48 horas após o fim do curso. As drogas nefrotóxicas usadas concomitante e cumulativamente durante cada curso de vancomicina foram avaliadas.

Os medicamentos nefrotóxicos (Tabela 1) foram baseados em estudos que contém informações atualizadas sobre a nefrotoxicidade dos medicamentos.

Tabela 1 Drogas nefrotóxicas

<b>Categoria farmacológica</b>	<b>Fármacos nefrotóxicos</b>
Antimicrobiano	Ampicilina, Ampicilina / Sulbactam, Amicacina, Anfotericina B, Penicilina, Cefazolina, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona Cefuroxima, Cefalexina, Cefalotina, Ciprofloxacina, Gentamicina Imipenem / Cilastatina, Levofloxacino, Meropenem, Norfloxacino Oxacilina, Piperacilina / Tazobactam, Rifampicina, Rifampicina / Isoniazida Rifampicina / Isoniazida / Pirazinamida / Etambutol, Sulfadiazina Sulfametoxazol Trimetoprim.
Anticoagulante	Varfarina
Antidepressivo	Carbonato de Lítio
Inibidor da enzima conversora da angiotensina	Captopril, Enalapril, Losartana
Betabloqueadores	Propranolol
Antiinflamatórios não-esteróides	Ácido acetilsalicílico, diclofenaco, cetoprofeno Biperideno, hioscina (butilbrometo de escopolamina), ranitidina
Anticholinergic Agent	Ácido acetilsalicílico, diclofenaco, cetoprofeno Biperideno, hioscina (butilbrometo de escopolamina), ranitidina
Antiviral	Aciclovir, Atazanavir, Ciclosporina, Tenofovir, Tenofovir / Lamivudina Tenofovir / Lamivudina / Efavirenz
Broncodilatador	Brometo de ipratrópio



Avaliação da nefrotoxicidade e cálculo da dose diária de vancomicina em um hospital brasileiro

Diurético	Acetazolamida, Furosemida, Hidroclorotiazida, Espironolactona
Inibidor da Bomba de próton	Omeprazol
Derivado de bisfosfonato	Pamidronato
Agente antigotoso	Alopurinol
Vasopressor	Dopamina, Adrenalina
Suplemento de Cálcio	Fluido de reposição de cálcio, carbonato de cálcio

Fonte: Perazella (2005), Micromedex (Greenwood Village, 2019) e banco de dados Uptodate (UpToDate, 2019), acesso em 29 dez. 2019.

#### Definição de Lesão Renal Aguda (LRA)

De acordo com a classificação das Diretrizes Globais de Melhoria da Doença Renal (KDIGO) proposta por Khwaja (2012), a LRA foi definida como (1) um aumento na creatinina  $\geq 0,3$  mg / dL em 48 horas ou (2) um aumento na creatinina para  $\geq 1,5$  vezes o valor basal dentro de 7 dias. A variável LRA foi definida pelos coletadores (médicos e farmacêuticos) com base nos dados de creatinina dosados pelo método de reação cinética tamponada de Jaffé sem desproteinização.

Por ser uma análise retrospectiva, a quantidade de análise de creatinina disponível no prontuário dependia do médico que assistiu o paciente, sendo necessária no mínimo duas coletas, uma antes do curso de vancomicina e outra após 48 horas do início do curso ou até 48 horas após o fim do curso (critérios de inclusão).

Três fórmulas foram desenvolvidas para gerar três variáveis contínuas. Cada fórmula consistia na razão entre a dose diária de vancomicina em miligramas (mg) e o produto do peso do paciente em quilogramas (kg) e a depuração de creatinina endógena estimada (eTFG) em mL/min /1,73 m<sup>2</sup> (dose de vancomicina / (kg x mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). A estimativa não foi ajustada pela superfície corporal por não termos disponível a altura da maior parte dos pacientes.

$$\text{Fórmula: dose diária} / [\text{peso} \cdot \text{eTFG}]$$

As fórmulas diferiram apenas no método de depuração de creatinina endógena estimada:

- A equação de Cockroft-Gault (CG) (BROWN, MASSELINK, LALLA, 2013), cujo uso gerou a variável F-CG;
- Equação do Grupo de Estudo de Modificação da Dieta em Doenças Renais (MDRD) (RULE *et al.*, 2004), cujo uso gerou a variável F-MDRD; e
- Equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (LEVEY *et al.*, 2009), cujo uso resultou na variável F-CKD-EPI.

Essas equações foram projetadas para prever o risco de desenvolver LRA secundária ao uso de vancomicina. Para o preparo das equações, foram utilizadas as variáveis presentes nos nomogramas das doses recomendadas (ELYASI; KHALILI, 2016): peso, *clearance* de creatinina endógena e dose de vancomicina, dados disponíveis desde a primeira prescrição do medicamento.

A análise descritiva foi realizada por meio da frequência absoluta e relativa para as variáveis



categóricas e da média e desvio padrão para as variáveis contínuas com distribuição normal. Mediana e intervalos interquartílicos foram usados para variáveis contínuas sem distribuição normal. A normalidade das variáveis foi avaliada por meio do teste de Shapiro e Wilk. As prevalências foram comparadas entre os grupos com o teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. As médias foram comparadas pelo teste t de Student, e o teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar as medianas.

A regressão de Poisson univariada com variância robusta foi usada para esses resultados para avaliar quais fatores foram preditores independentes de LRA e LRA-HD.  $P < 0,1$  ou relevância clínica da variável foi o critério de inclusão no modelo multivariado, no qual  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Nestes modelos, as variáveis de interesse, nível sérico no vale de vancomicina e as fórmulas criadas, foram analisadas em conjunto com outros fatores de risco (fatores de confusão) para o seu efeito no resultado. A incidência de LRA foi avaliada nos diferentes estratos do valor máximo de nível sérico no vale de vancomicina.

Para avaliar qual das fórmulas (F-MDRD, F-CKD-EPI ou F-CG) teve o melhor desempenho, elas foram incluídas nos modelos de regressão separadamente, e suas precisões para prever o desenvolvimento de LRA e LRA-HD foram comparados entre si e com o valor máximos de nível sérico no vale de vancomicina no período. Para tanto, curvas ROC (*receiver operating characteristic*) foram utilizadas para avaliar os resultados. O método de Youden foi usado para definir os pontos de corte após os quais havia um risco aumentado dos desfechos. A precisão das curvas ROC foi comparada usando o teste DeLong. As análises estatísticas foram realizadas nos softwares SPSS versão 21 e MedCalc versão 18.1131.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Nossa Senhora da Conceição com registro na Plataforma Brasil número CAAE:1571717.7.1001.5530. Os dados dos pacientes foram mantidos em sigilo e somente acessados por membros da equipe de pesquisa.

## RESULTADOS

Um total de 930 cursos de vancomicina foram analisados. As medianas da idade e do escore de comorbidade de Charlson foram 62,0 anos (48,5-73,0) e 4 (3-6), respectivamente. A Tabela 2 mostra as características dos pacientes incluídos, das terapias de vancomicina e sobre os desfechos.

Tabela 2. Características dos pacientes incluídos, prescrições de vancomicina e desfechos

DADOS DEMOGRÁFICOS	(n=930)
Idade (anos)	62,0 (48,5-73,0)
Peso (kg)	65,0 (56,0-75,0)
Sexo feminino	402 (43,2%)
Raça branca	787 (84,6%)
VARIÁVEIS CLÍNICAS	
Índice de Charlson	4 (3-6)



Admissão na UTI	313 (33,7%)
Tempo de permanência (dias)	33 (19-57)
Número de drogas nefrotóxicas	35 (21-54)
Uso de noradrenalina	247 (26,6%)
TERAPIA DE VANCOMICINA	
Dias de tratamento	8 (6-12)
Nível sérico máximo no vale ( $\mu\text{g/mL}$ )	24,5 (16,7-34,1)
Dose diária máxima/ kg	33,3 (28,6-42,8)
F-MDRD	0,420 (0,31-0,61)
F-CKD-EPI	0,387 (0,26-0,57)
F-CG	0,435 (0,29-0,68)
VARIÁVEIS LABORATORIAIS	
PCR máximo (mg/L)	48,8 (3,1-80,1)
Leucócitos máximo (103%/ $\mu\text{L}$ )	12,6 (8,6-18,2)
Bastões (%)	10,0 (7,0-16,0)
DESFECHOS	
Mortalidade	332 (35,7%)
Lesão Renal Aguda	364 (39,1%)
Necessidade de Hemodiálise	66 (7,1%)

Fonte: os autores. \* UTI: unidade de terapia intensiva; dose diária / kg máximo: razão máxima dentro do período do estudo entre a dose diária de vancomicina em mg e o peso do paciente em kg; F-MDRD: média da fórmula que consiste na relação entre a dose de vancomicina em mg e o produto peso do paciente em kg e função renal estimada pela equação de MDRD em mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; F-CKD-EPI: média da fórmula que consiste na relação entre a dose de vancomicina em mg e o produto peso do paciente em kg e função renal estimada pela equação CKD-EPI em mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; F-CG: média da fórmula que consiste na relação entre a dose de vancomicina em mg e o produto peso do paciente em kg e função renal estimada pela equação de Cockcroft-Gault em mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; PCR: proteína C reativa.

A incidência de LRA foi de 39,1% e de LRA-HD de 7,1%. A mortalidade dos pacientes que desenvolveram LRA foi de 49,7%, enquanto dos pacientes que não desenvolveram LRA foi de 26,7%. A Tabela 3 mostra as características dos pacientes com e sem LRA e suas estimativas de risco relativo, intervalos de confiança e valores de *p*. As análises multivariadas para cada uma das três fórmulas (F-CG, F-MDRD ou F-CKD-EPI) também são apresentadas (Tabela 3). Entre esses dois grupos, nenhuma diferença foi observada na idade, sexo ou raça. O peso médio dos pacientes com LRA de 63,2 (58,0-76,0) kg foi maior do que o peso dos pacientes sem LRA foi de 60,5 (47,2-73,2) kg (*p* = 0,011). Pacientes que desenvolveram LRA tiveram mais admissões na UTI (48,4% vs. 24,2%; *p* <0,001), mais necessidade de noradrenalina (41,8% vs. 16,8%; *p* <0,001) e um maior número de drogas nefrotóxicas prescritas (39 vs. 32; *p*<0,001). A mediana do valor máximo de nível sérico de vancomicina no vale no período foi maior em pacientes com LRA: 33,0 vs. 19,8  $\mu\text{g/mL}$  (*p* <0,001). Os valores calculados pelas fórmulas F-CG, F-MDRD e F-CKD-EPI foram maiores no grupo LRA (*p*= 0,002, *p*<0,001, *p*<0,001, respectivamente). Além disso, os pacientes com LRA apresentaram níveis mais elevados de leucocitose (14,29.10<sup>3</sup>/ $\mu\text{L}$  vs. 11,36.10<sup>3</sup>/ $\mu\text{L}$ ; *p* <0,001). As variáveis com significância estatística na análise univariada para o desfecho LRA foram peso, número de drogas nefrotóxicas, admissão na UTI, necessidade de noradrenalina, valor máximo de nível sérico no vale



de vancomicina, todas as três fórmulas (F-CG, F-MDRD, F-CKD -EPI), proteína C reativa (PCR) e o contagem de leucócitos. Na análise multivariada, as variáveis que permaneceram estatisticamente significativas após o ajuste foram peso, número de drogas nefrotóxicas, necessidade de noradrenalina, todas as três fórmulas e contagem de leucócitos no sangue. As estimativas de risco relativo, intervalos de confiança e valores de  $p$  são mostrados na segunda metade da Tabela 3. Ao estratificar os pacientes por valor máximo de nível sérico de vancomicina no vale como  $<15$ ,  $15-20$ ,  $20-29$  e  $> 30$   $\mu\text{g/mL}$ , a incidência de LRA foi de 17,0%, 19,8%, 32,3% ( $p=0.006$ ) e 67,4% ( $p<0,001$ ), respectivamente (Figura 1), sendo o  $p$  calculado em relação ao intervalo de nível sérico no vale de vancomicina de 15 a 20  $\mu\text{g/mL}$  (alvo da terapia antimicrobiana).

Figura 1. Incidência de lesão renal aguda por nível sérico no vale da vancomicina



Fonte: os autores.

Avaliação da nefrotoxicidade e cálculo da dose diária de vancomicina em um hospital brasileiro

Tabela 3. As características dos pacientes com e sem LRA

	LRA (n=364)	Sem LRA (n=566)	Univariada		Multivariada MDRD		Multivariada CK- D-EPI			Multivariada CG	
			RR (95% IC)	p	RR (95% IC)	p	R (95% IC)	R (95% IC)	p	RR (95% IC)	p
<b>DADOS DEMO-GRÁFICOS</b>											
<b>I d a d e</b> (anos) Mediana (IIQ)	63,2 (51,6- 73,6)	60,5 (47,2-73,2)	1,0034 (0,999- 1,008)	0,138							
<b>Peso (kg)</b> Mediana (IIQ)	66,0 (58,0- 76,0)	64,0 (55,0-75,0)	1,003 (1,001- 1,005)	0,011	1,004 (1,002- 1,006)	<0,001	1,004 (1,002- 1,006)	<0,001	1,005 (1,003- 1,007)	<0,001	
<b>Sexo Fe- minino</b> Nº, (%)	163 (44,8%)	239 (42,2%)	1,061 (0,902- 1,249)	0,472							
<b>R a ç a</b> <b>Branca</b> Nº, (%)	311 (85,4%)	476 (84,1%)	1,076 (0,858- 1,350)	0,524							
<b>VARIÁVEIS CLÍNICAS</b>											
<b>Í n d i c e</b> <b>Charlson</b> Mediana (IIQ)	5 (3-6)	4 (3-6)	1,025 (0,994- 1,056)	0,111							
<b>DRC</b> Nº, (%)	43 (11,8%)	48 (8,5%)	1,228 (0,970- 1,556)	0,088	0,994 (0,795- 1,242)	0,956	1,008 (0,806- 1,260)	0,945	1,092 (0,883- 1,350)	0,415	
<b>A d m i s- são em</b> <b>UTI</b> Nº, (%)	176 (48,4%)	137 (24,2%)	1,842 (1,575- 2,153)	<0,001							
<b>Número</b> <b>de drogas</b> <b>nefrotó- xicas</b> Mediana (IIQ)	39 (25-61)	32 (18-48)	1,004 (1,002- 1,006)	0,001	1,004 (1,001- 1,007)	0,018	1,004 (1,001- 1,007)	0,013	1,004 (1,001- 1,006)	0,015	
<b>Uso de</b> <b>noradre- nalina</b> Nº, (%)	152 (41,8%)	95 (16,8%)	1,977 (1,702- 2,295)	<0,001	1,545 (1,314- 1,818)	<0,001	1,559 (1,325- 1,834)	<0,001	1,465 (1,241- 1,729)	<0,001	
<b>TERAPIA DE VANCOMICINA</b>											
<b>Dias de</b> <b>terapia</b> Mediana (IIQ)	8,5 (6-12)	8 (5-11)	1,009 (0,999- 1,019)	0,080	0,990 (0,974- 1,006)	0,233	0,990 (0,973- 1,006)	0,224	0,987 (0,973- 1,001)	0,987	
<b>NSV má- ximo (µg/ mL)</b> Mediana (IIQ)	33,0 (24,4- 43,1)	19,8 (14,5-27,4)	1,020 (1,012- 1,029)	<0,001							



Avaliação da nefrotoxicidade e cálculo da dose diária de vancomicina em um hospital brasileiro

<b>Dose diária máxima</b> Mediana (IIQ)	33,3 (28,2-42,4)	33,9 (28,6-43,5)	0,994 (0,988-1,000)	0,038					
<b>F-MDRD (dose / kg · e G - FR)</b> Mediana (IIQ)	0,813 (0,554-1,246)	0,427 (0,308-0,604)	1,575 (1,361-1,822)	<0,001	1,546 (1,338-1,786)	<0,001			
<b>F-CKD-EPI (dose / kg · e G - FR)</b> Mediana (IIQ)	0,872 (0,565-1,331)	0,469 (0,354-0,620)	1,472 (1,291-1,678)	<0,001			1,443 (1,265-1,646)	<0,001	
<b>F - C G</b> Mediana (IIQ)	0,869 (0,546-1,303)	0,501 (0,330-0,760)	1,213 (1,007-1,368)	0,002				1,184 (1,058-1,325)	0,003

#### VARIÁVEIS LABORATORIAIS

<b>PCR máxima (mg/L)</b> Mediana (IIQ)	60,5 (0,0-82,4)	42,6 (4,3-77,7)	1,002 (1,000-1,004)	<0,001	1,008 (1,003-1,012)	0,002	1,002 (1,000-1,004)	0,090	1,002 (0,999-1,004)	0,148
<b>Leucócitos máximo (10<sup>9</sup>/μL)</b> Mediana (IIQ)	14,29 (9,99-21,54)	11,36 (8,08-16,50)	1,014 (1,009-1,018)	<0,001	1,002 (1,000-1,004)	0,087	1,008 (1,003-1,012)	0,001	1,008 (1,003-1,012)	<0,001
<b>Bastões (%)</b> Mediana (IIQ)	11,0 (7,0-16,0)	10,0 (7,0-15,5)	1,005 (0,993-1,017)	0,386						

Fonte: os autores. \*UTI: Unidade de Terapia Intensiva, DRC: Doença Renal Crônica; F-MDRD: dose diária máxima (mg) / peso do paciente (kg) x taxa de filtração glomerular estimada pela equação MDRD em mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; F-CKD-EPI: dose diária máxima (mg) / peso do paciente (kg) x taxa de filtração glomerular estimada pela equação CKD-EPI em mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; F-CG: dose diária máxima (mg) / peso do paciente (kg) x taxa de filtração glomerular estimada pela equação Cockcroft-Gault em mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; PCR: Proteína C Reativa. IIQ: intervalo interquartil. N°. (%): número e percentual. RR (95% IC): risco relativo (95% intervalo de confiança).

A Figura 2 (A) mostra as curvas ROC do valor máximo de nível sérico de vancomicina no vale e das fórmulas F-MDRD, F-CG e F-CKD-EPI para LRA e LRA-HD (Hemodiálise). Para o resultado LRA, o valor máximo de nível sérico de vancomicina no vale durante o curso do antibiótico exibiu uma ASC de 0,76 (intervalo de confiança de 95% [IC] 0,73-0,79), as fórmulas F-MDRD

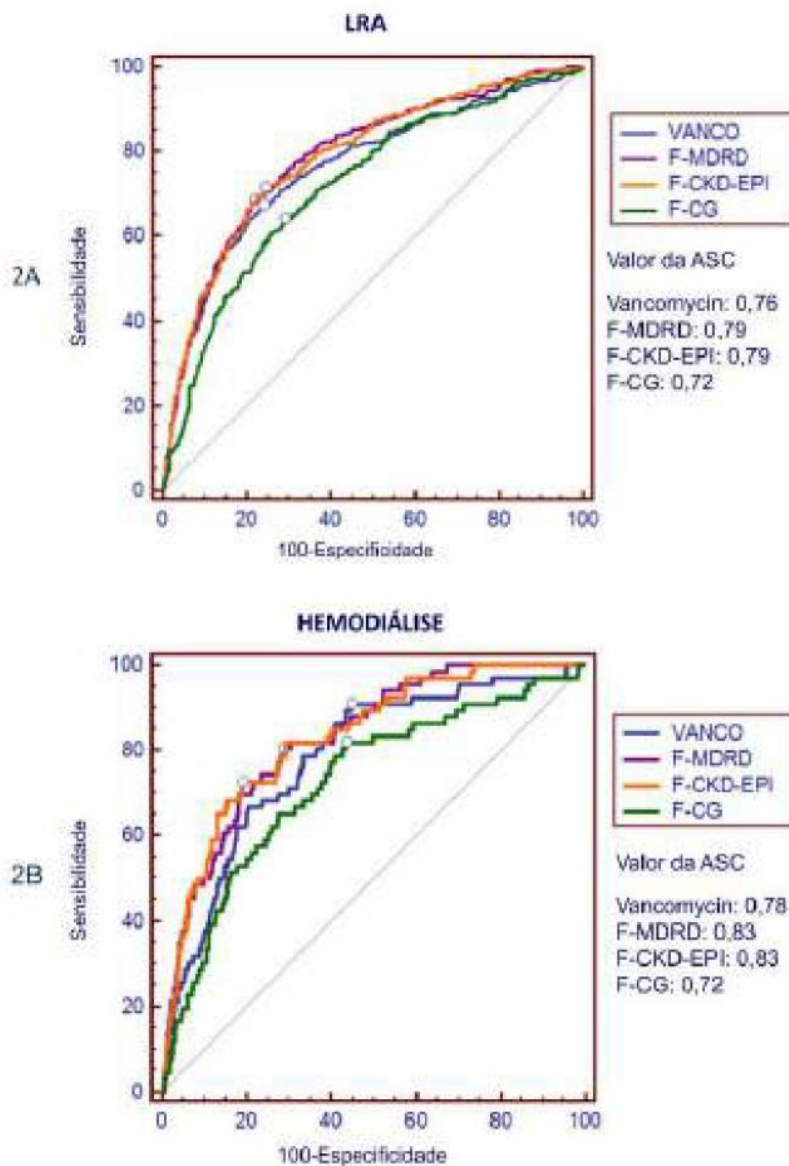


e F-CKD-EPI exibiram uma ASC de 0,79 (95% CI: 0,76- 0,81), e a fórmula F-CG teve uma ASC de 0,72 (IC 95%: 0,69-0,75). Comparando as curvas ROC, as variáveis F-CKD-EPI, F-MDRD e o valor máximo de nível sérico de vancomicina no vale tiveram acurácias equivalentes, enquanto o F-CG teve desempenho pior do que todos esses métodos. Para o resultado LRA-HD (Figura 2, B), o valor máximo de nível sérico de vancomicina no vale teve uma ASC de 0,78 (IC 95%: 0,76-0,81), as fórmulas F-MDRD e F-CKD-EPI tiveram uma ASC de 0,83 (95 % IC: 0,80-0,85), e a fórmula F-CG teve uma ASC de 0,72 (95% CI: 0,70-0,75). Comparando as curvas, as variáveis F-CKD-EPI, F-MDRD e valor máximo de nível sérico de vancomicina no vale apresentaram acurácias equivalentes, enquanto a fórmula F-CG foi inferior às outras duas fórmulas. Usando o método de Youden, os pontos de corte após os quais o risco de LRA aumentou significativamente foram 0,6348 para a fórmula F-MDRD, 0,6219 para a fórmula F-CKD-EPI e 0,6961 para a fórmula F-CG. As comparações entre as curvas através do teste de DeLong demonstraram equivalência ( $p>0,05$ ) entre as curvas das variáveis VANCO, F-MDRD e F-CKD-EPI. Comparando essas variáveis com a variável F-CG, esta foi inferior, com um  $p=0,03$ ,  $p<0,01$  e  $p<0,01$ , respectivamente.



Avaliação da nefrotoxicidade e cálculo da dose diária de vancomicina em um hospital brasileiro

Figura 2. Comparação entre as ASC para os desfechos LRA e necessidade de hemodiálise.



Fonte: os autores.

## DISCUSSÃO

A incidência de 39,1% e uma incidência de LRA-HD de 7,1% e seus desfechos obtidos no estudo são difíceis de comparar com as de outras coortes, pois variam de acordo com o tipo de população estudada e os diferentes critérios de classificação utilizados para o diagnóstico (ÁLVAREZ *et al.*, 2016; RYBAK *et al.*, 2020; GYAMLANI *et al.*, 2019; JEFFRES, 2017).



Foi utilizado o critério proposto pelo KDIGO em 2012, que define LRA como variação de creatinina acima de 0,3 mg/dL por ser essa faixa um fator de risco independente para óbito (KHWAJA, 2012; JEFFRES, 2017; ZONOZI *et al.*, 2019). Foi encontrada taxa de 11,7% de necessidade de hemodiálise entre os pacientes que desenvolveram LRA. Um estudo anterior mostrou que a LRA causada pela vancomicina, embora associada a piores resultados assistenciais (ELYASI; KHALILI, 2016; RYBAK *et al.*, 2020; GYAMLANI *et al.*, 2019), evoluiu com graus mais leves de LRA e função renal normal na maioria dos pacientes (RYBAK *et al.*, 2020; GYAMLANI *et al.*, 2019; FILIPPONE, *et al.*, 2017). A revisão de Filippone *et al.*, (2017) mostra que 50 a 92% dos pacientes evoluem com graus leves de LRA e três quartos recuperam a função renal normal quando recebem alta. Já a revisão de Gupta *et al.*, (2011) refere-se a uma recuperação de 71-81%.

Avaliando as três equações (F-MDRD, F-CKD-EPI, F-CG), a fórmula usando a eTFG com a equação de Cockcroft-Gault teve menor acurácia (AUC: 0,72). O F-MDRD e CKD-EPI (AUC: 0,79) tiveram precisão semelhante à do monitoramento do nível sérico no vale para os resultados LRA e LRA-HD, usando como pontos de corte valores acima de 0,64 (F-MDRD) ou 0,62 (F-CKD-EPI). A mediana da fórmula F-CKD-EPI para o grupo com LRA foi de 0,87, enquanto para o grupo sem LRA foi de 0,47 (Tabela 2). Um exemplo real do valor mediano do grupo com LRA da fórmula F-CKD-EPI (0,87) foi um paciente com 58 kg e TGF de 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> que recebeu dose diária de 2.000 mg. De acordo com o protocolo do hospital, essa dose era inadequada. Doses inadequadas como essa podem levar a eventos adversos, como LRA. Esses eventos são evitáveis por meio de ferramentas de apoio à decisão que trazem maior segurança ao paciente (WILSON; GREENBERG, 2018).

Esse achado tem relevância prática para as equipes de saúde por se tratar de um cálculo simples, sem custo, que utiliza os dados do paciente disponíveis no momento da prescrição da vancomicina antes da administração, podendo ser incluído no sistema de prescrição do hospital. Seria possível calcular a dose máxima diária utilizando as seguintes fórmulas:

- Dose diária máxima: 0,62. Peso. eGFR (CKD-EPI)
- Dose diária máxima: 0,64. Peso. eGFR (MDRD)

Por exemplo, para paciente de 70 kg com uma taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pela CKD-EPI, a dose diária máxima seria 2.604 mg (0,62 \* 70 kg \* 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Em relação aos cofatores independentes para o desenvolvimento de LRA, os achados reforçam achados anteriores da literatura (GOLIGHTLY *et al.*, 2013).

A leucocitose pode estar associada à resposta imune durante a LRA, o que pode contribuir para a progressão da lesão renal. Essa resposta é complexa, envolvendo numerosos leucócitos pró-inflamatórios que empregam diversos mecanismos efetores dentro do rim (KINSEY; OKUSA, 2012). O número de drogas nefrotóxicas administradas também foi um fator independente para o desfecho. A administração de medicamentos contribuiu com aproximadamente 17–27% de todas as LRA, com



base em vários estudos (WAIKAR; MURRAY; SINGH, 2018; LEWIS; MUELLER, 2016).

Os níveis de leucocitose, bastões e proteína C reativa foram usados como fatores associados à gravidade da condição séptica do paciente. Além disso, a admissão na UTI e o uso de noradrenalina foram usados como fatores associados à progressão para choque séptico. Todos esses fatores foram utilizados na análise ajustada, avaliando as fórmulas como fatores independentes.

Vários achados do estudo reforçam a relação causal entre a vancomicina e o desenvolvimento de LRA. Primeiro, o nível sérico no vale da vancomicina foi significativamente maior em pacientes que desenvolveram LRA (Figura 1). Em segundo lugar, após o ajuste para outros fatores de risco para o desenvolvimento de LRA, o nível sérico no vale da vancomicina e as fórmulas permaneceram preditoras independentes do resultado. Em um estudo de 5 anos avaliando 2.493 cursos de vancomicina, Pritchard *et al.*, (2010) encontraram um resultado semelhante: após ajuste para os fatores associados, o nível sérico no vale vancomicina foi um preditor independente desse resultado. Da mesma forma, as revisões de Gyamlania *et al.*, (2019) e Zamoner *et al.*, (2020), mostram riscos aumentados para esse desfecho para nível sérico no vale acima de 20 µg/mL.

Neste estudo, ao observar as incidências de LRA nos grupos estratificados, o uso de vancomicina está associado a um maior risco de LRA quando os níveis séricos ultrapassam 20 mg/L. Assim, embora seja difícil medir com precisão os níveis de antimicrobianos nos locais de infecção em pacientes em terapia intensiva (LEVEY *et al.*, 2009), é importante monitorar as concentrações séricas e a função renal em pacientes que recebem esse medicamento, bem como ajustar sua dose à função renal do paciente e peso no momento da prescrição.

O presente estudo tem alguns pontos fortes. A fórmula proposta por este grupo é inovadora e não foi relatada anteriormente. Além disso, que se saiba, este é um dos principais estudos sobre a nefrotoxicidade induzida pela vancomicina em países de baixa e média renda em um ambiente de saúde pública. No entanto, o estudo apresenta algumas limitações. A primeira limitação do estudo é que a pesquisa foi realizada retrospectivamente, o que limita algumas inferências. Além disso, embora a associação entre o nível sérico no vale e o desfecho tenha sido demonstrada e análises ajustadas tenham sido realizadas, fatores não mensurados podem ter enviesado os resultados, por se tratar de um estudo observacional.

## CONCLUSÃO

Em uma coorte de 930 pacientes de um hospital terciário brasileiro, o nível sérico no vale de vancomicina foi um fator independente para o desenvolvimento de nefrotoxicidade. Os resultados estão de acordo com a literatura disponível, demonstrando a relação entre o nível sérico de vancomicina no vale e o risco de LRA. Foi desenvolvida uma equação simples que pode ser usada como ferramenta clínica para ajustar a dose da vancomicina antes mesmo da primeira prescrição de manutenção, evitando a nefrotoxicidade relacionada ao erro de prescrição, sem envolver custos. Essa



equação teve acurácia semelhante à medida do nível sérico de vancomicina no vale para os resultados de LRA e LRA-HD. Futuros estudos podem ser desenvolvidos para validar a fórmula como suporte à decisão clínica.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre pela estrutura e pela disponibilidade dos dados para a realização deste trabalho e à Gerência de Ensino e Pesquisa pela consultoria em bioestatística.

#### REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ, R. *et al.* Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Washington, v. 60, n. 5, p. 2601-2609, Apr. 2016. Doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.03147-14>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AAC.03147-14>. Acesso em: 31 dez. 2021.

COUNCIL OF EUROPE. Committee of experts on management of safety and Quality in Health Care (SP-SQS). Expert Group on Safe Medication Practices *Glossary of terms related to patient and medication safety*. 2005. Disponível em: <http://www.bvs.org.ar/pdf/seguridadpaciente.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2017.

ELYASI, S.; KHALILI, H. Vancomycin dosing nomograms targeting high serum trough levels in different populations: pros and cons. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Berlin, v. 72, n. 7, p. 777-788, Apr. 2016. Doi: 10.1007/s00228-016-2063-8. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-016-2063-8>. Acesso em: 31 dez. 2021.

FILIPPONE, E. J. *et al.* The nephrotoxicity of vancomycin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, St. Louis, v. 102, n. 3, p. 459-469, May 2017. Doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.726> Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.726>. Acesso em: 3 jan. 2022.

FODERO, K. E. *et al.* Impact of an antimicrobial stewardship program on patient safety in veterans prescribed vancomycin. *Clinical Therapeutics*, Princeton, v. 38, n. 3, p. 494-502, Jan. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.01.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291816000059>. Acesso em: 31 dez. 2021.

GOLIGHTLY, L. K. *et al.* *Renal pharmacotherapy: dosage adjustment of medications eliminated by the kidneys*. New York: Springer, 2013.

GUPTA, A. *et al.* Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Netherlands Journal of Medicine*, Amsterdam, v. 69, n. 9, p. 379-383, Sept. 2011. Disponível em: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=i&id=141#page=29>. Acesso em: 3 jan.2022.

GYAMLANI, G. *et al.* Vancomycin-associated acute kidney injury in a large veteran population. *American Journal of Nephrology*, Basel, v. 49, n. 2, p. 133-142, Feb. 2019. Doi: <https://doi.org/10.1159/000496484>. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/496484>. Acesso em: 31 dez. 2021.



JEFFRES, M. N. The whole price of vancomycin: toxicities, troughs, and time. *Drugs*, New York, v. 77, n. 11, p. 1143-1154, June 2017. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0764-7> Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-017-0764-7>. Acesso em: 31 dez. 2021.

KHWAJA, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*, Sheffield, v. 120, n. 4, p. c179-c184, Oct. 2012. Doi: <https://doi.org/10.1159/000339789>. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/339789>. Acesso em: 31 dez. 2021.

KINSEY, G. R.; OKUSA, M. D. Role of leukocytes in the pathogenesis of acute kidney injury. *Critical care*, Charlottesville, v. 16, n. 2, p. 1-5, Mar. 2012. Doi: <https://doi.org/10.1186/cc11228> Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc11228#citeas> Acesso em: 3 jan. 2022

LEONE, M. *et al.* Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, Marseille, v. 37, n. 1, p. 83-98, Feb. 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.11.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352556817303338>. Acesso em: 31 dez. 2021.

LEVEY, A. S. *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 150, n. 9, p. 604-612, May 2009. Doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>. Acesso em: 4 jan. 2022.

LEWIS, S. J.; MUELLER, B. A. Antibiotic dosing in patients with acute kidney injury: “enough but not too much”. *Journal of Intensive Care Medicine*, Crambridge, v. 31, n. 3, p. 164-176, Mar. 2016. Doi: <https://doi.org/10.1177/0885066614555490> Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0885066614555490> Acesso em: 3 jan. 2022.

PERAZELLA, Mark A. Drug-induced nephropathy: an update. *Expert Opinion on Drug Safety*, New Haven, v. 4, n. 4, p. 689-706, July 2005. Doi: <https://doi.org/10.1517/14740338.4.4.689>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.4.4.689>. Acesso em: 31 dez. 2021.

PRITCHARD, L. *et al.* Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *The American Journal of Medicine*, St. Louis v. 123, n. 12, p. 1143-1149, Dec. 2010. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.07.025> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002934310007394>. Acesso em: 3 jan. 2022.

RULE, A. D. *et al.* Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 141, n. 12, p. 929-937, Dec. 2004. Doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-12-200412210-00009>. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-141-12-200412210-00009>. Acesso em: 3 jan. 2022.



RYBAK, M. J. *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 71, n. 6, p. 1361-1364, July 2020. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa303>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/71/6/1361/5870833?login=true>. Acesso em: 31 dez. 2021.

TRUONG, J.; LEVKOVICH, B. J.; PADIGLIONE, A. A. Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standard ised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Internal medicine journal*, Carlton, v. 42, n. 1, p. 23-29, Jan. 2012. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02459.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1445-5994.2011.02459.x>. Acesso em: 31 dez. 2021.

WAIKAR, S. S.; MURRAY, P. T.; SINGH, A. K. (ed.). *Core concepts in acute kidney injury*. New York: Springer, 2018.

WILSON F. P.; GREENBERG J. H. Acute kidney injury in real time: prediction, alerts, and clinical decision support. *Nephron*, Basel, v. 140, n. 2, p. 116-119, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1159/000492064> Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/492064#>

YE, Z.; LI, C.; ZHAI, S. Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review. *PLoS One*, San Francisco, v. 9, n. 6, p. e99044, June 2014. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099044>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0099044>. Acesso em: 3 jan. 2022.

ZAMONER, W. *et al.* Serum concentration of vancomycin is a diagnostic predictor of nephrotoxic acute kidney injury in septic patients in clinical and surgical wards. *Infection and Drug Resistance*, New Zealand, v. 13, p. 403, Feb. 2020. Doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S219989>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7020928/>. Acesso em: 31 dez. 2021.

ZONOZI, R. *et al.* Elevated vancomycin trough levels in a tertiary health system: frequency, risk factors, and prognosis. *Mayo Clinic Proceedings*, Rochester, v. 94, n. 1, p. 17-26, Jan. 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.034>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002561961830702X>. Acesso em: 31 dez. 2021.

---

**Editor responsável:** Daniel Demétrio Faustino da Silva

Recebido em 09 de janeiro de 2022.

Aceito em 27 de abril de 2022.

Publicado em 30 de junho de 2022.

**Como referenciar este artigo (ABNT):**

ULBRICH, Ana Helena Dias Pereira dos Santos; PINTO, Clarissa Both; TURRA, Kely Medeiros; *et al.*. Avaliação da nefrotoxicidade e cálculo da dose diária de vancomicina em um hospital brasileiro. *Cadernos de Ensino e Pesquisa em Saúde*, Porto Alegre, v. 2, n. 1, p. 186-202, 2022.



3.3 ARTIGO DE DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA: PUBLICADO NO GLOSSÁRIO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA EM MARÇO DE 2022:

[HTTPS://WWW.SBFTE.ORG.BR/WP-CONTENT/UPLOADS/2022/03/28.-MPI-REVISADO-FINAL.PDF](https://www.sbfte.org.br/wp-content/uploads/2022/03/28.-MPI-REVISADO-FINAL.PDF)

### ***Medicamentos potencialmente inapropriados (MPI)***

Graziella Gasparotto Baiocco e Helena Maria Tannhauser Barros –  
UNIVATES/UFCSPA

Medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) aos idosos são definidos como fármacos com risco de provocar efeitos colaterais superiores aos benefícios. Os indivíduos acima de 65 anos podem apresentar alterações da farmacocinética e da farmacodinâmica de vários grupos farmacológicos, o que altera a eficácia e aumenta a insegurança no tratamento das diferentes condições clínicas. Diferentes diretrizes apresentam listas de medicamentos que devem ser evitados ou necessitam mais cuidados em relação às prescrições para idosos. A metodologia da construção dos critérios e lista se baseia em consensos entre especialistas, baseados em evidências. Estas listas são úteis para a qualidade da prescrição na prática clínica tendo ação preventiva para eventos adversos. No momento duas das diretrizes são as mais utilizadas e são úteis para prevenir o uso de MPI em idosos, mas necessitam de adaptação para o Brasil (Gorzoni et al., 2012).

Os critérios de *Beers* foram desenvolvidos na década de 90 (Beers et al., 1991), para identificar classes de medicamentos que devem ser evitados em idosos visando redução de efeitos adversos, quedas e hospitalizações. Os critérios incluem fármacos em listas que classificam os (1) medicamentos potencialmente inapropriados em idosos; (2) medicamentos potencialmente inadequados, para serem evitados em idosos com certas condições; (3) medicamentos a serem usados com bastante cautela em idosos; (4) combinações de medicamentos que podem levar a interações prejudiciais; e (5) uma lista de medicamentos que devem ser evitados ou usados em doses diferentes para pacientes com função renal deficiente. A última atualização ocorreu em 2019 quando a *American Geriatrics Society* (AGS) defendeu que a melhor forma de usar os critérios de *Beers* começa pela identificação dos medicamentos potencialmente inapropriados sendo prescritos e, quando cabível, oferecer tratamentos mais seguros, farmacológicos ou não". Visa orientar, com bases em evidências científicas, os médicos que devem considerar esses critérios como um ponto de partida para a desprescrição de tratamentos que causam riscos e prescrição personalizada para prestar uma assistência médica de alta qualidade.

Já no século XXI foi lançada a lista PRISCUS (adaptado do Latim - velho e venerável), criada pelo Ministério da Saúde Alemão para o seu mercado farmacêutico, pelas possíveis diferenças de fármacos disponíveis no mercado europeu, também com base no conhecimento especializado e recomendações baseadas em evidências para uso seguro de medicamentos na velhice e alternativas de tratamentos (Holt et al., 2010). No Brasil, estudos mostram que as duas listas são úteis para a prevenção de uso de MPI em idosos (Gorzoni et al., 2012), no entanto, com limitação por não haver listas realizadas com as medicações disponíveis no cenário farmacêutico brasileiro.

Algumas limitações dos critérios e listas citados acima são a inclusão apenas de estudos publicados em inglês, a inclusão de estudos observacionais, e o fato de alguns subgrupos de pacientes idosos, como os superidosos, não terem sido ainda estudados.

Portanto os critérios que geram as listas de MPI são uma ferramenta essencial, baseada em evidências, que deve ser usada como guia sobre os medicamentos a serem evitados para os idosos. Também precisam de adaptações em cada país visto que o acesso a medicamentos varia entre as regiões globais. Por outro lado, como outras diretrizes, auxiliam nos procedimentos de uso correto de medicamentos, mas, não substituem a avaliação clínica, objetivos terapêuticos e necessidades individualizadas dos pacientes.

#### *Referências:*

1. *Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Arch Intern Med. 1991 Sep;151(9):1825-32.*
2. *American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019 Apr;67(4):674-694.*
3. *Gorzoni ML, Fabbri RMA, Pires SL. Potentially inappropriate medications in elderly. Rev Assoc Med Bras 2012; 58(4):442-446.*
4. *Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS List. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(31-32):543-51.*

## 4 CONCLUSÕES

A vancomicina ainda é um dos antimicrobianos mais amplamente utilizados em ambientes hospitalares, o monitoramento do seu uso é de suma importância, principalmente com relação ao desfecho dos pacientes. Então, se faz necessário mais estudos para preencher as lacunas de conhecimento relacionados a prevenção de eventos adversos com o uso deste antibiótico e sua nefrotoxicidade.

Os desfechos clínicos analisados neste estudo e comparados após a intervenção da implantação do protocolo institucional de vancocinemia em dois anos diferentes, os resultados para o surgimento da IRA, a incidência foi de 38,4% no grupo 1 (pré protocolo) e 20,9% no grupo 2 (pós protocolo), a passagem pela Unidade de Terapia Intensiva dos pacientes estudados variou de 29,4% a 41,2%. Na abordagem do NSV através de sua classificação (até 20 µg/mL e acima de 20 µg/mL), verificou-se que no ano pré protocolo os pacientes que desenvolveram IRA associaram-se significativamente ( $p < 0,001$ ) a faixa acima de 20 µg/mL, totalizando 81,5% da amostra dos pacientes no ano pré protocolo.

Este estudo apresenta algumas limitações, tais como em se estudar a nefrotoxicidade em pacientes clínicos internados em enfermarias e pacientes críticos internados em UTI, uma vez que muitas são as variáveis de exclusão, como a presença de IRA de outras etiologias ou já no momento da admissão à UTI ou à introdução da vancomicina.

Entretanto, o estudo pode mostrar o impacto de uma intervenção institucional educacional, sem custos, que visa a mudança de cultura com relação a mitigação de eventos adversos relacionados à medicamentos. A identificação precoce de níveis tóxicos de vancomicina pode possibilitar intervenções terapêuticas adequadas, como ajuste da dose ou do intervalo da administração, com a finalidade de prevenir a IRA, implicando em possível redução na mortalidade. Destaca-se também que a identificação de níveis subterapêuticos e sua adequada correção pode ter impacto no sucesso da terapêutica e conseqüentemente na melhora das taxas de mortalidade.

O manejo da vancomicina ainda permanece difícil, por diversos fatores associados à adequação da dose, relacionados tanto ao paciente como à farmacocinética da droga, principalmente no paciente crítico. A incidência de IRA foi elevada antes da implantação do protocolo institucional, bem como os níveis séricos de vancomicina. Houve redução significativa e comprovada estatisticamente após a

implantação do protocolo.

O protocolo institucional implantado representou um impacto significativo e de baixo custo no que tange a garantia da dosagem terapêutica adequada, redução de eventos adversos, tais como a nefrotoxicidade e o desfecho dos pacientes.

## 5 ANEXOS

### ANEXO A

#### Parecer Comitê De Ética E Pesquisa

HOSPITAL NOSSA SENHORA  
DA CONCEIÇÃO - GRUPO  
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** DETECÇÃO AUTOMÁTICA DE EVENTOS ADVERSOS UTILIZANDO PROCESSAMENTO DE LINGUAGEM NATURAL NOS PRONTUÁRIOS

**Pesquisador:** Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich

**Área Temática:**

**Versão:** 7

**CAAE:** 71571717.7.1001.5530

**Instituição Proponente:** HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEICAO SA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.911.811

##### Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa institucional que pretende desenvolver e avaliar uma ferramenta de análise computacional de prontuários eletrônicos para a detecção de eventos adversos.

Foi encaminhada ao CEP uma nova emenda ao projeto de pesquisa incluindo duas pesquisadoras docentes na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre:

- Profa. Dra. Cecilia Dias Flores: Possui graduação em Informática pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (1990), mestrado em Computação pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (1994) e doutorado em Computação pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2005). Atualmente é orientadora nos Programas de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e de Pós-Graduação em Ensino na Saúde. É professor associado da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Tem experiência na área de Ciência da Computação, com ênfase em Arquitetura de Sistemas de Computação, atuando principalmente nos seguintes temas: informática médica, educação médica, objetos de aprendizagem, informática na educação, inteligência artificial e simulação.

- Profa. Dra. Helena Maria T. Barros: Possui graduação em Medicina pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (1978), mestrado em Ciências Biológicas (Fisiologia) pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (1983) e doutorado em Neuropsicofarmacologia pela Universidade Federal do Estado de São Paulo (1986). Atualmente é professora titular de Farmacologia Básica e Clínica e atua como professora permanente do Curso de Pós-Graduação em

**Endereço:** Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC

**Bairro:** CRISTO REDENTOR

**CEP:** 91.350-200

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3357-2805

**E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

**HOSPITAL NOSSA SENHORA  
DA CONCEIÇÃO - GRUPO  
HOSPITALAR CONCEIÇÃO**



Continuação do Parecer: 3.911.811

Ciências Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Implementou e coordena o Serviço de Informações sobre Drogas com metodologia de telemedicina. Foi a 1ª Chefe do Departamento de Farmacociências da UFCSPA. Coordena o Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFCSPA, onde atua na área de concentração em "Farmacologia e Toxicologia". Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em pesquisa na área de farmacologia e toxicologia pré-clínica e clínica, atuando principalmente nos seguintes temas: abuso de drogas, depressão, antidepressivos, dependência. Utiliza metodologia pré-clínica para avaliação de moléculas inovadoras que envolve técnicas de avaliação comportamental etológica em modelos animais, associada a avaliações neuroquímicas por microdiálise in vivo e RT-PCR, no cérebro. Para a pesquisa clínica usa metodologia epidemiológica e de estudos clínicos controlados para avaliação de eficácia de intervenções para os usuários de drogas e familiares por teleatendimentos em dependência química.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo geral:

Desenvolver e avaliar uma ferramenta de análise computacional de prontuários eletrônicos para a detecção de eventos adversos.

Objetivos Específicos:

Criar algoritmo para identificar prescrições fora do padrão e usar como rastreador.

Criar algoritmo que identifique automaticamente o Charlson a partir das evoluções e usar como rastreador.

Avaliar o desempenho/potencial preditivo dos rastreadores tradicionais e novos na identificação de eventos adversos.

Correlacionar os rastreadores e as classificações dos eventos adversos quanto ao tipo, grau do dano e prevenibilidade (vulnerabilidade).

Disponibilizar sistemas computacionais capazes de auxiliar o trabalho de atenção à saúde tanto no processamento dos dados textuais como na visualização dessas informações.

Disponibilizar sistemas computacionais capazes de auxiliar tanto na visualização dos eventos, suas classificações e similaridades, como na visualização de informações clínicas do paciente dentro desse contexto.

Criar ferramentas capazes de auxiliar na prevenção dos eventos adversos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não se aplica a esta emenda.

**Endereço:** Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC  
**Bairro:** CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA  
DA CONCEIÇÃO - GRUPO  
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 3.911.811

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Emenda ao projeto de pesquisa, incluindo duas pesquisadoras docentes na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos apresentados:

- Carta emenda 4
- Relação de integrantes da pesquisa emenda 4
- Currículo lattes das novas pesquisadoras

**Recomendações:**

Não há recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A emenda submetida ao projeto está aprovada. Destaca-se na emenda a inclusão de duas novas pesquisadoras.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_152151_1_E4.pdf	05/03/2020 17:52:29		Aceito
Outros	Carta_Emenda4.pdf	05/03/2020 17:49:47	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Helena.pdf	05/03/2020 17:39:50	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Cecilia.pdf	05/03/2020 17:39:35	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	Integrantes_e4.pdf	05/03/2020 17:38:36	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	integrantes3.pdf	01/04/2019 23:32:25	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CartaEmenda3.pdf	29/03/2019 17:34:56	Ana Helena Dias Pereira dos Santos	Aceito

**Endereço:** Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC  
**Bairro:** CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA  
DA CONCEIÇÃO - GRUPO  
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 3.911.811

Outros	CartaEmenda3.pdf	29/03/2019 17:34:56	Ulbrich	Aceito
Outros	CVFabio.pdf	27/03/2019 14:14:30	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoEmenta3.pdf	27/03/2019 14:09:12	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	Tfabio.pdf	27/03/2019 14:07:11	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Cassiana.pdf	26/09/2018 20:56:25	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CCE03092018_0001.pdf	03/09/2018 17:47:20	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	Lattes_Marina.pdf	31/08/2018 12:01:43	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	Lattes_Andre.pdf	31/08/2018 11:53:28	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	Lattes_Fernando.pdf	30/08/2018 18:31:08	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Claudia.pdf	26/07/2018 08:26:13	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoHED.pdf	25/07/2018 20:33:38	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	anuencia.pdf	25/07/2018 20:31:40	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Jaqueline.pdf	23/07/2018 13:34:37	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_Clarissa.pdf	23/07/2018 13:33:42	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	CV_AnaHelena.pdf	20/07/2018 22:28:45	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	cv_Paulo.pdf	20/07/2018 22:26:49	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito

**Endereço:** Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC  
**Bairro:** CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

**HOSPITAL NOSSA SENHORA  
DA CONCEIÇÃO - GRUPO  
HOSPITALAR CONCEIÇÃO**



Continuação do Parecer: 3.911.811

Outros	cv_janete.pdf	18/01/2018 16:26:48	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	cv_soraia.pdf	18/01/2018 16:26:18	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	cv_renata.pdf	18/01/2018 16:25:54	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	cv_isabel.pdf	18/01/2018 16:25:01	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	termodecompromisso.pdf	20/07/2017 13:28:48	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	anuencia2.pdf	20/07/2017 13:28:06	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	anuencia1.pdf	20/07/2017 13:27:47	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	integrantes.pdf	20/07/2017 13:26:54	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	GraziLattes.pdf	20/07/2017 13:08:11	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	HenriqueLattes.pdf	20/07/2017 12:55:05	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Outros	FOLHADEROSTO2.pdf	20/07/2017 12:23:32	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO1.pdf	20/07/2017 12:21:24	Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Francisco Trein, 326 - Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde - Escola GHC  
**Bairro:** CRISTO REDENTOR **CEP:** 91.350-200  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3357-2805 **E-mail:** cep-ghc@ghc.com.br

HOSPITAL NOSSA SENHORA  
DA CONCEIÇÃO - GRUPO  
HOSPITALAR CONCEIÇÃO



Continuação do Parecer: 3.911.811

PORTO ALEGRE, 11 de Março de 2020

---

**Assinado por:**  
**Daniel Demétrio Faustino da Silva**  
**(Coordenador(a))**

## ANEXO B

### Aceite De Submissão Artigo II

[CaEP] Decisão editorial ▶ Caixa de entrada x



**Dr. Daniel Demétrio Faustino da Silva** <danielsilva@ghc.com.br>  
para Ana, Clarissa, Kely, mim, Henrique, Cláudia, Jaqueline, Marina, Paulo ▾

qua., 27 de abr. 14:52 ☆ ↩ ⋮

Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich, Clarissa Both Pinto, Kely Medeiros Turra, Graziella Gasparotto Baiocco, Henrique Dias Pereira dos Santos, Cláudia Regina Ames, Jaqueline Pandolfo, Marina de Borba Oliveira Freire, Paulo Ricardo Mottin Rosa:

Nós chegamos a uma decisão referente a sua submissão para o periódico Cadernos de Ensino e Pesquisa em Saúde, "Avaliação da Nefrotoxicidade e cálculo da dose diária de vancomicina em um hospital brasileiro".

Nossa decisão é de: Aceitar a Submissão

---

Cadernos de Ensino e Pesquisa em Saúde  
ISSN Eletrônico: 2764-2550  
Avenida Francisco Trein, 326 - Bairro Cristo Redentor, Porto Alegre/RS, 91.350-200  
Telefone: (51) 3257 2818  
e-mail: [revista@ghc.com.br](mailto:revista@ghc.com.br)

---