



Cadernos de Ensino e Pesquisa em Saúde
E-ISSN: 2764-2550
DOI: <https://doi.org/10.29327/269776.2.1-13>
<https://revista.ghc.com.br/>

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

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

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

Ana Helena Dias Pereira dos Santos Ulbrich¹

Clarissa Both Pinto²

Kely Medeiros Turra³

Graziella Gasparotto Baiocco⁴

Henrique Dias Pereira dos Santos⁵

Cláudia Regina Ames⁶

Jaqueline Pandolfo⁷

Marina de Borba Oliveira Freire⁸

Paulo Ricardo Mottin Rosa⁹

¹ Doutora em química pela UFRGS. Farmacêutica clínica do Hospital Nossa Senhora da Conceição/RS e diretora do Instituto de Inteligência Artificial na Saúde.

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

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

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

E-mail: anaulbrich@ghc.com.br

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

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

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

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

E-mail: clarissabpinto@gmail.com

³ Doutorado em ciências farmacêuticas pela USP.

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

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

E-mail: kely.turra@gmail.com

⁴ Mestre em Ciências da Saúde pela PUCRS. Docente da Universidade do Vale do Taquari – Univate/RS.

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

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

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

E-mail: grazigaspasparotto@gmail.com

RESUMO

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

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

ABSTRACT

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



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

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

RESUMEN

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

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

INTRODUÇÃO

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

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

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3339071169068613>

E-mail: henrique@noharm.ai

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

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7311425563381809>

E-mail: claudia.r.ames@gmail.com

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

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1521943520236977>

E-mail: jaquelinepandolfo@gmail.com

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4337>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9077544290993062>

E-mail: deborbamarina@gmail.com

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7373-0627>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0330273931585924>

E-mail: paulo.mottin.rosa@gmail.com



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

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

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

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

MÉTODOS

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

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

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



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

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

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

Tabela 1 Drogas nefrotóxicas

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



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

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

Definição de Lesão Renal Aguda (LRA)

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

RESULTADOS

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

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

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



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

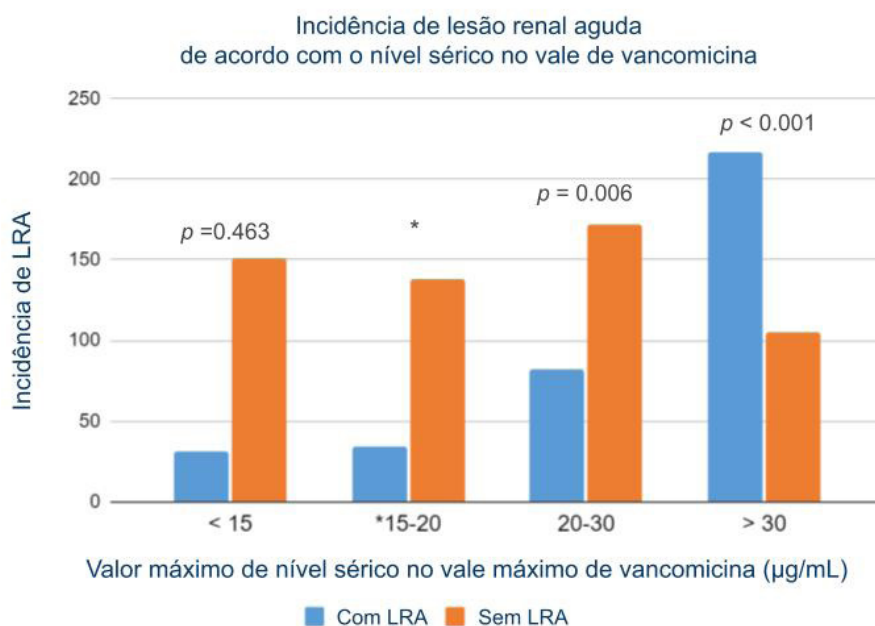
Fonte: os autores. * UTI: unidade de terapia intensiva; dose diária / kg máximo: razão máxima dentro do período do estudo entre a dose diária de vancomicina em mg e o peso do paciente em kg; F-MDRD: média da fórmula que consiste na relação entre a dose de vancomicina em mg e o produto peso do paciente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

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



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

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



Fonte: os autores.



Tabela 3. As características dos pacientes com e sem LRA

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



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

VARIÁVEIS LABORATORIAIS

PCR máxima (mg/L) Mediana (IIQ)	60,5 (0,0-82,4)	42,6 (4,3-77,7)	1,002 (1,000-1,004)	<0,001	1,008 (1,003-1,012)	0,002	1,002 (1,000-1,004)	0,090	1,002 (0,999-1,004)	0,148
Leucócitos máximo (10³/μL) Mediana (IIQ)	14,29 (9,99-21,54)	11,36 (8,08-16,50)	1,014 (1,009-1,018)	<0,001	1,002 (1,000-1,004)	0,087	1,008 (1,003-1,012)	0,001	1,008 (1,003-1,012)	<0,001
Bastões (%) Mediana (IIQ)	11,0 (7,0-16,0)	10,0 (7,0-15,5)	1,005 (0,993-1,017)	0,386						

Fonte: os autores. *UTI: Unidade de Terapia Intensiva, DRC: Doença Renal Crônica; F-MDRD: dose diária máxima (mg) / peso do paciente (kg) x taxa de filtração glomerular estimada pela equação MDRD em mL/min/1,73 m²; F-CKD-EPI: dose diária máxima (mg) / peso do paciente (kg) x taxa de filtração glomerular estimada pela equação CKD-EPI em mL/min/1,73 m²; F-CG: dose diária máxima (mg) / peso do paciente (kg) x taxa de filtração glomerular estimada pela equação Cockcroft-Gault em mL/min/1,73 m²; PCR: Proteína C Reativa. IIQ: intervalo interquartil. N°. (%): número e percentual. RR (95% IC): risco relativo (95% intervalo de confiança).

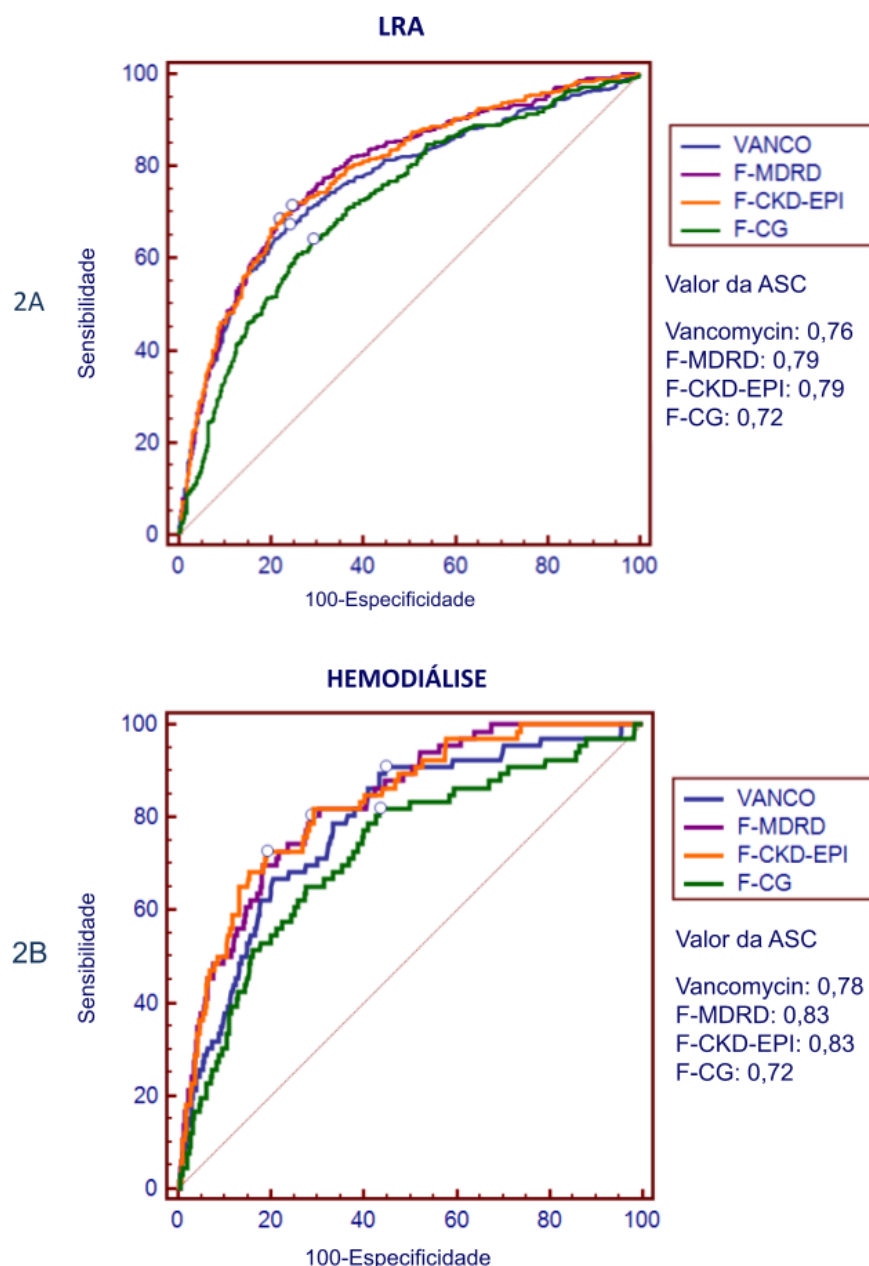
A Figura 2 (A) mostra as curvas ROC do valor máximo de nível sérico de vancomicina no vale e das fórmulas F-MDRD, F-CG e F-CKD-EPI para LRA e LRA-HD (Hemodiálise). Para o resultado LRA, o valor máximo de nível sérico de vancomicina no vale durante o curso do antibiótico exibiu uma ASC de 0,76 (intervalo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



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



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



Fonte: os autores.

DISCUSSÃO

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



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

Avaliando as três equações (F-MDRD, F-CKD-EPI, F-CG), a fórmula usando a eTFG com a equação de Cockcroft-Gault teve menor acurácia (AUC: 0,72). O F-MDRD e CKD-EPI (AUC: 0,79) tiveram precisão semelhante à do monitoramento do nível sérico no vale para os resultados LRA e LRA-HD, usando como pontos de corte valores acima de 0,64 (F-MDRD) ou 0,62 (F-CKD-EPI). A mediana da fórmula F-CKD-EPI para o grupo com LRA foi de 0,87, enquanto para o grupo sem LRA foi de 0,47 (Tabela 2). Um exemplo real do valor mediano do grupo com LRA da fórmula F-CKD-EPI (0,87) foi um paciente com 58 kg e TGF de 40 mL/min/1,73 m² que recebeu dose diária de 2.000 mg. De acordo com o protocolo do hospital, essa dose era inadequada. Doses inadequadas como essa podem levar a eventos adversos, como LRA. Esses eventos são evitáveis por meio de ferramentas de apoio à decisão que trazem maior segurança ao paciente (WILSON; GREENBERG, 2018).

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

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

Por exemplo, para paciente de 70 kg com uma taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) de 60 mL/min/1,73 m² pela CKD-EPI, a dose diária máxima seria 2.604 mg (0,62 * 70 kg * 60 mL/min/1,73 m²).

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

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



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

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

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

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

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

CONCLUSÃO

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



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

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

Editor responsável: Daniel Demétrio Faustino da Silva

Recebido em 09 de janeiro de 2022.

Aceito em 27 de abril de 2022.

Publicado em 30 de junho de 2022.

Como referenciar este artigo (ABNT):

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

