

Vitor Yuzo Obara¹, Carolina Petrus Zacas², Claudia Maria Dantas de Maio Carrilho², Vinicius Daher Alvares Delfino²

Esquema posológico atualmente utilizado para vancomicina falha em obter níveis terapêuticos em 40% dos pacientes internados em unidade de terapia intensiva

Currently used dosage regimens of vancomycin fail to achieve therapeutic levels in approximately 40% of intensive care unit patients

RESUMO

Objetivo: Avaliar se a posologia atualmente utilizada de vancomicina para tratamento de infecções bacterianas graves causadas por microrganismos *Gram*-positivos em pacientes admitidos à unidade de terapia intensiva proporcionam níveis plasmáticos de vale de vancomicina em nível terapêutico, e examinar possíveis fatores associados com níveis de vale de vancomicina adequados nesses pacientes.

Métodos: Estudo prospectivo descritivo com amostra de conveniência. Os pacientes que cumpriram os critérios de inclusão tiveram seus dados coletados a partir das anotações da enfermagem e dos registros médicos entre setembro de 2013 e julho de 2014. Incluíram-se 83 pacientes. Os níveis plasmáticos de vale iniciais de vancomicina foram obtidos imediatamente antes da quarta dose de vancomicina. Definiu-se lesão renal aguda como um aumento de, pelo menos, 0,3mg/dL na creatinina sérica dentro de 48 horas.

Resultados: Considerando os níveis de vale plasmáticos de vancomicina recomendados para o tratamento

de infecções graves por *Gram*-positivos (15 - 20µg/mL), os pacientes foram categorizados em grupos como níveis de vale de vancomicina baixos, adequados e elevados, respectivamente divididos em 35 (42,2%), 18 (21,7%), e 30 (36,1%) pacientes. Os pacientes com lesão renal aguda tiveram níveis plasmáticos de vale de vancomicina significativamente mais elevados ($p = 0,0055$, com significância para tendência, $p = 0,0023$).

Conclusão: Preocupantemente, mais de 40% dos pacientes não obtiveram níveis plasmáticos de vale de vancomicina considerados eficazes. São necessários estudos de farmacocinética e de regimes posológicos de vancomicina em pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva, para contornar esta elevada proporção de falhas na obtenção de níveis de vale iniciais adequados de vancomicina. Deve ser desencorajado o uso de vancomicina sem monitoramento dos níveis de vale plasmáticos.

Descritores: Vancomicina/administração & dosagem; Infecções por bactérias *Gram*-positivas/quimioterapia; Lesão renal aguda/quimioterapia

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina - Londrina (PR), Brasil.

2. Universidade Estadual de Londrina - Londrina (PR), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 21 de maio de 2016

Aceito em 22 de agosto de 2016

Autor correspondente:

Vitor Yuzo Obara

Avenida Robert Kock, 60, Vila Operária

CEP: 86038-350 - Londrina (PR), Brasil

E-mail: vitorobara@gmail.com

Editor responsável: Pedro Póvoa

DOI: 10.5935/0103-507X.20160071

INTRODUÇÃO

A vancomicina (vanco) é um antibiótico glicopeptídico utilizado na prática clínica há mais de 50 anos. Este antibiótico continua a ser recomendado como agente de primeira linha nas infecções graves causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA).⁽¹⁾ Nos últimos anos, a concentração inibitória

mínima (CIM) de vanco aumentou em alguns lugares do mundo,^(2,3) inclusive no Brasil.⁽⁴⁾

Recomenda-se, para o uso de vanco no tratamento de infecções graves causadas por MRSA, um alvo de farmacocinética e farmacodinâmica que implica uma área sob a curva (AUC) de concentração sérica após 24 horas e CIM superior a 400.⁽⁵⁾

Devido às dificuldades inerentes à obtenção da AUC/CIM (que não é factível na prática clínica), foi sugerido, pela *Infectious Diseases Society of America* (ISDA), pela *American Society of Health-System Pharmacists*, e pela *Infectious Diseases Society of Pharmacists*, o monitoramento dos níveis de vale plasmáticos de vanco (VTL - *vanco trough levels*) para orientar a terapia antibacteriana, tanto por sua praticidade como por apresentar boa correlação com AUC/CIM. A recomendação é que se mantenha o VTL entre 15 e 20µg/mL, evitando níveis inferiores a 10µg/mL.⁽⁵⁾ A ISDA, assim como outros, recomenda que o VTL deve ser medido dentro de 30 minutos antes da infusão da quarta ou da quinta dose de vanco, após a dose inicial ou ajuste da dose.^(1,6) Os autores de recente revisão sistemática e metanálise concluíram que a adesão a estes níveis terapêuticos recomendados se associou a melhores resultados clínicos e menos nefrotoxicidade.⁽⁷⁾

No entanto, os pacientes nas unidades de terapia intensiva (UTI) podem apresentar fatores que afetam a depuração de vanco por seu aumento (como aumento da taxa de filtração glomerular - TFG) ou diminuição (como a lesão renal aguda - LRA - e hipoalbuminemia, que elevam a concentração de fármaco não ligado).⁽⁸⁾ Mais ainda, a farmacocinética da vanco nesses pacientes frequentemente está alterada, em razão do aumento do volume de distribuição, o que pode levar à redução dos níveis séricos deste antibiótico.⁽⁹⁾

O presente estudo teve como objetivo avaliar se as doses atualmente utilizadas de vanco para tratamento de infecções bacterianas graves por germes *Gram* positivos em pacientes admitidos à unidade de terapia intensiva de um hospital universitário proporcionam níveis plasmáticos de vale iniciais de vanco em nível terapêutico, e examinar os possíveis fatores associados à presença de nível plasmáticos de vale inicial de vanco adequado nestes pacientes.

MÉTODOS

Este estudo prospectivo observacional descritivo foi realizado em duas UTI do Hospital Universitário de Londrina (PR). Uma amostra de conveniência incluiu todos os pacientes consecutivos com idade acima de 18 anos de idade admitidos entre setembro de 2013 e julho de 2014

nas UTI do Hospital Universitário de Londrina, tratados com vanco e que tiveram disponível pelo menos um VTL. Foram excluídos paciente do sexo feminino que estivessem grávidas, sem determinação no nível inicial de creatinina, com creatinina sérica acima de 2,0mg/dL quando da prescrição da vanco, com nefropatia crônicas ou submetidos à hemodiálise antes do uso de vanco. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Londrina com base no parecer 492785/2013, submissão para obtenção do Certificado de Avaliação Ética número 17118313.0.0000.5231. Todos os pacientes (ou seus representantes legais) que tomaram parte do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A prescrição de vanco foi feita empiricamente, conforme sugerido para pacientes graves: uma dose de ataque de 25 - 30mg/kg e uma dose diária de 15 - 20mg/kg de peso estimado a cada 6 horas ou a cada 12 horas; máxima dose individual de 2g; máxima dose diária de 6g.^(6,10) Foram realizados ajustes no intervalo de administração de vanco nos casos em que a TFG estimada pela equação, segundo o estudo *Modification of Diet in Renal Disease*, era menor que 50mL/min/1,73m².⁽¹¹⁾ Foram coletadas amostras de sangue para o VTL inicial imediatamente antes da quarta dose de vanco. Os dados dos pacientes quando da admissão à UTI foram utilizados para calcular o escore segundo o sistema *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II* (APACHE II).⁽¹²⁾ Registraram-se dados clínicos e laboratoriais a partir do início do uso de vanco até a primeira dosagem de VTL. A partir dessas anotações calculou-se o escore segundo o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).⁽¹³⁾ As dosagens para o VTL e creatinina sérica foram realizadas utilizando o equipamento Dimension® Clinical Chemistry System da Siemens. Os VTL foram classificados como baixos (< 15µg/mL), adequados (15 a 20µg/mL) ou elevados (> 20µg/mL).⁽¹⁴⁾ Após os resultados iniciais de VTL e os subsequentes, foram feitas modificações no intervalo de administração de vanco para manter o VTL dentro de níveis adequados, segundo a monografia de ajuste posológico de vanco.⁽⁶⁾ Definiu-se LRA como elevação de pelo menos 0,3mg/dL da creatinina sérica dentro de 48 horas, seguindo um dos critérios da *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) para definição de LRA.⁽¹⁵⁾ Aplicaram-se os critérios de classificação da KDIGO com base na creatinina sérica e necessidade de diálise, como segue: estágio I se aumento de pelo menos 0,3mg/dL dentro de 48 horas; estágio II se aumento de 2 a 2,9 vezes os valores basais; estágio III se aumento de 3 vezes ou mais do valor basal, creatinina sérica igual ou superior a 4mg/dL, ou diálise precoce. A presença de choque foi avaliada de forma indireta, segundo a necessidade

de fármacos vasoativos e a insuficiência respiratória pela necessidade de ventilação mecânica.

Os dados foram analisados com base em estatística descritiva, utilizando médias e desvios padrão, ou medianas e variações interquartis, segundo a normalidade dos dados. As diferenças entre os grupos foram analisadas pelo método de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn, teste de Mann-Whitney, e teste *t* não pareado, quando aplicável. As proporções de pacientes que desenvolveram LRA, sexo, uso de fármacos vasoativos e de ventilação mecânica foram analisados por meio do teste qui quadrado para independência ou teste qui quadrado para tendência. Utilizou-se também o teste de Stuart-Maxwell para comparar a proporção de pacientes com VTL baixo, adequado ou elevado ao longo do tempo. Todos os testes estatísticos foram realizados utilizando o R *Development Core Team* (2011), o teste de Stuart-Maxwell foi realizado usando o pacote “*coin*”, e o teste de Dunn com “*dunn.test*”. Todos os testes foram bicaudais, considerando-se valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram incluídos 135 pacientes da UTI. Cinquenta e dois foram excluídos por: idade abaixo de 18 anos ($n = 3$), alta precoce da UTI ($n = 4$), hemodiálise prévia ($n = 7$), suspensão da vanco antes da primeira determinação de VTL ($n = 10$), creatinina sérica basal acima de 2,0 ($n = 13$), óbito ($n = 10$) e outras causas ($n = 5$), restando para análise 83 pacientes. As características basais clínicas e laboratoriais dos 83 pacientes, classificados segundo o VTL, são mostradas na tabela 1.

Dentre os 35 pacientes com VTL inicial inferior a $15\mu\text{g/mL}$, 15 (42,86% deste grupo de pacientes; 18,10% dos pacientes estudados) apresentaram VTL inicial inferior a $10\mu\text{g/mL}$. Sexo, idade, presença de choque e insuficiência respiratória, escore SOFA e APACHE II, posologia diária de vanco e dose diária de vanco por kg/dia , creatinina sérica e TFG estimada não foram diferentes entre os grupos estratificados segundo o VTL. O peso corpóreo estimado foi superior nos pacientes com VTL inicial categorizado no grupo elevado ($p = 0,039$). A proporção de pacientes com LRA diagnosticada pelos critérios KDIGO foi significativamente mais alta nos pacientes com VTL elevado ($p = 0,0055$, mesmo com significância para tendência, $p = 0,0023$), assim como, aparentemente, pareceu ocorrer um número maior de casos mais avançados de LRA em pacientes com VTL elevado. As comparações das características clínicas e laboratoriais dos pacientes com e sem diagnóstico de LRA são apresentadas na tabela 2.

Trinta e um pacientes (37,35% da amostra) apresentavam LRA por ocasião da primeira determinação de VTL. A posologia diária de vanco não foi diferente entre os pacientes com e sem LRA, porém os pacientes com LRA apresentavam níveis mais elevados de VTL ($p = 0,0052$). Para todos os demais parâmetros testados, não se encontraram diferenças significantes entre os dois grupos.

Quanto aos resultados de VTL, o VTL inicial - já que era um critério para inscrição no estudo - estava disponível para os 83 pacientes estudados. Estavam disponíveis uma segunda e uma terceira determinação de VTL, respectivamente, para 58 e 26 pacientes, até o sexto dia de seguimento (as perdas ocorreram por óbito, alta da UTI ou descontinuação da vanco). Em razão do número relativamente pequeno de pacientes com três determinações de VTL, as comparações estatísticas entre os grupos de VTL só foram possíveis para VTL inicial *versus* segundo VTL.

Resultados do teste de Stuart-Maxwell mostraram que, em comparação ao VTL inicial, a porcentagem de VTL baixo diminuiu de 27 (46,6%) para 14 (24,1%), e este decréscimo foi devido a um aumento dos VTL elevados (de 21 - 36,2% para 36 - 62,1%) e não por aumento da proporção de VTL adequados, que permaneceu estável (variou de 10 - 17,2% para 8 - 13,8%); valor de p de 0,01582.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a análise do VTL inicial mostrou que apenas 21,7% dos pacientes se encontravam dentro dos alvos propostos atualmente; em 36,1% dos pacientes, o VTL inicial estava elevado e, preocupantemente, em 42,2% dos pacientes, encontrava-se abaixo dos alvos desejáveis. Um VTL inicial abaixo dos níveis terapêuticos em pacientes críticos é uma causa de preocupação, já que a demora na obtenção de níveis terapêuticos de antibióticos se associa com desfechos menos favoráveis em doenças infecciosas, além do desenvolvimento de resistência a antimicrobianos.⁽¹⁶⁾

O achado inicial de VTL baixo em nosso estudo não é surpreendente, já que um grupo de pacientes críticos, especialmente pacientes jovens sem muitas comorbidades, apresentou aumento da depuração renal atribuída a resposta cardiovascular hiperdinâmica (elevação do débito cardíaco) secundária à resposta inflamatória sistêmica. Este aumento do débito cardíaco leva à intensificação da perfusão de diferentes órgãos, inclusive dos rins. Consequentemente, em pacientes com reserva renal adequada, a TFG se eleva. Assim, fármacos excretados principalmente por filtração glomerular, como a vanco, terão um aumento de sua taxa de eliminação do corpo.⁽¹⁷⁾

Tabela 1 - Características basais clínicas e laboratoriais dos pacientes, distribuídos segundo as categorias de nível plasmático vale de vancomicina

	Baixo N = 35	Adequado N = 18	Elevado N = 30	Valor de p
Idade	53,0 (29,0 - 64,0)	64,5 (52,3 - 79,5)	55,5 (44,0 - 70,8)	0,0657
Sexo masculino	24 (68,6)	12 (66,7)	18 (60,0)	0,7603
Peso (kg)	70 (67,5 - 80,0)	70 (65 - 70)	75 (70 - 80)	0,0395*
Creatinina sérica (mg/dL)	0,90 (0,80 - 1,25)	1,05 (0,80 - 1,18)	1,00 (0,9 - 1,40)	0,3881
TFGe (mL/min/1,73 m ²)	84,9 (73,3 - 96,4)	74,8 (59,4 - 90,1)	70,7 (60,2 - 81,2)	0,1794
LRA (KDIGO)	8 (22,9)	5 (27,8)	18 (60,0)	0,0055 (0,0023 para tendência)†
Estágio da LRA	I: 6 (17,1) II: 1 (2,9) III: 1 (2,9)	I: 3 (16,7) II: 1 (5,6) III: 1 (5,6)	I: 8 (26,7) II: 4 (13,3) III: 6 (20,0)	-
APACHE II	17 (12 - 22)	21 (9,25 - 22,75)	19,5 (13,5 - 21,75)	0,6457
SOFA	7 (4,5 - 8,0)	8 (7,0 - 9,0)	8 (7,0 - 9,0)	0,1480
Choque	25 (71,4)	14 (77,8)	25 (83,3)	0,5213
Insuficiência respiratória	26 (74,3)	14 (77,8)	26 (86,7)	0,4577
Dose de vancomicina (mg/dia)	2.000 (2.000 - 2.000)	2.000 (2.000 - 2.000)	2.000 (2.000 - 2.000)	0,7178
Dose de vancomicina (mg/kg/dia)	32,1 (25,0 - 40,0)	29,3 (28,2 - 34,5)	27,2 (25,0 - 31,6)	0,3039

TFGe - taxa de filtração glomerular estimada; LRA - lesão renal aguda; KDIGO - *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*. * Teste de Kruskal-Wallis seguido por teste de Dunn para comparações múltiplas: diferença significante entre os grupos de níveis plasmáticos de vale de vanco adequado e elevado; † teste qui quadrado, diferença significante entre os grupos de níveis plasmáticos de vale de vanco alto *versus* adequado e baixo. Resultados expressos por mediana [25 - 75%] ou número (%).

Tabela 2 - Comparação entre os dados clínicos e laboratoriais basais dos pacientes com e sem lesão renal aguda

	LRA presente (N = 31)	LRA ausente (N = 52)	Valor de p
VTL	21,60 (15,15 - 26,55)	13,85 (10,62 - 19,38)	0,0052*
Idade	58 (47 - 72)	57 (40 - 68)	0,4978
Sexo	20 (65)	34 (65)	0,9360
Peso (kg)	75 (70 - 80)	70 (65 - 80)	0,1022
Creatinina sérica (mg/dL)	1,0 (0,9 - 1,3)	1,0 (0,8-1,2)	0,5203
TFGe (mL/min/1,73 m ²)	74,22 (63,53 - 84,90)	79,55 (70,37 - 88,73)	0,4589
APACHE II	20 (11 - 22)	18 (13 - 22)	0,8541
SOFA	8 (6 - 9)	8 (6 - 9)	0,8305
Choque	27 (87)	37 (71)	0,1122
Insuficiência respiratória	26 (84)	40 (77)	0,5776
Dose de vancomicina (mg/dia)	2000 (2000 - 2250)	2000 (2000 - 3000)	0,6567
Dose de vancomicina (mg/kg/ia)	28,6 (25,0 - 33,2)	30,4 (26,7 - 38,1)	0,1639

LRA - lesão renal aguda; VTL - níveis plasmáticos de vale de vancomicina; TFGe - taxa de filtração glomerular estimada; APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*. * Diferenças significantes entre os pacientes com e sem LRA pelo teste de Mann-Whitney. Resultados expressos por mediana [25 - 75%], número (%) ou média (IC95%).

Níveis baixos de VTL também podem ser consequência de obesidade grave e, em pacientes sépticos, da síndrome de extravasamento capilar secundária à liberação de endotoxinas pelos microrganismos, que causa saída de fluidos do compartimento intravascular para o espaço intersticial, aumentando assim o volume de distribuição de fármacos hidrofílicos, que é o caso da vanco.⁽¹⁷⁾ Em

nosso estudo, pacientes com VTL inicial no grupo elevado tinham peso corpóreo estimado mais alto ($p = 0,029$). Convém comentar que as medianas de peso corpóreo dos pacientes foram relativamente baixas nos pacientes estudados, e as variáveis não medidas (como, por exemplo, a baixa precisão da equipe da UTI na estimativa do peso do paciente⁽¹⁸⁾) podem ter sido responsáveis por este achado.

Deve-se salientar que, conforme se recomenda em pacientes críticos, foi prescrita, aos nossos pacientes, uma dose de ataque de 25 a 30mg por quilograma de peso corpóreo estimado. Alguns autores sugerem que deve ser utilizada administração contínua do fármaco com base em nomogramas específicos, para, assim, diminuir o tempo, até atingir níveis adequados de vanco em pacientes críticos.⁽¹⁹⁾ Sugere-se cautela ao utilizar infusão contínua de vanco em pacientes obesos, já que parecem ser necessárias doses de manutenção mais baixas.⁽²⁰⁾

Também se deve ter em mente a nefrotoxicidade da vanco. Uma revisão sistemática e metanálise publicada muito recentemente demonstrou que pacientes adultos tratados com administração contínua de vanco tiveram incidência significativamente mais baixa de nefrotoxicidade do que pacientes que receberam o fármaco de forma intermitente (taxa de risco - RR = 0,61, intervalo de confiança de 95% IC 0,47 - 0,80; $p < 0,001$), sem diferença na incidência de falhas do tratamento ou mortalidade de pacientes.⁽²¹⁾

Não houve diferença entre os grupos de VTL em termos de idade, sexo, nível basal de creatinina sérica, TFG estimada, APACHE II, SOFA, uso de fármacos vasoativos, necessidade de ventilação mecânica, dose diária de vanco e dose diária de vanco por quilograma de peso. Nos grupos de VTL, houve diferença entre os pacientes com VTL elevado em comparação aos outros dois grupos ($p = 0,0055$) e uma tendência à maior proporção de LRA, quanto maior a categoria de VTL ($p = 0,0023$, teste qui quadrado para tendência). Há preocupação de que o VTL recomendado pode associar-se com incidência mais elevada de nefrotoxicidade, especialmente quando o VTL excede 20 ou mesmo 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$.⁽²²⁻²⁵⁾ Há, porém, controvérsias se o VTL elevado observado em pacientes com LRA é causa ou consequência da LRA.^(26,27)

Nossos resultados enfatizam a importância de critérios validados (como o KDIGO) para diagnóstico de LRA,⁽²⁸⁾ ao invés de utilizar apenas as concentrações séricas de creatinina. Em verdade, as concentrações séricas de creatinina ou a TFG estimada não diferiram entre os grupos com e sem LRA, ou entre os grupos com níveis de VTL baixos, adequados ou elevados. Embora comumente utilizada na prática clínica, a estimativa da TFG não é recomendada em pacientes com função renal instável,⁽²⁹⁾ pois deve ser analisada concomitantemente com a diurese (e, por exemplo, a TFG em pacientes com 1mg/dL de creatinina, independentemente do sexo, idade ou peso; em anúria, a diurese é zero).

Quanto à idade, este estudo não identificou qualquer diferença estatisticamente significativa entre a mediana de idade dos pacientes com VTL baixo, adequado ou elevado. Este resultado contrasta com os achados de Legal and Wan,⁽³⁰⁾ que relataram que pacientes mais jovens tinham TFG mais alta e necessitavam de intervalos menores na administração de vanco (a cada 8 horas) para obter níveis terapêuticos. O número relativamente pequeno de pacientes incluídos em cada um dos três grupos de VTL no presente estudo pode ter interferido na análise destas variáveis, já que houve tendência a uma mediana mais baixa de idade dos pacientes com VTL baixo [53 (IQR 29 - 64)] em comparação a pacientes com VTL adequado [64,5 (52,3 - 79,5)] e elevado [55,5 (44,0 - 70,8)], $p = 0,067$.

A LRA em pacientes de UTI em uso de vanco pode ser devida a diversas causas que não nefrotoxicidade, por exemplo, gravidade da condição clínica dos pacientes, uso concomitante de agentes nefrotóxicos e flutuações do volume sanguíneo.⁽³¹⁾ Recentemente, foi demonstrado que o uso combinado de piperacilina/tazobactam com vanco aumenta a nefrotoxicidade.⁽³²⁾

Reconhecemos que nosso trabalho tem limitações. Por exemplo, não incluímos os dados referentes ao uso de outros possíveis agentes nefrotóxicos pelo paciente. Também não estudamos os agentes infecciosos implicados na infecção, e o peso dos pacientes foi estimado e não medido. Apesar disto, o estudo mostrou que, com o esquema terapêutico de vanco em uso, uma proporção significativa de pacientes em uso deste fármaco não obteve um VTL inicial que seria hoje em dia considerado adequado para o tratamento de graves infecções estafilocócicas.

CONCLUSÃO

O monitoramento dos níveis plasmáticos de vale de vancomicina ajudou de forma significativa a diminuir a porcentagem de níveis plasmáticos de vale de vancomicina baixos. Entretanto, em nossos pacientes, esta diminuição na porcentagem de baixos níveis de vale plasmáticos de vancomicina durante o tempo foi obtida por aumento da taxa de níveis de vale elevados de vancomicina, em vez de pela obtenção de níveis de vale adequados de vancomicina, sugerindo que talvez fosse conveniente utilizar determinações mais frequentes, quiçá diárias, do nível plasmático de vale de vancomicina para pacientes na unidade de terapia intensiva.

São necessários novos estudos referentes aos regimes posológicos de vancomicina, sua forma de administração - intermitente em comparação a contínua - e ocasião

para obtenção dos primeiros níveis plasmáticos de vale em pacientes de terapia intensiva, para possibilitar contornar o problema de uma grande proporção dos pacientes com falha em obter os níveis plasmáticos de vale mínimos recomendados de vancomicina para o tratamento de infecções graves causadas por bactérias *Gram*-positivas.

O monitoramento dos níveis plasmáticos de vancomicina também é muito importante para evitar o risco desnecessário de nefrotoxicidade do fármaco. Nossos resultados podem também sugerir que, em serviços nos quais não houver disponibilidade da determinação dos níveis plasmáticos de vale de vancomicina, deveriam ser usados outros antibióticos para o tratamento de infecções graves por *Gram*-positivos em pacientes de terapia intensiva.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to assess whether currently used dosages of vancomycin for treatment of serious gram-positive bacterial infections in intensive care unit patients provided initial therapeutic vancomycin trough levels and to examine possible factors associated with the presence of adequate initial vancomycin trough levels in these patients.

Methods: A prospective descriptive study with convenience sampling was performed. Nursing note and medical record data were collected from September 2013 to July 2014 for patients who met inclusion criteria. Eighty-three patients were included. Initial vancomycin trough levels were obtained immediately before vancomycin fourth dose. Acute kidney injury was defined as an increase of at least 0.3mg/dL in serum creatinine within 48 hours.

Results: Considering vancomycin trough levels recommended for serious gram-positive infection treatment

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa fornecida a Vitor Yuzo Obara.

Contribuições dos autores

Vitor Yuzo Obara contribuiu para a análise, interpretação, redação e aprovação final do manuscrito; Carolina Petrus Zaccas contribuiu para coleta dos dados e redação do manuscrito; Claudia Maria Dantas de Maio Carvalho contribuiu para a concepção e delineamento do estudo, interpretação e aprovação final do manuscrito; Vinicius Daher Alvares Delfino contribuiu para a concepção e delineamento do estudo, interpretação, redação e aprovação final do manuscrito.

(15 - 20µg/mL), patients were categorized as presenting with low, adequate, and high vancomycin trough levels (35 [42.2%], 18 [21.7%], and 30 [36.1%] patients, respectively). Acute kidney injury patients had significantly greater vancomycin trough levels ($p = 0.0055$, with significance for a trend, $p = 0.0023$).

Conclusion: Surprisingly, more than 40% of the patients did not reach an effective initial vancomycin trough level. Studies on pharmacokinetic and dosage regimens of vancomycin in intensive care unit patients are necessary to circumvent this high proportion of failures to obtain adequate initial vancomycin trough levels. Vancomycin use without trough serum level monitoring in critically ill patients should be discouraged.

Keywords: Vancomycin/administration & dosage; Vancomycin/pharmacokinetics; Bacterial infections/therapy

REFERÊNCIAS

- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-92.
- Howden BP, Peleg AY, Stinear TP. The evolution of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogenous-VISA. *Infect Genet Evol*. 2014;21:575-82.
- Chen LF. The changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 50 years of a superbug. *Am J Infect Control*. 2013;41(5):448-51.
- Oliveira CF, Ferreira AR, Dier AP, Stipp AT, Pelisson M, Vespero EC, et al. Detecção de *Staphylococcus aureus* com susceptibilidade diminuída a vancomicina em um hospital escola do sul da região Sul do Brasil. *J Infect Control*. 2012;1(3):283-4.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Pharm*. 2009;66(1):82-98. Review. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(10):887.
- Casabar E, Portell J, editors. The tool book: drug dosing and usage guidelines. 12th ed. Saint Louis: The Department of Pharmacy Barnes Jewish Hospital; 2014. Vancomycin. p. 195-200. [Barnes-Jewish Hospital Antibiotic Utilization Review Subcommittee, June 2014].
- Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e77169.
- Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient-concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:3-11.

9. Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*. 2014;18(3):R99.
10. Vancomycin Dosing Guidelines 2013 [Internet]. Stanford; 2013. [cited 2016 Oct 9]. Available from: <http://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/dosing/2013VancomycinDosingGuide.pdf>
11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011;155(6):408.
12. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
13. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.
14. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):325-7. Erratum in *Clin Infect Dis*. 2009;49(9):1465.
15. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Notice. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(Suppl 1):8. doi:10.1038/kisup.2012.1
16. Jung Y, Song KH, Cho JE, Kim HS, Kim NH, Kim TS, et al. Area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio as a predictor of vancomycin treatment outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(2):179-83.
17. Kumar A, Singh NP. Antimicrobial dosing in critically ill patients with sepsis-induced acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(2):99-108. Review.
18. Dunne K, Hickey S. Accuracy of height and weight estimation by critical care staff. *Crit Care*. 2012;16(Suppl 1):P523.
19. Baptista JP, Roberts JA, Sousa E, Freitas R, Deveza N, Pimentel J. Decreasing the time to achieve therapeutic vancomycin concentrations in critically ill patients: developing and testing of a dosing nomogram. *Crit Care*. 2014;18(6):654.
20. Lin H, Yeh DD, Levine AR. Daily vancomycin dose requirements as a continuous infusion in obese versus non-obese SICU patients. *Crit Care*. 2016;20(1):205.
21. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(1):28-35. Review.
22. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(2):734-44.
23. Contreiras C, Legal M, Lau TT, Thalakada R, Shalansky S, Ensom MH. Identification of risk factors for nephrotoxicity in patients receiving extended-duration, high-trough vancomycin therapy. *Can J Hosp Pharm*. 2014;67(2):126-32.
24. Rostas SE, Kubiak DW, Calderwood MS. High-dose intravenous vancomycin therapy and the risk of nephrotoxicity. *Clin Ther*. 2014;36(7):1098-101.
25. Carreno JJ, Kenney RM, Lomaestro B. Vancomycin-associated renal dysfunction: where are we now? *Pharmacotherapy*. 2014;34(12):1259-68.
26. Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Neth J Med*. 2011;69(9):379-83.
27. Moffett BS, Kim S, Edwards M. Vancomycin nephrotoxicity may be overstated. *J Pediatr*. 2011;158(5):865-6.
28. Lameire N. The definitions and staging systems of acute kidney injury and their limitations in practice. *Arab J Nephrol Transplant*. 2013;6(3):145-52.
29. Frazee EN, Personett HA, Wood-Wentz CM, Herasevich V, Lieske JC, Kashani KB. Overestimation of glomerular filtration rate among critically ill adults with hospital-acquired oligoanuric acute kidney injury. *J Pharm Pract*. 2016;29(2):125-31.
30. Legal M, Wan M. Influence of age on frequency of vancomycin dosing. *Can J Hosp Pharm*. 2010;63(1):13-9.
31. Yeh DD, Kutcher ME, Lunghi K. Traditional weight-based vancomycin dosing is inadequate in critically ill trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2012;38(3):301-6.
32. Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy*. 2014;34(7):670-6.