








# Redução da taxa de filtração glomerular em pacientes críticos em uso de vancomicina: um estudo transversal

## Decrease of the glomerular filtration rate in critically ill patients using vancomycin: a cross-sectional study

Arnon de Melo Andrade Junior<sup>1</sup> , Cristina Sanches<sup>2</sup> , Francisca Sueli Monte Moreira<sup>3</sup> , Diana Mendonça Silva Guerra<sup>4</sup>   
Valéria Santos Bezerra<sup>4</sup> , Davi Pereira de Santana<sup>3</sup> , Danilo César Galindo Bedor<sup>3</sup> 

1. Discente, Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas (PPGCF), Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). 2. Docente, Curso de Farmácia, Campus Centro Oeste Dona Lindu, Universidade Federal de São João del Rei. 3. Docente, Curso de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco. 4. Farmacêutica, Hospital Governador Paulo Guerra, Recife, Secretaria Estadual de Saúde, Pernambuco, Brasil.

### Resumo

**Objetivo:** o presente trabalho teve como objetivo avaliar os fatores clínicos e medicamentosos relacionados com a redução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) em pacientes críticos em uso de vancomicina. **Métodos:** trata-se de um estudo transversal em que pacientes em uso de vancomicina, maiores de 18 anos, hospitalizados em terapia intensiva, foram selecionados no período de agosto a dezembro de 2019. Foram excluídos os pacientes que tiveram permanência inferior a 48h na unidade, aqueles com doença renal crônica e/ou que tiveram antimicrobiano suspenso nas primeiras 48h. Os dados clínicos e laboratoriais foram coletados do prontuário nas mesmas datas das coletas de amostras sanguíneas. As amostras de sangue foram coletadas no vale a partir do terceiro dia de tratamento. Os níveis de vancomicina foram medidos usando VANC VITROS®. Os dados foram analisados através do software R. **Resultados:** 54 pacientes foram incluídos, sendo 68,5% do sexo masculino, 98,1% em ventilação mecânica, com foco respiratório (51,2%) e isolado *Acinetobacter baumannii* (38,0%). As concentrações de vancomicina variaram entre 5,0 e 50,0 µg/mL, média 21,6 (DP: 10,6) µg/mL; 50% dos pacientes apresentaram concentração acima de 20 µg/mL e 66,7% piora da TFG após o tratamento. A concentração de vancomicina foi a única variável diretamente relacionada com o desenvolvimento da alteração na função renal (p=0.0037). Não foi possível estabelecer a influência da comedicação na redução da taxa de filtração glomerular (TFG). **Conclusão:** as doses usuais de vancomicina ajustadas por meio da função renal não atingiram os níveis séricos terapêuticos recomendados de vancomicina, sendo relacionados à nefrotoxicidade.

**Palavras-chave:** lesão renal aguda; nefrotoxicidade; vancomicina; monitoramento terapêutico de fármacos.

### Abstract

**Objective:** we aimed to evaluate clinical and drug factors related to the Glomerular Filtration Rate (GFR) reduction in critically ill patients using vancomycin. **Methods:** This is a cross-sectional study where critically ill patients using vancomycin, aged over 18 years, were selected from August to December 2019. Patients were excluded when hospitalized for less than 48 hours in the unit, those with chronic kidney disease, and/or who had their antimicrobial suspended in the first 48 hours. Clinical and laboratory data were collected from the medical record on the same days as the blood sample collection. All blood samples were collected at the trough during the third day of vancomycin treatment. Vancomycin levels were measured using VANC VITROS®. Data analysis was analyzed by R software. **Results:** 54 patients were included, 68.5% male, 98.1% mechanical ventilation, respiratory focus (51.2%), and isolation of *Acinetobacter baumannii* (38.0%). Vancomycin concentrations ranged between 5.0 and 50.0 µg/mL, mean of 21.6 (SD: 10.6) µg/mL; 50% of patients with concentrations above 20 µg/mL and 66.7% worsened GFR after vancomycin treatment. Vancomycin concentration was the only variable directly related to the development of renal malfunction (p=0.0037). It was not possible to establish the influence of co-medication in the reduction of the glomerular filtration rate (GFR). **Conclusion:** the usual doses of vancomycin adjusted by renal function did not reach the recommended therapeutic serum levels of vancomycin, being related to nephrotoxicity.

**Keywords:** acute kidney injury; vancomycin. nephrotoxicity; therapeutic drug monitoring.

### INTRODUÇÃO

A Monitorização Terapêutica de Medicamentos (MTM) é uma ferramenta fundamental na prevenção de Lesão Renal Aguda (LRA), auxiliando os profissionais de saúde na escolha segura dos fármacos e doses utilizadas<sup>1</sup>. Os principais medicamentos responsáveis por lesões renais são os anti-inflamatórios não esteroides, antineoplásicos, antibióticos e agentes

radiocontrastes. Sendo 54,6% das lesões caracterizadas como lesões renais diretas<sup>2</sup>.

A falta de MTM de alguns medicamentos nefrotóxicos, como os antibióticos, pode acarretar, além das nefropatias, falha do tratamento e resistência<sup>3</sup>. A nefrotoxicidade induzida por

**Correspondente:** Cristina Sanches. Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 - Bairro Chanadour - Divinópolis - MG - CEP: 35.501-296. E-mail: csanches@ufsj.edu.br

**Conflito de interesse:** Os autores declaram não haver conflito de interesse  
Recebido em: 13 Jan 2023; Revisado em: 1 Ago 2023; Aceito em: 5 Ago 2023

## 2 Redução da taxa de filtração glomerular em pacientes em uso de vancomicina

antimicrobianos, como é o caso da vancomicina, é causadora de 20 a 30% da LRA em pacientes<sup>4</sup>.

De acordo com Lodise et al. (2009), a vancomicina exibe uma relação exposição-resposta entre o a concentração no vale no início da terapia e a ocorrência de nefrotoxicidade, dependente da intensidade e duração da exposição<sup>5</sup>. Na prática clínica, apesar da evidência sugerindo que a medida de área sobre a curva (ASC) seja a mais adequada tanto para determinar a efetividade quanto a toxicidade da vancomicina, a MTM baseada nos valores de vale ainda são utilizados<sup>6</sup>.

Ainda não está clara a influência na nefrotoxicidade da vancomicina e do uso concomitante de outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos (aminoglicosídeos, diuréticos de alça, anfotericina B, vasopressores, piperacilina/tazobacam, dentro outros)<sup>6</sup>. Assim como, é necessária a avaliação dos desfechos clínicos, cura microbiológica e prevenção de nefrotoxicidade em populações específicas<sup>7</sup>. Obara et al (2016) avaliaram, em uma população brasileira, a influência das concentrações séricas de Vancomicina na ocorrência de LRA, porém, o uso concomitante de outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos não foi avaliado<sup>8</sup>. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar os fatores clínicos e os medicamentosos relacionados com a redução da TFG em pacientes críticos em uso de vancomicina.

### METODOS

Para a apresentação das informações deste estudo, foi utilizado o ClinPK checklist<sup>9</sup>.

#### Desenho e local do estudo

Trata-se de um estudo transversal de avaliação da relação entre variáveis clínicas e concentração sérica de vancomicina com a redução maior ou igual a 25% na taxa de filtração glomerular em pacientes críticos. A pesquisa foi conduzida dentro dos padrões exigidos pela Declaração de Helsinque e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob CAAE 05041218.2.0000.5198.

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

#### Participantes da pesquisa

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

Os fatores de exclusão foram: foram excluídos os pacientes que tiveram permanência inferior a 48h na unidade, aqueles com doença renal crônica e/ou que tiveram antimicrobiano suspenso nas primeiras 48h.

#### Administração e preparo do medicamento

A marca de vancomicina adquirida pelo hospital do estudo foi a Novamicin<sup>®</sup> (Novafarma Pharmaceutical Industry Ltda). O regime de dosagem foi determinado pelo médico assistente de acordo com o protocolo institucional, que recomenda o uso de dose de ataque de 25 a 30mg/Kg, máximo de 2g, seguido de 15mg/kg a cada 12h, com tempo de infusão de uma hora para cada 500mg se houver instabilidade clínica ou fatores de risco para Staphylococcus Aureus Resistente à Meticilina (MRSA). Foram avaliados os níveis séricos de vancomicina medidos no terceiro dia de tratamento (após a quarta ou quinta dose, correspondente ao estado estacionário). A dose de vancomicina não foi ajustada após o resultado de vancocinemia, sendo ajustada baseada na função renal e resposta clínica conforme protocolo.

#### Coleta de dados clínicos

Os dados clínicos e laboratoriais dos participantes do estudo foram coletados do prontuário dos pacientes nas mesmas datas das coletas de amostras sanguíneas. Foram coletados os dados antropométricos idade, peso e altura, os dados laboratoriais de creatinina e uremia séricas e dados disponíveis como diagnóstico de infecção. Quanto à terapêutica, foi estudada a administração da antibioticoterapia (dose inicial, concentrações observadas) utilizando informações das prescrições e evolução médica. Para avaliação de outros medicamentos nefrotóxicos, considerou-se como medicamento nefrotóxico aquele citado por, pelo menos, uma das bases selecionadas: Micromedex<sup>®</sup> (2014), Medscape<sup>®</sup> (2014), UpToDate<sup>®</sup> (2014).

Monitorou-se o escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) na avaliação da falência orgânica no momento da admissão dos participantes. O SOFA descreve, quantitativamente, o grau de disfunção orgânica ao longo do tempo e avalia morbidade em pacientes críticos sépticos.

O escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) foi quantificado por meio dos dados clínicos, fisiológicos e laboratoriais observados na admissão e durante as primeiras 24 horas de internação na UTI para estimar a gravidade da doença aguda para um dado paciente.

#### Coleta de amostras sanguíneas

Foram realizadas coletas de sangue através de acessos venosos, para a determinação das concentrações séricas no intervalo das doses. As coletas foram realizadas por profissional treinado da enfermagem, em que a primeira amostra de sangue (3-5 mL) foi coletada meia hora antes da quarta ou quinta dose da administração do antibiótico. A última coleta foi realizada ao

### 3 Redução da taxa de filtração glomerular em pacientes em uso de vancomicina

final do tratamento com Vancomicina, ou seja, última dose. As amostras foram armazenadas de -20 a -80 ° C até análise. Todas as amostras de sangue foram coletadas no vale, ou seja, até uma hora antes da administração da dose de vancomicina.

#### Método bioanalítico

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

#### Fórmulas utilizadas para as variáveis calculadas

Para determinação da função renal, utilizou-se a equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), segundo preconiza a Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)<sup>4</sup>, através dos dados da creatinina sérica (SCR: 0,6 a 1,3 mg/dL valor de referência, faixa de normalidade); conforme a fórmula:

$TGF = 141 \times \min(SCR/k, 1)^\alpha \times \max(SCR/k, 1)^{-1,209 \times 0,993}$  IDADE  $\times 1,018[SE \text{ MULHER}] \times 1,159[NEGRO]$  em que TGF corresponde à taxa de Filtração Glomerular, SCR creatinina sérica (mg/dL), k é de 0,7 e 0,9 para mulheres e homens respectivamente,  $\alpha$  é -0,329 e -0,411 para mulheres e homens respectivamente, min indica o mínimo de SCR/k ou 1, e máx indica o máximo de SCR/k ou 1.

Para o cálculo do SOFA, foram avaliados seis sistemas orgânicos: respiratório, cardiovascular, renal, hematológico, hepático e neurológico. A disfunção respiratória foi avaliada pela medida do Índice de Oxigenação, considerando o suporte ventilatório. A disfunção cardiovascular foi avaliada pela medida da pressão arterial média (PAm  $\leq$  69mmHg) e sua falência pelo uso de fármacos vasoativos como a dopamina, noradrenalina e dobutamina. Os sistemas renal, hematológico e hepático foram avaliados pela medida de suas variáveis laboratoriais<sup>10</sup>.

Para o cálculo do score APACHE II, 12 variáveis clínicas foram coletadas: 1) frequência cardíaca, 2) frequência respiratória, 3) pressão arterial média, 4) temperatura, 5) oxigenação, 6) pH arterial, 7) sódio, 8) potássio 9) creatinina, 10) hematócrito, 11) leucócitos, 12) escala de coma de Glasgow<sup>11</sup>.

#### Análise dos dados

Para análise dos dados, foi utilizado software R Studio (versão 2021.09.0). A análise descritiva dos dados foi realizada calculando as frequências percentuais e construídas as

respectivas distribuições de frequência para as variáveis: motivos de internamento, comorbidades apresentadas, medicamentos nefrotóxicos e microbiologia. Para a análise estatística, considerou-se a variável desfecho a redução da taxa de filtração glomerular igual ou superior a 25% entre o início e o término do tratamento com vancomicina e como variáveis explicativas: peso, idade, sexo, TFG basal, Albumina sérica, escore de gravidade APACHE II, escore de gravidade SOFA, concentração sérica de vancomicina no vale, tempo de tratamento com Vancomicina, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos.

A análise estatística dos dados nominais foi realizada por meio de chi-quadrado de Pearson. Para as variáveis quantitativas, foi avaliada a normalidade pelo teste Kolmogorov-Smirnov. Uma vez indicada a normalidade, foram obtidos os valores de média e desvio-padrão, e a comparação entre os grupos realizada pelo teste t de Student. Para as variáveis que apresentaram distribuição não normal, foram descritas por meio de mediana e intervalo interquartil e analisadas através do teste de Mann Whitney. Considerou-se o nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram incluídos no estudo 70 pacientes, sendo 16 excluídos (4 por óbito e 12 tiveram suspensão da antibioticoterapia), finalizando o estudo com 54 pacientes, sendo 68,5% (n=37) do sexo masculino e 51 (98,1%) em ventilação mecânica. Os principais focos de infecção encontrado nos pacientes foram o respiratório (51,2%) seguido do SNC (16,7%), e os principais microrganismos isolados nesses pacientes foram a *Acinetobacter baumannii* (38,0%) seguida da *Pseudomonas aeruginosa* (18,0%) (tabela 1).

**Tabela 1.** Distribuição do foco de infecção e dos microrganismos isolados dos pacientes avaliados.

Foco da infecção	n	%
<i>Respiratório</i>	43	51,2
<i>Sistema Nervoso Central</i>	14	16,7
<i>Choque séptico</i>	6	7,1
<i>Urinário</i>	5	6,0
<i>Corrente sanguínea</i>	3	3,6
<i>Indeterminado</i>	3	3,6
<i>Abdominal</i>	3	3,6
<i>Cateter</i>	2	2,4
<i>Ferida operatória</i>	1	1,2
<i>Otológica</i>	1	1,2
<i>Pele</i>	1	1,2
<i>Pulmonar</i>	1	1,2
<i>Sepse grave</i>	1	1,2
<b>Microrganismos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	21	42,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	20,0

#### 4 Redução da taxa de filtração glomerular em pacientes em uso de vancomicina

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	8,0
<i>Candida albicans</i>	2	4,0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	4,0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	6,0
<i>Candida dubliniensis</i>	1	2,0
<i>Candida parapsilosis</i>	1	2,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	2,0
<i>Morganella morgani</i>	1	2,0
<i>Providencia stuartii</i>	1	2,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2,0
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	2,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2,0

Além da vancomicina, os pacientes ainda faziam uso concomitante de outros medicamentos com características nefrotóxicas, sendo o mais prevalente o Fentanil (14,7%), Meropenem (13,9%), e Omeprazol (9,2%) (tabela 2).

**Tabela 2.** Distribuição dos medicamentos utilizados concomitantemente com a vancomicina.

Medicamentos Nefrotóxicos	n	%
Fentanil	35	14,7
Meropenem	33	13,9
Omeprazol	22	9,2
Noradrenalina	18	7,6
Amicacina	14	5,9
Furosemida	12	5,0
Polimixina b	12	5,0
Anlodipino	9	3,8
Captopril	9	3,8
Losartana	8	3,4

**Tabela 3.** Relação entre variáveis clínicas e de concentração sérica de vancomicina com a alteração na taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes críticos (n=54).

Variável		TFGe reduzida em 25%		p-value
		Sim (n=10)	Não (n=44)	
Peso (Kg)		68.3 (10.7)	66.2 (11.6)	0.5789a
Idade (anos)		46.8 (18.5)	43.4 (19.5)	0.6130 a
Sexo	Feminino	3 (16.7%)	15 (83.3%)	1.0000c
	Masculino	7 (19.4%)	29 (80.6%)	
Clínico	TFG basal (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	90.77 (48.48)	110.71 (25.27)	0.2563a
	Albumina (mg/dL)	2.1 (0.4)	2.3 (0.4)	0.2065a
	APACHE II	26.3 (3.6)	25.4 (5.3)	0.5307a
	SOFA	9.0 (3.4)	7.1 (2.7)	0.1346a

Medicamentos Nefrotóxicos	n	%
Fenitoína	7	2,9
Tramadol	7	2,9
Metronidazol	6	2,5
Cefepima	5	2,1
Nitroprussiato de sódio	5	2,1
Norepinefrina	5	2,1
Piperacilina/tazobactam	5	2,1
Dobutamina	3	1,3
Hidralazina	3	1,3
Anfotericina b	2	0,8
Ceftriaxona	2	0,8
Clindamicina	2	0,8
Gentamicina	2	0,8
Sinvastatina	2	0,8
Outros	10	4,2

Com relação à antibioticoterapia com vancomicina, as doses variaram entre 500 e 4000 mg, e 45 (83,3%) pacientes fizeram uso da dose diária de 2000 mg. As concentrações séricas do medicamento variaram entre 5,0 e 50,0 µg/mL, sendo o valor médio de 21,6 (DP: 10,6) µg/mL. A TFG média antes da prescrição de vancomicina era de 107,02 (DP: 46,08) mL/min/1.73m<sup>2</sup> passando para 98,20 (DP: 47,53) mL/min/1.73m<sup>2</sup> após o término do tratamento com vancomicina.

Observou-se uma melhora da TFG em 18 (33.3%) pacientes, piora da TFG em até 25% em 26 (48,2%) e piora acima de 25% na TFG em 10 (18.5%) pacientes. Metade dos pacientes (n=27) apresentou concentração sérica acima de 20 µg/mL (50,0%). Na tabela 03, são apresentadas as variáveis relacionadas com a piora da TFG acima de 25%, sendo a concentração sérica a única variável diretamente relacionada com o desenvolvimento da alteração na função renal (p=0.0037).

## 5 Redução da taxa de filtração glomerular em pacientes em uso de vancomicina

Variável		TFGe reduzida em 25%		p-value
		Sim (n=10)	Não (n=44)	
Vancomicina	Cssmin (µg/mL)	28.0 (22.4 – 43.8)	17.2 (12.9 – 24.8)	0.0037b
	Tempo de Tratamento (dias)	13.2 (1.7)	12.9 (3.4)	0.7194a
Quantidade de Medicamentos nefrotóxicos concomitantes		4.5 (4.0-6.5)	4.0 (3.0-7.0)	0.5215b

aTeste T de Student, Dado expresso como média (desvio padrão); b Mann Whitney, dado expresso como mediana (intervalo interquartil 25-75%); cQui quadrado, dado expresso com n (%). TFGe - taxa de filtração glomerular estimada; APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment.

**Tabela 4.** Relação entre o uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos em associação com a Vancomicina e alteração na taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes críticos (n=54).

Medicamento	TFGe reduzida em 25%		OR	IC95%	p-value
	Sim (n=10)	Não (n=44)			
Fentanil	9	26	6.23	0.72-53.58	0.0795
Meropenem	7	26	1.61	0.37-7.09	0.7096
Omeprazol	3	19	0.56	0.12-2.47	0.5014
Amicacina	1	13	0.26	0.03-2.31	0.2634
Noradrenalina	5	13	2.38	0.58-9.65	0.2155
Polimixina B	1	11	0.33	0.04-2.94	0.4264
Furosemida	1	11	0.33	0.04-2.94	0.4264
Captopril	1	8	0.50	0.05-4.53	0.5308

TFGe - taxa de filtração glomerular estimada; OR – odds ratio.

## DISCUSSÃO

No Brasil, a utilização da MTM como ferramenta para o ajuste de dose de antimicrobianos, incluindo a vancomicina, ainda é limitado. Alguns fatores contribuem para esse fato: aumento dos custos diretos com o tratamento, insegurança para realizar o ajuste de dose, desconhecimento de conceitos farmacocinéticos, insegurança para o cálculo de dose no momento da administração do medicamento, entre outros<sup>12,13</sup>. No entanto, o presente estudo demonstrou a necessidade de reorganização dos serviços visando tanto à segurança quanto à eficácia do medicamento, uma vez que evidenciou uma relação direta entre as concentrações séricas de vancomicina e a redução da TFG em 25% ou mais, independentemente do uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos.

Estudos demonstram que a utilização da MTM reduz significativamente a incidência de nefrotoxicidade, o tempo de internação e apresenta melhor relação custo-efetivo quando comparado com o ajuste de dose por meio da função renal<sup>7,14,15</sup>. No presente estudo, as concentrações séricas no vale variaram entre 5,0 µg/mL e 50,0 µg/mL, indicando a alta variabilidade nas concentrações a partir da prescrição de dose empírica inicial e ajuste de dose a partir da função renal, sendo preocupante a proporção de 50% dos pacientes com concentrações de vale acima de 20 µg/mL, valor este acima dos descritos em literatura de 15,3% e 30,3%<sup>16,17</sup>. Tal fato está diretamente ligado

à, também, elevada proporção de pacientes com piora da TFG após a terapia com vancomicina, em 66,7% dos pacientes observadas no presente estudo.

Muitos estudos, incluindo brasileiros, observaram uma associação significativa entre nefrotoxicidade e concentrações de vale de vancomicina<sup>8,14,18</sup>. No entanto, o presente trabalho acrescenta, para a prática clínica, principalmente no Brasil, a ausência de associação entre o uso de outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos concomitantemente à vancomicina. Diferente do observado no presente estudo, Kim e colaboradores (2022b) evidenciaram, em uma metanálise, que o uso concomitante de qualquer medicamento nefrotóxico estava associado com aumento na chance de nefrotoxicidade (OR 1.74), sendo os principais medicamentos responsáveis por esta relação a anfotericina B e o aciclovir<sup>18</sup>; e de Almeida e colaboradores (2019) com piperacilina/tazobactam; estes medicamentos não foram passíveis de avaliação no presente estudo devido ao baixo número amostral<sup>16</sup>. Ainda não se sabe ao certo o mecanismo da nefrotoxicidade da maioria dos medicamentos associados à vancomicina. No caso da piperacilina/tazobactam, por exemplo, ensaios em animais não conseguiram demonstrar sinergia na toxicidade tubular da associação<sup>19</sup>. Dessa forma, interações farmacocinéticas também devem ser levadas em consideração, reforçando-se a

## 6 Redução da taxa de filtração glomerular em pacientes em uso de vancomicina

necessidade de ajuste de dose a partir da MTM de vancomicina para garantia da segurança da farmacoterapia.

Este estudo apresenta limitações. I) trata-se de um estudo realizado em um único centro de estudo; II) o impacto do ajuste de dose a partir do MTM não pode ser avaliado, uma vez que a dose foi ajustada através da função renal, sendo importante estudos futuros que avaliem prospectivamente este impacto; III) o presente estudo foi conduzido em uma população específica de pacientes críticos, e não pode ser extrapolado para outras populações, assim como apresentado por Kim et al 2022a<sup>7</sup>; IV) a correlação PK/PD de vancomicina não foi avaliada no presente estudo, apesar de ser a atual indicação<sup>6</sup> principalmente pela dificuldade cultural no país em aceitar a prática da MTM.

Destaca-se que um estudo farmacoeconômico realizado por Lee e colaboradores (2021) evidenciou que os custos relacionados ao manejo da LRA em pacientes tratados com vancomicina foi de USD 2.982,00 para aqueles com dose ajustada através de vale, USD 2.136,00 para aqueles em que se realizaram duas coletas de amostras para determinação da ASC e de USD 917,00 para aqueles em que se realizava apenas uma coleta de amostra e ajuste de dose por meio de softwares com estimativas

Bayesiana<sup>20</sup>. Esse estudo corrobora as recomendações do consenso publicado por Rybak et al (2022), mostrando-se melhor relação custo-benefício tanto para os pacientes quanto para as instituições de saúde<sup>6</sup>.

O presente trabalho corrobora as evidências científicas atestando a necessidade da MTM de vancomicina, principalmente no vale para garantir a segurança. Finalmente, sugere-se que, caso as instituições de saúde optem por realizar a MTM por meio da correlação ASC0-24/MIC  $\geq 400$ , que uma amostra seja coletada no Vale para estabelecer a segurança do medicamento, sendo esta última estratégia a melhor recomendação<sup>6,21-23</sup>.

Finalmente, é possível concluir que as doses usuais de vancomicina ajustadas por meio da função renal não atingiram os níveis séricos terapêuticos recomendados de vancomicina ou alcançaram níveis elevados, causando nefrotoxicidade; demonstrando ser a MTM uma ferramenta essencial para o ajuste de dose e garantia da segurança, qualidade e eficácia na utilização de medicamentos em pacientes críticos em terapia intensiva. Adicionalmente sugere-se que, além da MTM, sejam utilizados softwares com estimativa Bayesiana para o ajuste de dose.

## REFERÊNCIAS

1. Mehta R., Awdishu L, Davenport A, Murray P, Macedo E, Cerda J, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015 Aug; 88(2): 226-234. doi: 10.1038/ki.2015.115.
2. Yokoyama H, Narita I, Sugiyama H, Nagata M, Sato H, Ueda Y, et al. Drug-induced kidney disease: a study of the Japan Renal Biopsy Registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol.* 2016 Oct; 20(5): 720-730. doi:10.1007/s10157-015-1201-4.
3. Abdul-Aziz MH, Brady K, Cotta MO, Roberts JA. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotics: Defining the Therapeutic Range. *Ther Drug Monit.* 2022 Feb 1; 44(1): 19-31. doi: 10.1097/FTD.0000000000000940. PMID: 34750338.
4. Kidney Disease Improving Global Outcomes. Acute Kidney Injury (AKI). 2023 [cited: Jan/2023]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>.
5. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009 Aug 15; 49(4): 507-14. doi: 10.1086/600884. PMID: 19586413.
6. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, 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. *Am J Health Syst Pharm.* 2020 May; 77(11): 835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036. PMID: 32191793.
7. Kim Y, Kim S, Park J, Lee H. Clinical Response and Hospital Costs of Therapeutic Drug Monitoring for Vancomycin in Elderly Patients. *J Pers Med.* 2022 Jan 26;12(2):163. doi: 10.3390/jpm12020163.
8. Obara VY, Zacas CP, Carrilho CM, Delfino VD. Currently used dosage regimens of vancomycin fail to achieve therapeutic levels in approximately 40% of intensive care unit patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016 Oct-Dec; 28(4): 380-386. doi: 10.5935/0103-507X.20160071. PMID: 28099635; PMCID: PMC5225912.
9. Kanji S, Hayes M, Ling A, Shamseer L, Chant C, Edwards DJ, et al. Reporting Guidelines for Clinical Pharmacokinetic Studies: The ClinPK Statement. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Jul; 54(7):783-95. doi: 10.1007/s40262-015-0236-8. PMID: 25637173.
10. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22(7): 707-710. doi: 10.1007/BF01709751.
11. Knaus WA, Draper EA, Wagner. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Nov; 13(10): 818-29. doi: 10.1097/00003465-198603000-00013.
12. Alves GCS, Silva SD, Chequer FMD, Castro WV, Baldoni AO, Farkas A, Daróczy G, et al. Software for dose adjustment of antimicrobials. Implications for plasma concentrations and practical limitations. *einstein (São Paulo).* 2020; 18: eCE5858. doi: [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2020CE5858](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020CE5858).
13. Silva SD, Alves GCS, Chequer FMD, Farkas A, Daróczy G, Roberts JA, Sanches C. Linguistic and cultural adaptation to the Portuguese language of antimicrobial dose adjustment software. *Einstein (São Paulo).* 2020; 18: eAO5023. doi: [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2020AO5023](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5023).
14. Zhang, Ying MPharm; Wang, Taotao PharmD; Zhang, Di PharmD; You, Haisheng PharmD; Dong, Yuzhu MPharm; Liu, Yang MPharm; Du, Qian MPharm; Sun, Dan MPharm; Zhang, Tao PharmD; Dong, Yalin PharmD/PhD. Therapeutic Drug Monitoring Coupled With Bayesian Forecasting Could Prevent Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Renal Insufficiency Patients: A Prospective Study and Pharmacoeconomic Analysis. *Ther Drug Monit.* 2020 Aug; 42(4): 600-609. doi: 10.1097/FTD.0000000000000750.
15. Fernández de Gatta MD, Calvo MV, Hernández JM, Caballero D, San Miguel JF, Domínguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther.* 1996 Sep; 60(3): 332-40. doi: 10.1016/S0009-9236(96)90060-0. PMID: 8841156.

## 7 Redução da taxa de filtração glomerular em pacientes em uso de vancomicina

16. de Almeida CDC, Simões E Silva AC, de Queiroz Oliveira JA, Batista ISF, Pereira FH, Gonçalves JE, Nobre V, Martins MAP. Vancomycin-associated nephrotoxicity in non-critically ill patients admitted in a Brazilian public hospital: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019 Sep; 14(9): e0222095. doi: 10.1371/journal.pone.0222095.
17. Kullar R, Davis SL, Taylor TN, Kaye KS, Rybak MJ. Effects of targeting higher vancomycin trough levels on clinical outcomes and costs in a matched patient cohort. *Pharmacotherapy*. 2012 Mar; 32(3): 195–201. doi: 10.1002/j.1875-9114.2011.01017.x.
18. Kim JY, Yee J, Yoon HY, Han JM, Gwak HS. Risk factors for vancomycin-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Sep; 88(9): 3977-3989. doi: 10.1111/bcp.15429.
19. Blair M, Côté J-M, Cotter A, Lynch B, Redahan L, Murray PT: Nephrotoxicity from Vancomycin Combined with Piperacillin-Tazobactam: A Comprehensive Review. *Am J Nephrol*. 2021; 52(2): 85-97. doi: 10.1159/000513742.
20. Lee BV, Fong G, Bolaris M, Neely M, Minejima E, Kang A, et al. Cost-benefit analysis comparing trough, two-level AUC and Bayesian AUC dosing for vancomycin. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Sep; 27(9): 1346.e1-1346.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2020.11.008. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33221430.
21. Oda K, Jono H, Nosaka K, Saito H. Reduced nephrotoxicity with vancomycin therapeutic drug monitoring guided by area under the concentration-time curve against a trough 15-20 µg/mL concentration. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Oct; 56(4):106109. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106109. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32721597.
22. Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, et al. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis*. 2021 Feb 6; 21(1): 153. doi: 10.1186/s12879-021-05858-6. PMID: 33549035; PMCID: PMC7866743.
23. Abdelmessih E, Patel N, Vekaria J, Crovetto B, SanFilippo S, Adams C, Brunetti L. Vancomycin area under the curve versus trough only guided dosing and the risk of acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2022 Sep; 42(9): 741-753. doi: 10.1002/phar.2722. PMID: 35869689; PMCID: PMC9481691.

### Como citar este artigo/ How to cite this article:

Andrade AM Júnior, Sanches C, Moreira FSM, Guerra DMS, Bezerra VS, Santana DP, et al. Redução da taxa de filtração glomerular em pacientes críticos em uso de vancomicina: um estudo transversal. *J Health Biol Sci*. 2023; 11(1):1-7.