

Meta-análise Cochrane: teicoplanina versus vancomicina para infecções suspeitas ou confirmadas

Cochrane meta-analysis: teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection

Diogo Diniz Gomes Bugano¹, Alexandre Biasi Cavalcanti², Anderson Roman Goncalves³, Claudia Salvini de Almeida⁴, Eliézer Silva⁵

RESUMO

Objetivo: Comparar eficácia e toxicidade da teicoplanina e da vancomicina em pacientes com infecção suspeita ou confirmada. **Métodos:** Fontes de dados: *Cochrane Renal Group's Specialized Register*, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, livros de referência e artigos de revisão. **Critérios de inclusão:** Ensaios clínicos controlados randomizados em qualquer idioma, comparando teicoplanina e vancomicina em pacientes com infecção suspeita ou confirmada. **Extração de dados:** Dois autores avaliaram a qualidade metodológica dos estudos e extraíram os dados de forma independente. Tentou-se obter dados não publicados diretamente com os autores de cada trabalho. Usou-se um modelo de efeito aleatório para estimar a razão de risco (RR) combinada, com um intervalo de confiança (IC) de 95%. **Resultados:** Foram incluídos 24 estudos (2.610 pacientes). As drogas tiveram taxas semelhantes de cura clínica (RR: 1,03; IC95%: 0,98-1,08), cura microbiológica (RR: 0,98; IC95%: 0,93-1,03) e mortalidade (RR: 1,02; IC95%: 0,79-1,30). A teicoplanina apresentou menores incidências de *rash* cutâneo (RR: 0,57; IC95%: 0,35-0,92), síndrome do homem vermelho (RR: 0,21; IC95%: 0,08-0,59) e eventos adversos em geral (RR: 0,73; IC95%: 0,53-1,00). A teicoplanina reduziu o risco de nefrotoxicidade (RR: 0,66; IC95%: 0,48-0,90). Esse efeito foi consistente em todos os subgrupos, inclusive aqueles com pacientes recebendo aminoglicosídeos concomitantes (RR: 0,51; IC95%: 0,30-0,88) ou com dosagens de vancomicina corrigidas pelo nível sérico (RR: 0,22; IC95%: 0,10-0,52). Não foi encontrado nenhum caso de injúria renal que necessitasse de diálise. **Limitações:** Os estudos não seguiram uma definição padrão de nefrotoxicidade. **Conclusões:** Teicoplanina e vancomicina têm eficácia semelhante; no entanto, o risco de nefrotoxicidade e outros eventos adversos foi menor com teicoplanina. É razoável considerar o uso de teicoplanina para pacientes em risco de desenvolver injúria renal aguda.

Descritores: Agentes antibacterianos/efeitos adversos; Agentes antibacterianos/uso terapêutico; Teicoplanina/efeitos adversos; Teicoplanina/uso terapêutico; Vancomicina/efeitos adversos;

Vancomicina/uso terapêutico; Rim/efeitos de droga; Erupção por droga/etiologia

ABSTRACT

Objective: To compare efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in patients with proven or suspected infection. **Methods:** **Data Sources:** Cochrane Renal Group's Specialized Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, nephrology textbooks and review articles. **Inclusion criteria:** Randomized controlled trials in any language comparing teicoplanin to vancomycin for patients with proven or suspected infection. **Data extraction:** Two authors independently evaluated methodological quality and extracted data. Study investigators were contacted for unpublished information. A random effect model was used to estimate the pooled risk ratio (RR) with 95% confidence interval (CI). **Results:** A total of 24 studies (2,610 patients) were included. The drugs had similar rates of clinical cure (RR: 1.03; 95%CI: 0.98-1.08), microbiological cure (RR: 0.98; 95%CI: 0.93-1.03) and mortality (RR: 1.02; 95%CI: 0.79-1.30). Teicoplanin had lower rates of skin rash (RR: 0.57; 95%CI: 0.35-0.92), red man syndrome (RR: 0.21; 95%CI: 0.08-0.59) and total adverse events (RR: 0.73; 95%CI: 0.53-1.00). Teicoplanin reduced the risk of nephrotoxicity (RR: 0.66; 95%CI: 0.48-0.90). This effect was consistent for patients receiving aminoglycosides (RR: 0.51; 95%CI: 0.30-0.88) or having vancomycin doses corrected by serum levels (RR: 0.22; 95%CI: 0.10-0.52). There were no cases of acute kidney injury needing dialysis. **Limitations:** Studies lacked a standardized definition for nephrotoxicity. **Conclusions:** Teicoplanin and vancomycin are equally effective; however the incidence of nephrotoxicity and other adverse events was lower with teicoplanin. It may be reasonable to consider teicoplanin for patients at higher risk for acute kidney injury.

Keywords: Anti-bacterial agents/adverse effects; Anti-bacterial agents/therapeutic use; Teicoplanin/adverse effects; Teicoplanin/therapeutic use; Vancomycin/adverse effects; Vancomycin/therapeutic use; Kidney/drug effects; Drug eruptions/etiology

Trabalho realizado na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

² Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital do Coração – HCor, São Paulo (SP), Brasil.

³ Departamento de Medicina, Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, Joinville (SC), Brasil.

⁴ Departamento de Pediatria, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital do Coração – HCor – Alexandre Biasi Cavalcanti – Rua Abílio Soares, 250, 12º andar – Paraíso – CEP 04005-909 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: alexbiasi@einstein.br

Data de submissão: 23/3/2011 – Data de aceite: 28/6/2011

Conflitos de interesse: não há

Este artigo foi publicado previamente em forma digital na Biblioteca Cochrane. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD007022. Review.

INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA, do inglês Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) é uma importante causa de infecção da corrente sanguínea e de outras infecções invasivas no mundo todo^(1,2). De 48 a 57% dos isolados de *S. aureus* de pacientes internados são resistentes à meticilina nos Estados Unidos^(3,4) e cerca de 30% em muitos países europeus⁽⁵⁾. A vancomicina continua sendo a droga de escolha para o tratamento de infecções causadas pelo MRSA; entretanto, uma das principais limitações de seu uso é o potencial de nefrotoxicidade⁽⁶⁾. Teicoplanina, outro glicopeptídeo, tem essencialmente a mesma eficácia da vancomicina, com algumas vantagens, como administração em bolo uma vez ao dia, uso intramuscular, não há necessidade de monitoramento sérico de rotina e possivelmente menos nefrotoxicidade⁽⁷⁾. Entretanto, a teicoplanina é mais cara.

Não está estabelecido se a vancomicina causa lesão renal permanente ou temporária. Muitos estudos mostram risco aumentado de insuficiência renal após o tratamento com vancomicina⁽⁸⁻¹³⁾, embora outros não tenham encontrado tal associação⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Na realidade, os efeitos renais adversos eram comuns com as preparações iniciais de vancomicina, mas a significância desse problema é menos bem estabelecida com as atuais formulações purificadas⁽⁸⁾. Além disso, outros fatores, como associação com drogas nefrotóxicas, especialmente os aminoglicosídeos e diferentes definições de nefrotoxicidade, podem ter ofuscado o verdadeiro impacto da vancomicina na função renal em alguns estudos anteriores⁽¹⁷⁾.

A vancomicina pode causar nefrotoxicidade em razão dos seus efeitos nas células tubulares proximais, nas quais se acumula no interior dos lisossomos^(18,19). Nesse local, ela inibe a atividade de muitas enzimas, como a esfingomielinase, levando à vacuolização e necrose⁽²⁰⁾. Como os aminoglicosídeos se acumulam nas mesmas células e também são nefrotóxicos, o uso simultâneo das duas drogas pode levar à perda mais rápida e mais grave da função renal⁽²¹⁾.

Até o momento, apenas uma meta-análise de estudos controlados randomizados (ECRs) foi publicada sobre esse tema⁽⁷⁾. Os autores não encontraram diferença entre a vancomicina e a teicoplanina quanto à resposta clínica ou bacteriológica. Entretanto, 10,7% dos pacientes tratados com vancomicina desenvolveram nefrotoxicidade, em comparação com 4,8% daqueles tratados com teicoplanina ($p < 0,001$). Mas os métodos usados para conduzir essa meta-análise não foram bem descritos, o que impediu seriamente a interpretação dos resultados.

OBJETIVO

Esta revisão sistemática de ECRs teve como objetivo investigar a eficácia e segurança da vancomicina em comparação com a teicoplanina, em pacientes com infecção confirmada ou suspeita.

MÉTODOS

Critérios para considerar os estudos para esta revisão

Tipos de estudos

Incluimos todos os ECRs e quase-ECRs (ECRs em que a alocação para tratamento foi obtida pela alteração, uso de prontuários médicos alternados, data de nascimento ou métodos previsíveis) comparando a administração intravenosa (IV) de vancomicina e a administração IV ou intramuscular (IM) de teicoplanina. O primeiro período de estudos cruzados randomizados também foi incluído. Os estudos foram considerados para inclusão independentemente do estado de publicação, idioma, mascaramento, tamanho, duração do seguimento dos pacientes ou de seus objetivos primários e desfechos relatados.

Os ECRs em que não houve eventos relevantes ou adversos nos grupos de tratamento e de controle foram excluídos, pois tais estudos não fornecem informações sobre a magnitude do efeito terapêutico⁽²²⁾.

Tipos de participantes

Critérios de inclusão

- Pacientes de todas as idades com infecção confirmada ou suspeita por *Gram*-positivos.

Critérios de exclusão

- Uso de teicoplanina ou vancomicina para profilaxia (em vez de uso para infecção suspeita ou confirmada).

Tipos de intervenções

- Pelo menos um braço de tratamento designado para receber teicoplanina IV ou IM, e outro braço de tratamento para receber vancomicina IV.

Tipos de medidas de desfechos

Desfechos primários

- Nefrotoxicidade: elevação da creatinina sérica (SCr) maior ou igual a duas vezes o nível basal, ou débito urinário inferior a 0,5 mL/kg/h durante um período de 12 horas. Caso os dados não estivessem disponíveis de acordo com essa definição e após entrar em contato com os autores, uma definição semelhante, usada no estudo original, era aceita.

- Cura clínica: pacientes que apresentaram resolução ou melhora significativa dos sinais e sintomas ao final do tratamento com a droga do estudo.

Desfechos secundários

- Injúria renal aguda (IRA) com necessidade de terapias de substituição renal.
- Cura microbiológica definida como cultura negativa de um material em que havia sido anteriormente positivo.
- Mortalidade.
- Reações à infusão.
- Outros eventos adversos relatados nos estudos.

Métodos de pesquisa para identificação dos estudos

A estratégia de pesquisa incluiu todos os idiomas. As seguintes fontes foram pesquisadas.

Pesquisas eletrônicas

- 1.O registro especializado *Cochrane Renal Group* e o *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* na *Cochrane Library*. Os registros especializados do CENTRAL e do *Cochrane Renal Group* contêm os resultados pesquisados manualmente de anais de conferências de temas gerais e de especialidades. Essa é uma atividade contínua na Colaboração Cochrane, sendo tanto retrospectiva como prospectiva. Assim, não pesquisamos especificamente as atividades da conferência. Consulte o módulo *Cochrane Renal Group* na Biblioteca Cochrane para a lista mais atualizada de anais de conferências⁽²³⁾.
- 2.MEDLINE (a partir de 1966) usando estratégia otimamente sensível desenvolvida para a Colaboração Cochrane para a identificação de ECRs⁽²³⁾, junto de uma estratégia de busca específica, desenvolvida com os dados do *Cochrane Renal Group Trial Search Coordinator*.
- 3.EMBASE (desde 1980), por meio de uma estratégia de busca adaptada a partir daquela desenvolvida pela Colaboração Cochrane para identificação de ECRs⁽²³⁾, junto de uma estratégia de busca específica desenvolvida com dados do *Cochrane Renal Group Trial Search Coordinator*.

Os termos de buscas utilizados estão no anexo 1.

Busca de outros recursos

- 1.Listas de referência de livros-texto de nefrologia, artigos de revisão e estudos relevantes.
- 2.Cartas buscando informações sobre estudos não publicados ou incompletos para investigadores sabidamente envolvidos em estudos anteriores.

Coleta de dados e análise

Avaliação da elegibilidade do estudo

A revisão foi realizada por cinco autores (AC, AG, DB, CA e ES). A estratégia de busca descrita foi usada para obter títulos e resumos de estudos que possam ser relevantes para a revisão. Dois autores (DB e CA) selecionaram independentemente os resumos identificados em nossa busca.

Se quaisquer dos autores considerassem que uma citação pudesse incluir um ECR relevante, o texto do artigo na íntegra era considerado. Após ter os artigos completos, cada potencial era avaliado de maneira independente por dois autores (grupos de dois formados por AC, AG, DB, CA ou ES). No caso de discordância, os autores discutiam as razões para suas decisões. Se a discordância não fosse resolvida durante esse processo, um terceiro autor tomaria a decisão final (AC ou ES ou AG). No caso de dúvidas sobre o desenho do estudo (por exemplo, estudo observacional comparado com ECRs), o autor da publicação era contatado.

Extração de dados

A extração de dados foi realizada de maneira independente por AC e ES por meio de formas padrão de extração de dados. As discordâncias foram resolvidas por consenso. Os estudos relatados em idioma diferente do inglês foram traduzidos antes da avaliação. As publicações em duplicata ou os subestudos dos estudos incluídos foram listados na referência primária, uma vez que podem ter fornecido informações sobre resultados relevantes não disponíveis na publicação original. Qualquer informação adicional necessária do autor original era solicitada por correspondência escrita.

Qualidade do estudo

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada de maneira independente por AC e ES sem mascaramento da autoria ou do periódico, usando a lista de verificação desenvolvida para o *Cochrane Renal Group*. As discrepâncias eram resolvidas por discussões que visavam atingir um consenso.

Lista de verificação da qualidade

Avaliamos os seguintes critérios (Anexo 2):

- Ocultação da alocação;
- Mascaramento (participantes, investigadores, avaliadores do desfecho e análise de dados);
- Intenção de tratar;
- Duração completa do seguimento.

Análise estatística

Os dados dicotômicos (por exemplo, IRA com necessidade de diálise, ou nefrotoxicidade como definida anteriormente) de todos os ECRs incluídos foram combina-

dos para estimar a razão de risco (RR) combinada com intervalo de confiança (IC) de 95%, por meio de um modelo de efeitos randomizados⁽²⁴⁾.

As análises foram baseadas nos dados de intenção de tratar a partir de estudos individuais, sempre que possível. Procurou-se, ao máximo, obter informações completas sobre os desfechos dos pacientes, incluindo os autores para contato. Entretanto, não incluímos no denominador os pacientes sem acompanhamento.

A presença de heterogeneidade nos diferentes estudos foi avaliada com o uso de estatísticas I^2 ⁽²⁵⁾ e os testes do χ^2 padrão para homogeneidade para cada análise de resultado. Um valor I^2 representa a porcentagem de variação total entre os estudos devido à razão da heterogeneidade em vez do acaso. O valor de I^2 inferior a 25% foi considerado como baixo e o valor I^2 superior a 75% foi considerado como alto. Buscamos possível viés de publicação e outros vieses associados a pequenos efeitos do estudo construindo gráficos em funil⁽²⁶⁾. Gráficos em funil são gráficos simples dos efeitos do tratamento obtidos de estudos individuais no eixo vertical (por exemplo, log OR [odds ratio/razão de chances]) em relação a alguma medida do tamanho do estudo no eixo horizontal (por exemplo, erro padrão do log OR).

Tínhamos originalmente planejado realizar modelos de metarregressão de efeitos aleatórios univariados e multivariados para analisar possíveis fatores clínicos e de qualidade do estudo que pudessem influenciar os efeitos terapêuticos, isto é, uma tentativa para explicar a heterogeneidade^(27,28). As seguintes variáveis precisavam ser consideradas: erro padrão de logaritmo de razão de chances (odds ratio), condição da publicação (indexado ou não por MEDLINE), qualidade do estudo (geração da sequência de alocação, ocultação da sequência de alocação, acompanhamento, análise de intenção de tratamento), definição de nefrotoxicidade, ajuste da dose orientado pela dosagem sérica da vancomicina, subgrupos clínicos (pacientes criticamente doentes, pacientes com insuficiência renal, pacientes idosos ou em uso concomitante de aminoglicosídeos). Entretanto, como não encontramos heterogeneidade substancial para quaisquer dos resultados primários, não realizamos a metarregressão. Em vez disso, conduzimos análises simples de subgrupos (ajuste da dose orientado pela vancomicina e uso concomitante de aminoglicosídeos). Tínhamos planejado avaliar outros subgrupos (de acordo com idade ou função renal basal), mas não foi possível, pois não conseguimos obter os dados apropriados.

Os efeitos adversos foram tabulados e avaliados com técnicas descritivas. Sempre que possível, a RR combinada com o IC95% foi calculada para cada efeito adverso.

Todos os valores p relatados foram bicaudais; os valores menores que 0,05 foram considerados signifi-

cativos, exceto para o teste do χ^2 para homogeneidade. Esse método tem baixa sensibilidade para detectar heterogeneidade usando poucos estudos, portanto o valor p inferior a 0,10 foi considerado como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Descrição dos estudos

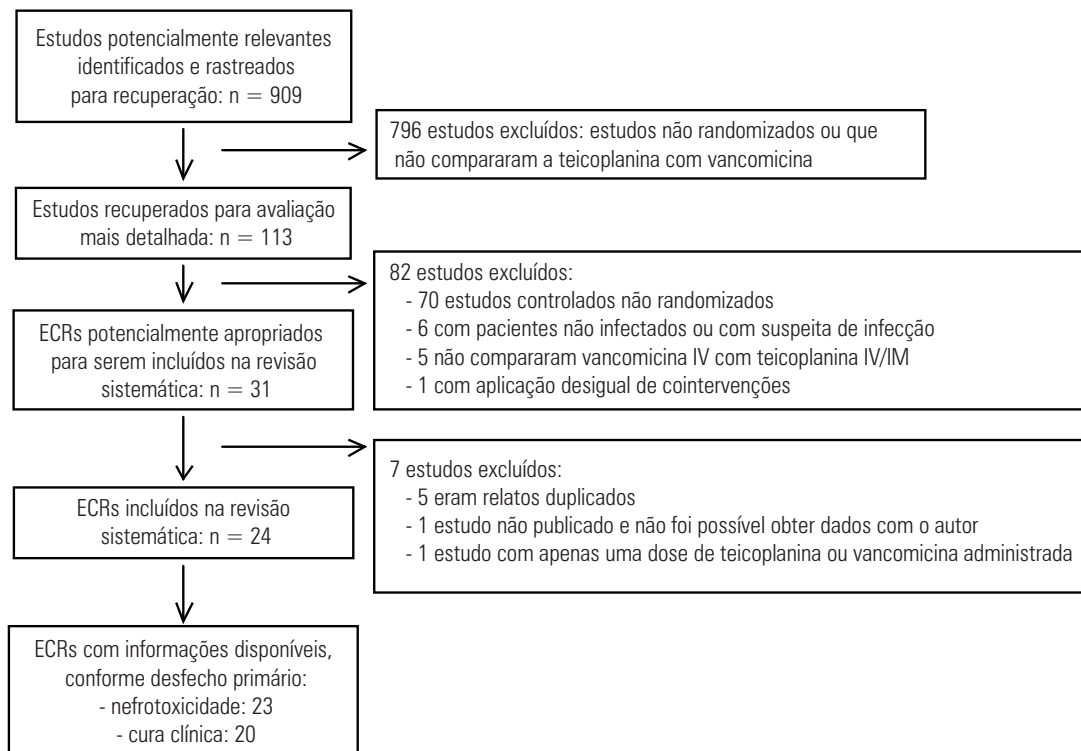
Identificamos inicialmente 909 estudos potencialmente relevantes (Figura 1). Após avaliarmos seus resumos (ou títulos), excluimos 796 trabalhos, pois não eram ECRs ou não comparavam a teicoplanina com a vancomicina. Foram avaliados os artigos na íntegra dos outros 113 estudos, sendo que outros 82 foram considerados ilegíveis. Assim, ficou um número de 31 ECRs potencialmente relevantes. Cinco trabalhos eram publicações em duplicata de estudos incluídos⁽²⁹⁻³¹⁾ e excluídos⁽³²⁾; um trabalho era um subgrupo de um estudo maior⁽³³⁾ e um estudo usou apenas uma dose de vancomicina ou teicoplanina e foi excluído⁽³⁴⁾.

Os 24 estudos finalmente incluídos contavam 2.610 pacientes. A maioria foi publicada entre 1988 e 2000, sendo três estudos entre 2001 e 2004 (Tabela 1). O tamanho mediano da amostra foi de 72 pacientes, variando entre 20 e 635. A maior parte dos estudos avaliou adultos, sendo que apenas dois estudos incluíam pacientes pediátricos. Dos 24 estudos, 10 avaliaram pacientes com neutropenia febril, sendo que os outros incluíram várias outras infecções relacionadas ou provavelmente relacionadas a bactérias *Gram*-positivas. Dezesesseis estudos não incluíam pacientes com SCr previamente elevada, embora os níveis de corte para exclusão variaram. As definições de nefrotoxicidade também não foram uniformes nos diferentes estudos.

A maioria dos estudos administrou 6 a 10 mg/kg de teicoplanina IM ou IV, a cada 12 horas, por 3 doses e, a seguir, 1 vez ao dia (Tabela 1). Foram usados vários esquemas terapêuticos com vancomicina, variando entre 24 e 40 mg/kg/dia, divididos entre duas e quatro doses ou uma dose fixa de 2 g/dia, dividida em duas a quatro doses. A vancomicina foi ajustada de acordo com os níveis séricos em sete estudos, embora apenas para pacientes selecionados em dois deles.

Risco de viés nos estudos incluídos

Em geral, a qualidade dos estudos incluídos foi ruim (Anexo 3). Apenas 6 em 24 estudos relataram ocultação da alocação. O mascaramento dos participantes, profissionais de saúde e avaliadores dos desfechos foi descrito adequadamente em 5 dos 24 estudos. A análise intenção de tratar foi realizada em apenas 7 dos 24 estudos. As exclusões pós-randomização ou as perdas de



ECRs: estudos controlados randomizados; IV: intravenoso; IM: intramuscular.

Figura 1. Seleção de estudos para inclusão na revisão sistemática de teicoplanina versus vancomicina para infecção comprovada ou suspeita

acompanhamento foram maiores que 10% em 13 dos 24 estudos.

Em seis estudos, a unidade de randomização e a análise foi um episódio de infecção. Isto é, o mesmo paciente podia ser incluído duas vezes ou mais no estudo. Isto é inapropriado, já que os métodos estatísticos usados pressupõem a independência das observações.

Efeitos das intervenções

Os principais resultados estão resumidos na tabela 2 e no anexo 4. A teicoplanina reduziu o risco de nefrotoxicidade (Tabela 3: RR: 0,66; IC95%: 0,48-0,90; I²: 10%). A ordenação dos estudos de acordo com o ano dos dados de publicação não sugeriu um padrão de redução da nefrotoxicidade relacionado à vancomicina nos estudos mais recentes. A cura clínica foi semelhante a da teicoplanina ou a da vancomicina (Anexo 5: RR: 1,03; IC95%: 0,98-1,08; I²: 0%) assim como a cura microbiológica (RR: 0,98; IC95%: 0,93-1,03; I² = 0%). Os gráficos em funil para nefrotoxicidade ou cura clínica não sugeriram o efeito de um pequeno estudo ou viés de relato (gráficos não mostrados neste manuscrito).

Não realizamos análise de metarregressão, pois não havia evidência de heterogeneidade substancial entre os resultados do estudo quanto aos principais desfechos (*endpoints*) – nefrotoxicidade e cura clínica.

As análises de subgrupos de acordo com a indicação clínica (neutropenia febril, infecção associada a cateter, bacteremia por *Gram*-positivo, endocardite, infecção óssea/articular ou outras infecções por *Gram*-positivo) não mostraram sinais de superioridade da vancomicina ou teicoplanina para qualquer indicação (Anexo 6). Quanto à nefrotoxicidade, a análise de subgrupo não sugeriu diferença no efeito terapêutico para as comparações dos estudos com ocultação adequada da alocação com ocultação confusa ou falta de ocultação da alocação (teste para diferenças de subgrupo, $p = 0,56$), estudos com mascaramento de participantes, profissionais de saúde e avaliadores de resultados e estudos com ocultação confusa ou sem ocultação (teste para diferenças de subgrupo, $p = 0,70$) e estudos com e sem análise intenção de tratar (teste para diferenças de subgrupo, $p = 0,48$).

Os dados sobre IRA com indicação de diálise estavam disponíveis em apenas 6 estudos (786 pacientes). Nenhum paciente dos grupos tratados com vancomicina ou teicoplanina precisou de diálise, portanto foi impossível estimar a RR. Não houve evidência de maior efeito nefrotóxico da vancomicina em comparação com a teicoplanina nos pacientes que receberam aminoglicosídeos concomitante (Anexo 7). Uma análise *post-hoc* da nefrotoxicidade limitada aos estudos em que todos os pacientes receberam vancomicina, de

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Estudo	n	Faixa etária	Pacientes	Exclusão em caso de lesão renal prévia	Definição de lesão renal prévia	Dose de teicoplanina	Dose de vancomicina	Definição de nefrotoxicidade
Auperin, 1997	67	Crianças	Tumor sólido + neutropenia febril	Sim	Nefropatia crônica grave	10 mg/kg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia	10 mg/kg, 6/6h	Insuficiência renal moderada
Charboneau, 1994	56	Adultos	Infecções graves por Gram-positivo	Sim	Cr > 2,3 mg/dL	6 mg/kg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia	24 mg/kg/dia, em 3 ou 4 doses	Aumento na creatinina sérica > 0,5 mg/dL
Choi, 1992	44	> 15 anos	Malignidades hematológicas + neutropenia febril	Sim	Cr > 1,5 mg/dL ou CrCl < 60 mL/min	400 mg, 2x/dia, por 2 doses, depois 1x/dia	500 mg, 8/8h	NS
Chow, 1993	53	Adultos	Cateter de Hickman + neutropenia febril	Sim	Cr > 2,5 mg/dL	6 mg/kg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia	14 mg/kg, 2x/dia	Cr > 1,24 mg/dL
Cony-Makhou, 1990	65	Adultos	Malignidades hematológicas + neutropenia febril	Não	NA	6 mg/kg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia	15 mg/kg, 2x/dia	NS
Pham Dang, 2001	30	Adultos	Infecção óssea ou articular	Não	NA	400 mg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia, IM	Infusão contínua para obter níveis séricos entre 20 e 30 mg/L	Aumento da creatinina sérica ou anúria
D'Antonio, 2004	154	Adultos	Malignidades hematológicas + neutropenia febril	Sim	Cr > 3,0 mg/dL	6 mg/kg, 2x/dia, por 2 dias, depois 1x/dia	15 mg/kg, 2x/dia	Toxicidade renal reversível
Figuera, 1996	149	Adultos	Malignidades hematológicas ou TMO + neutropenia febril	Sim	Cr > 2,5 mg/dL	400 mg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia	1g, 2x/dia	Cr > 1,5 mg/dL
Fortun, 2001	23	Adultos	endocardite à direita por MRSA	Sim	Cr > 2,5 mg/dL	24 mg/kg, 1x/dia no 1o dia, depois 12 mg/kg, 1x/dia	500 mg, 6/6h	Aumento moderado da creatinina sérica
Hedström, 1995	80	Adultos	Infecção suspeita ou comprovada por Gram-positivo	Sim	CCr < 40 mL/min	400 mg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia	1g, 2x/dia	Aumento de creatinina
MMD-09-1992	242	Adultos	Infecção na corrente sanguínea associada a cateter	Desconhecida	NA	6 mg/kg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia	15 mg/kg, 2x/dia	Elevação de 0,5 mg/dL ou mais, se o valor inicial da creatinina sérica < 3 mg/dL, ou elevação de 1 mg/dL, se valor inicial de creatinina > 3 mg/dL
MMD-14-1992	106	Adultos	Bacteremia associada a acesso vascular	Desconhecida	NA	3 esquemas: A) 6 mg/kg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia; B) 6 mg/kg, 2x/dia, por 9 doses, depois 6-10 mg/kg, 1x/dia; C) 10 mg/kg, 2x/dia	15 mg/kg, 2x/dia	Elevação de 0,5 mg/dL ou mais, se o valor inicial da creatinina sérica < 3 mg/dL, ou elevação de 1 mg/dL, se valor inicial de creatinina > 3 mg/dL.

TMO: transplante de medula óssea; MRSA: Staphylococcus aureus resistente à meticilina; Cr: níveis de creatinina; CCr: depuração de creatinina; NA = não se aplica; IM: intramuscular; NS: não significativo.

Continua...

...Continuação

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Estudo	n	Faixa etária	Pacientes	Exclusão em caso de lesão renal prévia	Definição de lesão renal prévia	Dose de teicoplanina	Dose de vancomicina	Definição de nefrotoxicidade
MMD-19-1992	132	Adultos	Bacteremia e endocardite	Desconhecida	NA	2 esquemas: A) para Staphylococcus aureus, 30 mg/kg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia; B) para Streptococcus sp, 6 mg/kg, 1x/dia	15 mg/kg, 2x/dia	Elevação de 0,5 mg/dl ou mais, se o valor inicial da creatinina sérica < 3 mg/dl, ou elevação de 1 mg/dl, se valor inicial de creatinina > 3 mg/dl.
Liu, 1996	45	Adultos	Bacteremia por MRSA	Sim	Cr > 2,5 mg/dL	400mg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia	500 mg, 6/6h	Aumento na Cr > 50%
Menichetti, 1994	635	Adultos	Malignidades hematológicas + neutropenia febril	Sim	Cr > 1,4 mg/dL	8 mg/kg dose de ataque, depois 6 mg/kg 1x/dia	15 mg/kg, 2x/dia	Aumento de creatinina acima dos valores normais
Neville, 1995	56	Adultos	Infecção suspeita ou comprovada por Gram-positivo	Sim	Cr > 1,7 mg/dL	400 mg, 1x/dia (alguns pacientes 200 mg, 1x/dia, depois do 2o dia)	1g, 2x/dia	Aumento na Cr > 100%
Nucci, 1998	106	Adultos	TMO + neutropenia febril	Não	NA	6 mg/kg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia	40 mg/kg/dia, em 1h de infusão	Aumento na Cr > 0,5 mg/dL ou diminuição do CrCl > 50%
Rolston, 1994	64	Adultos	Tumor sólido com bacteremia comprovada ou suspeita por Gram-positivo	Sim	Cr > 3,0 mg/dL	6 mg/kg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia	15 mg/kg, 2x/dia	Aumento na creatinina
Rolston, 1999	240	Adultos	Infecção associada a cateter comprovada ou suspeita por Gram-positivo	Sim	Cr > 3,0 mg/dL	6 mg/kg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia	15 mg/kg, 2x/dia	Aumento na creatinina
Sidi, 2000	20	Children	Bacteremia por Gram-positivo + neutropenia febril	Não	NA	10 mg/kg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia	40 mg/kg/dia, dividido em 3 doses	Aumento na Cr > 0,5 mg/dL
Smith, 1989	72	Adultos	Infecção associada a cateter de Hickman + malignidades hematológicas	Não	NA	Primeiros 11 episódios 400 mg no dia 1, depois 200 mg, 1x/dia; após 800 mg no dia 1, depois 400 mg, 1x/dia	1g, 2x/dia	Aumento na Cr > 0,5 mg/dL
Van der Auwera, 1991	74	Adultos	Tumor sólido + infecção suspeita ou comprovada por Gram-positivo	Sim	Cr > 2,0 mg/dL	Primeiros 21 pacientes 400 mg 1x/dia, nos primeiros 3 dias, depois 200 mg, 1x/dia; após 400mg, 2x/dia no 1o dia, depois 400 mg, 1x/dia	1g, 2x/dia	Aumento na Cr > 0,5 mg/dL
Van Laethem, 1998	21	Adultos	Infecção por MRSA	Sim	Cr > 2,0 mg/dL	400 mg, 1x/dia	1g, 2x/dia	NS
Vazquez, 1999	76	Adultos	Malignidades hematológicas + neutropenia febril	Sim	Cr > 1,5 mg/dL	400 mg, 2x/dia, por 3 doses, depois 1x/dia	Conforme níveis séricos	NS

TMO: transplante de medula óssea; MRSA: Staphylococcus aureus resistente à meticilina; Cr: níveis de creatinina; CrCl: depuração de creatinina; NA = não se aplica; IM: intramuscular; NS: não significativo.

Tabela 2. Resumo dos achados para a comparação principal

Desfechos	Risco comparativo ilustrativo		Efeito relativo (IC95%)	Número de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Risco presumido	Risco correspondente			
	Controle	Teicoplanina versus vancomicina			
Nefrotoxicidade	92 por 1.000	61 por 1.000 (44-83)	RR 0,66 (0,48-0,9)	2.596 (23 estudos)	Moderada
Cura clínica ou melhora	730 por 1.000	752 por 1.000 (715-788)	RR 1,03 (0,98-1,08)	1.703 (20 estudos)	Moderada
Cura microbiológica	850 por 1.000	833 por 1.000 (790-875)	RR 0,98 (0,93-1,03)	914 (16 estudos)	Moderada
Insuficiência renal com necessidade de diálise	Vide comentário	Vide comentário	Não possível de estimar	606 (3)	Vide comentário
Mortalidade	103 por 1.000	105 por 1.000	RR 1,02 (0,79-1,3)	1.565 (16 estudos)	Baixa
Rash cutâneo	60 por 1.000	34 por 1.000 (21-55)	RR 0,57 (0,35-0,92)	1.823 (18 estudos)	Moderada
Total de eventos adversos	184 por 1.000	103 por 1.000	RR 0,56 (0,33-0,95)	880 (11 estudos)	Muito baixa

IC95%: intervalo de confiança 95%; RR: razão de risco.

Comentário: apenas seis estudos relataram este desfecho. Não foi observado nenhum evento, portanto não se pode estimar efeito combinado.

Sistema de classificação GRADE: qualidade alta: é muito improvável que pesquisas adicionais irão modificar nossa confiança na estimativa do efeito; qualidade moderada: é provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e podem modificar a estimativa; qualidade baixa: é muito provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e é provável que modifiquem a estimativa; qualidade muito baixa: estamos muito incertos sobre a estimativa.

acordo com os níveis séricos, forneceu resultados semelhantes aos da estimativa total (RR: 0,22; IC95%: 0,10-0,52; $I^2 = 0\%$). Entretanto, essa análise baseou-se em apenas 32 eventos nefrotóxicos em 5 estudos. Os dados de outros subgrupos estavam indisponíveis (pacientes criticamente doentes, pacientes com insuficiência renal e pacientes idosos).

O efeito da teicoplanina na cura microbiológica foi semelhante ao da vancomicina. A mortalidade foi semelhante com os dois antibióticos (RR: 1,02; IC95%: 0,79-1,3; $I^2 = 0\%$), mas em razão da grave imprecisão e da má qualidade dos estudos incluídos, este é um sinal de baixa qualidade. O rash cutâneo (RR: 0,57; IC95%: 0,350-0,92; $I^2 = 5\%$) e a síndrome do homem vermelho foram observados com frequência muito menor com a teicoplanina do que com a vancomicina. A incidência de qualquer efeito adverso foi 27% menor com a teicoplanina, embora a heterogeneidade fosse bastante elevada (RR: 0,73; IC95%: 0,53-1,0; $I^2 = 52\%$).

DISCUSSÃO

Resumo dos principais resultados

Nesta revisão sistemática e meta-análise, encontramos um efeito semelhante da teicoplanina em comparação à vancomicina na cura clínica e microbiológica. Entretanto, a RR da nefrotoxicidade foi reduzida em 34% com o uso da teicoplanina. Isso representa um número necessário para causar danos igual a 25 (supondo um risco de nefrotoxicidade com a vancomicina igual a 9%). A nefrotoxicidade reduzida da teicoplanina comparada à vancomicina foi observada de maneira semelhante em pacientes com ou sem aminoglicosídeos, e também nos estudos em que a administração de vancomicina foi orientada por níveis séricos.

Rash cutâneo, síndrome do homem vermelho e eventos adversos totais também foram menos comuns com

a teicoplanina do que com vancomicina. A mortalidade foi semelhante com ambas as drogas, mas o número total de mortes foi baixo. Portanto, há uma precisão inadequada na estimativa do efeito sobre a mortalidade.

Duração completa do seguimento e aplicabilidade das evidências

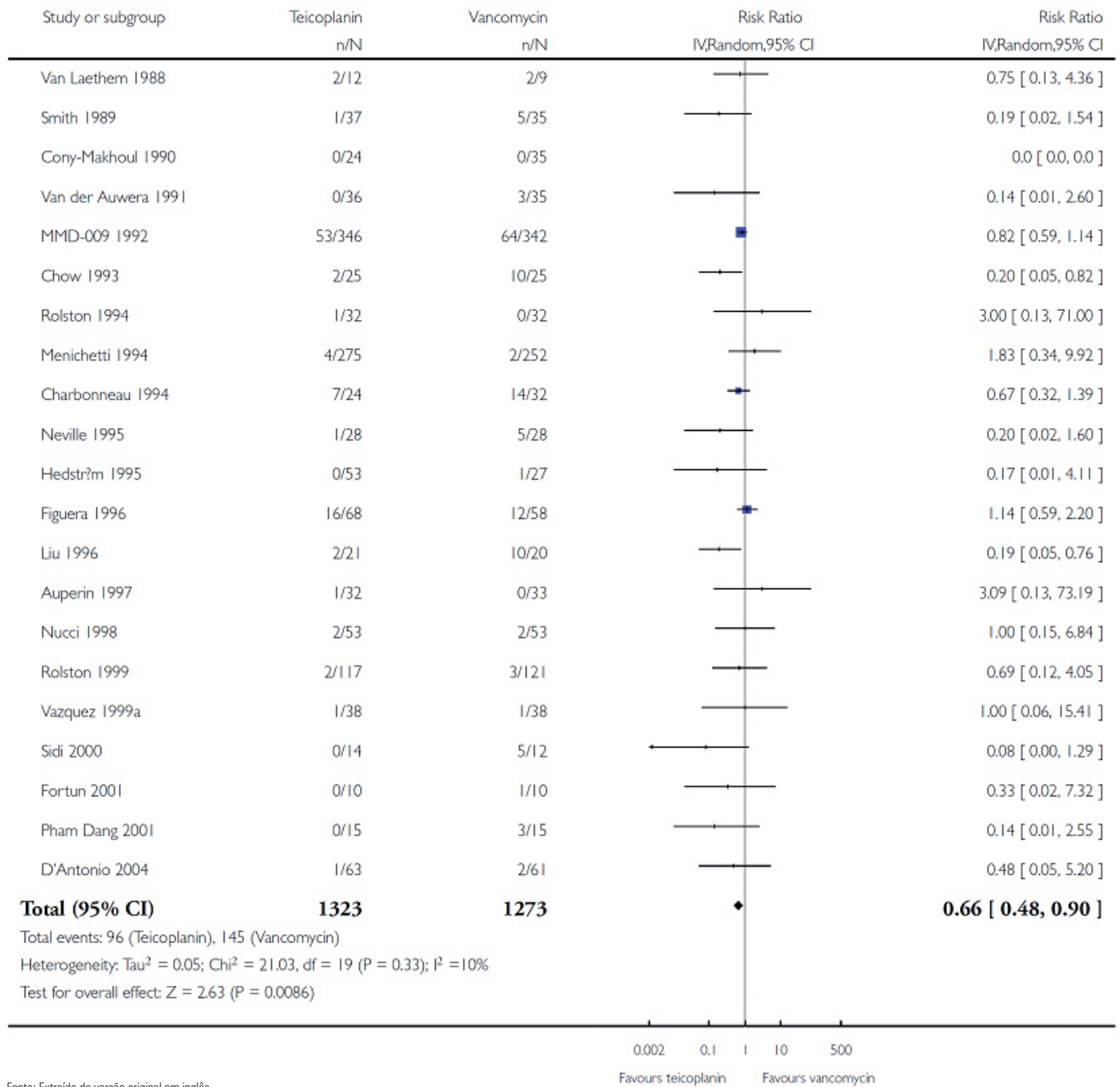
Os resultados dessa revisão sistemática são aplicáveis à maioria dos pacientes em que a teicoplanina ou a vancomicina está sendo considerada para tratamento de uma infecção por *Gram*-positivo, especialmente se for MRSA.

Entretanto, alguns grupos de pacientes podem não ter sido representados nesta revisão de forma adequada. A maioria dos estudos excluiu aqueles com insuficiência renal e nenhum estudo incluiu apenas pacientes criticamente doentes. Os dados específicos para os subgrupos de insuficiência renal, pacientes criticamente doentes ou pacientes idosos não estavam disponíveis em publicações dos estudos originais e não puderam ser obtidos dos autores.

Os dados sobre IRA com necessidade de diálise estavam disponíveis em apenas seis estudos, mas nenhum paciente (0/786) desenvolveu tal complicação em qualquer grupo de antibióticos. Portanto, não foi possível avaliar se o menor risco de nefrotoxicidade com a teicoplanina do que com a vancomicina se traduz em menor risco de IRA com necessidade de diálise. A ausência de casos com necessidade de diálise talvez possa ser explicada pela seleção de pacientes com menor risco para esse evento, por exemplo, a sub-representação da insuficiência renal prévia ou pacientes criticamente doentes. Além disso, a nefrotoxicidade induzida pela vancomicina é leve. Porém, é possível que a progressão para diálise possa ser precipitada pela vancomicina entre os pacientes de maior risco.

As avaliações comparativas da cura clínica de acordo com o sítio clínico mostraram um efeito consistente

Tabela 3. Dados combinados de taxas de nefrotoxicidade de vancomicina e teicoplanina



Fonte: Extraído da versão original em inglês

dos locais de infecção/indicações avaliados. Alguns estudos prévios sugerem que a taxa de falha na endocardite pode ser inaceitável com a teicoplanina nas doses habituais (6 mg/kg a cada 12 horas, por 3 doses, e, a seguir, 1 vez ao dia) em comparação com a vancomicina^(33,35,36). A teicoplanina, mesmo em doses mais altas, não penetra nessas vegetações cardíacas; portanto, o sucesso pode ser alcançado apenas nas pequenas vegetações ou quando os aminoglicosídeos estão associados⁽³⁷⁾. A totalidade de evidências de ECRs sobre a endocardite sugere que a teicoplanina seja semelhante à vancomicina; entretanto, um pequeno estudo⁽³⁸⁾ teve resultados dis-

crepantes que foram desfavoráveis à teicoplanina. Isso resultou em grandes efeitos inconsistentes (I² = 52%) entre os estudos. Portanto, não é possível tirarmos conclusão sobre a eficácia da teicoplanina nessa situação.

Qualidade da evidência

Os ECRs incluídos nesta revisão são geralmente pequenos e apenas alguns estão livres de problemas metodológicos; assim, aumentam o risco de resultados imparciais. Houve baixa heterogeneidade entre as estimativas do efeito a partir dos estudos incluídos para todos os

desfechos, exceto a ocorrência de qualquer evento adverso. Esse último resultado provavelmente seja uma consequência das várias definições diferentes de “qualquer evento adverso” usadas em estudos primários.

A qualidade da evidência quanto ao efeito da teicoplanina em comparação com a vancomicina na nefrotoxicidade é moderada de acordo com o sistema GRADE⁽³⁹⁾. As limitações no desenho dos estudos primários reduziram a qualidade das evidências. A qualidade de evidências do sistema GRADE também é moderada para a avaliação da cura clínica. O nível de evidência foi reduzido por causa das limitações metodológicas dos estudos primários.

Possíveis vieses no processo de revisão

Para assegurar um alto grau de validade interna e externa, seguimos uma abordagem sistemática para identificação e seleção do estudo, abstração de dados e análise. Procuramos todos os estudos relevantes utilizando estratégias de busca sensíveis e validadas em vários bancos de dados bibliográficos. Os estudos foram incluídos independentemente do estado de publicação ou do idioma. Os pesquisadores originais foram contatados e alguns, mas não todos, contribuíram com informações adicionais. Dados sobre a nefrotoxicidade resultante foram obtidos de 23 em 24 estudos e dados sobre a cura clínica foram obtidos de 20 dos 24 estudos. Procuramos e não encontramos evidências de relatos ou de vieses de pequenos estudos utilizando gráficos em funil para esses resultados.

As limitações desta revisão incluem a falta de uma definição uniforme de nefrotoxicidade nos estudos originais. Na realidade, até há pouco tempo, não havia uma definição universalmente reconhecida de IRA e várias definições foram usadas na literatura⁽⁴⁰⁾. A definição atual de IRA, proposta pela *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), inclui um aumento de pelo menos 0,3 mg/dL nos níveis basais de creatinina ou um aumento de 50% em 2 medições diferentes, ou um débito urinário inferior a 0,5 mL/kg/h durante mais de 6 horas⁽⁴¹⁾. A definição da AKIN não havia sido publicada quando preparamos este protocolo de revisão. Portanto, definimos nefrotoxicidade em nossa revisão de acordo com o componente “lesão/injúria” dos critérios RIFLE para IRA⁽⁴²⁾. Entretanto, fomos incapazes de obter dados sobre a nefrotoxicidade de acordo com a nossa definição dos autores do estudo. Portanto, abstraímos os dados sobre nefrotoxicidade como definido nos estudos originais, com a definição mais comum sendo o aumento da SCr > 0,5 mg/dL acima da linha de base. Apesar da falta de uniformidade na definição desse desfecho, não houve evidências de heterogeneidade substancial entre os estudos quanto ao efeito da teicoplanina comparado ao da vancomicina em termos de nefrotoxicidade.

Concordância ou discordância com outros estudos ou revisões

Uma meta-análise avaliando a teicoplanina contra a vancomicina foi publicada anteriormente; entretanto, o autor não relatou qualquer método estruturado para identificação, seleção e análise do estudo⁽⁷⁾. Naquele estudo, ambas as drogas alcançaram probabilidades semelhantes de cura clínica (72,7% para teicoplanina *versus* 77,2% para vancomicina); contudo, a teicoplanina teve significativamente menos eventos adversos (21,9 *versus* 13,9%; $p = 0,0003$), em especial menos nefrotoxicidade (4,8 *versus* 10,7%; $p = 0,0005$). Uma abordagem formal foi seguida nesta revisão e foram incluídos outros dez estudos.

Apesar dessas diferenças, encontramos resultados semelhantes de cura clínica (74,3 *versus* 72,0%) e nefrotoxicidade (4,7 *versus* 9,2%).

Um problema recorrente na literatura da teicoplanina é relação entre a dose e a sua eficácia clínica^(36,43). Atualmente, a dose recomendada é de 6 mg/kg (ou 400 mg) a cada 12 horas por 3 doses, seguida por 6 mg/kg (ou 400 mg), 1 vez ao dia, sendo necessário o dobro dessa dose para o tratamento da endocardite⁽³⁶⁾. Estudos iniciais com a teicoplanina usaram uma dose bem menor, em geral metade da dose empregada atualmente^(31,44,45). A maioria dos estudos nesta revisão usou a maior dose atual (400 mg/kg a cada 12 horas durante 3 doses, seguido por 1 vez ao dia), ou mudou para a dose maior durante o estudo. Os resultados destes estudos apresentam um efeito bastante semelhante e consistente da teicoplanina em relação à vancomicina na cura clínica ou microbiológica. Recentemente, a dose de ataque de 6 mg/kg, a cada 12 horas, durante 4 doses, seguida pela administração 1 vez ao dia, foi recomendada para alcançar, de forma rápida concentrações séricas ideais de teicoplanina⁽⁴⁶⁾.

CONCLUSÕES

Implicações para a prática

Esta revisão resume a melhor evidência disponível sobre o uso de teicoplanina comparado ao de vancomicina em pacientes infectados ou com suspeita de estarem infectados. A qualidade global das evidências em todas as comparações é baixa a moderada utilizando-se o sistema GRADE⁽³⁹⁾. A teicoplanina tem a mesma eficácia da vancomicina na cura clínica e microbiológica, embora esteja associada a um menor risco de nefrotoxicidade e *rash* cutâneo. Como nenhum paciente tratado com quaisquer dos dois antibióticos precisou de diálise, o efeito da teicoplanina comparado ao da vancomicina neste desfecho não pôde ser determinado. Portanto, continua indefinido se a teicoplanina oferece uma vantagem clinicamente relevante sobre a vancomicina, embora possa ser razoável considerar a teicoplanina como

uma melhor opção para os pacientes com maior risco de IRA com necessidade de diálise.

Não há evidências consistentes da eficácia da teicoplanina comparada a da vancomicina no tratamento da endocardite. Assim, a teicoplanina não pode ser recomendada atualmente para tal enfermidade.

Implicações para pesquisa

Os pesquisadores devem conduzir estudos para avaliar antibióticos para as infecções por *Gram*-positivo com um desenho seguro e poder adequado para avaliar os desfechos relevantes aos pacientes. Os estudos com a vancomicina deveriam informar a incidência de IRA com necessidade de diálise. Futuros estudos envolvendo a vancomicina devem usar níveis séricos para orientar os ajustes da dose. Esta revisão mostrou que o risco de nefrotoxicidade também era maior em pacientes tratados com vancomicina orientada pelos níveis séricos, mas esta análise foi baseada em apenas alguns eventos de quatro estudos.

Nenhum ECR avaliou a vancomicina em relação a teicoplanina apenas em pacientes criticamente doentes. Também não fomos capazes de obter dados específicos para esse subgrupo em nossa revisão. No entanto, os antibióticos para tratar MRSA e outras infecções por *Gram*-positivo são largamente usados em pacientes de cuidados intensivos. Os efeitos da vancomicina comparados aos da teicoplanina em pacientes com injúria renal prévia também não estão bem definidos a partir das evidências disponíveis. Portanto, são necessários estudos envolvendo pacientes criticamente doentes e com injúria renal. Finalmente, justifica-se a realização de ECRs com poder adequado, de modo a avaliar a eficácia da teicoplanina comparada à da vancomicina no tratamento da endocardite.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer os avaliadores pelo conselho editorial durante a preparação deste protocolo. Somos especialmente gratos ao Dr A. Peter Wilson, por suas sugestões atenciosas e por nos fornecer dados não publicados adicionais sobre estudos da teicoplanina *versus* vancomicina.

Nossos agradecimentos também aos seguintes colegas, por fornecerem gentilmente dados adicionais não publicados sobre seus estudos: Dr. Pascale Cony-Makhoul et al., Dr. Domenico D'Antonio et al., Dr. Sidi e Emmanuel Roilides et al. e Dr. Sven Hedström et al.

REFERÊNCIAS

- Bubacz MR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an ever-emerging epidemic. *AAOHN*. 2007;55(5):193-4.
- Rioux C, Armand-Lefevre L, Guerinet W, Andreumont A, Lucet J-C. Acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the acute care setting: incidence and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(6):733-6.
- National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32(8):470-85.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309-17.
- Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994;13(1):50-5.
- Maclayton DO, Hall RG 2nd. Pharmacologic treatment options for nosocomial pneumonia involving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Pharmacother*. 2007;41(2):235-44.
- Wood MJ. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother*. 1996;37(2):209-22. Review. Erratum in: *J Antimicrob Chemother* 1996 Nov;38(5):919. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(1):147.
- Baillie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. 1988;3(5):376-86.
- Cheung RP, DiPiro JT. Vancomycin: an update. *Pharmacotherapy*. 1986;6(4):153-69.
- Downs NJ, Neihart RE, Dolezal JM, Hodges GR. Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use. *Arch Intern Med*. 1989;149(8):1777-81.
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006;166(19):2138-44.
- Kralovicová K, Spanik S, Halko J, Netriova J, Studena-Mrazova M, Novotny J, et al. Do vancomycin serum levels predict failures of vancomycin therapy or nephrotoxicity in cancer patients? *J Chemother*. 1997;9(6):420-6.
- Sidi V, Roilides E, Bibashi E, Gompakis N, Tsakiri A, Kolioukas D. Comparison of efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin in children with antineoplastic therapy-associated febrile neutropenia and gram-positive bacteremia. *J Chemother*. 2000;12(4):326-31.
- Bhatt-Mehta V, Schumacher RE, Faix RG, Leady M, Brenner T. Lack of vancomycin-associated nephrotoxicity in newborn infants: a case-control study. *Pediatrics*. 1999;103(4):e48.
- Vázquez L, Encinas MP, Morín LS, Vilches P, Gutiérrez N, García-Sanz R, et al. Randomized prospective study comparing cost-effectiveness of teicoplanin and vancomycin as second-line empiric therapy for infection in neutropenic patients. *Haematologica*. 1999;84(3):231-6.
- Wenisch C, Parschalk B, Hasenhündl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1996;22(5):813-8.
- Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25(4):679-87.
- Beauchamp D, Gourde P, Simard M, Bergeron MG. Subcellular localization of tobramycin and vancomycin given alone and in combination in proximal tubular cells, determined by immunogold labeling. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(10):2204-10.
- Sokol PP. Mechanism of vancomycin transport in the kidney: studies in rabbit renal brush border and basolateral membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991;259(3):1283-7.
- Beauchamp D, Pellerin M, Gourde P, Pettigrew M, Bergeron MG. Effects of daptomycin and vancomycin on tobramycin nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(1):139-47.
- Duffull SB, Begg EJ. Vancomycin toxicity. What is the evidence for dose dependency? *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 1994;13(2):103-14.
- Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Stat Med*. 1991;10(11):1665-77.
- Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org

24. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
25. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
26. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
27. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ*. 2003;326(7382):219-.
28. Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Stat Med*. 1999;18(20):2693-708.
29. Chow AW, Jewesson PJ, Kureishi A, Phillips GL. Teicoplanin versus vancomycin in the empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Eur J Haematol Suppl*. 1993;54:18-24.
30. Figuera A, Tomás JF, Hernández L, Jiménez ML, Peñarrubia MJ, del Rey MC, et al. [Imipenem combined with teicoplanin or vancomycin in the initial empirical treatment of febrile neutropenia. Analysis of the primary response and of a global sequential strategy in 126 episodes]. *Rev Clin Esp*. 1996;196(8):515-22. Spanish.
31. Van der Auwera P, Aoun M, Meunier F. Randomized study of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacterial infections in immunocompromised hosts. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(3):451-7
32. Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Gentile G, D'Antonio D, Liso V, et al. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. *Gimema Infection Program. Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(9):2041-6.
33. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough RC. Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligrams/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infection. The Infectious Diseases Consortium of Oregon. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(1):79-87.
34. Rybak MJ, Bailey EM, Warbasse LH. Absence of „red man syndrome“ in patients being treated with vancomycin or high-dose teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(6):1204-7.
35. Choi J, Kiln Y, Shin W, Kang M, Kim D, Min W, Park C, Kim C, Kim D. A randomized study comparing clinical efficacy, of ceftazidime plus aztreonam plus teieoptanm or vancomycin containmg regimen in febrile granulocytopenic patients. *J Korean Soc Chemother*. 10 (1992):165-71.
36. Wilson AP, Grüneberg RN, Neu H. A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *Int J Antimicrob Agents*. 1994;4 Suppl 1:1-30.
37. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, Ottaviani M, Azancot A, Raffoul H, et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis*. 1989;159(5):938-44.
38. MMD-014 1992 [unpublished data only] Marion Merrel Dow - USA Protocol 014. Data on file, Marion Merrell Dow.
39. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
40. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8(6):509-14.
41. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31-R.
42. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4):R204-12..
43. Finch RG, Eliopoulos GM. Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55 Suppl 2:ii5-13.
44. Neville LO, Brumfitt W, Hamilton-Miller JM, Harding I. Teicoplanin vs. vancomycin for the treatment of serious infections: a randomised trial. *Int J Antimicrob Agents*. 1995;5(3):187-93.
45. Hermans YP, S., Goosens H, Clumeck N. Teicoplanin compared with vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: preliminary results. *J Antimicrob Chemother*. 1988;21 Suppl A:81-7.
46. Brink AJ, Richards GA, Cummins RR, Lambson J; Gauteng Understanding Teicoplanin Serum levels (GUTS) study group. Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(5):455-8.

Anexo 1. Estratégias de busca eletrônica

Banco de dados	Estratégias de busca eletrônica.
Central	1. Descritor MeSH Teicoplanin, apenas este termo 2. (teicoplanin*):ti,ab,kw em Estudos Clínicos 3. (teichomycin*):ti,ab,kw em Estudos Clínicos 4. (targocid*):ti,ab,kw or (targosid*):ti,ab,kw em Estudos Clínicos 5. (1 OR 2 OR 3 OR 4) 6. Descritor MeSH Vancomycin, apenas este termo 7. Descritor MeSH Vancomycin Resistance, apenas este termo 8. (vancomycin*):ti,ab,kw em Estudos Clínicos 9. (diatracin*):ti,ab,kw em Estudos Clínicos 10. (vancocin*):ti,ab,kw em Estudos Clínicos 11. (vancomycin*):ti,ab,kw em Estudos Clínicos 12. (vanco-cell* or vanco-saar*):ti,ab,kw em Estudos Clínicos 13. (lyphocin*):ti,ab,kw em Estudos Clínicos 14. (vancamycin*):ti,ab,kw em Estudos Clínicos 15. (vancoled*):ti,ab,kw em Estudos Clínicos 16. (vancococin*):ti,ab,kw em Estudos Clínicos 17. (6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16) 18. (5 AND 17)
MEDLINE	1. Teicoplanin/ 2. teicoplanin\$.tw. 3. teichomycin.tw. 4. targo?id.tw. 5. or/1-4 6. Vancomycin/ 7. Vancomycin Resistance/ 8. vancomycin\$.tw. 9. diatracin\$.tw. 10. vancocin\$.tw. 11. vancomycin\$.tw. 12. (vanco-cell or vanco-saar).tw. 13. lyphocin\$.tw. 14. vancamycin\$.tw. 15. vancoled\$.tw. 16. vancocin\$.tw. 17. or/6-16 18. and/5,17
EMBASE	1. Teicoplanin/ 2. TEICOPLANIN DERIVATIVE/ 3. teicoplanin\$.tw. 4. teichomycin\$.tw. 5. targo?id.tw. 6. or/1-5 7. Vancomycin/ 8. VANCOMYCIN DERIVATIVE/ 9. vancomycin\$.tw. 10. diatracin\$.tw. 11. vancocin\$.tw. 12. vancomycin\$.tw. 13. (vanco-cell or vanco-saar).tw. 14. lyphocin\$.tw. 15. vancamycin\$.tw. 16. vancoled\$.tw. 17. vancocin\$.tw. 18. or/7-17 19. and/6,18

Anexo 2. Lista de verificação de qualidade

Ocultação de alocação
- Adequada (A): o método de randomização descreveu que não permitiria que o investigador/participante soubesse ou influenciasse o grupo de intervenção antes do participante elegível ser incluído no estudo.
- Confusa (B): randomização declarada, mas não há nenhuma informação disponível sobre o método utilizado.
- Inadequada (C): o método de randomização usado, como números alternados de prontuário médico ou envelopes não lacrados; quaisquer informações no estudo que indicassem que os investigadores ou participantes pudessem influenciar o grupo de intervenção.
Mascaramento
- Mascaramento de investigadores: sim/não/não declarado/confuso ou inadequado (se o estudo foi declarado como duplo-cego, mas o método de mascaramento não foi descrito ou não é compatível com mascaramento).
- Mascaramento de participantes: sim/não/não declarado/confuso ou inadequado (se o estudo foi declarado como duplo-cego, mas o método de mascaramento não foi descrito ou não é compatível com mascaramento).
- Mascaramento de avaliadores de desfecho: sim/não/não declarado/confuso ou inadequado (se o estudo foi declarado como duplo-cego, mas o método de mascaramento não foi descrito ou não é compatível com mascaramento).
- Mascaramento de análise de dados: sim/não/não declarado/confuso ou inadequado (se o estudo foi declarado como duplo-cego, mas o método de mascaramento não foi descrito ou não é compatível com mascaramento).
Os itens acima foram considerados como não cegos se o grupo de tratamento pudesse ser identificado em mais de 20% dos participantes, devido a efeitos colaterais do tratamento.
Intenção de tratar
- Sim: especificamente relatado pelos autores que a análise de intenção de tratar foi realizada se isto foi confirmado na avaliação do estudo.
- Sim: não declarada, mas confirmada na avaliação do estudo.
- Não: não relatada e a falta de análise de intenção de tratar foi confirmada na avaliação do estudo (pacientes randomizados não foram incluídos na análise, pois não receberam a intervenção do estudo, saíram do estudo ou não foram incluídos devido à violação do protocolo).
- Não: declarada, mas não confirmada na avaliação do estudo.
- Não declarada.
Duração completa do seguimento
Proporções de participantes excluídos ou com perda de seguimento.

Anexo 3. Características metodológicas dos estudos incluídos

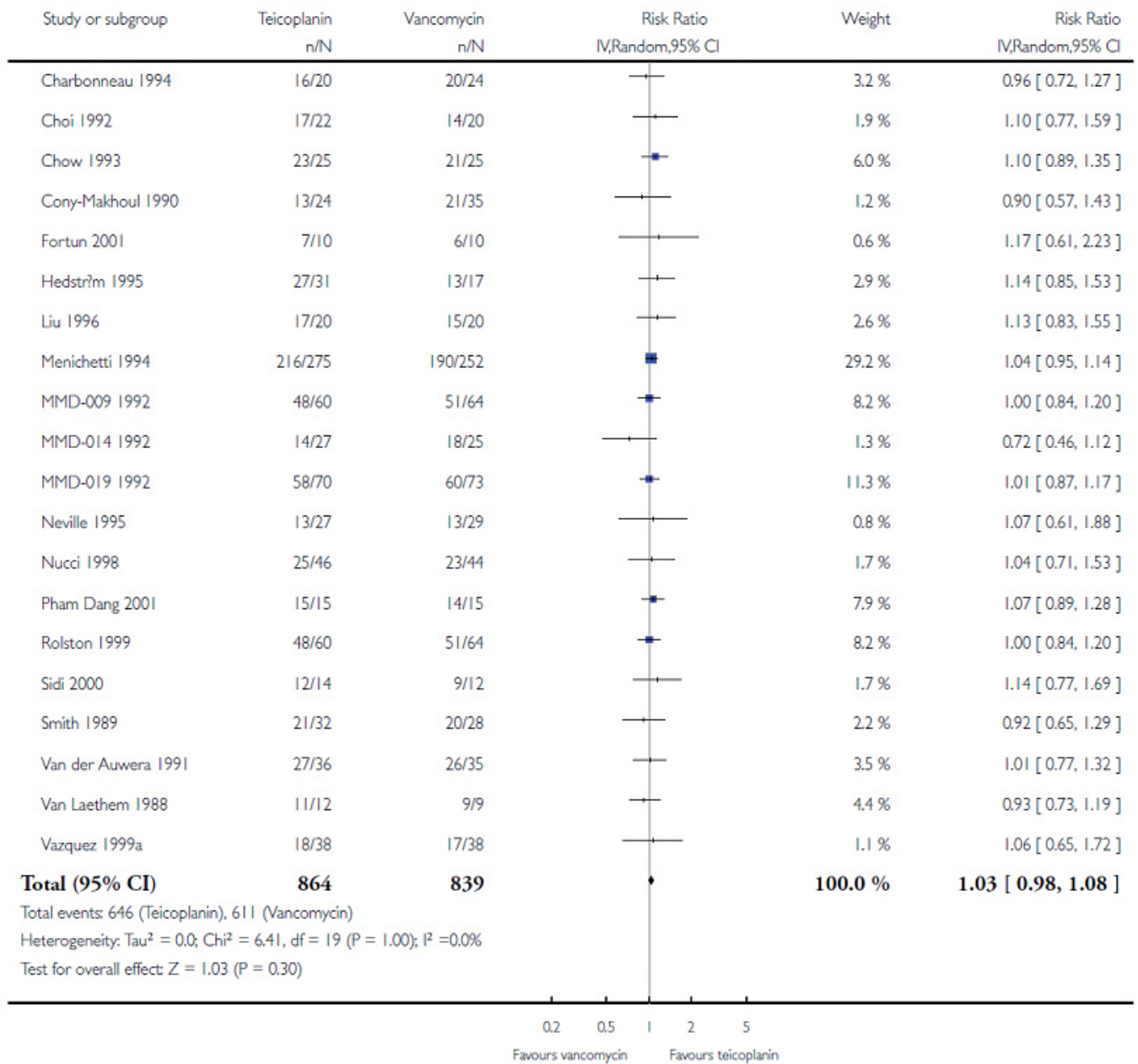
Estudo	Ocultação da alocação	Mascaramento			Análise ITT	Exclusão da análise	Unidade de análise
		Investigadores	Participantes	Avaliadores de desfecho			
Auperin, 1997	Confusa	Confuso	Confuso	Confuso	Sim	3%	Pacientes
Charboneau, 1994	Confusa	Não	Não	Confuso	Não	9%	Pacientes
Choi, 1992	Confusa	Não	Não	Não	Sim	0%	Pacientes
Chow, 1993	Confusa	Sim	Sim	Confuso	Não	6%	Pacientes
Cony-Makhoul, 1990	Confusa	Não	Confuso	Confuso	Não	9%	Episódio de infecção
Pham Dang, 2001	Adequada	Não	Não	Confuso	Sim	0%	Pacientes
D'Antonio, 2004	Confusa	Inadequado	Inadequado	Confuso	Não	19%	Pacientes
Figuera, 1996	Confusa	Não	Não	Confuso	Não	15%	Episódio de infecção
Fortun, 2001	Confusa	Não	Não	Não	Não	13%	Pacientes
Hedström, 1995	Confusa	Inadequado	Confuso	Inadequado	Não	40%	Pacientes
MMD-09-1992	Confusa	Sim	Sim	Sim	Não	48%	Pacientes
MMD-14-1992	Confusa	Sim	Sim	Sim	Não	51%	Pacientes
MMD-19-1992	Confusa	Sim	Sim	Sim	Não	51%	Pacientes
Menichetti, 1994	Adequada	Não	Não	Sim	Não	17%	Pacientes
Neville, 1995	Confusa	Não	Não	Não	Não	4%	Episódio de infecção
Nucci, 1998	Confusa	Não	Confuso	Confuso	Não	15%	Pacientes
Rolston, 1994	Adequada	Sim	Sim	Sim	Não	28%	Pacientes
Rolston, 1999	Adequada	Sim	Sim	Sim	Não	48%	Pacientes
Sidi, 2000	Inadequada	Não	Não	Confuso	Sim	0%	Episódio de infecção
Smith, 1989	Confusa	Não	Não	Não	Não	17%	Episódio de infecção
Van der Auwera, 1991	Adequada	Não	Não	Confuso	Sim	4%	Pacientes
Van Laethem, 1988	Confusa	Não	Não	Não	Sim	0%	Pacientes
Vazquez, 1999	Adequada	Confuso	Confuso	Confuso	Sim	0%	Pacientes

Anexo 4. Resumo dos achados para a principal comparação

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Nephrotoxicity	21	2596	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.66 [0.48, 0.90]
2 Clinical cure or improvement	20	1703	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	1.03 [0.98, 1.08]
3 Microbiological cure	16	914	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.98 [0.93, 1.03]
4 Acute kidney injury needing dialysis	6	786	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	Not estimable
5 Mortality	16	1565	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	1.02 [0.79, 1.30]
6 Cutaneous rash	18	1823	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.57 [0.35, 0.92]
7 Diarrhoea	4	225	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.43 [0.17, 1.10]
8 Red man syndrome	11	818	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.21 [0.08, 0.59]
9 Total adverse events	11	1561	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.73 [0.53, 1.00]
10 Clinical cure according to indication	20		Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
10.1 Febrile neutropenic	6	820	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	1.04 [0.96, 1.14]
10.2 Catheter-associated infection	4	358	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	1.01 [0.92, 1.10]
10.3 Gram-positive bacteraemia	2	164	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	1.01 [0.90, 1.14]
10.4 Endocarditis	4	109	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.91 [0.59, 1.42]
10.5 Bone/articular infection	1	30	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	1.07 [0.89, 1.28]
10.6 Other gram-positive infections	5	240	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.99 [0.88, 1.11]
11 Nephrotoxicity according to study characteristics	21		Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
11.1 No aminoglycoside	4	158	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.31 [0.07, 1.50]
11.2 Concomitant aminoglycoside	9	1022	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.51 [0.30, 0.88]
11.3 Studies with vancomycin administration guided by serum levels	5	266	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.22 [0.10, 0.52]
11.4 Adequate allocation concealment	6	1006	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.80 [0.31, 2.03]
11.5 Unclear or no allocation concealment	14	880	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.51 [0.32, 0.82]
11.6 Blinded participants, investigators and outcome assessors	3	514	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.69 [0.37, 1.29]
11.7 Unclear or no blinding of participants, investigators and outcome assessors	18	1584	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.54 [0.35, 0.82]
11.8 Intention-to-treat analysis	6	289	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.43 [0.15, 1.23]
11.9 Not intention-to-treat analysis	15	1809	Risk Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.62 [0.43, 0.89]

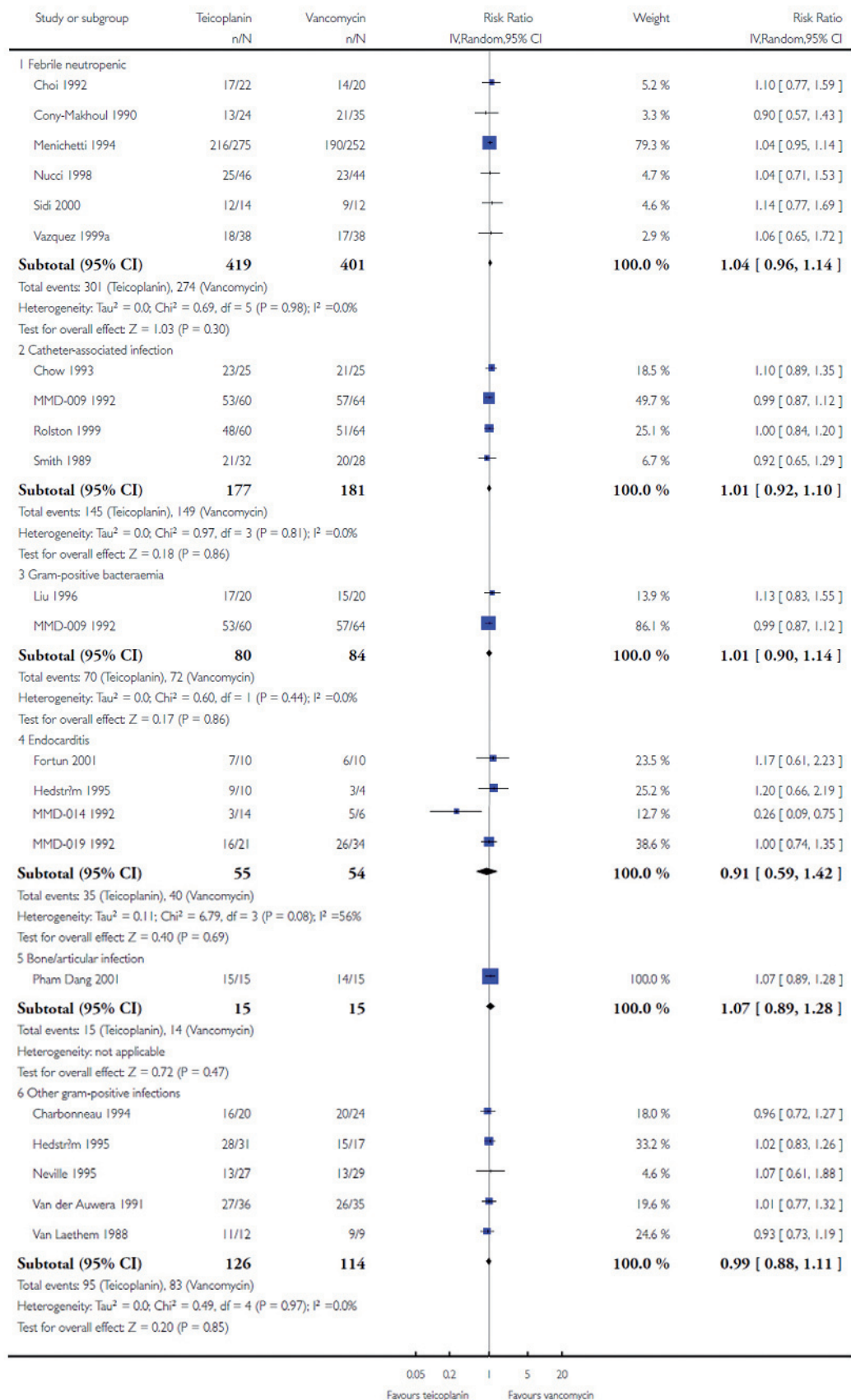
Fonte: Extraído da versão original em inglês

Anexo 5. Análise combinada de taxas de cura clínica ou melhora para vancomicina e teicoplanina



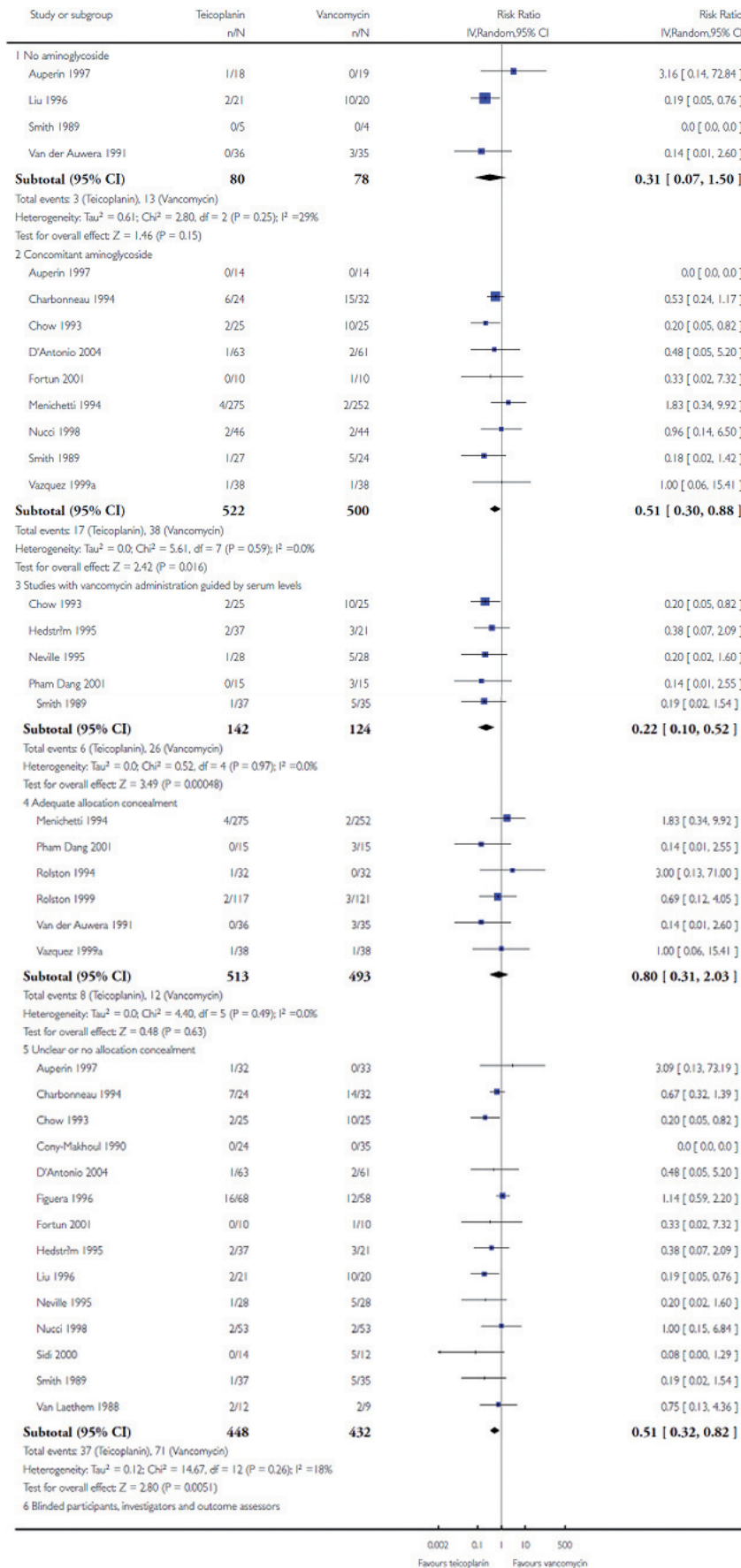
Fonte: Extraído da versão original em inglês

Anexo 6. Taxas de cura clínica por indicação para antibióticos



Fonte: Extraído da versão original em inglês

Anexo 7. Taxas de nefrotoxicidade por características do estudo



Fonte: Extraído da versão original em inglês

Continua...

...Continuação

Anexo 7. Taxas de nefrotoxicidade por características do estudo

