

MARIA FERNANDA SALOMÃO DE AZEVEDO

**Estudo da incidência e dos fatores de risco da nefrotoxicidade por
vancomicina em um hospital terciário**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências.

Programa de Nefrologia

Orientador: Prof^o Dr.
Emmanuel de Almeida Burdmann

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada

Azevedo, Maria Fernanda Salomão de
Estudo da incidência e dos fatores de risco da nefrotoxicidade por vancomicina em
um hospital terciário / Maria Fernanda Salomão de Azevedo. -- São Paulo, 2015.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.
Orientador: Emmanuel de Almeida Burdmann.

Descritores: 1.Vancomicina 2.Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a
medicamentos 3.Lesão renal aguda 4.Fatores de risco 5.Farmacovigilância

USP/FM/DBD-279/15

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Antonio Fernando e Maria Lucia,
pelo nosso amor em família, pela minha formação
como pessoa e por tudo que eles representam na
minha vida, meus eternos professores.

Ao meu orientador, Prof^o Dr. Emmanuel
de Almeida Burdmann, a quem admiro,
pelos ensinamentos que contribuem para
meu desenvolvimento intelectual, pessoal
e minha formação científica.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai Antonio Fernando, minha mãe Maria Lucia, ao meu irmão Thiago, à minha avó Aurora, à minha tia Rosa e aos meus primos Ana Carolina e Matheus, pelo apoio, força, carinho, paciência e amor.

Ao meu orientador, Profº Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann, pela acolhida, paciência, ensinamentos e por me dar forças sempre.

Aos meus “amigos-irmãos”, André Rolim Baby, Gisele Moraes de Souza, Mariana Ciambelli, Fabiana Elias Dair, pelo grande apoio e carinho.

Ao meu amigo e colega Edson Santos Souza, pela grande ajuda, um agradecimento especial.

Às minhas amigas, Monica Miyahira Alves, Ana Paula de Lima, Palloma Alba Velame, Rosana Monteiro, Elisangela Funjihara, Milene Acco Barp, Paula Zwicher, Erly Guadagnucci e Maria Daniela Oliveira.

Aos professores Doutores, Antônio Carlos Seguro, Emerson Quintino de Lima, Luis Yu, por participarem do meu exame de qualificação e enriquecerem esse trabalho com suas sugestões.

À professora Doutora Alessandra Goulart, pela grandíssima paciência, disponibilidade e contribuição.

À colega e amiga de pós-graduação Débora Sitnik.

À secretaria do Programa de Nefrologia, em especial Eliana Gonçalves e Pedro Pereira.

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), pela bolsa de Mestrado concedida.

Ao Hospital Sírio Libanês, pelo apoio na execução do trabalho. Em especial a Sr.^a Tereza Sibahy e a equipe do SAME, meu agradecimento especial.

À toda equipe do Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) do Hospital Sírio Libanês, especialmente Doutor Luiz Fernando Lima Reis, pelo grande apoio e viabilização a realização desse trabalho.

Ao médico nefrologista Dr. José Mauro Vieira Junior, pelo incentivo para realização deste trabalho.

E a todos que fizeram parte deste trabalho.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de siglas e abreviaturas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Histórico.....	01
1.2 Indicações de uso e farmacologia da vancomicina	02
1.3 Comparação da vancomicina com outros antimicrobianos com mesmo espectro de ação	04
1.4 Nefrotoxicidade da vancomicina	06
1.4.1 Introdução, critérios diagnósticos e frequência.....	06
1.4.2 Mecanismos de ação da nefrotoxicidade por vancomicina.....	09
1.4.3 Fatores de risco associados à nefrotoxicidade da vancomicina	09
2 OBJETIVOS.....	11
3 MÉTODOS.....	12
3.1 Desenho do estudo.....	12
3.2 Locais onde o estudo foi conduzido.....	12
3.3 Critérios de inclusão.....	13
3.4 Critérios de exclusão.....	13
3.5 Parâmetros estudados.....	13
3.6 Análise estatística.....	15

4	RESULTADOS.....	18
4.1	Características gerais da população estudada.....	19
4.2	Comparação dos indivíduos que utilizaram vancomicina com os que utilizaram outros antimicrobianos (teicoplanina, oxacilina, linezolida, daptomicina) por suspeita de infecção estafilocócica.....	22
4.3	Comparação dos indivíduos que desenvolveram IRA com aqueles que não desenvolveram IRA.....	27
4.4	Regressão logística para estudar os fatores independentes associados ao desenvolvimento de IRA no grupo de 591 pacientes que receberam antimicrobianos para tratamento de infecção estafilocócica.....	37
4.5	Regressão logística para estudar os fatores de riscos associados de forma independente ao desenvolvimento de IRA no grupo de pacientes que receberam vancomicina.....	38
4.6	Análise de Cox para estudar os fatores independentes associados a óbito no grupo de 591 pacientes recebendo antimicrobianos para tratamento de infecção estafilocócica.....	39
5	DISCUSSÃO.....	41
6	CONCLUSÕES.....	48
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da vancomicina.....	02
Figura 2. Fluxograma da inclusão e exclusão de pacientes.....	18
Figura 3. Curva de Kaplan-Meire com estimativas da sobrevida trinta dias após alta hospitalar, comparando os pacientes que desenvolveram IRA com os pacientes que não desenvolveram IRA.....	34
Figura 4. Curva de Kaplan-Meire com estimativas da sobrevida seis meses após alta hospitalar, comparando os pacientes que desenvolveram IRA com os pacientes que não desenvolveram IRA.....	35
Figura 5. Curva de Kaplan-Meire com estimativas da sobrevida um ano após alta hospitalar, comparando os pacientes que desenvolveram IRA com os pacientes que não desenvolveram IRA.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais estudos relacionados ao uso de vancomicina e desenvolvimento de IRA no período de 2001 a 2013.....	08
Tabela 2 - Dados gerais da população estudada.....	20
Tabela 3 - Dados da população estudada durante a internação hospitalar.....	21
Tabela 4 - Dados de letalidade da população total estudada	22
Tabela 5 - Comparação da incidência de injúria renal aguda e dos valores de creatinina nos pacientes que utilizaram vancomicina com a dos pacientes que utilizaram outros antimicrobianos para infecção estafilocócica.....	23
Tabela 6 - Comparação das características dos grupos de pacientes que utilizaram vancomicina com a dos pacientes que utilizaram outros antimicrobianos contra infecção estafilocócica.....	24
Tabela 7 - Comparação dos dados da internação hospitalar dos pacientes que utilizaram vancomicina com a dos pacientes que utilizaram outros antimicrobianos contra infecção estafilocócica.....	25
Tabela 8 - Comparação da frequência do uso de medicamentos nefrotóxicos, medicamentos que afetam a função renal e piperacilina-tazobactana nos pacientes que utilizaram vancomicina com a dos pacientes que utilizaram outros antimicrobianos contra infecção estafilocócica.	26

Tabela 9 - Comparação do tempo de internação e da letalidade precoce e tardia dos pacientes que utilizaram vancomicina com a dos pacientes que utilizaram outros antimicrobianos contra infecção estafilocócica.....	27
Tabela 10 - Comparação do uso de vancomicina ou outros antimicrobianos para tratamento de infecção estafilocócica nos grupos IRA e não IRA.....	29
Tabela 11 - Comparação das características dos grupos de pacientes de acordo com o desenvolvimento de IRA durante a internação hospitalar.....	30
Tabela 12 - Comparação dos dados da internação hospitalar nos grupos IRA e não IRA.....	31
Tabela 13 - Comparação da frequência do uso de medicamentos nefrotóxicos, medicamentos que afetam a função renal e piperacilina-tazobactana nos grupos IRA e não IRA.....	32
Tabela 14 - Comparação do tempo de internação e da letalidade precoce e tardia nos grupos IRA e não IRA.....	33
Tabela 15 - Análise dos fatores de riscos associados de forma independente para o desenvolvimento de IRA no grupo de 591 pacientes que receberam vancomicina ou outros antimicrobianos para o tratamento de infecção estafilocócica.....	37
Tabela 16 - Análise dos fatores de riscos associados de forma independente para o desenvolvimento de IRA no grupo de 508 pacientes que receberam vancomicina	38
Tabela 17 - Análise de variáveis associadas de forma independente a óbito (Cox) em até trinta dias, até seis meses após alta, na amostra de 591pacientes.....	40

Tabela 18 - Análise de variáveis associadas de forma independente a óbito

(Cox) um ano após alta na amostra de 591 pacientes.....40

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINHS	Anti-inflamatórios não hormonal
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System</i>
ATMS	Antimicrobianos
BRA II	Bloqueadores dos receptores da angiotensina II
C	Coleta
CS	Concentração sérica de vancomicina
DRC	Doença Renal Crônica
D	Dias
E COL	E colaboradores
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	Risco Relativo
IC	Intervalo de Confiança
IECA	Inibidores da enzima de conversão de angiotensina
IRA	Injúria renal aguda
IFC	Infusão contínua
IFI	Infusão intermitente
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LNZ	Linezolida
MDA	Malondialdeído
MRSA	<i>Multiple-resistant Staphylococcus aureus</i>
MVP	Medicamento Vasopressor
N	Número de indivíduos
NAG	N-acetil-B-D-glucosaminidase
Pr	Prospectivo
PCR	Proteína C-ativada
R	Retrospectivo
RC	Razão de Chance

RFG	Ritmo de filtração glomerular
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney function, End-stage disease</i>
SCr	Creatinina Sérica
SNC	Sistema Nervoso Central
TCN	Teicoplanina
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VAN	Vancomicina
VO	Via oral
VS	Versus

RESUMO

Azevedo MFS. Estudo da incidência e dos fatores de risco da nefrotoxicidade por vancomicina em um hospital terciário [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: Vancomicina, considerada o antibiótico de primeira escolha para o tratamento de infecções estafilocócicas, é eliminada por filtração glomerular, e a sua administração deve ser individualizada de acordo com a função renal. As diretrizes atuais recomendam doses e níveis séricos maiores, para aumentar as chances de bons resultados clínicos. Questiona-se se esta estratégia causaria maior nefrotoxicidade. **Objetivos:** Comparar a frequência de injúria renal aguda (IRA) em pacientes com suspeita de infecção estafilocócica tratados com vancomicina ou com outros antimicrobianos com o mesmo perfil terapêutico em um hospital terciário. Analisar a associação do uso de vancomicina com o desenvolvimento de IRA nestes pacientes. Avaliar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de IRA nos pacientes tratados com vancomicina. Identificar os fatores de risco associados à letalidade precoce e tardia nos pacientes com suspeita de infecção estafilocócica tratados com vancomicina ou outros antimicrobianos com o mesmo perfil terapêutico. **Métodos:** Foram analisados os prontuários dos pacientes com suspeita de infecção estafilocócica que receberam os antimicrobianos vancomicina, teicoplanina, oxacilina, daptomicina ou linezolida por pelo menos três dias nos anos de 2010 e 2011 em um hospital terciário. Analisou-se a frequência de IRA associada ao uso de vancomicina (critério KDIGO) e, por regressão logística, se o uso de vancomicina foi associado ao desenvolvimento de IRA. Avaliou-se por regressão logística os fatores de risco associados ao desenvolvimento de IRA no grupo de pacientes tratados com vancomicina. Analisou-se por regressão de Cox os fatores de risco para letalidades intra-hospitalar, seis meses e até um ano após a internação. **Resultados:** Foram incluídos 591 pacientes, dos quais 508 foram expostos à vancomicina e 83 foram expostos a teicoplanina, oxacilina, linezolida, ou daptomicina. IRA ocorreu em 28,5% dos pacientes que utilizaram vancomicina e em 14,5% dos que utilizaram outros antimicrobianos ($p < 0,001$). O grupo de pacientes tratados com vancomicina apresentou parâmetros sugestivos de maior gravidade, como maior frequência de culturas positivas para estafilococos, hipotensão grave, contagem de leucócitos em sangue periférico mais elevada e níveis séricos maiores de lactato, procalcitonina e PCR. Quando pacientes que desenvolveram IRA foram comparados com pacientes que mantiveram a função renal estável, observou-se que o uso de vancomicina, a duração do tratamento e nível sérico de vancomicina foram significativamente maiores entre os primeiros. Vancomicina foi identificada como fator independente para o desenvolvimento de IRA na regressão logística. Os fatores de riscos independentes para o desenvolvimento de IRA no grupo exposto à vancomicina foram uso de medicamentos nefrotóxicos ou que alteram a função renal, uso de medicamento vasopressor e concentração sérica de vancomicina ≥ 20 mg/L. Vancomicina não se associou a letalidade em nenhum dos períodos estudados, enquanto IRA se associou de forma independente à letalidade precoce e tardia. **Conclusões:** Estes resultados indicam que a vancomicina apresenta nefrotoxicidade significativa e que os seus níveis séricos devem ser obrigatoriamente avaliados. O uso de medicamentos nefrotóxicos ou que alteram a função renal deve ser, quando possível, evitado ou suspenso em pacientes tratados com vancomicina. O desenvolvimento de IRA, mas não o uso de

vancomicina, foi fator independente para letalidade, reforçando que este antimicrobiano pode ser utilizado quando indicado, desde que se previna o desenvolvimento de IRA.

Descritores: Vancomicina; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; lesão renal aguda; fatores de risco; farmacovigilância.

ABSTRACT

Azevedo MFS. Incidence and risk factors for vancomycin-associated nephrotoxicity in a tertiary hospital [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Introduction: Vancomycin is considered the first choice antibiotic for treatment of staphylococcus infection. Vancomycin is eliminated through glomerular filtration, and so its administration must be individualized according to the renal function. Current treatment guidelines recommend higher doses and blood levels in order to increase the odds for an adequate clinical outcome. On the other hand, this strategy might cause higher vancomycin-associated nephrotoxicity. **Objectives:** To analyze the frequency of acute kidney injury (AKI) development in patients with suspicion of staphylococcus infection treated with vancomycin, or other antibiotics with the same therapeutic profile in a tertiary hospital. To analyze the association of vancomycin with AKI development in those patients. To analyze the risk factors for AKI development in vancomycin-treated patients. To identify the risk factors associated to early and late mortality in patients with suspicion of staphylococcus infection treated with vancomycin, or other antibiotics with the same therapeutic profile in a tertiary hospital. **Methodology:** We analyzed the files of all the patients with suspicion of staphylococcus infection treated with vancomycin, teicoplanin, oxacillin, daptomycin, or linezolid antibiotics for at least three days during the years of 2010 and 2011 in a tertiary hospital. The frequency of AKI development (KDIGO criteria) was assessed. Using logistic regression we assessed if vancomycin use was an independent risk factor for AKI development and the risk factors for AKI development in the group of patients treated with vancomycin. We assessed, using Cox regression, the risk factors for in-hospital, six months and one year after hospitalization mortality. **Results:** We included 591 patients in the final analysis, 508 using vancomycin and 83 using other antibiotics (teicoplanin, oxacillin, daptomycin, or linezolid). AKI developed in 28.5% of the vancomycin group compared with 14.5% in the other antibiotics group ($p < 0.001$). Patients treated with vancomycin showed parameters suggesting higher clinical severity, such as higher percent of staphylococcus positive cultures, severe hypotension, higher leukocytes blood count, higher serum levels of lactate, procalcitonin and CRP. When patients developing AKI were compared with patients maintaining preserved renal function, the first group showed a statistically significant higher frequency of vancomycin use, longer vancomycin treatment and higher vancomycin trough levels. Using logistic regression vancomycin was identified as an independent risk factor for AKI development. The independent risk factors for AKI development in the vancomycin group were simultaneous use of vancomycin and other nephrotoxic drugs or drugs that influence renal function, vasopressor drugs use and blood levels of vancomycin ≥ 20 mg/L. Vancomycin was not associated with mortality in any studied time, whereas AKI was an independent risk factor for early and late mortality. **Conclusions:** These results indicate that vancomycin is associated with significant nephrotoxicity and that its blood levels must be mandatorily assessed. The use of drugs that are nephrotoxic or influence renal function must be, when feasible, avoided or halted in vancomycin-treated patients. AKI development, but not vancomycin use, was an

independent risk factor for mortality, reinforcing the perception that vancomycin can be used when necessary, since AKI development is prevented.

Descriptors: Vancomycin; drug-related side effects and adverse reactions; acute kidney injury; risk factors, pharmacovigilance.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

A molécula de vancomicina foi identificada em 1.957, frente aos esforços do programa de desenvolvimento de novos antimicrobianos incentivado pelo laboratório “Eli Lilly”. Na década de 1.950 a Europa enfrentava grande problema de saúde pública com a resistência bacteriana aos antimicrobianos, principalmente das bactérias gram-positivas, e haviam poucas opções terapêuticas capazes de enfrentar o problema.¹

O químico orgânico Edmund Carl Kornfeld foi o responsável pela identificação do “composto 05865”, em amostras de solo da ilha de Bornéu. Esse composto era proveniente do fungo *Streptomyces orientalis* e foi denominado como vancomicina. Havia urgência de medicamentos eficazes no tratamento de infecções estafilocócicas que ultrapassassem a resistência bacteriana. Este fato fez com que a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovasse a comercialização da vancomicina em 1.958.²

Entre a descoberta do composto e a sua aprovação para comercialização transcorreu apenas um ano, e os testes de segurança de reação adversa não foram amplamente realizados. De fato, grande número de reações adversas associadas à vancomicina foram identificadas após a sua comercialização e início de uso clínico, principalmente nefrotoxicidade e ototoxicidade.²

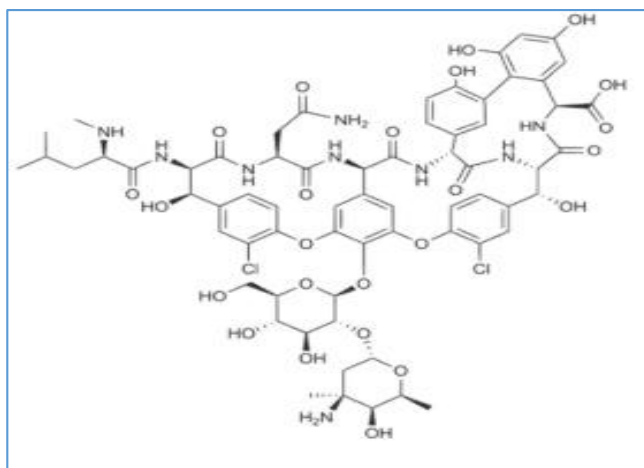
No período de 1.960 a 1.970 o uso da vancomicina foi restrito, em função da alta frequência destas reações adversas, sendo o antimicrobiano usado como opção terapêutica para o tratamento de infecções por bactérias gram-positivas em pacientes

alérgicos à penicilina. Nesse período a vancomicina reconstituída apresentava coloração marrom e apresentava 70% de impurezas, sendo denominada como “lama de Mississipi”.¹ As reações adversas eram causadas por impurezas decorrentes dos métodos de fermentação então utilizados para a obtenção da vancomicina.³

No final de 1.970 as técnicas de fermentação foram aperfeiçoadas, tornando o medicamento mais seguro. Os resultados de estudos clínicos realizados a partir desta mudança de técnica de produção são conflitantes, com vários autores relatando diminuição dos efeitos tóxicos da vancomicina e outros indicando o contrário.³ A melhora das técnicas de produção desse medicamento, associada ao expressivo aumento da incidência das infecções estafilocócicas, fez com que o uso da vancomicina fosse muito ampliado a partir do final da década de 1.970.¹

1.2 Indicações de uso e farmacologia da vancomicina

Vancomicina é um antimicrobiano glicopeptídico tricíclico (figura 1), com peso molecular de 1.485 Daltons, que é altamente solúvel em água.²



FONTE: Brunton e col 2011

Figura 1. Estrutura química da vancomicina.

O mecanismo de ação da vancomicina ocorre através da inibição da síntese da parede celular bacteriana, pela ligação ao terminal D-alanil D-alanina das unidades precursoras da parede celular, formando complexo estável com a mureína, que impede a replicação da parede celular.⁵

A vancomicina não é absorvida por via gastrointestinal, e a via preferencial para a sua administração é a endovenosa. As características farmacocinéticas relevantes são meia-vida de seis horas, ligação de 55% às proteínas plasmáticas, principalmente albumina, e eliminação de 90% da dose administrada através de filtração glomerular.⁴

Relata-se que aproximadamente 50% das infecções em unidades de terapia intensiva nos EUA e 30% na Europa são causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* e que 30 a 40% destas cepas são resistentes à oxacilina nos EUA.⁵

Infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) são graves e constituem problema de saúde pública mundial, pois elevam os custos do tratamento e causam hospitalizações prolongadas. Nos Estados Unidos, em 2011, foram diagnosticadas 80.481 infecções estafilocócicas, com fatalidade de 14%. Na Europa, durante o mesmo ano, foram diagnosticadas 150.000 infecções por MRSA.⁸ Simultaneamente ao aumento da frequência de infecções estafilocócicas, observa-se mundialmente, nos últimos vinte anos, aumento da prevalência de cepas *Staphylococcus* com resistência intermediária à vancomicina.⁹ Entre 1986 e 1993 foram encontradas 2,2% de cepas com resistência intermediária à vancomicina, e de 2003 a 2006 este número aumentou para 8,2%.⁹

Vancomicina é considerada tratamento de primeira escolha para infecções por MRSA em casos de bacteremia, endocardite, celulite e osteomielite, quando a

concentração inibitória mínima da vancomicina for < 1 mcg/ml.¹⁰ As recomendações vigentes para o tratamento de pneumonia intra-hospitalar causada por MRSA também incluem a vancomicina como antimicrobiano de primeira escolha.¹¹

Outro aspecto importante que tem recebido atenção é a dose de vancomicina a ser usada. Estudos clínicos realizados em pacientes com pneumonia encontraram 40% de falha terapêutica quando o tratamento foi iniciado com um grama de vancomicina a cada 12 horas.⁵ Assim, no intuito de obter sucesso terapêutico, passou-se a recomendar o uso de até quatro gramas de vancomicina por dia em pacientes com pneumonia, com objetivo de atingir nível sérico de 15 a 20 mg/L. Acredita-se que esta concentração sérica melhora a penetração do fármaco no tecido pulmonar.^{5,10-11} No intuito de se atingir concentrações séricas ideais rapidamente em pacientes críticos, recomenda-se atualmente doses de ataque de 25 a 30 mg/kg.¹⁰

1.3 Comparação da vancomicina com outros antimicrobianos com mesmo espectro de ação

As outras opções terapêuticas disponíveis para o tratamento das infecções por MRSA são a teicoplanina, a linezolida e a daptomicina. Estes antimicrobianos não são rotineiramente prescritos devido a haver ainda pouca experiência clínica com o seu uso, quando comparada à grande experiência acumulada com a utilização da vancomicina.²

A efetividade da teicoplanina é equivalente à da vancomicina. A teicoplanina está associada a menor incidência de nefrotoxicidade e “síndrome do homem vermelho”, e

maior incidência de febre, quando comparada à vancomicina.⁵ O custo de cada dose de teicoplanina equivale aproximadamente a duas doses de vancomicina, porém ao longo de duas semanas de utilização os custos se equivalem, pois a teicoplanina não exige monitoração sérica.⁵

Linezolida é um antimicrobiano representante da classe dos oxazolidinones com atividade contra bactérias gram-positivas. Apresenta maior penetração no epitélio pulmonar quando comparado à vancomicina, por isso as diretrizes para tratamento de infecção pulmonar atual recomendam o uso de linezolida como primeira escolha nos casos de tratamento empírico de pneumonia. A efetividade da linezolida e da vancomicina são equivalentes. A linezolida não é nefrotóxica; após cinco dias de utilização pode provocar aplasia medular e plaquetopenia grave.¹²⁻¹³

A daptomicina é um lipopeptídeo cíclico, com atividade contra as bactérias gram-positivas. Apesar de apresentar atividade *in vitro* contra pneumococos, a daptomicina é inativada pelo surfactante pulmonar, impedindo a utilização nos casos de infecção pulmonar, portanto menos efetiva do que a vancomicina. É utilizada preferencialmente para infecções de pele e mucosas. Não é nefrotóxica e apresenta custo elevado.⁵

1.4 Nefrotoxicidade da vancomicina

1.4.1 Introdução, critérios diagnósticos e frequência

A vancomicina é eliminada por via renal, principalmente por filtração glomerular, com parte excretada por secreção tubular.⁶ Como a vancomicina é totalmente eliminada pelos rins, a sua administração deve ser individualizada de acordo com a grandeza do RFG (ritmo de filtração glomerular).⁷ Assim, as doses maiores de vancomicina correntemente recomendadas, apesar de aumentarem a probabilidade de bons resultados clínicos e microbiológicos, podem também associar à maior nefrotoxicidade.¹⁴

A existência de associação causal entre o uso de vancomicina e nefrotoxicidade tem sido muito discutida na literatura, a partir das novas recomendações para pacientes críticos, que elevaram as doses diárias e a concentração sérica da vancomicina.¹⁵ Alguns estudos não encontraram associação positiva independente entre o uso de vancomicina e a nefrotoxicidade; nestes estudos o uso de medicamento vasopressor, a obesidade, a utilização de medicamentos nefrotóxicos e níveis séricos elevados de vancomicina foram identificados como fatores de risco para nefrotoxicidade deste antimicrobiano.¹⁶

Na tabela 1 estão listados os principais estudos relacionados ao uso de vancomicina e o desenvolvimento de IRA no período de 2001 a 2013. Não há padronização das definições de IRA nos diferentes estudos, e a maioria dos autores utilizou o critério de aumento de 50 % na creatinina sérica para diagnóstico de IRA.^{6-7,17-27} Os estudos, que são retrospectivos na sua maior parte, são heterogêneos, com

desenhos e populações diversas e objetivos diferentes (por exemplo, comparar uso contínuo versus intermitente).

A prevalência relatada de IRA variou de 8% a 45,4%.^{6-7,17-29} Dois estudos comparam as prevalências de nefrotoxicidade por vancomicina antes e após a publicação das novas recomendações de 2009, e não encontraram aumento significativo de IRA após adoção de doses e concentrações séricas maiores. Apenas um estudo utilizou o novo critério KDIGO para diagnóstico de IRA. Os autores estudaram Pacientes idosos em UTI e concluíram que o uso de vancomicina aumentou em 1,5 vezes a chance de desenvolver IRA.²⁹

Tabela 1 - Principais estudos relacionados ao uso de vancomicina e desenvolvimento de IRA no período de 2001 a 2013

AUTOR	ANO	C	N	DESENHO DO ESTUDO	DEFINIÇÃO DE IRA	FREQUÊNCIA DE IRA
Chavanet e col ¹⁷	2013	R	165	VAN vs LNZ	↑ 50% SCr ou 0,5 mg/dl	LNZ:8,4%; VAN:18,2%
Hall e col ¹⁸	2013	R	337	CS < 15 mg/L vs ≥ 15 mg/L	↑50% SCr	< 15 mg/L: 22%; ≥ 15 mg/L: 24%
Cano e col ¹⁹	2012	R	188	CS < 15 mg/L vs ≥ 15 mg/L	↑50% SCr	< 15 mg/L: 24,1%; ≥ 15 mg/L:75,9%
Wunderink e col ²⁰	2012	Pr	176	VAN vs LNZ	↑50% SCr	LNZ: 8,4%; VAN:18,2%
Prabaker e col ²¹	2012	R	348	CS < 15 mg/L vs ≥ 15 mg/L	↑50% SCr	<15 mg/L: 8%; ≥ 15 mg/L: 10%
Shen e col ²²	2011	R	190	VAN vs TCN	RIFLE	VAN: 45,45%; TCN: 17,2 %
Minejima e col ²³	2011	R	277	AKIN vs ↑50% SCr	AKIN ou ↑50% SCr	AKIN: 19%; ↑50% SCr: 7%
Ingram e col ²⁴	2008	R	167	IFC vs IFI	↑50% SCr	IFI: 23%; IFC: 23,6%
Hutschala e col ²⁵	2009	R	149	IFC vs IFI	AKIN ou RIFLE	IFI: 36,7%; IFC: 27,7%
Lodise e col ⁶	2009	R	166	Sem grupo de comparação	↑50% SCr	12,7%
Lodise e col ⁷	2008	R	246	LNZ vs VAN < 4 g/dia vs > 4 g/ dia	↑50% SCr	VAN ≥ 4g: 34,6%; VAN<4g: 10,6%; LNZ: 10%
Jeffres e col ²⁶	2007	R	94	Sem grupo de comparação	↑50% SCr	42,5%
Hidayat e col ²⁷	2006	R	95	Sem grupo de comparação	↑50% SCr	12%
Wysocki e col ²⁸	2001	Pr	119	IFC vs IFI	↑50% SCr	IFI: 11%; IFC: 10%

CS: concentração sérica de vancomicina; VAN: vancomicina; LNZ: linezolida; TCN: teicoplanina; IFC: infusão contínua; IFI: Infusão Intermitente; AKIN: *Acute Kidney Injury* SCr: creatinina sérica; C:coleta; R:retrospectivo; Pr: prospectivo; vs:versus; RIFLE: *Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney function, End-stage disease*

1.4.2 Mecanismos de ação da nefrotoxicidade por vancomicina

O mecanismo da nefrotoxicidade induzida por vancomicina não é bem definido. Em estudos experimentais há aumento da excreção urinária de malondialdeído (MDA) e N-acetil-B-D-glucosaminidase (NAG).³⁰ A vancomicina prejudica a função mitocondrial de células tubulares renais e, simultaneamente, aumenta o consumo de oxigênio destas células. Assim, isquemia tubular renal e ações oxidantes são atualmente considerados os principais mecanismos para a sua nefrotoxicidade.³⁰

1.4.3 Fatores de risco associados à nefrotoxicidade da vancomicina

A ocorrência de IRA nos pacientes que utilizam vancomicina é provavelmente multifatorial. Os principais fatores de risco identificados como associados ao desenvolvimento de IRA nestes pacientes são o uso da terapia igual ou superior a sete dias; o uso simultâneo de medicamentos nefrotóxicos ou que alteram a função renal; internação em UTI e dosagem de vancomicina sérica elevada.³¹⁻³³

Dentre os medicamentos nefrotóxicos e ou medicamentos que influenciam a função renal, associados ao desenvolvimento de IRA em paciente tratados com vancomicina, destacam-se aminoglicosídeos, contraste intravenoso, polimixina B, inibidores de enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA II) e diuréticos de alça.^{23,34-35}

Apesar da concentração sérica elevada de vancomicina ser fator de risco amplamente citado, os valores apontados como risco de IRA são conflitantes, variando de >15 mg/L a < 30 mg/L.^{19,23,26,37-40}

Importante mencionar que idade acima de 60 anos não foi identificada como fator independente de nefrotoxicidade.³⁷ No entanto, em pacientes acima de 75 anos ocorre aumento da área sobre a curva do medicamento, com conseqüente aumento da exposição e concentração sérica do medicamento, fatores potencialmente associados a maior desenvolvimento de IRA.⁴¹

Dose igual ou superior a quatro gramas diárias de vancomicina foi associada ao desenvolvimento de IRA apenas quando a duração da terapia foi superior a sete dias.⁴²

Recentemente se apontou hipoalbuminemia severa (albumina inferior a 2,5 g/dl) como fator de risco associado a IRA em pacientes em uso de vancomicina. A albumina é proteína carreadora da vancomicina, assim com hipoalbuminemia ocorre aumento da fração livre do fármaco, elevando a sua meia vida plasmática. Em conseqüência, o tempo da eliminação do medicamento é alterado, ocorrendo maior exposição.⁴³

Finalmente, sugere-se que obesidade é fator de risco para IRA em pacientes sob o uso de vancomicina, principalmente com doses de 15 mg/kg a cada 8 ou 12 horas, que implicariam em doses e concentrações séricas muito elevadas.⁴⁴

2 OBJETIVOS

1. Analisar a incidência de IRA definida pelos critérios KDIGO em pacientes com suspeita de infecção estafilocócica tratados com vancomicina ou outros antimicrobianos com o mesmo perfil terapêutico em um hospital terciário.
2. Analisar a associação do uso de vancomicina com o desenvolvimento de IRA nestes pacientes.
3. Analisar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de IRA nos pacientes tratados com vancomicina.
4. Identificar os fatores de risco associados à letalidade precoce e tardia nos pacientes com suspeita de infecção estafilocócica tratados com vancomicina ou outros antimicrobianos com o mesmo perfil terapêutico em um hospital terciário.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo observacional do tipo coorte retrospectiva. O mesmo foi realizado através da análise de prontuários médicos dos pacientes com suspeita de infecção estafilocócica que receberam os antimicrobianos vancomicina, teicoplanina, oxacilina, daptomicina ou linezolida por pelo menos três dias nos anos de 2010 e 2011 no Hospital Sírio Libanês, São Paulo, Brasil.

O desenvolvimento de IRA associada ao uso de vancomicina foi diagnosticado pelo critério de KDIGO, utilizando a variação de creatinina.⁴⁵ A creatinina considerada como de referência foi a mais próxima temporalmente do início do uso do antimicrobiano.

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do Hospital Sírio Libanês e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O termo de consentimento informado foi dispensado devido ao caráter puramente observacional do estudo.

3.2 Locais onde o estudo foi conduzido

Unidades de terapia intensiva e de internação (enfermaria) do Hospital Sírio Libanês.

3.3 Critérios de inclusão

1. Idade maior ou igual a 18 anos.
2. Uso dos antimicrobianos por via endovenosa (vancomicina, teicoplanina, daptomicina, linezolida ou oxacilina) por pelos menos três dias.
3. Ter creatinina dosada na internação antes do início do antimicrobiano e pelo menos uma outra dosagem de creatinina ≥ 48 horas após a administração do antimicrobiano.

3.4 Critérios de exclusão

1. Doença renal crônica estágio 4 ou 5.⁴⁵
2. Pacientes em cuidados paliativos.
3. Injúria renal aguda previa ao uso dos antimicrobianos.

3.5 Parâmetros estudados

1. Idade, gênero, peso.
2. Doenças de base relatadas no prontuário médico: diabetes mellitus; doença renal (relatório clínico de cálculos renais, glomerulonefrite, infecção do trato urinário, síndrome nefrótica); doença cardiovascular (hipertensão, doença coronária ou

acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca); doenças pulmonares (doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística); úlceras de decúbito estágio II a IV; neoplasias; doença hepática (cirrose, hepatite crônica).

3. Uso simultâneo de outros medicamentos nefrotóxicos ou que influenciam a função renal ou piperacilina-tazobactana.
4. Medicamentos nefrotóxicos: aminoglicosídeos; anfotericina B; polimixina B; foscarnet; cefalosporinas de primeira geração; sulfametaxol-trimetropina; ganciclovir; aciclovir; ciclosporina; tacrolimus; anti-inflamatório não hormonal; contraste iodado e cisplatina.
5. Medicamentos que influenciam a função renal: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; bloqueadores dos receptores da angiotensina II e diuréticos.
6. Instabilidade hemodinâmica ou choque: definidos como uso de medicamento vasopressor para manter pressão arterial sistêmica (noradrenalina, dopamina ou vasopressina).
7. Hipotensão: pressão sistólica menor que 100 mmHg.
8. Insuficiência respiratória: uso de ventilação mecânica.
9. Insuficiência hepática: bilirrubina total > 1,10 mg/dl.
10. Albumina: Presença de hipoalbuminemia (< 2 g/dl).
11. Proteína C-reativa (PCR) e lactato sérico.
12. Local da infecção, culturas, antibiograma.

13. Creatinina na admissão hospitalar, creatinina pré-uso do antimicrobiano, creatinina em 48 horas, creatinina em sete dias, creatinina para diagnóstico de IRA e creatinina de alta.
14. Tempo do diagnóstico da IRA em relação ao início do uso do antimicrobiano.
15. Tratamento com vancomicina: tempo de tratamento; dose total e duração do tratamento. Maior concentração sérica de vancomicina coletada no vale da concentração plasmática.
16. Duração da internação na unidade de terapia intensiva e duração total da internação.
17. Letalidade intra-hospitalar, seis meses e até um ano após a internação.

3.6 Análise estatística

As características dos 591 pacientes internados com suspeita de infecção por microrganismos aeróbicos gram-positivos foram comparados de acordo com a presença de injúria renal aguda (sim / não).

As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas (%) e analisadas pelo teste do Qui-quadrado. As variáveis contínuas avaliadas pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov se revelaram não paramétricas, sendo portanto apresentadas como medianas e respectivas faixas de variação entre menor e maior valor e analisadas pelo teste de Mann-Whitney.

Foram realizadas análises de regressão logística multivariada para avaliar a razão de chances (RC) com seus respectivos intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para

relação entre injúria renal aguda (variável dependente) e as variáveis independentes mais potencialmente associadas à IRA: idade (<65/≥65 anos), gênero, doença cardiovascular de base (sim/não), duração da internação hospitalar (< 18 dias; ≥ 18 dias), uso de vancomicina (sim/não), uso de outros antimicrobianos (teicoplanina, oxacilina, daptomicina e linezolida) para tratamento de infecção estafilocócica, uso de medicamentos nefrotóxicos ou que influenciam a função renal (sim/não) e uso de medicamento vasopressor (sim/não). Foi realizada análise de regressão logística secundária no subgrupo de pacientes (508) que receberam vancomicina durante internação para avaliar a razão de chances para associação entre IRA e os fatores supracitados, além do nível sérico de vancomicina. (< 20; ≥20 g/mg/L).

Foram calculadas as taxas de letalidade em trinta dias, seis meses e um ano de acordo com o desenvolvimento de injúria renal aguda na amostra total. Em relação à letalidade, foram também calculadas as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier entre mortos e sobreviventes de acordo com a presença de IRA em 30 dias, seis meses e um ano após a internação hospitalar. Todas as curvas foram comparadas pelo teste de log-rank em análises univariadas.

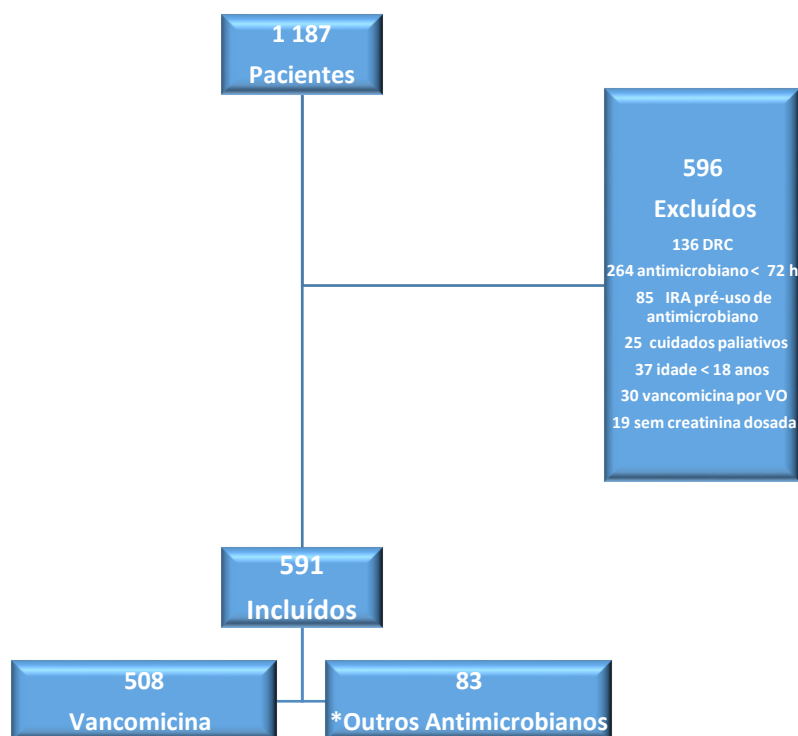
Finalmente, foram realizadas análises de riscos proporcionais (*Hazard ratio*, IC95%) de morte pelo método de regressão logística multivariada de Cox para investigar os fatores relacionados a prognóstico em até 30 dias, seis meses e um ano. Além da IRA, as mesmas variáveis independentes consideradas como potencialmente envolvidas na IRA (citadas acima) foram avaliadas nos modelos de Cox como preditoras de letalidade nos respectivos períodos (até 30 dias, seis meses e um ano). Todas as variáveis independentes foram inseridas nos modelos de regressão logística multivariada pelo método “*step forward*” uma a uma. Para todas as análises, valores de p inferiores a 0,05

foram considerados significativos. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software estatístico SPSS versão 22.0.

4 RESULTADOS

Foram analisados 1.187 pacientes com suspeita de infecção estafilocócica. Deste total foram excluídos 596 pacientes (136 com doença renal crônica estágios quatro ou cinco, 264 com duração do tratamento com antimicrobiano inferior a 72 horas, 85 com injúria renal aguda pré-uso de antimicrobiano para tratamento de infecção estafilocócica, 25 em cuidados paliativos, 37 com idade inferior a 18 anos, 30 com uso de vancomicina por via oral e 19 sem creatinina dosada durante a internação). Assim, o grupo final estudado compreendeu 591 pacientes, dos quais 508 foram expostos à vancomicina e 83 foram expostos a outros antimicrobianos para tratamento de infecção estafilocócica (teicoplanina, oxacilina, linezolida, daptomicina)

Figura 2. Fluxograma da inclusão e exclusão de pacientes.



DRC: doença renal crônica, IRA: injúria renal aguda; VO: via oral; * teicoplanina, oxacilina, daptomicina e linezolida.

4.1 Características gerais da população estudada (591 pacientes)

A idade foi 66 anos (mediana, variação de 19 a 99 anos); 57,9 % eram do gênero masculino e o peso médio foi de 67 kg (variação de 43,9 a 157 kg). A mediana de dias de tratamento com antimicrobianos para possível infecção estafilocócica foi de oito dias (variação de 3 a 92 dias).

A doença de base mais frequente foi a cardiovascular (49,1%), seguida por neoplasias (37,9%), diabetes (14,2%), doença hepática crônica (12,7%), doença pulmonar crônica (10,3%) e doença renal (5,8%).

A grande maioria dos pacientes (72,6%) utilizou outros medicamentos nefrotóxicos ou que afetam a função renal. Instabilidade hemodinâmica ou choque estiveram presentes em 23,5% dos pacientes e 7,6% apresentaram hipovolemia. Mais da metade dos pacientes (56,4%) necessitou uso de UTI.

A frequência de insuficiência respiratória aguda foi 15,6% e 24% apresentaram insuficiência hepática aguda. O valor de lactato sérico foi 18 mg/dl (mediana, variação de 2 a 153 mg/dl) e o valor de PCR foi 2,24 mg/dl (mediana, variação de 0,1 a 48 mg/dl). A contagem total de leucócitos em sangue periférico foi 11.300 mil/mm³ (mediana, variação de 50 a 116.660 mil/mm³).

O local mais frequente de infecção foi o pulmão (24,5%), seguido por pele e mucosas (9,2%), abdômen (8,3%), urina (6,8%) e sangue (5,2%). O local de infecção foi indeterminado em 46% dos pacientes. A frequência de culturas positivas foi 26,7% (141 culturas em 527 colhidas), e 70 destas culturas foram identificadas como *Staphylococcus aureus*.

O valor de creatinina na admissão hospitalar foi 0,87 mg/dl (variação de 0,25 a 2,94 mg/dl), sendo que o valor de creatinina pré-uso do antimicrobiano para possível infecção estafilocócica foi 0,82 mg/dl (mediana, variação de 0,25 a 2,94 mg/dl). Já o valor de creatinina de 48 horas após o início do antimicrobiano foi 0,83 mg/dl (mediana, variação de 0,14 a 11,17 mg/dl), o valor de creatinina sete dias após o início do antimicrobiano foi 0,8 mg/dl (mediana, variação de 0,58 a 5,13 mg/dl), e o valor de creatinina na alta foi 0,83 mg/dl (mediana, variação de 0,19 a 4,73 mg/dl).

A duração total da internação foi 18 dias (mediana, variação de 3 a 871 dias) e a duração de internação em UTI foi 11 dias (mediana, variação de 1 a 870 dias).

A letalidade intra-hospitalar foi 18,3%, a letalidade em até 30 dias após a internação foi 12%, a letalidade de seis meses foi de 24,4% e a letalidade em até um ano após a internação foi 27,9%.

Estes dados podem ser vistos nas tabelas 2, 3 e 4.

Tabela 2 - Dados gerais da população estudada

CARACATERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA (591)	
Idade (anos)	66 (19-99)
Gênero masculino	57,9% (342)
Peso (Kg)	67 (43,9-157)
DOENÇAS DE BASE	
Cardiovascular	49,1% (290)
Neoplasia em atividade	37,9% (224)
Diabetes	14,2% (84)
Hepática	12,7% (75)
Pulmonar	10,3% (61)
Renal	5,8% (34)

Dados estão apresentados em medianas (variação mínima– máxima); ou frequências relativa (%) e absoluta.

Tabela 3 - Dados da população estudada durante a internação hospitalar

CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA DURANTE A INTERNAÇÃO HOSPITALAR (591)	
INTERNAÇÃO	
Duração da internação (d)	18 (3-871)
Internação em UTI (%)	56,4 (333)
Duração da internação em UTI (d)	11 (1-870)
Tempo de tratamento com antimicrobiano para infecção estafilocócica (d)	8 (3-92)
LOCAL DA INFECÇÃO	
Pulmão	24,5% (145)
Pele ou mucosa	9,2% (54)
Abdômen	8,3% (49)
Urina	6,8% (40)
Sangue	5,2% (31)
Indefinido	46% (272)
Utilização de medicamentos nefrotóxicos ou que afetem a função renal	72,6% (429)
Choque séptico	23,5% (139)
Hipovolemia	7,6% (45)
Insuficiências orgânicas	
Hepática	24% (142)
Respiratória	15,6% (92)
CULTURAS COLHIDAS (527)	
Positivas	26,7% (158)
Positivas para <i>Staphylococcus</i>	49,6% (293)
Lactato (mg/dl)	18 (2-153)
PCR (mg/dl)	2,24 (0,1-48)
Leucócitos (mil/mm ³)	11 300 (50-116 660)
DOSAGENS DE CREATININA (mg/dl)	
Admissão	0,87 (0,25-2,94)
Pré-uso de antimicrobiano para infecção estafilocócica.	0,82 (0,25-2,94)
48 horas após o início do antimicrobiano	0,83 (0,14-11,17)
Sete dias após o início do antimicrobiano	0,80 (0,58-5,13)
Alta	0,83 (0,19-4,73)

Dados estão apresentados em medianas (variação mínima– máxima); ou frequências relativa (%) e absoluta; PCR: proteína C ativada; d: dias; UTI: unidade de terapia intensiva.

Tabela 4 - Dados de letalidade da população total estudada

LETALIDADE % (591)	
Intra-hospitalar	18,3 (108)
Trinta dias	12 (71)
Seis meses	24,4 (144)
Um ano	27,9 (165)

Dados estão apresentados em frequência relativa (%).

4.2 Comparação dos indivíduos que utilizaram vancomicina com os que utilizaram outros antimicrobianos (teicoplanina, oxacilina, linezolida, daptomicina) por suspeita de infecção estafilocócica

Estes dados estão apresentados nas tabelas 5, 6, 7, 8 e 9.

A incidência de IRA foi significativamente maior e desenvolveu-se mais precocemente nos indivíduos que utilizaram vancomicina do que nos indivíduos que utilizaram outros antimicrobianos para infecção estafilocócica.

As creatininas de internação, pré-uso de antimicrobiano, 48 h e sete dias após uso de antimicrobiano, no momento do diagnóstico da IRA e na alta hospitalar foram significativamente menores no grupo medicado com vancomicina.

Tabela 5 - Comparação da incidência de injúria renal aguda e dos valores de creatinina nos pacientes que utilizaram vancomicina com a dos pacientes que utilizaram outros antimicrobianos para infecção estafilocócica

	VANCOMICINA (508)	OUTROS ATMS (83)	P
IRA			
Incidência (%)	28,5 (145)	14,5 (12)	<0,001
Tempo para diagnóstico de IRA (d)	3,5 (1-21)	7,0 (2-7)	<0,001
CREATININA SÉRICA (mg/dl)			
Admissão	0,86 (0,25-2,94)	0,88 (0,27-4,93)	<0,001
Pré-uso antimicrobiano	0,82 (0,25-2,94)	0,86 (0,42-2,19)	<0,001
Após 48h *	0,80 (0,14-11,17)	0,86 (0,39-3,10)	<0,001
Após sete dias *	0,79 (0,19-5,13)	0,86 (0,27-4,46)	<0,001
Diagnóstico de IRA	1,37 (1,15-4,52)	1,75 (0,96-4,93)	<0,001
Alta hospitalar	0,83 (0,19-4,52)	0,85 (0,27-4,46)	<0,001

Dados estão apresentados em medianas (variação mínima– máxima); ou frequências relativa (%) e absoluta; * após a administração dos antimicrobianos; IRA: injúria renal aguda; d: dias; ATMS: antimicrobianos. Valores de p são derivados do teste Qui-quadrado ou Mann-Whitney.

O grupo de pacientes tratado com vancomicina apresentou maior frequência de infecção pulmonar como motivo de internação, e maiores prevalências de neoplasia. Durante a internação o grupo vancomicina apresentou maior frequência de cultura positiva para estafilococos e hipotensão grave. O grupo que utilizou outros antimicrobianos apresentou maior frequência de desenvolvimento de insuficiência hepática. Os pacientes que receberam vancomicina apresentaram contagens máximas de leucócitos e níveis séricos significativamente mais elevados de lactato, procalcitonina e PCR.

Tabela 6 - Comparação das características dos grupos de pacientes que utilizaram vancomicina com a dos pacientes que utilizaram outros antimicrobianos contra infecção estafilocócica

	VANCOMICINA (508)	OUTROS ATMS (83)	P
Gênero masculino (%)	58,1 (295)	56,5 (47)	0,80
Idade (anos)	65 (19 -96)	69 (19-99)	0,10
Peso (Kg)	75 (43,9-157)	70 (47,5-108)	<0,001
DOENÇA DE BASE (%)			
Diabetes	14,0 (71)	15,7 (13)	0,68
Renal	5,1 (26)	9,6 (8)	0,10
Cardiovascular	47,8 (243)	56,6 (47)	0,14
Neoplasia	43,9 (223)	1,2 (1)	<0,001
Pulmonar	10 (51)	12 (10)	0,58
Hepática	10,4 (53)	26,5 (22)	<0,001
MOTIVO DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR (%)			
Infecção pulmonar	15,4 (78)	7,2 (6)	<0,001
Infecção de pele ou mucosas	7,5 (35)	22,9 (19)	
Outras infecções	21,1 (107)	19,3 (16)	
Doença cardiovascular	7,5 (38)	3,6 (3)	
Doença pulmonar	7,9 (40)	9,6 (8)	
Distúrbio no metabolismo	7,7 (39)	3,6 (3)	
Doença SNC	8,3 (42)	10,8 (9)	
Neoplasia em atividade	7,1 (36)	3,6 (3)	
Outras doenças	9,1 (46)	1,2 (1)	
Pós-operatório imediato	8,7 (44)	18,1 (15)	

Dados estão apresentados em medianas (variação mínima– máxima); ou frequências relativa (%) e absoluta. ATMS: antimicrobiano; SNC: Sistema Nervoso Central.

Valores de p são derivados do teste de Qui-Quadrado para as variáveis categóricas e do teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas.

Tabela 7 - Comparação dos dados da internação hospitalar dos pacientes que utilizaram vancomicina com a dos pacientes que utilizaram outros antimicrobianos contra infecção estafilocócica

	VANCOMICINA (508)	OUTROS ATMS (83)	P
Duração do tratamento (d)	9 (3-69)	7 (3-92)	<0,001
Internação em UTI (%)	59,8 (304)	34,9 (29)	<0,001
CULTURA (527)			
Positiva (%)	43,0 (223)	49,4 (41)	0,35
Positiva para <i>S. aureus</i> (%)	13,6 (69)	9,6 (8)	<0,001
INSTABILIDADE HEMODINÂMICA			
Hipotensão grave (%)	25,5 (40)	14,5 (63)	0,002
Choque séptico (%)	10,8 (17)	6,2 (27)	0,06
MVP (%)	23,8 (121)	21,7 (18)	0,67
INSUFICIÊNCIAS ORGÂNICAS (%)			
Respiratória	16,1 (82)	12 (10)	0,34
Hepática	10,4 (53)	26,5 (22)	<0,001
OUTROS EXAMES LABORATORIAIS			
Leucócitos (mil/mm ³)	11 450 (50-101 780)	9 710 (270-116 660)	<0,001
Lactato (mg/dl)	18,6 (2,0-152,8)	12,9 (2,0-66,8)	<0,001
Procalcitonina (ng/dl)	0,50 (0,12-59,10)	0,50 (0,12-27,50)	<0,001
PCR (mg/dl)	14,8 (0,1-48,1)	3,0 (0,1-44,8)	<0,001

Dados estão apresentados em medianas (variação mínima– máxima); ou frequências relativa (%) e absoluta; UTI: unidade de terapia intensiva; MVP: medicamento vasopressor; PCR: proteína C-reativa; ATMS: antimicrobianos; d: dias.

Valores de p são derivados do teste de Qui-Quadrado para as variáveis categóricas e do teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas.

O grupo vancomicina usou mais medicamentos nefrotóxicos ou que modificam a função renal como um todo, e usou mais cefalosporinas de primeira geração, sulfametaxol-trimetropina e piperacilina-tazobactana.

Tabela 8 - Comparação da frequência do uso de medicamentos nefrotóxicos, medicamentos que afetam a função renal e piperacilina-tazobactana nos pacientes que utilizaram vancomicina com a dos pacientes que utilizaram outros antimicrobianos contra infecção estafilocócica

	VANCOMICINA (508)	OUTROS ATMS (83)	P
MEDICAMENTOS (%)			
Nefrotóxicos, IECA, BRAII, diuréticos	74,2 (377)	62,7 (52)	0,03
Piperacilina-tazobactana	22,2 (113)	9,6 (8)	0,01
MEDICAMENTOS NEFROTÓXICOS (%)			
Aminoglicosídeos	5,1 (26)	3,6 (3)	0,56
Polimixina B	3,9 (20)	1,2 (1)	0,21
Cefalosporinas de 1ª geração	14,6 (74)	4,8 (4)	0,015
Sulfametaxol-trimetropina	9,8 (50)	2,4 (2)	0,03
Aciclovir	6,3 (32)	2,4 (2)	0,16
AINHs	7,5 (38)	8,4 (7)	0,76
Contraste iodado	12,2 (62)	9,6 (8)	0,51
MEDICAMENTOS QUE AFETAM A FUNÇÃO RENAL (%)			
IECA	8,7 (44)	10,8 (9)	0,52
BRA II	7,5 (38)	6,0 (5)	0,64
Diuréticos	43,7 (222)	32,5 (27)	0,06

Dados estão apresentados em frequências relativa (%) e absoluta; AINHs: anti-inflamatórios não hormonal; BRA II: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; ATMS: antimicrobianos.

Valores de P são derivados do teste de Qui-Quadrado para as variáveis categóricas.

A duração total tanto da internação como do período na UTI foi mais prolongada nos pacientes que utilizaram vancomicina.

As taxas de letalidade foram semelhantes nos dois grupos de pacientes em todos os tempos estudados.

Tabela 9 - Comparação do tempo de internação e da letalidade precoce e tardia dos pacientes que utilizaram vancomicina com a dos pacientes que utilizaram outros antimicrobianos contra infecção estafilocócica

	VANCOMICINA (508)	OUTROS ATMS (83)	P
TEMPO DE INTERNAÇÃO			
UTI (dias)	4 (0-870)	0 (0-90)	<0,001
Hospitalar (dias)	19 (3-871)	11 (2-113)	<0,001
LETALIDADE (%)			
Intra-hospitalar	18,9 (96)	14,5 (12)	0,33
Trinta dias	12,2 (62)	10,8 (9)	0,72
180 dias	25,2 (128)	19,3 (16)	0,24
Um ano	28,3 (144)	25,3 (21)	0,57

Dados estão apresentados em medianas (variação mínima– máxima); ou frequências relativa (%) e absoluta; UTI: unidade de terapia intensiva; ATMS: antimicrobianos.

Valores de p são derivados do teste de Qui-Quadrado para as variáveis categóricas e do teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas.

4.3 Comparação dos indivíduos que desenvolveram IRA com aqueles que não desenvolveram IRA.

Estes dados estão apresentados nas tabelas 10, 11, 12, 13 e 14.

IRA se desenvolveu em 26,6% dos pacientes. O tempo mediano para desenvolvimento de IRA foi quatro dias (variação de 1 a 21 dias).

O uso de vancomicina foi significativamente maior entre os pacientes que desenvolveram IRA ($p=0,007$). Os pacientes do grupo IRA que receberam vancomicina utilizaram este antimicrobiano por mais tempo e apresentaram concentração sérica de vancomicina significativamente mais elevada ($P<0,001$).

Os pacientes do grupo IRA apresentaram idade significativamente mais elevada e significativamente maior prevalência de doença cardiovascular como doença de base.

Os pacientes com IRA receberam mais frequentemente medicamentos nefrotóxicos e que interferem na função renal como um todo, inibidores de enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II e diuréticos.

Os pacientes do grupo IRA apresentaram creatininas significativamente mais elevadas à admissão ($p<0,001$), ao pré-uso do antimicrobiano ($p<0,001$), nas 48 h e nos sete dias após uso do antimicrobiano ($p<0,001$) e na alta hospitalar ($p<0,001$).

Os pacientes do grupo IRA apresentaram maior frequência de uso de medicamento vasopressor, de hipotensão grave, de insuficiência respiratória aguda e de insuficiência hepática aguda durante a internação. Os pacientes que desenvolveram IRA apresentaram contagens mais elevadas de leucócitos e níveis séricos maiores de procalcitonina e PCR.

Tabela 10 - Comparação do uso de vancomicina ou outros antimicrobianos para tratamento de infecção estafilócica nos grupos IRA e não IRA

	IRA (145)	NÃO IRA (363)	P
VANCOMICINA			
Uso (%)	92,4 (134)	83,6 (303)	0,01
Dose máxima (mg)	1 000 (500-1 500)	1 000 (500-2 000)	0,80
Concentração sérica máxima (mg/L)	22,3 (1,3-50,4) (127)	14,5 (1,3-51,8) (250)	<0,001
Duração do tratamento (d)	9 (3-44)	8 (3-92)	0,32
OUTROS			
ANTIMICROBIANOS*			
Uso (%)	8,2 (12)	19,6 (71)	0,42
Duração do tratamento (d)	7 (3-14)	7 (3-92)	0,92

* teicoplanina; oxacilina; linezolida e daptomicina.

Dados estão apresentados em medianas (variação mínima– máxima); ou frequências relativa (%) e absoluta; IRA: injúria renal aguda; d: dias

Valores de p são derivados do teste de Qui-Quadrado para as variáveis categóricas e do teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas.

Tabela 11 - Comparação das características dos grupos de pacientes de acordo com o desenvolvimento de IRA durante a internação hospitalar

GERAIS	IRA (157)	NÃO IRA (434)	P
Gênero masculino (%)	60,5 (95)	56,9 (247)	0,43
Idade (anos)	68 (19-96)	64 (19-99)	0,01
Peso (Kg)	74 (44-157)	75 (45-150)	0,08
DOENÇAS DE BASE (%)			
Diabetes	15,9 (25)	13,6 (59)	0,47
Renal	8,3 (13)	4,8 (21)	0,11
Cardiovascular	58,0 (91)	45,9 (199)	0,01
Neoplasia	37,6 (59)	38,0 (165)	0,92
Pulmonar	10,2 (16)	10,4 (45)	0,56
Hepática	14,0 (22)	12,2 (53)	0,09
MOTIVO DA INTERNAÇÃO			
HOSPITALAR (%)			
Infecção pulmonar	13,4 (21)	14,5 (63)	0,36
Infecção de pele ou mucosas	7,6 (12)	10,4 (45)	
Outras infecções	25,5 (40)	19,1 (83)	
Doença cardiovascular	10,2 (16)	5,8 (25)	
Doença pulmonar	8,3 (13)	8,1 (35)	
Distúrbio no metabolismo	8,3 (13)	6,7 (29)	
Doença SNC	7,6 (12)	9,0 (39)	
Neoplasia em atividade	4,5 (7)	7,4 (32)	
Outras doenças	6,4 (10)	8,5 (37)	
Pós-operatório imediato	8,3 (13)	10,6 (46)	

Dados estão apresentados em medianas (variação mínima– máxima); ou frequências relativa (%) e absoluta; IRA: injúria renal aguda; SNC: Sistema Nervoso Central. Valores de p são derivados do teste de Qui-Quadrado para as variáveis categóricas e do teste de Mann-Whitney para as variáveis contínua.

Tabela 12 - Comparação dos dados da internação hospitalar nos grupos IRA e não IRA

	IRA (157)	NÃO IRA (434)	P
CULTURAS (%)			
Culturas positivas	46,5 (73)	44,0 (191)	0,59
Culturas positivas para <i>Staphylococcus</i>	8,3 (13)	14,7 (74)	0,003
INSTABILIDADE HEMODINÂMICA (%)			
Hipotensão	25,5 (40)	14,5 (63)	0,002
Choque séptico	10,8 (17)	6,2 (27)	0,06
MVP	36,9% (58)	18,7% (81)	<0,001
INSUFICIÊNCIAS ORGÂNICAS (%)			
Respiratória	23,6 (37)	12,7 (55)	0,01
Hepática	70,7 (111)	63,4 (275)	0,003
Internação em UTI (%)	65,6 (103)	53 (230)	<0,001
DOSAGEM DE SCr (mg/dl)			
Admissão	0,98 (0,3-2,91) (146)	0,83 (0,25-2,94) (393)	<0,001
Pré-uso antimicrobiano	0,92 (0,27-2,77) (157)	0,78 (0,25-2,94) (430)	<0,001
Após 48h *	1,15 (0,25-11,17) (149)	0,73 (0,14-2,79) (380)	<0,001
Após sete dias **	1,33 (0,41-5,13) (142)	0,71 (0,19-2,07) (322)	<0,001
Alta hospitalar	1,04 (0,32-4,73) (127)	0,75 (0,19-2,9) (302)	<0,001
OUTROS EXAMES LABORATORIAIS			
Albumina (g/dl)	2,0 (1,9-2,2) (3)	2,6 (1,5-4,2) (14)	0,80
Leucócitos (mil/mm ³)	12 580 (150-116 660) (154)	10 800 (50-10 800) (423)	<0,001
Lactato (mg/dl)	18,0 (2-153) (117)	18,2 (2-108) (230)	0,82
Procalcitonina (ng/dl)	0,8 (0,2-59,1) (59)	0,5 (0,1-29,5) (129)	0,02
PCR (mg/dl)	16,0 (0,2-45,8) (132)	12,5 (0,1-48,0) (392)	0,041

Dados estão apresentados em medianas (variação mínima– máxima); ou frequências relativa (%) e absoluta;
* 48 h após a administração de vancomicina ou outros antimicrobianos para infecção estafilocócica; **
após sete dias de vancomicina ou outros antimicrobianos para infecção estafilocócica; UTI: unidade de
terapia intensiva; SCr: creatinina sérica; MVP: medicamento vasopressor; PCR: proteína C-reativa; IRA:
injúria renal aguda.

Valores de p são derivados do teste de Qui-Quadrado para as variáveis categóricas e do teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas.

Tabela 13 - Comparação da frequência do uso de medicamentos nefrotóxicos, medicamentos que afetam a função renal e piperacilina-tazobactana nos grupos IRA e não IRA

	IRA (157)	Não IRA (434)	P
TODOS OS MEDICAMENTOS (%)			
Medicamentos nefrotóxicos, IECA, BRAII, diuréticos	82,2 (129)	69,1 (300)	0,002
Piperacilina-tazobactana	23,6 (37)	19,4 (84)	0,26
MEDICAMENTOS NEFROTÓXICOS (%)			
Aminoglicosídeos	6,4 (10)	4,4 (19)	0,32
Polimixina B	5,7 (9)	2,8 (12)	0,085
Cefalosporinas 1ª geração	13,4 (21)	13,1 (57)	0,94
Sulfametazol-trimetropina	8,9 (14)	8,8 (38)	0,95
Aciclovir	3,8 (6)	6,5 (28)	0,225
AINHs	3,8 (6)	9,0 (39)	0,04
Contraste iodado	13,4 (21)	11,3 (49)	0,49
MEDICAMENTOS QUE AFETAM A FUNÇÃO RENAL (%)			
IECA	16,6 (26)	6,2 (27)	<0,001
BRA II	10,8 (17)	6,0 (26)	0,046
Diuréticos	59,9 (94)	35,7 (155)	<0,001

Dados estão apresentados em frequências relativa (%) e absoluta.

IRA: injúria renal aguda; AINHs: anti-inflamatórios não hormonal; BRA II: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Valores de p são derivados do teste de Qui-Quadrado para as variáveis categóricas e do teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas.

Os pacientes do grupo IRA tiveram tempo total de internação e tempo de internação na UTI mais prolongados.

A presença de IRA se associou a maior letalidade em todos os tempos estudados (intra-hospitalar, trinta dias, seis meses e um ano após a internação). As curvas de sobrevida podem ser observadas nas figuras 3, 4 e 5.

Tabela 14 - Comparação do tempo de internação e da letalidade precoce e tardia nos grupos IRA e não IRA

	IRA (157)	NÃO IRA (434)	P
TEMPO DE INTERNAÇÃO			
UTI (dias)	7 (0-87)	2 (0-870)	0,001
Hospitalar (dias)	20 (3-277)	16 (3-871)	0,001
LETALIDADE (%)			
Intra-hospitalar	31,2 % (49)	13,6% (59)	<0,001
trinta dias	22,9% (36)	8,1% (35)	<0,001
180 dias	34,4% (54)	20,7% (90)	<0,001
Um ano	39,5% (62)	9,48% (103)	<0,001

Dados estão apresentados em medianas (variação mínima– máxima); ou frequências relativa (%) e absoluta; IRA: injúria renal aguda; UTI: unidade de terapia intensiva.

Valores de p são derivados do teste de Qui-Quadrado para as variáveis categóricas e do teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meire com estimativas da sobrevida trinta dias após alta hospitalar, comparando os pacientes que desenvolveram IRA com os pacientes que não desenvolveram IRA.

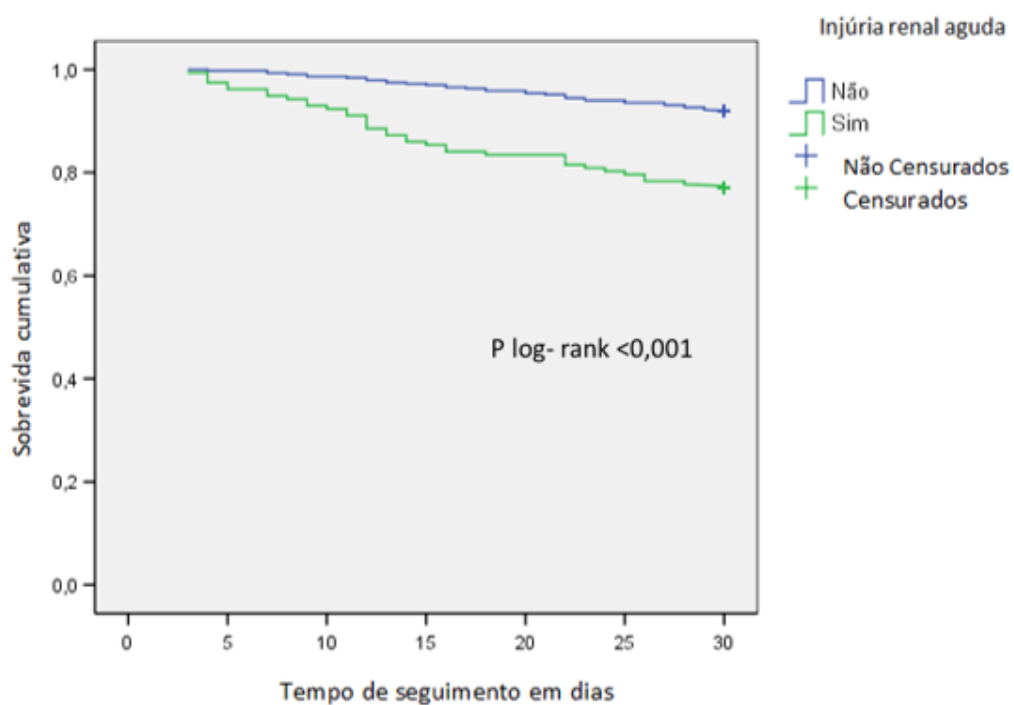


Figura 4. Curva de Kaplan-Meire com estimativas da sobrevida seis meses após alta hospitalar, comparando os pacientes que desenvolveram IRA com os pacientes que não desenvolveram IRA.

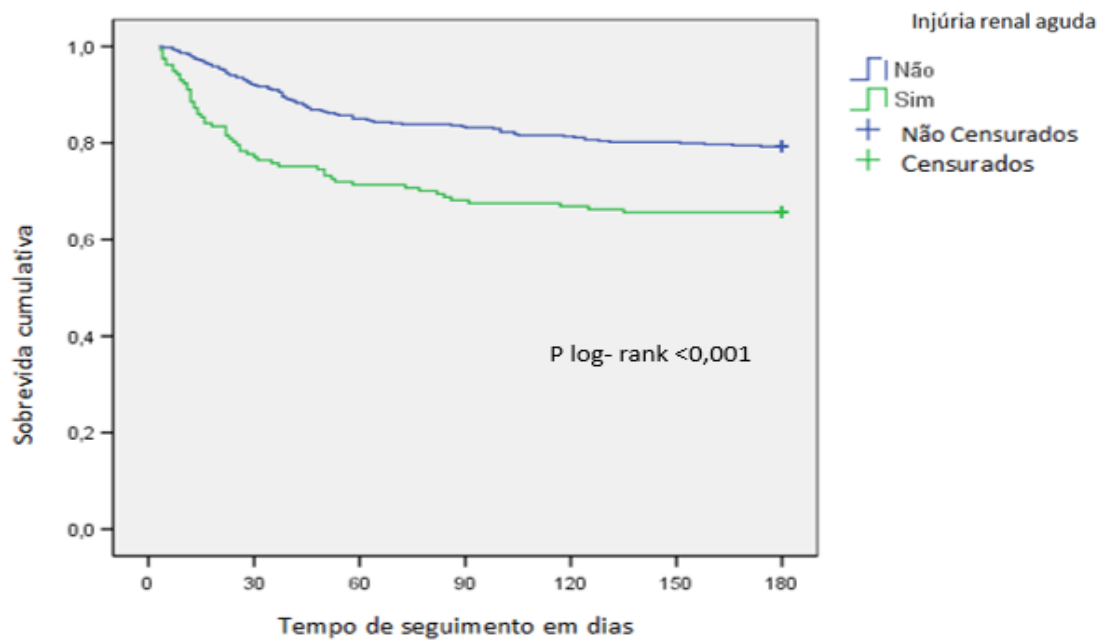
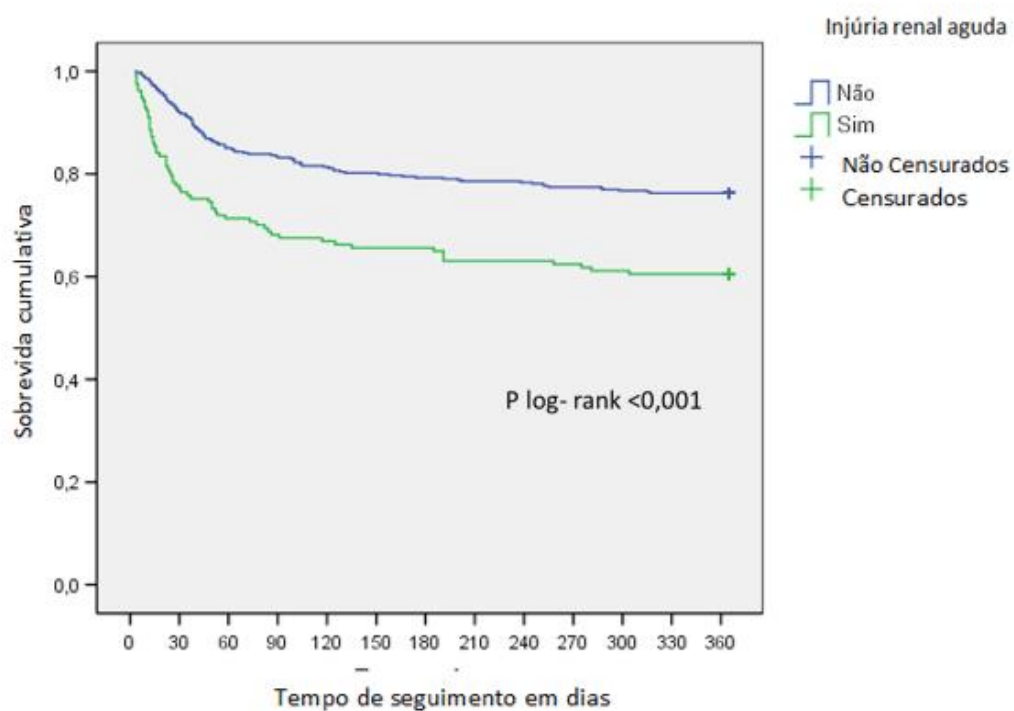


Figura 5. Curva de Kaplan-Meire com estimativas da sobrevida um ano após alta hospitalar, comparando os pacientes que desenvolveram IRA com os pacientes que não desenvolveram IRA.



4.4 Regressão logística para estudar os fatores independentes associados ao desenvolvimento de IRA no grupo de 591 pacientes recebendo antimicrobianos para tratamento de infecção estafilocócica (tabela 15)

As variáveis associadas de forma independente ao desenvolvimento de IRA foram uso de vancomicina, idade maior que 65 anos, uso de medicamentos nefrotóxicos ou que alteram a função renal e uso de medicamento vasopressor.

Tabela 15 - Análise dos fatores de riscos associados de forma independente para o desenvolvimento de IRA no grupo de 591 pacientes que receberam vancomicina ou outros antimicrobianos para o tratamento de infecção estafilocócica

	RC	95%IC	P
Uso de vancomicina	2,36	1,24-4,49	0,009
Idade > 65 anos	1,73	1,19-2,53	0,004
Gênero masculino	1,17	0,80-1,71	0,41
Doença cardiovascular	1,42	0,94-2,15	0,09
Uso de medicamento nefrotóxico ou que altera a função renal	1,85	1,16-2,95	0,01
Uso de medicamento vasopressor	2,10	1,38-3,22	0,001
Duração da internação \geq 18 dias	1,21	0,82-1,81	0,33

RC: razão de chance; IC: intervalo de confiança.

4.5 Regressão logística para estudar os fatores de riscos associados de forma independente ao desenvolvimento de IRA no grupo de pacientes que receberam vancomicina (tabela 16)

Os fatores de riscos associados de forma independente ao desenvolvimento de IRA no grupo de pacientes recebendo vancomicina foram uso de medicamentos nefrotóxicos ou que alteram a função renal, uso de medicamento vasopressor e concentração sérica de vancomicina maior ou igual 20 (mg/L).

Tabela 16 - Análise dos fatores de riscos associados de forma independente para o desenvolvimento de IRA no grupo de 508 pacientes que receberam vancomicina

	RC	95%IC	P
Idade > 65 anos	1,14	0,69-1,19	0,59
Gênero masculino	1,18	0,79-1,76	0,47
Doença cardiovascular	1,49	0,97-2,30	0,07
Uso de medicamento nefrotóxico ou que altere função renal	1,82	1,11-2,99	0,02
Uso de medicamento vasopressor	2,07	1,32-3,23	0,001
Internação \geq 18dias	1,20	0,79-1,83	0,38
Concentração sérica de vancomicina \geq 20mg/L	1,83	1,16-2,90	0,009

RC: razão de chance; IC: intervalo de confiança.

4.6 Análise de Cox para estudar os fatores independentes associados a óbito no grupo de 591 pacientes recebendo antimicrobianos para tratamento de infecção estafilocócica (tabela 17 e 18)

Em até 30 dias após a internação os fatores significativamente relacionados ao óbito foram idade maior que 65 anos, desenvolvimento de IRA, uso de medicamentos vasopressores e internação superior a 18 dias.

Em até seis meses e até um ano após a alta os fatores significativamente relacionados ao óbito foram idade maior que 65 anos, desenvolvimento de IRA e uso de medicamentos nefrotóxicos ou que alterem a função renal.

O uso de vancomicina não se associou a letalidade em nenhum dos períodos estudados.

Tabela 17 - Análise de variáveis associadas de forma independente a óbito (Cox) em até até 30 dias, até seis meses após alta, na amostra de 591 pacientes

	30 DIAS			SEIS MESES		
	HR	95%IC	P	HR	95%IC	P
Uso de Vancomicina	1,12	0,55-2,24	0,76	1,34	0,79-2,26	0,27
Gênero masculino	1,16	0,73-1,86	0,52	1,10	0,79-1,53	0,56
Idade >65 anos	3,57	2,01-6,32	<0,001	1,88	1,33-2,65	<0,001
Doença cardiovascular	1,26	0,76-2,09	0,36	1,08	0,74-1,55	0,69
Medicamentos nefrotóxicos*	1,62	0,86-3,05	0,13	1,86	1,19-2,90	0,006
IRA	2,90	1,8-4,68	<0,001	1,79	1,26-2,53	<0,001
MVP	3,17	1,94-5,19	<0,001	2,55	1,17-3,66	<0,001
Internação ≥ 18 d	3,99	2,32-6,83	<0,001	1,42	0,99-2,04	0,06

HR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; medicamentos nefrotóxicos*: medicamentos nefrotóxicos ou que alterem a função renal; MVP: medicamento vasopressor; IRA: injúria aguda; d: dias

Tabela 18 - Análise de variáveis associadas de forma independente a óbito (Cox) em até um ano após alta, na amostra de 591 pacientes

	UM ANO		
	HR	95%IC	P
Uso de vancomicina	1,26	0,79-1,99	0,32
Gênero masculino	1,09	0,80-1,49	0,56
Idade >65 anos	1,90	1,41-2,89	<0,001
Doença cardiovascular	1,16	0,82-1,62	0,39
Medicamentos nefrotóxicos*	1,71	1,14-2,56	0,009
IRA	1,85	1,34-2,56	<0,001
MVP	2,22	1,58-3,13	<0,001
Internação ≥ 18 d	1,21	0,86-1,70	0,27

HR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; medicamentos nefrotóxicos*: medicamentos nefrotóxicos ou que alterem a função renal; MVP: medicamento vasopressor; IRA: injúria aguda; d: dias

5 DISCUSSÃO

O aumento recente do uso da vancomicina e o desenvolvimento de novas recomendações para sua utilização, tais como introdução de dose de ataque em pacientes graves, manutenção de concentração sérica elevada de vancomicina e dose calculada por peso motivaram a realização de estudos com o objetivo de identificar o impacto deste novo cenário na frequência e os fatores de risco para desenvolvimento de IRA.¹⁰

No presente estudo a frequência de IRA identificada pela definição KDIGO em pacientes com suspeita de infecção estafilocócica tratados com vancomicina foi de 28,5%. Em comparação, os pacientes com suspeita de infecção estafilocócica tratados com outros antimicrobianos (linezolida, oxacilina, teicoplanina e daptomicina) foi 14,5% ($p < 0,001$ comparado com vancomicina). Até o momento, não havia estudos utilizando esse critério para identificar IRA associada ao uso de vancomicina. A análise de estudos mais recentes comparando vancomicina com outros antimicrobianos, como realizado no presente estudo, mostra heterogeneidade de desenhos e de resultados. Shen e col compararam o uso de vancomicina e teicoplanina em pacientes que apresentaram bacteremia, encontrando maior prevalência de IRA (critério de RIFLE) nos pacientes usando vancomicina (40% versus 16,67%, $p = 0,0004$).²² Wunderink e col compararam o uso de vancomicina e linezolida em estudo prospectivo, duplo-cego e multicêntrico, realizado em pacientes com suspeita de infecção pulmonar por MRSA. Os pacientes que utilizaram vancomicina apresentaram maior incidência de IRA, definida como aumento de 50% na creatinina basal (18,2% versus 8,4%, $p = 0,042$).²⁰

Outros estudos recentes analisaram a frequência de IRA associada ao uso de vancomicina isoladamente, sem comparação com outros antimicrobianos, encontrando

taxas de desenvolvimento de IRA de 8% a 45,4%.^{6-7,17-29} As definições de IRA (aumento de 50% da creatinina basal, AKIN e RIFLE) e populações estudadas também foram muito heterogêneas (comparação entre vancomicina e linezolida, vancomicina e teicoplanina, infusão contínua e infusão intermitente, doses menor e igual ou maior que 4g e concentração sérica de vancomicina superior ou inferior a 15 mg/L) e nenhum destes estudos usou a definição KDIGO.

Apesar da grande maioria dos estudos demonstrarem evidências da existência de nefrotoxicidade pela vancomicina, alguns autores têm contestado a importância deste achado, questionando a existência de associação causal entre o uso de vancomicina e IRA. Os pacientes que usam vancomicina são usualmente mais graves, apresentando mais fatores de risco e exposições potencialmente desencadeadoras de IRA. Davies e col estudaram retrospectivamente 545 pacientes cirúrgicos com 1.046 infecções por gram-positivos, sendo 517 infecções tratadas com vancomicina e 475 com linezolida. A conclusão foi que vancomicina apresentou nefrotoxicidade (7%) semelhante à linezolida (6,1%). Neste estudo os fatores de risco associados independentemente ao desenvolvimento de IRA na análise multivariada foram o escore APACHE II e o nível de creatinina sérica basal.⁴⁶

Outro estudo analisou retrospectivamente 348 pacientes tratados com vancomicina, encontrando falta de associação entre desenvolvimento de IRA e uso de vancomicina na regressão logística multivariada. Entretanto, neste estudo o número de pacientes que desenvolveram IRA foi pequeno (apenas 31 pacientes) e na análise multivariada os autores não estudaram o grupo exposto à vancomicina como um todo, analisando três subgrupos divididos pelo nível sérico de vancomicina (< 10 mg/L, entre 10 e 15 mg/L e > 15 mg/L).²¹

No presente estudo todas as abordagens realizadas encontraram maior frequência de IRA nos pacientes recebendo vancomicina. Quando comparamos por análise univariada os pacientes com suspeita de infecção estafilocócica recebendo vancomicina com aqueles recebendo os outros antimicrobianos de efetividade similar, a frequência de IRA foi significativamente maior no grupo vancomicina, como exposto acima. Estes pacientes apresentavam, de fato, características sugestivas de maior gravidade, tais como maior frequência de culturas positivas para estafilococos, mais hipotensão grave, contagens máximas de leucócitos e níveis séricos significativamente mais elevados de lactato, procalcitonina e PCR, frequência maior de uso simultâneo de outros medicamentos nefrotóxicos, maior necessidade de internação em UTI e maior tempo de internação (hospitalar e UTI). Por outro lado, as creatininas pré-uso dos antimicrobianos e as letalidades precoces e tardias foram semelhantes nos dois grupos. Quando realizamos a comparação por análise univariada dos indivíduos que desenvolveram IRA com aqueles que mantiveram função renal estável, o uso de vancomicina foi significativamente maior no grupo IRA (92,4% versus 83,6%, $p=0,007$). Os pacientes que desenvolveram IRA também apresentaram características sugestivas de maior gravidade, tais como maior frequência de uso de medicamento vasopressor, de hipotensão grave, de insuficiência respiratória aguda, de insuficiência hepática aguda durante a internação, contagens mais elevadas de leucócitos e níveis séricos maiores de procalcitonina e PCR, maior necessidade de UTI, maior tempo de internação e maiores letalidades precoces e tardias. No entanto, quando analisamos por regressão logística os 591 pacientes recebendo antimicrobianos para tratamento de infecção estafilocócica para determinar os fatores independentes associados ao desenvolvimento de IRA, controlando para os fatores risco, exposições e fatores de gravidade dos pacientes, o uso de vancomicina emergiu como o maior fator de risco independente para o desenvolvimento de IRA.

Não encontramos na literatura nenhum outro estudo semelhante ao nosso analisando por regressão logística pacientes com suspeita de infecção estafilocócica recebendo vancomicina ou outros antimicrobianos adequados. Confirmando os nossos achados, Kane-Gill e col estudaram retrospectivamente, através de regressão logística, os fatores de risco para desenvolvimento de IRA em 39.938 pacientes adultos internados em UTI e vancomicina se associou de forma independente ao desenvolvimento de IRA em todas as faixas etárias.²⁹

A identificação de fatores de riscos para o desenvolvimento de nefrotoxicidade é ferramenta essencial aos programas de farmacovigilância. Mapeando os riscos de desenvolvimento do evento é possível racionalizar recursos financeiros e priorizar a alocação de pacientes em protocolos de monitoramento farmacoterapêutico. Diferentes fatores de risco têm sido relacionados à nefrotoxicidade da vancomicina, incluindo níveis séricos elevados (especialmente $> 20\text{mg/L}$), doses (especialmente $>4 \text{ g/dia}$), uso simultâneo de outros agentes nefrotóxicos ou que alterem a função renal (IECA, BRA II, diuréticos), duração do tratamento (especialmente > 7 dias), infusão intermitente da vancomicina, internação em UTI, uso de medicamento vasopressor, escores de gravidade basais, disfunção renal prévia ao uso da vancomicina, obesidade, idade > 65 anos, hipoalbuminemia, hipertensão e associação de dois ou mais fatores de risco.^{11,30,37,39,41,46-48}

Muitos dos estudos oferecendo resultados sobre fatores de risco da nefrotoxicidade da vancomicina são observacionais, frequentemente retrospectivos e os poucos estudos randomizados controlados tem número reduzido de pacientes.⁴⁷ No presente estudo os fatores de risco independentes para o desenvolvimento de IRA nos pacientes tratados com vancomicina foram concentração sérica de vancomicina > 20

mg/L, o uso de medicamentos nefrotóxicos ou que alterem a função renal e o uso de medicamento vasopressor.

Níveis séricos elevados de vancomicina têm sido consistentemente identificados como fator independente para nefrotoxicidade de vancomicina.^{6,19,24,35,38,40-41,49-}

⁵⁰ Poucos estudos não encontraram esta associação. Elyasi et al não identificaram concentração sérica como fator de risco independente para nefrotoxicidade em estudo prospectivo. Porém, este estudo apresenta importantes limitações: estudou apenas 69 pacientes e definiu nível sérico elevado como > 10 mg/L.³⁶ Outro estudo não encontrou nível sérico de vancomicina > 20 mg/L como fator independente para IRA, mas também apresenta limitações: é retrospectivo, estudou 80 pacientes dos quais 5 desenvolveram nefrotoxicidade e apenas dois destes tinham níveis séricos de vancomicina > 20 mg/L.⁴² Observa-se falta de consenso na definição do valor para concentração elevada, que variou de 10 mg/L até 30 mg/L, entre os estudos citados, o que dificulta a comparação e interpretação dos diferentes resultados, porém os achados justificam a inserção de protocolos de monitoramento de vancomicina na prática clínica para a segurança dos pacientes.⁵¹

O uso de medicamentos nefrotóxicos ou que influenciam a função renal foi identificado em vários estudos como um fator independente de IRA em pacientes tratados com vancomicina.^{21,38,48,52} No presente estudo os dados da regressão logística confirmaram estes resultados anteriores. Além disto, a análise univariada dos presentes dados sugere que uso simultâneo de BRA II, IECA, diuréticos, AINHs, cefalosporinas de primeira geração, piperacilina/tazobactana e sulfametaxol/trimetropina pode estar relacionado ao desenvolvimento de IRA em pacientes tratados com vancomicina.

Recentemente foram identificados como fatores de risco independentes para desenvolvimento de IRA em indivíduos tratados com vancomicina o uso de inibidores da conversão da angiotensina em pacientes cirúrgicos,⁵³ diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona) em adultos, e diuréticos de alça, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e AINhs em crianças.⁵⁵

Esses achados são particularmente importantes, pois os medicamentos supramencionados podem ser potencialmente suspensos em pacientes tratados com vancomicina, enquanto a suspensão de outros antimicrobianos e medicamentos vasopressores é mais complexa e frequentemente não pode ser realizada.

O terceiro fator de risco independente para o desenvolvimento de IRA nos pacientes tratados com vancomicina no presente uso foi a utilização de medicamentos vasopressores. Poucos estudos analisaram este fator. Jeffres e col, em estudo retrospectivo de 94 pacientes com pneumonia por MRSA, encontraram associação positiva entre o desenvolvimento de IRA e uso de medicamento vasopressor em pacientes tratados com vancomicina na análise univariada e também na regressão logística.²⁶ Estudo retrospectivo de 129 pacientes hospitalizados em UTI com diagnóstico de pneumonia e cultura positiva para gram-positivo também encontrou na análise univariada associação positiva entre a necessidade do uso de vasopressor e a ocorrência de IRA em indivíduos tratados com vancomicina.⁵⁵

Existem poucos dados sobre a associação entre o uso de vancomicina e letalidade. Neste estudo à vancomicina não foi fator de risco independente para letalidade precoce e tardia, ao contrário do desenvolvimento de IRA, que aumentou aproximadamente três vezes a letalidade precoce e duas vezes a letalidade tardia. Os poucos estudos que

analisaram este fator também não encontraram associação entre o uso de vancomicina e letalidade.^{11,25}

O presente estudo apresenta limitações. É retrospectivo, unicêntrico e o grupo controle é um grupo de conveniência, não randomizado. Por outro lado, estudou amostra significativa de pacientes em banco de dados eletrônico extremamente consistente, com pequeno número de exclusões por falta de dosagem de creatininas (19 em 1.187 pacientes), estudou pacientes de UTI e unidade de internação (enfermaria), sendo que a maioria dos pacientes estudados tem níveis de vancomicina dosados, estudou letalidade tardia (até um ano) e os resultados foram analisados por regressão logística.

6 CONCLUSÕES

A frequência de IRA pelo critério de KDIGO associada ao uso de vancomicina foi elevada, 28,5%. A regressão logística identificou uso de vancomicina como fator independente para desenvolvimento de nefrotoxicidade em pacientes com suspeita de infecção por gram-positivo. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de IRA nos pacientes tratados com vancomicina foram nível sérico acima de 20 mg/L, usos simultâneo de medicamentos nefrotóxicos ou que alteram a função renal e uso de medicamentos vasopressores. Uso de vancomicina não se associou a letalidade precoce ou tardia.

Este conjunto de dados indica que a vancomicina apresenta nefrotoxicidade significativa e que os níveis séricos de vancomicina devem ser obrigatoriamente avaliados nos pacientes, particularmente naqueles com fatores de risco para desenvolver nefrotoxicidade. A suspensão do uso de diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina II deve ser fortemente considerada nestes pacientes. Finalmente, é importante ressaltar que o desenvolvimento de IRA, mas não o uso de vancomicina, foi fator independente para maior letalidade, reforçando o conceito de que este antimicrobiano pode ser utilizado quando indicado, desde que se previna o desenvolvimento de IRA.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 (Suppl 1): S5-12.
2. Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin revisited - 60 years later. Review. *Frontiers in Public Health*. 2014; 2: 217.
3. Moellering RC Jr. Vancomycin: a 50-year reassessment. *Clin Infect Dis*. 2006; 42 (Suppl. 1): S3-S4.
4. Brunton, L. et al. *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. McGraw-Hill; 2011
5. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53: 4069-79.
6. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 507-14.
7. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52: 1330-6.
8. Liu W, Liu Z, Yao Z, Fan Y, Ye X, Chen S. The prevalence and influencing factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in people in contact with livestock: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2015; 43: 469-75.

9. Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Review. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30: 398-408.
10. 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 Pharmacist, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66: 82-98.
11. Alvarez CA, Giuliano CA, Haase KK, Thompson KA, Frei CR, Forcade NA, et al. Empiric weight-based vancomycin in intensive care unit patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med Sci*. 2014; 348: 371-6.
12. Wang Y, Zou Y, Xie J, Wang T, Zheng X, He H, Dong W, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a systematic review employing meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71: 107-15.
13. Fu J, Ye X, Chen C, Chen S. The efficacy and safety of linezolid and glycopeptides in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *PloS One*. 2013; 8: e58240.
14. 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: 734-44.

15. Davis SL, Scheetz MH, Bosso JA, Goff DA, Rybak MJ. Adherence to the 2009 consensus guidelines for vancomycin dosing and monitoring practices: a cross-sectional survey of U.S. hospitals. *Pharmacotherapy*. 2013; 33: 1256-63.
16. Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. Review. *Neth J Med*. 2011; 69: 379-83.
17. Chavanet P. The ZEPHYR study: a randomized comparison of linezolid and vancomycin for MRSA pneumonia. *Med Mal Infect*. 2013; 43: 451-5.
18. Hall RG 2nd, Hazlewood KA, Brouse SD, Giuliano CA, Haase KK, Frei CR, et al. Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and nephrotoxicity rates in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013; 14:12.
19. Cano EL, Haque NZ, Welch VL, Cely CM, Peyrani P, Scerpella EG, et al. Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Study Group. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. *Clin Ther*. 2012; 34: 149-57.
20. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 621-9.
21. Prabaker KK, Tran TP, Pratummas T, Goetz MB, Graber CJ. Elevated vancomycin trough is not associated with nephrotoxicity among inpatient veterans. *J Hosp Med*. 2012; 7: 91-7.

22. Shen WC, Chiang YC, Chen HY, Chen TH, Yu FL, Tang CH, et al. Nephrotoxicity of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Nephrology (Carlton)*. 2011; 16: 697-703.
23. Minejima E, Choi J, Beringer P, Lou M, Tse E, Wong-Beringer A. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 3278-83.
24. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62: 168-71.
25. Hutschala D, Kinstner C, Skhirdladze K, Thalhammer F, Müller M, Tschernko E. Influence of vancomycin on renal function in critically ill patients after cardiac surgery: continuous versus intermittent infusion. *Anesthesiology*. 2009; 111: 356-65.
26. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther*. 2007; 29: 1107-15.
27. 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: 2138-44.

28. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 2460-7.
29. Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65: 860-9.
30. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 1243-55.
31. Contreiras C, Legal M, Lau TT, Thalakada R, Shalansky S, et al. Identification of risk factors for nephrotoxicity in patients receiving extended-duration, high-trough vancomycin therapy. *Can J Hosp Pharm.* 2014; 67: 126-32.
32. Norton K, Ingram PR, Heath CH, Manning L. Risk factors for nephrotoxicity in patients receiving outpatient continuous infusions of vancomycin in an Australian tertiary hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 805-8.
33. Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review. *J Pharm Pract.* 2014; 27: 545-53.
34. Dubrovskaya Y, Prasad N, Lee Y, Esaian D, Figueroa DA, Tam VH. Risk factors for nephrotoxicity onset associated with polymyxin B therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 1903-7.

35. Kubin CJ, Ellman TM, Phadke V, Haynes LJ, Calfee DP, Yin MT. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *J Infect.* 2012; 65: 80-7.
36. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Emadi-Koochak H, Mohammadpour A, Abdollahi A. Elevated Vancomycin Trough Concentration: Increased Efficacy and/or Toxicity? *Iran J Pharm Res.* 2014; 13: 1241-7.
37. Carreno JJ, Jaworski A, Kenney RM, Davis SL. Comparative Incidence of Nephrotoxicity by Age Group among Adult Patients Receiving Vancomycin. *Infect Dis Ther.* 2013; 2: 201-8.
38. Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 5475-9.
39. Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, Dulhunty JM, Lipman J, Whitehouse T, Roberts JA. Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis*. *Crit Care Med.* 2014; 42: 2527-36.
40. Ramírez E, Jiménez C, Borobia AM, Tong HY, Medrano N, Krauel-Bidwell L, et al. Vancomycin-induced acute kidney injury detected by a prospective pharmaco vigilance program from laboratory signals. *Ther Drug Monit.* 2013; 35: 360-6.
41. Mizokami F, Shibasaki M, Yoshizue Y, Noro T, Mizuno T, Furuta K. Pharmacodynamics of vancomycin in elderly patients aged 75 years or older with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired pneumonia. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 1015-21.

42. Rostas SE, Kubiak DW, Calderwood MS. High-dose intravenous vancomycin therapy and the risk of nephrotoxicity. *Clin Ther.* 2014; 36: 1098-101.
43. Mizuno T, Mizokami F, Fukami K, Ito K, Shibasaki M, Nagamatsu T, Furuta K. The influence of severe hypoalbuminemia on the half-life of vancomycin in elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired pneumonia. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 1323-8.
44. Reynolds DC, Waite LH, Alexander DP, DeRyke CA. Performance of a vancomycin dosage regimen developed for obese patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2012; 69: 944-50.
45. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1-138.
46. Davies SW, Guidry CA, Petroze RT, Hranjec T, Sawyer RG. Vancomycin and nephrotoxicity: just another myth? *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75: 830-5.
47. Costa e Silva VT, Marçal LJ, Burdmann EA. Risk factors for vancomycin nephrotoxicity: still a matter of debate*. *Crit Care Med.* 2014; 42: 2635-6.
48. Cappelletty D, Jablonski A, Jung R. Risk factors for acute kidney injury in adult patients receiving vancomycin. *Clin Drug Investig.* 2014; 34: 189-93.
49. Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J Med.* 2010; 123: 1143-9.
50. Horey A, Mergenhagen KA, Mattappallil A. The Relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother.* 2012; 46: 1477-83.

51. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2013; 8: e77169.
52. Meaney CJ, Hynicka LM, Tsoukleris MG. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors. *Pharmacotherapy*. 2014; 34: 653-61.
53. Reed EE, Johnston J, Severing J, Stevenson KB, Deutscher M. Nephrotoxicity Risk Factors and Intravenous Vancomycin Dosing in the Immediate Postoperative Period Following Antibiotic-Impregnated Cement Spacer Placement. *Ann Pharmacother*. 2014; 48: 962-969.
54. Matson KL, Shaffer CL, Beck GL, Simonsen KA. Assessment of initial sérum vancomycin trough concentrations and their association with initial empirical weight-based vancomycin dosing and development of nephrotoxicity in children: a multicenter retrospective study. *Pharmacotherapy*. 2015; 35: 337-43.
55. Spapen HD, Janssen van Doorn K, Diltoer M, Verbrugghe W, Jacobs R, Dobbeleir N, Honoré PM, Jorens PG. Retrospective evaluation of possible renal toxicity associated with continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011; 1: 26.